

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Julio, 2021



TESIS DOCTORAL

“Sonoelastografía cerebral neonatal como futuro biomarcador: estandarización y valores de normalidad”

Presentada por:

ENRIQUE FRANCISCO GARCÉS IÑIGO

Licenciado en Medicina y Cirugía

Especialista en Radiodiagnóstico

Dirigida por:

Luis Martí Bonmatí

Máximo Vento Torres

Arantxa Blasco Serra



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

“Sonoelastografía cerebral neonatal como futuro biomarcador: estandarización y valores de normalidad”

Presentada por:

ENRIQUE FRANCISCO GARCÉS IÑIGO

Licenciado en Medicina y Cirugía

Especialista en Radiodiagnóstico

Dirigida por:

Luis Martí Bonmatí

Máximo Vento Torres

Arantxa Blasco Serra

Programa de doctorado de medicina 3139 (R.D. 99/2011)

Valencia, 2021



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Don Luis Martí Bonmatí, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de València, Director del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España,

CERTIFICA

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Sonoelastografía cerebral neonatal como futuro biomarcador: estandarización y valores de normalidad” presentada por Don Enrique Francisco Garcés Iñigo ha sido realizada bajo mi dirección y cumple los requisitos para que su autor pueda obtener con ella el título de Doctor por la Universitat de València.

Para que conste, firmo el presente Certificado, en Valencia a 01 de febrero de 2021.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Fdo: D. Luis Martí Bonmatí



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Don Máximo Vento Torres, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe y Presidente de la Sociedad Europea de Pediatría,

CERTIFICA

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Sonoelastografía cerebral neonatal como futuro biomarcador: estandarización y valores de normalidad” presentada por Don Enrique Francisco Garcés Iñigo ha sido realizada bajo mi dirección y cumple los requisitos para que su autor pueda obtener con ella el título de Doctor por la Universitat de València.

Para que conste, firmo el presente Certificado, en Valencia a 01 de febrero de 2021.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. Vento Torres'.

Fdo: D. Máximo Vento Torres



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Doña Arantxa Blasco Serra, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Profesora Titular de la Universitat de València,

CERTIFICA

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Sonoelastografía cerebral neonatal como futuro biomarcador: estandarización y valores de normalidad” presentada por Don Enrique Francisco Garcés Iñigo ha sido realizada bajo mi dirección y cumple los requisitos para que su autor pueda obtener con ella el título de Doctor por la Universitat de València.

Para que conste, firmo el presente Certificado, en Valencia a 01 de febrero de 2021.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Arantxa', enclosed within a circular scribble.

Fdo: Doña Arantxa Blasco Serra

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por indicarme el camino.

A mi mujer por su paciencia y apoyo incondicional.

A mis hijos por su alegría y felicidad infinita.

...con especial reconocimiento a mis Directores (Luis, Max y Arantxa) por su acertada guía y consejos en el desarrollo de este trabajo y a mis compañeros (Roberto Llorens de Radiología Pediátrica y Raquel Escrig de Neonatología del Hospital Universitario y Politécnico la FE) pues sin ellos tampoco hubiese sido posible.

...y dedicada a todos los neonatos de las Unidades de Cuidados Intensivos para que no se apague nunca su luz y nos iluminen el futuro.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PRÓLOGO

1.2. LA ELASTICIDAD

1.2.1. Definición

1.2.2. Propiedad mecánica de los tejidos

1.2.3. Biomecánica tisular

1.3. LA ELASTOGRAFIA

1.3.1. Definición

1.3.2. Descripción de la técnica

1.3.3. Desarrollo histórico

1.3.3.1. Métodos basados en el desplazamiento tisular longitudinal (*Strain imaging*)

1.3.3.2. Métodos basados en la medición de la velocidad de las ondas transversales (*Shear wave velocity measurements techniques*)

1.3.4. *Virtual Touch™ Imaging Quantification*

1.3.5. Bioseguridad

1.3.5.1. Índice térmico

1.3.5.2. Índice mecánico

1.3.5.3. Regulación y control

1.3.5.4. Bioseguridad elastografía cerebral

1.3.6. Usos y aplicabilidad

1.3.6.1. Hígado

- 1.3.6.2. Mama
- 1.3.6.3. Tiroides
- 1.3.6.4. Próstata
- 1.3.6.5. Otros órganos
- 1.3.6.6. Limitaciones

2. INTERÉS CLÍNICO DE LA INVESTIGACIÓN

3. HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS

- 4.1. Objetivo general
- 4.2. Objetivos específicos

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

- 5.1.1. Primera fase (grupo a término)
- 5.1.2. Segunda fase (grupo pretérmino)

5.2. Selección de casos y flujo de neonatos

- 5.2.1. Primera fase (grupo a término)
 - 5.2.1.1. Criterios de inclusión primera fase
 - 5.2.1.2. Criterios de exclusión primera fase
- 5.2.2. Segunda fase (grupo pretérmino)
 - 5.2.2.1. Criterios de inclusión segunda fase
 - 5.2.2.2. Criterios de exclusión segunda fase

5.3. Protocolo de imagen

- 5.3.1. Equipo ecográfico
- 5.3.2. Ecografía cerebral modo B
- 5.3.3. Estudio Doppler vascular
- 5.3.4. Elastografía
- 5.3.5. Tratamiento de las imágenes.

5.4. Comité ético

5.5. Recogida y ley de protección de datos

5.6. Tratamiento estadístico

5.6.1. Descripción variables analizadas

5.6.2. Análisis estadístico

6. RESULTADOS

7. DISCUSIÓN

- 7.1 La sonoelastografía cuantitativa
- 7.2 Estado del arte en la sonoelastografía cerebral.
- 7.3 Potenciales aplicaciones clínicas.
- 7.4 Principales resultados
- 7.5 Comparación con otros grupos de investigación.
- 7.6 Estandarización de la técnica
- 7.7 Debilidades y limitaciones del estudio.
- 7.8 Líneas de futuro

8. CONCLUSIONES

9. ANEXOS

- 9.1. Anexo 1: Hoja 1 de 3 de información al paciente.
- 9.2. Anexo 2: Hoja 2 de 3 de información al paciente.
- 9.3. Anexo 3: Hoja 3 de 3 de información al paciente.
- 9.4. Anexo 4: Consentimiento informado del representante legal.
- 9.5. Anexo 5: Comité Ético. Autorización inicio de estudio.
- 9.6. Anexo 6: Comité Ético. Informe positivo sobre la viabilidad del proyecto de tesis.
- 9.7. Anexo 7: Comité Ético. Dictamen favorable (hoja 1 de 2).
- 9.8. Anexo 8: Comité Ético. Dictamen favorable (hoja 2 de 2).

10. REFERENCIAS

1 INTRODUCCIÓN

1.1 PRÓLOGO

La palpación manual es una técnica milenaria empleada por el médico durante la exploración del paciente en busca de signos que orienten al diagnóstico de su enfermedad.

Cada tejido del cuerpo humano posee una determinada elasticidad como propiedad física intrínseca que se altera cuando enferma. Esta relación entre elasticidad y enfermedad se conoce bien desde los inicios de nuestra civilización. Existen referencias a la palpación tanto en el antiguo Egipto (papiro de Edwin Smith) como en la antigua Grecia. Hipócrates ya mencionó la elasticidad de los tejidos señalando que lo “blando, sin dolor y compresible con los dedos era más crónico” mientras que lo “doloroso, duro y grande indicaba peligro de muerte precoz”.

A pesar de los avances en la medicina moderna, la palpación sigue siendo siglos después un pilar fundamental dentro de la

semiología, donde conocer la elasticidad de los tejidos aporta una información muy valiosa y, en ocasiones, el único signo de una enfermedad.

Sin embargo, la palpación manual tiene importantes limitaciones. Principalmente que se trata de un método subjetivo, no cuantificable, y confinado a aquellos órganos o tejidos que son más accesibles y superficiales. Además, aquello palpable manualmente necesita tener un cierto tamaño para su detección y, en general, presentar también diferencias significativas de elasticidad respecto a los tejidos de alrededor.

Durante muchos años se ha trabajado para conseguir un método más objetivo que fuera capaz de acceder a tejidos profundos no palpables manualmente y de distinguir pequeños cambios de elasticidad. Fruto de estos trabajos nace una nueva técnica denominada elastografía, apta hoy en día para cuantificar la elasticidad de los tejidos con un método reproducible e incruento.

La elastografía ha evolucionado junto a los avances en imagen médica. Son incuestionables aquéllos que se han producido en

técnicas como la RM, la TC o la Medicina Nuclear que ofrecen, además de la imagen anatómica clásica, una información sobre la composición y la función de un órgano o un tejido con un valor añadido cada vez mayor. La elastografía, mediante su integración en los métodos de imagen, amplía el abanico de información que la imagen ofrece al clínico, añadiendo el detalle de su elasticidad. Se han obtenido mejores resultados en la ecografía, donde se aprovecha su capacidad de guiado y localización en tiempo real, habiendo sido en los últimos años cuando se ha comercializado la elastografía tal y como la conocemos hoy integrada en equipos de ultrasonidos. Esta asociación está facilitando la rápida expansión de esta tecnología elastográfica. Si bien la opción de implementar la elastografía sigue limitada a equipos ecográficos de gama media y alta, éstos son asequibles económicamente al alcance de cualquier hospital o clínica, de forma similar a lo que fue en su día la función del Doppler que en escasos años se generalizó y que hoy está considerada como una herramienta básica e imprescindible.

Para su aplicabilidad clínica, se necesitan construir previamente “mapas de valores normales” elastográficos de los tejidos u órganos sanos que nos sirvan de referencia, que es uno de los objetivos de este trabajo. Conocer la elasticidad de un tejido nos permitirá no sólo saber si ese tejido está sano, sino también incluso su distinción respecto a otros tejidos vecinos con distintas elasticidades y que en ocasiones no podamos individualizar por el resto de las características por imagen. Asimismo, distintas patologías o grupos de enfermedades alteran la elasticidad de los tejidos de forma distinta, lo que abre también la posibilidad de discernir y establecer un apoyo al diagnóstico diferencial y al pronóstico en función de la alteración que se evidencie en la elasticidad tisular.

Los cambios en la elasticidad tisular pueden utilizarse como biomarcadores de existencia y afectación orgánica en ciertas enfermedades. Su cuantificación y monitorización aporta información relevante sobre los procesos biológicos subyacentes, permitiendo optimizar el mejor cuidado para el paciente y así

realizar un diagnóstico más precoz y un mejor tratamiento y seguimiento.

La mejora y depuración de la elastografía a lo largo de éstos últimos años, incluyendo la actualización de los primeros softwares, ha permitido ampliar y mejorar sus aplicaciones.

En la actualidad, el conocimiento de la elasticidad tisular ya se aplica rutinariamente en el estudio y seguimiento de diversas enfermedades y lesiones. Así, se estudian con elastografía los pacientes con fibrosis hepática, donde ha permitido disminuir significativamente el número necesario de biopsias hepáticas, y se ha recomendado también su uso en las guías clínicas del diagnóstico diferencial del cáncer de mama, tiroides y próstata. Sin embargo, quedan muchos campos por explorar como aquellos donde la imagen médica clásica no haya sido capaz de dar respuesta a algunos problemas de la práctica clínica y donde se plantea la utilidad de evaluar la elasticidad tisular. Existe un abanico de proyectos de investigación que cubren la gran mayoría de la anatomía humana, con una producción científica exponencial donde más de la mitad de los artículos sobre esta técnica se han

generado en los últimos 5 años. Sirvan de ejemplos el estudio de las tendinopatías, la hipertensión portal, el Crohn, la fertilidad masculina y el rechazo de injertos. En la evaluación de todas estas enfermedades la elastografía se encuentra en los inicios de su implementación y validación, con un futuro muy prometedor, pendiente todavía de su estandarización y definición de los valores de referencia de normalidad que sean universalmente aceptados.

La sonoelastografía cerebral tiene como particularidad y limitación el poderse realizar exclusivamente durante el periodo neonatal y siempre antes del cierre de las fontanelas, que serán las ventanas acústicas empleadas para su realización. Quizá por ello existe una menor producción científica y muy pocas referencias sobre su viabilidad y estandarización. En el cerebro se plantea su aplicación en diversos escenarios clínicos de gran importancia en el cuidado del neonato, como en la monitorización de la hidrocefalia, la predicción del neurodesarrollo cuando la RM (resonancia magnética) es negativa o no concluyente, y en situaciones donde se esperan cambios o retrasos en la mielinización neuronal.

1.2 LA ELASTICIDAD

1.2.1 Definición

La elasticidad se define como la propiedad general de los cuerpos sólidos en virtud de la cual recobran más o menos completamente su extensión y su forma tan pronto como cesa la acción de la fuerza que los deformaba ¹.

1.2.2 Propiedad mecánica de los tejidos

La elasticidad de un tejido depende tanto de su composición (como por ejemplo su contenido en grasa, colágeno, fibroblastos, necrosis y vascularización) como de su estructura microscópica y macroscópica en la que estén organizados estos componentes ².

Cada tejido del cuerpo humano posee una estructura y composición que lo caracteriza y permite su diferencia con el resto de los tejidos, lo que a su vez le confiere propiedades mecánicas propias como la elasticidad. Estas propiedades se ven alteradas por las distintas patologías que puede albergar, de forma que cuando un tejido se afecta con frecuencia modifica su elasticidad.

La elasticidad de un tejido también se altera de forma indirecta cuando se produce un cambio en la presión tisular que modifique secundariamente las condiciones externas al tejido, sin que necesariamente se vea modificada la naturaleza del propio tejido o su estructura. Los cambios asociados al edema intersticial son un buen ejemplo de estas modificaciones. Sea cual sea el tipo de alteración, producirán cambios en las propiedades mecánicas de nuestro tejido de estudio y, por tanto, variaciones en su elasticidad.

Ver Figura 1.

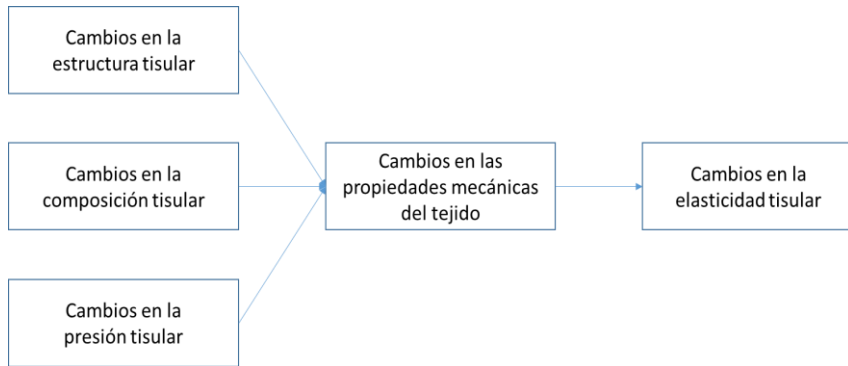


Figura 1. Cambios en la elasticidad tisular

1.2.3 Biomecánica tisular

La dureza de un tejido es la resistencia a su deformación y viene dada por su elasticidad. Para su cuantificación es necesario aplicar una fuerza externa conocida sobre nuestro tejido de estudio. Los tejidos se deforman en función de sus características mecánicas, que consisten en una mezcla compleja de componentes elásticos y viscosos. Dada la complejidad de estas variables, es necesario utilizar modelos simplificados para su estudio, como por ejemplo aquellos que asumen que los tejidos son homogéneos^{3,4}.

El componente elástico se rige por la Ley de Hooke (Figura 2), donde el alargamiento unitario que experimenta un material elástico es directamente proporcional a la fuerza aplicada sobre el mismo:

$$F = k \times \varepsilon$$

Fórmula 1

siendo F la fuerza, k la constante y ε la deformación.

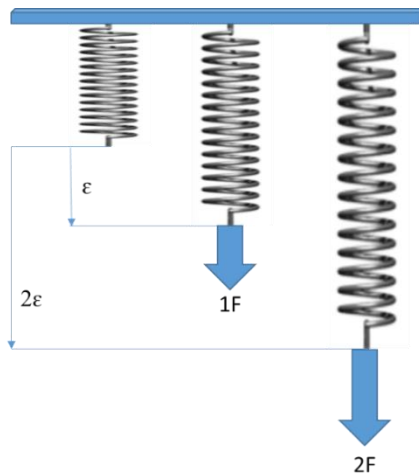


Figura 2. Representación del componente elástico de la elasticidad

El componente viscoso introduce la variable del tiempo, siendo proporcional a la velocidad de la deformación:

$$F = \mu \times d\varepsilon / dt$$

Fórmula 2

donde μ es el coeficiente de viscosidad, ε la deformación y t es el tiempo.

En el estudio del componente elástico se definen tres módulos distintos en función del método de deformación (Figura 3):

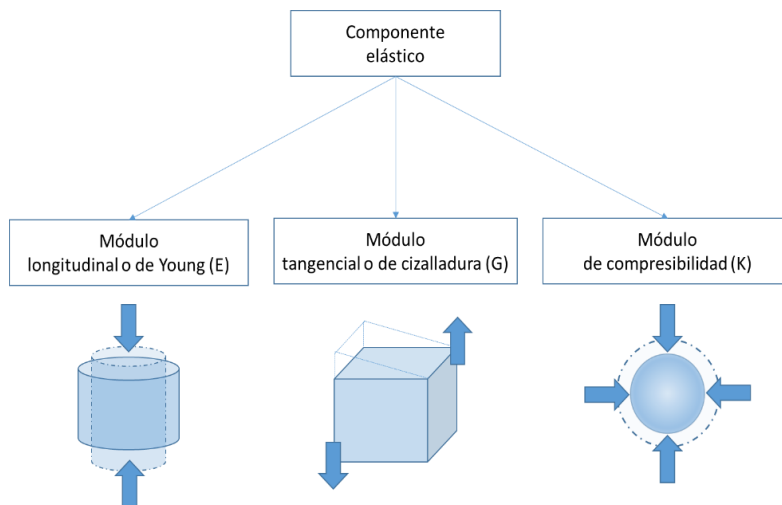
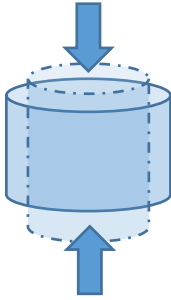


Figura 3. Módulos de elasticidad

El módulo elástico longitudinal o de Young (E) se emplea cuando existen tensiones de tracción o compresión longitudinal:



$$F = E \times \varepsilon$$

Fórmula 3

donde F es la fuerza, E el módulo de Young y ε la deformación.

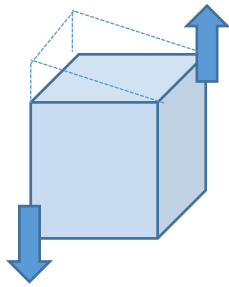
A la relación entre la deformidad longitudinal y la transversal que sufre el tejido se le conoce como coeficiente de Poisson, de manera que en un material isótropo elástico perfectamente incompresible este coeficiente es igual a 0,5.

$$\nu = \varepsilon_r / \varepsilon_l$$

Fórmula 4

donde ν es el coeficiente de Poisson, ε_r la deformidad radial o transversal y ε_l la deformidad longitudinal.

El módulo elástico tangencial (G) se emplea cuando se ejerce una fuerza de cizalladura tal como se indica en la Fórmula 5:

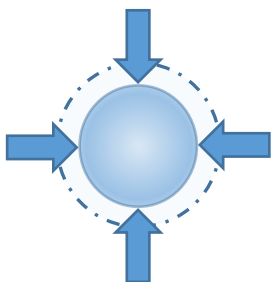


$$F = G \times \varepsilon$$

Fórmula 5

donde F es la fuerza, G el módulo elástico tangencial y ε la deformidad.

El módulo elástico de compresibilidad (K) asociado a cambios de volumen se aplica cuando ejercemos fuerzas compresoras que no implican cambios de morfología, solo de volumen:



$$F = K \times \varepsilon$$

Fórmula 6

siendo F la fuerza, K el módulo elástico de compresibilidad (K) y ϵ la deformación.

Cuanto mayor sea el módulo elástico, menor será la deformación del tejido para una misma fuerza y, por tanto, mayor dureza tendrá.

Para los materiales isótropos elásticos lineales estos tres módulos definen completamente la elasticidad. Se ha establecido una relación entre el módulo de elasticidad tangencial, el módulo de Young y el coeficiente de Poisson, de forma que:

$$E = 2 (v + 1) \times G$$

Fórmula 7

siendo E el módulo de Young, v el coeficiente de Poisson y G el módulo tangencial.

Como los tejidos del organismo poseen un alto porcentaje de agua, se asume que el coeficiente de Poisson se aproxima a 0,5 por tratarse el agua de un medio no compresible. Consecuencia de ello, y siguiendo la relación expuesta más arriba, obtenemos que

el módulo de Young es aproximadamente 3 veces el módulo tangencial o de cizalladura.

$$E = 2 (0,5 + 1) \times G = 3G$$

Fórmula 8

siendo E el módulo de Young y G el módulo tangencial.

Otro aspecto interesante, y de gran utilidad para la elastografía, es que las velocidades de propagación de las ondas de ultrasonido se relacionan con los módulos de elasticidad. Las ondas longitudinales seguirán la siguiente relación:

$$v_l = \sqrt{\frac{K}{\rho}}$$

Fórmula 9

donde v_l es la velocidad de la onda longitudinal, K es el módulo elástico de compresibilidad y ρ es la densidad del medio.

Las ondas transversales, también conocidas como ondas de cizalladura, se rigen por la siguiente ecuación:

$$v_c = \sqrt{\frac{G}{\rho}}$$

Fórmula 10

donde v_c es la velocidad de la onda transversal, G es el módulo elástico tangencial y ρ es la densidad del medio.

De las ecuaciones anteriores se deduce que cuanto mayor sean los módulos de elasticidad, mayor dureza presentará el tejido explorado y a mayor velocidad viajarán las ondas de ultrasonidos.

En el caso de las ondas longitudinales, su velocidad de propagación será parecida a la velocidad de propagación en el agua (cerca a los 1500 cm/s), existiendo pequeñas diferencias entre los distintos tejidos. Sin embargo, las ondas transversales presentan velocidades de propagación mucho más bajas (del orden de 1-10 cm/s), siendo bajo el módulo elástico tangencial o de cizalladura (entre 1-100 kPa), y existiendo en este caso diferencias significativas entre los distintos tejidos. Aprovecharemos esta situación para poder diferenciar más claramente unos tejidos de

otros y poder así realizar elastogramas con un buen contraste tisular.

1.3 LA ELASTOGRAFIA

1.3.1 Definición

Hay diversas definiciones de la elastografía. Mientras en la guía de la *European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology*⁵ se describe de manera más global como “la ciencia de crear imágenes no invasivas de las propiedades mecánicas de los tejidos”, la mayoría de los autores hacen referencia a la técnica en sí de medir la elasticidad. Así la guía de la *World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology*³ define a la elastografía como “cualquier método de imagen que ofrezca información sobre la dureza tisular o cualquier otra propiedad elástica”.

1.3.2 Descripción de la técnica

La elastografía consiste en observar los cambios y deformaciones que se producen en los tejidos tras el cese de una fuerza conocida y controlada. La técnica estima las propiedades mecánicas de los tejidos explorados bien mediante el análisis de la deformación directa observada en los tejidos o bien por las ondas transversales que se producen resultado de la compresión-relajación. Su integración junto a otros métodos de imagen permite no solo la monitorizan de los cambios producidos tras la deformación que serán utilizados para estimar la elasticidad mediante algoritmos matemáticos, sino que también facilitarán el guiado y la localización de las regiones anatómicas a estudiar. Si bien la elastografía también puede evaluarse mediante RM, la tendencia actual es a utilizar la ecografía por su alta accesibilidad, mayor sencillez, mejor ratio coste-efectividad, y por su capacidad de explorar y guiar en tiempo real.

1.3.3 Desarrollo histórico

Los primeros estudios sobre la elasticidad de los tejidos blandos usando ultrasonidos datan de hace casi 40 años ². Ejemplos de ello son las publicaciones sobre la detección y medición de movimientos de tejidos con ultrasonidos ⁶⁻⁹. Sin embargo, no ha sido hasta principios de los años 90 cuando se han desarrollado modelos basados en los principios físicos de la elastografía tal y como la conocemos hoy ^{10,11}.

Los distintos tipos de elastografía pueden clasificarse en función del método de excitación y del método de medición empleado (Tabla 1). Atendiendo al método de medición se distinguen dos grupos, los basados en el desplazamiento tisular (*Strain Imaging*) y los basados en la medición de la velocidad de las ondas transversales (*Shear Wave Velocity measurements techniques*). La fuerza de excitación empleada puede ser la compresión manual, las ondas mecánicas de ultrasonido, o bien un vibrador externo.

		MÉTODO DE EXCITACIÓN		
		Compresión manual	Ondas mecánicas de ultrasonido	Vibrador externo
MÉTODO DE MEDICIÓN	Desplazamiento tisular	STRAIN IMAGING		----
	Velocidad ondas transversales	----	SHEAR WAVE IMAGING	

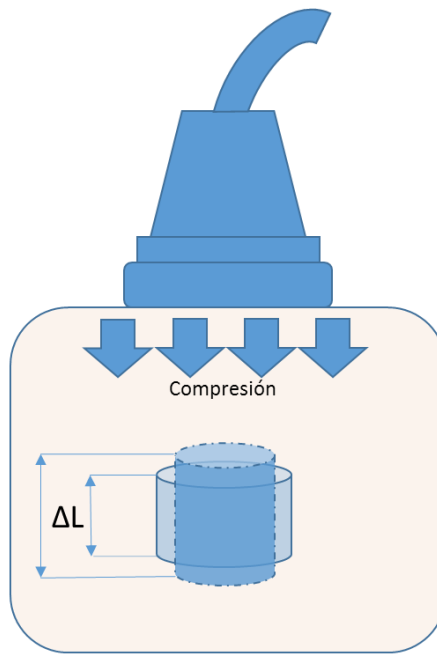
Tabla 1. Clasificación de los distintos tipos de elastografía en función del método de medición y excitación.

1.3.3.1 Métodos basados en el desplazamiento tisular

longitudinal (*Strain Imaging*):

Este grupo de técnicas cuantifican la deformación tisular. Tras aplicar una fuerza de excitación puede medirse el desplazamiento tisular resultado de la diferencia entre el momento de mayor

deformación y el punto de relajación cuando cese la fuerza que lo deformaba (Figura 4).



$$\Delta L(\text{deformidad}) = \frac{F(\text{fuerza})}{E(\text{Módulo de Young})}$$

Figura 4. Representación de método de desplazamiento tisular longitudinal (Strain Imaging).

Se basan en la idea general de que los tejidos menos elásticos (más duros) se deformarán menos que aquellos que sean más elásticos (menos duros). Independientemente de la fuerza externa aplicada son técnicas cualitativas que no ofrecen un valor absoluto de la

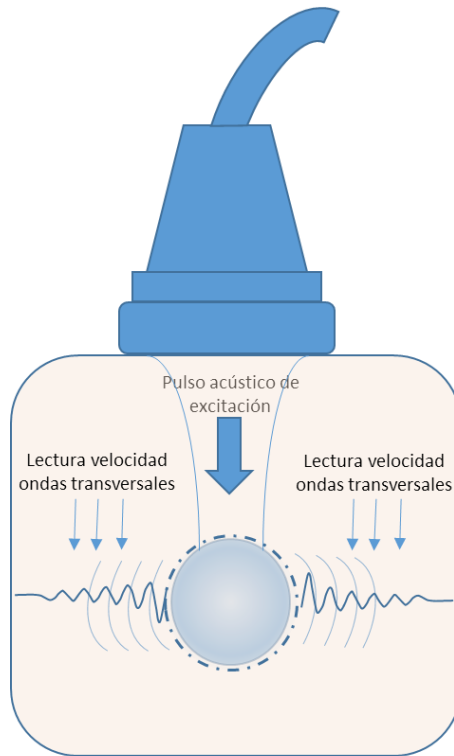
elasticidad. En su lugar muestran elastogramas, que son imágenes creadas a partir de la información obtenida sobre el mayor o menor desplazamiento de los tejidos comprimidos. Informan sobre la elasticidad de los tejidos de una forma relativa, indicando qué tejidos son más o menos elásticos en comparación a los tejidos de alrededor. Este método fue primero introducido por el Dr. Jonathan Ophir ¹⁰ a principios de los años 90. En las primeras investigaciones se empleaba la compresión manual del transductor o bien se aprovechaban los movimientos fisiológicos del interior del organismo, como el latido del corazón. La primera elastografía comercializada con este método data del año 2003 y emplea la compresión manual con el transductor. Investigaciones llevadas a cabo por Nightingale et al ¹² permitieron más adelante utilizar ondas mecánicas ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) como fuerza externa para excitar el tejido a estudio. Como fruto de estos trabajos se comercializó en 2008 el primer equipo en utilizar ondas mecánicas como método de excitación.

Aunque los métodos basados en el desplazamiento tisular tienen sus limitaciones, sobre todo el no ser métodos cuantitativos, su

utilidad ha sido ampliamente demostrada en la caracterización de lesiones mamarias, tiroideas y prostáticas ¹³⁻¹⁵ dentro del diagnóstico diferencial del cáncer con resultados muy similares a los métodos basados en la medición de la velocidad de las ondas transversales.

1.3.3.2 Métodos basados en la medición de la velocidad de las ondas transversales (*Shear Wave Velocity measurements techniques*)

Estos métodos tienen el denominador común de medir la velocidad de las ondas transversales para poder calcular los módulos de elasticidad. Las ondas transversales se producen como resultado de la compresión-relajación de un tejido tras aplicar una fuerza externa (Figura 5).



$$V (\text{ondas transversales}) = \frac{G (\text{Módulo elástico tangencial})}{\rho (\text{densidad del medio})}$$

Figura 5. Representación de método de medición de la velocidad de las ondas transversales (Shear Wave Imaging).

Estos métodos se basan en la idea de que las ondas de ultrasonido viajan más rápido a través de los tejidos menos elásticos. Asumiendo que son materiales homogéneos, podemos relacionar la velocidad de las ondas transversales con el módulo de Young mediante la siguiente relación:

$$G = \rho \times v_c^2 = E/3$$

Fórmula 11

Donde G es el módulo elástico tangencial, ρ es la densidad del medio, v_c es la velocidad de la onda transversal y E es el módulo de Young.

Estos métodos cuantitativos nos facilitan un valor numérico, bien directamente la velocidad de las ondas transversales en cm/s o bien mediante la fórmula anterior una estimación del valor del módulo elástico de Young en kPa asumiendo que el tejido es homogéneo.

Se considera que el primero en introducir este método fue Parker et al. ¹¹ utilizando como fuerza externa un vibrador, también a principios de los años 90 y casi de forma simultánea a la introducción de los métodos basados en el desplazamiento tisular.

La primera técnica comercializada que empleó el vibrador externo fue el FibroScanTM, ampliamente utilizada para la valoración de la fibrosis hepática ya desde su primera publicación de 2003 ¹⁶.

El grupo de Sugimoto et al.¹⁷ fueron los primeros en sugerir el uso de ondas mecánicas para la excitación del tejido, aunque pasarían más años hasta su comercialización.

Dentro de los métodos que utilizan las ondas mecánicas como estimulación podemos diferenciar las *Shear Wave Imaging* en 1 dimensión (1D-SWE) y las *Shear Wave Imaging* en 2 dimensiones (2D-SWE) (Figura 6). El primero envía un único pulso acústico de excitación y basa su medición en una media de las velocidades de ondas transversales dentro de un área predefinida, o región de interés (ROI, del inglés *Region Of Interest*) mientras que en el segundo se obtiene previamente un elastograma de color de mayor tamaño y configurable por el usuario gracias al envío de una cadena seriada de pulsos acústicos. Esta última técnica ofrece la ventaja de combinar la imagen visual del elastograma, o mapa de colores, con la ventaja de poder medir la elasticidad en las distintas áreas del mapa de color generado.

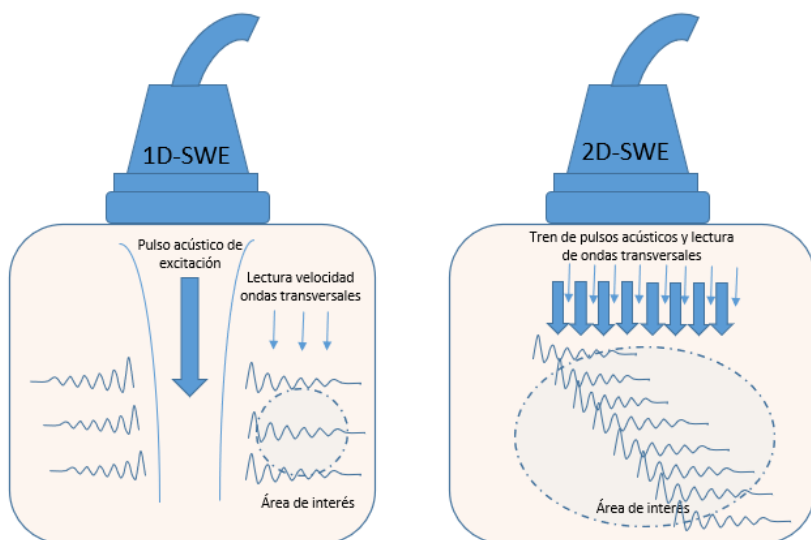


Figura 6. Modelos esquemáticos de los dos métodos de elastografía basados en la medición de las ondas transversales (1D-SWE y 2D-SWE).

La primera casa en comercializar el 2D-SWE fue SuperSonic-Imagine en Aixplorer bajo el nombre de *ShearWaveTM Elastography*, a lo que le siguieron otras casas comerciales como Siemens bajo el nombre de *Virtual TouchTM Image Quantification*, Philips (*ElastQ Imaging*), Canon y GE (2D-SWE) y Mindray (*Sound Touch Quantification*). Ver tabla 2.

		MÉTODO DE EXCITACIÓN					
		Compresión manual	Vibrador externo	Ondas de choque de ultrasonido			
MÉTODO DE MEDICIÓN	Desplazamiento tisular STRAIN IMAGING	ElaXto™ (Esaote) Real-time tissue™ elastography (Hitachi, Aloka) Elastography (GE, Philips, Toshiba, Ultrasonix, Mindray) ElastoScan™ (Samsung) eSie Touch™ Elasticity Imaging (Siemens) 2003 - 2006	---	VirtualTouch™ Imaging (VTI/ARFI) (Siemens) 2008			
	Velocidad ondas transversales SHEAR WAVE IMAGING	---	FibroScan™ (Echosens) 2003	<table border="1"> <thead> <tr> <th>1D-SWE</th> <th>2D-SWE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> ElastPQ™ (Philips) Virtual Touch™ Quantification (VTQ/ARFI) (Siemens) 2010 </td> <td> Shear Wave™ Elastography (SuperSonic-Imagine) Virtual Touch™ Image Quantification (Siemens) ElastQ Imaging (Philips) 2D-SWE (Canon, GE) Sound Touch Quantification (Mindray) 2012 - 2020 </td> </tr> </tbody> </table>	1D-SWE	2D-SWE	ElastPQ™ (Philips) Virtual Touch™ Quantification (VTQ/ARFI) (Siemens) 2010
1D-SWE	2D-SWE						
ElastPQ™ (Philips) Virtual Touch™ Quantification (VTQ/ARFI) (Siemens) 2010	Shear Wave™ Elastography (SuperSonic-Imagine) Virtual Touch™ Image Quantification (Siemens) ElastQ Imaging (Philips) 2D-SWE (Canon, GE) Sound Touch Quantification (Mindray) 2012 - 2020						

Tabla 2. Cronología de la comercialización de la elastografía clasificada según su método de medición y excitación.

Merece especial mención el FibroScan™, ampliamente introducido en la práctica diaria para la evaluación de la fibrosis hepática, que fue el primer equipo en utilizar las ondas transversales para la estimación de la elasticidad, adelantándose en más de 5 años al siguiente equipo en comercializarse. Es el único equipo que utiliza un vibrador externo y tiene el inconveniente de ser el único equipo que mide la elasticidad tisular sin un guiado de imagen. Las medidas se obtienen pues a “ciegas”, realizándose la medición de un cilindro anatómico de aprox. 4 x 1 cm, a partir de 2,5cm de profundidad respecto a la superficie cutánea donde situemos el transductor. Quizá en el caso del hígado, aplicación para la que ha sido específicamente diseñado, sea de menor importancia por tratarse de un órgano muy grande donde con casi total seguridad obtengamos la medición del parénquima hepático al situarnos en un espacio intercostal derecho con inclinación oblicua, aunque presenta una menor fiabilidad en presencia de ascitis u obesidad importante ¹⁸. Tampoco podrá emplearse para el estudio de otras áreas anatómicas más pequeñas o para aquellas en las que se necesite

confirmar su localización mediante un guiado por imagen. Todo el resto de los equipos ecográficos comercializados basados en las *shear wave* permiten un guiado por imagen en tiempo real para así decidir la localización exacta donde se quiere medir la elasticidad. De esta forma se admite también, aunque dentro de unos límites, cambios en el área anatómica explorada, en la profundidad de la exploración y la utilización de sondas de distinta frecuencia.

1.3.4 Método *Virtual Touch™ Image Quantification*

Virtual Touch™ Image Quantification es el nombre comercial de la elastografía más avanzada de la compañía Siemens comercializada desde el año 2012. Se trata de una 2D-SWE y ha sido la elastografía utilizada durante toda esta Tesis Doctoral en un equipo Siemens ACUSON S2000™.

Como el resto de las 2D-SWE, su método de cálculo se basa en la detección y lectura de la velocidad de las ondas transversales. Se

incorpora dentro de un equipo ecográfico convencional aprovechando la ventaja del guiado por imagen en tiempo real. Mientras la versión anterior (Virtual Touch™ Quantification) pertenece al grupo de las 1D-SWE y sólo ofrecía una medición correspondiente a la media de las velocidades en un área limitada y no modificable (Figura 7), en la Virtual Touch™ Image Quantification el usuario puede definir un área de interés de mayor tamaño, generándose en ésta un elastograma cuantitativo de color donde es posible seleccionar y conocer la elasticidad tisular en múltiples puntos del rectángulo seleccionado (Figura 8). Además del elastograma con los valores de elasticidad se ofrece un elastograma de calidad que ayuda a interpretar en qué áreas se ha detectado correctamente y con la suficiente seguridad las ondas transversales y en cuáles no, mejorando su interpretación y fiabilidad. Para obtener toda esta información y construir los elastogramas, el equipo envía hasta un máximo de 256 pulsos a través del transductor de ultrasonido a lo largo del área anatómica a explorar para a continuación medir la velocidad de las ondas transversales que resulten de cada una de las excitaciones, similar

al método “*Comb-push Ultrasound Shear Elastography*” (CUSE)¹⁹ utilizada por otras casas comerciales en sus respectivos 2D-SWE. Todo el proceso es muy breve, teniendo disponible la información en apenas unos segundos, y pudiéndose repetir la adquisición en caso de artefacto por movimiento o para obtener información en distinta localización anatómica.

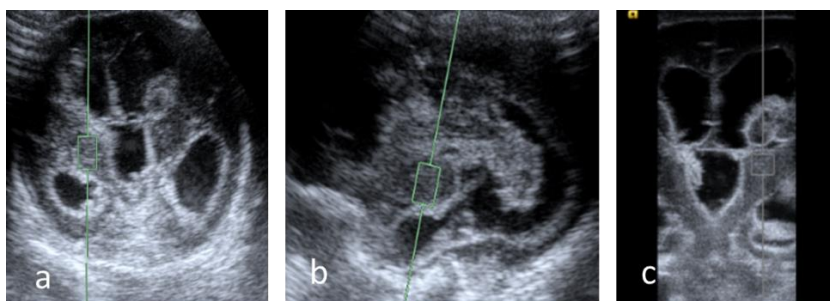


Figura 7. Técnica 1D-SWE (*Virtual Touch™ Quantification*). Elastografía cerebral de tálamos. En a) y b) mediciones con sonda convexa 5Mhz y ROI de 10 x 5mm. En c) realizada con sonda lineal 9Mhz y ROI de 5 x 5mm.

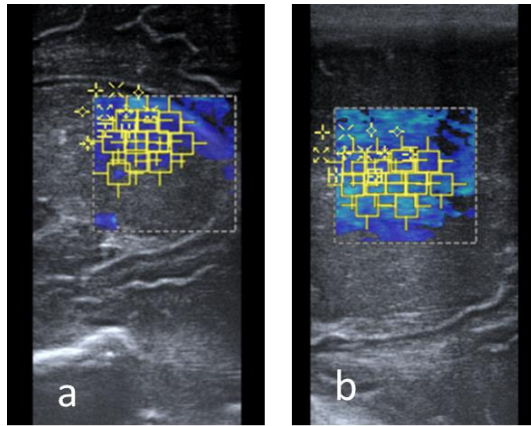


Figura 8. Técnica 2D-SWE (Virtual Touch™ Image Quantification). Elastografía cerebral de tálamo (a) y sustancia blanca perifrontal (b) con sonda lineal 9Mhz y diferentes ROI de 3 x 3 mm.

1.3.5 Bioseguridad

Los ultrasonidos que se utilizan en la elastografía, al igual que los del modo B y Doppler, transmiten energía al interior del organismo. Los efectos de los ultrasonidos han estado continuamente en discusión ²⁰⁻²⁴, existiendo en la comunidad científica cierta preocupación sobre los posibles efectos perjudiciales incluso desde sus inicios, probablemente entonces por su desconocimiento y ausencia de regulación y actualmente

por la aparición de nuevas tecnologías y aplicaciones que emplean índices de energía en los límites altos de la regulación.

Los tejidos podrían llegar a presentar un daño tisular permanente si los sometiéramos a niveles altos de exposición y de energía durante un determinado tiempo lo suficientemente amplio. Para estudiar la bioseguridad dividimos los efectos producidos por los ultrasonidos en un efecto térmico y un efecto no-térmico, también llamado mecánico, que corresponden respectivamente a los índices térmico y mecánico (Figura 9).

1.3.5.1 Índice térmico

Es el mejor conocido, de fácil cálculo matemático, y que responde al fenómeno de atenuación por el cual la amplitud de la onda de ultrasonido que se propaga a través de un tejido disminuye con la distancia. Esta atenuación se debe a fenómenos de absorción y dispersión. La absorción representa la parte de energía que se

convierte en calor y la dispersión obedece a los cambios de dirección. Como el tejido es capaz de absorber el calor, este se traducirá en un aumento local de la temperatura ²⁵. Cada tejido tiene una capacidad diferente de dispersar el calor, como por ejemplo el influido por el efecto radiador de los vasos sanguíneos. El aumento de la temperatura condiciona un aumento de las reacciones enzimáticas y, a temperaturas altas mantenidas en el tiempo, la destrucción celular. Se acepta que por debajo de 43°C es muy poco probable que se produzca un daño celular por aumento de temperatura. Sin embargo, por cada grado adicional a partir de estos 43°C se considera disminuye a la mitad el tiempo necesario para producir un daño celular, siendo este tiempo variable según el órgano o tejido ²⁶. Por otro lado, también se ha demostrado un efecto teratógeno de la temperatura en fetos de animales, estableciéndose unas elevaciones de tan solo 2°C como límite en los momentos gestaciones de mayor sensibilidad como los asociados a la neurogénesis y al cierre del tubo neural ²⁷. Miller et al afirman que el aumentar a un feto 4 grados su temperatura

basal puede considerarse como exento de riesgo biológico, pero con un límite temporal de hasta 5 minutos ²⁸.

El efecto térmico producido por los ultrasonidos ha sido muy bien estudiado por O'Brien, quien establece una relación entre el tiempo de exposición al ultrasonido y el aumento de temperatura. Así, por ejemplo, establece que para un aumento de la temperatura de 6°C (alcanzar 43°C desde los teóricos 37°C basales), el tiempo de seguridad de exposición máximo a los ultrasonidos es de 60 segundos ²⁹. En la práctica este margen es muy grande pues la ecografía es una exploración en tiempo real donde de forma excepcional se necesita fijar el ultrasonido durante más de varios segundos en una misma localización. Además, los mínimos cambios en el plano de exploración, que son prácticamente inevitables, suponen incidir sobre distintas áreas anatómicas permitiendo la dispersión del calor en las áreas previamente exploradas ²¹.

1.3.5.2 Índice mecánico

Describe los mecanismos físicos no térmicos. De cálculo y estimación más difíciles que con el índice térmico, el índice mecánico responde principalmente al fenómeno de la cavitación. Por ese fenómeno, cuando los ultrasonidos inciden sobre burbujas aéreas, éstas se deforman a su paso hasta el punto de poderlas colapsar y romper debido a los cambios de presión. Que ocurra este fenómeno depende del tamaño de la burbuja y de las características de las ondas, sobre todo su frecuencia^{30,31}. Cuando se rompen las burbujas, se producen unas fuerzas de deformación y daño mecánico por el colapso de las paredes de las células o estructuras adyacentes y un daño químico al producirse un aumento rápido de la temperatura, de corta duración, pero muy intenso, que conlleva un aumento de las reacciones enzimáticas y de los radicales libres^{24,26,31-34}.

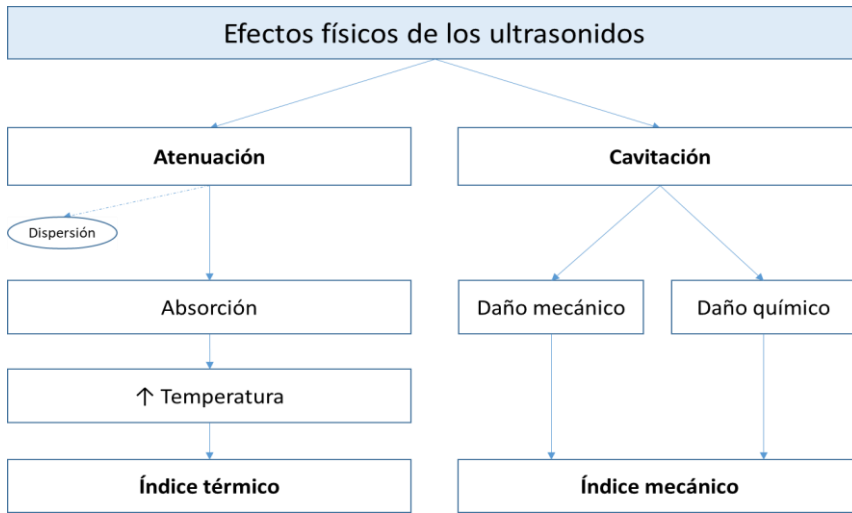


Figura 9. Principales efectos físicos de los ultrasonidos.

1.3.5.3 Regulación y control

La FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) en Estados Unidos de América es la primera institución que ya desde 1976 regula los equipos de ultrasonido, estableciendo unos valores máximos de energía que debían cumplir los equipos de la época. Se trató de una regulación bastante restrictiva, sin una base científica consolidada, en línea con los niveles máximos de

energía utilizados en aquel momento ²¹. En 1992, tras la solicitud de revisión de los límites por parte de la mayoría de las casas comerciales y dado que las nuevas aplicaciones en desarrollo precisaban mayores energías y se habían generado nuevos conocimientos de los ultrasonidos, se decidió un índice mecánico máximo de 1.9 y un índice térmico máximo equivalente de 720mW/m^2 , válido para todas las áreas anatómicas excepto para la región ocular ^{32,35}. Estos son los límites establecidos hasta la actualidad. La regulación anterior diferencia distintas aplicaciones, tales como vascular periférico con 720mW/m^2 , cardíaco 430mW/m^2 , fetal con 94mW/m^2 y ocular con tan sólo 17mW/m^2 ³². Cabe destacar el caso de los estudios fetales donde se ha considerado un aumento de hasta 8 veces los límites previos.

Esta revisión al alza de los límites de energía ha permitido el desarrollado de nuevas aplicaciones que dotan de una mayor funcionalidad a los equipos de ultrasonido, como son el Doppler color, el análisis espectral, las técnicas 3D o la propia elastografía, cada vez más utilizados en medicina y que emplean índices de energía superiores a los habitualmente utilizados en los primeros

equipos ³⁵. Tal vez por ello algunos autores han alertado sobre el riesgo que puede suponer el uso de estos nuevos recursos ecográficos y son múltiples los trabajos de investigación en bioseguridad, incluidos encargos de la propia FDA y de diversas sociedades científicas ^{21-24,26,29-33,35-42}.

El efecto térmico más fácil de controlar por el explorador para aumentar el margen de seguridad es fragmentar en el tiempo la exploración o cambiar de zona anatómica, facilitando así la disipación del calor. De esta manera pueden disminuirse los posibles efectos en aquellas adquisiciones donde se anticipe la existencia de índices térmicos elevados.

Sin embargo, el fenómeno de cavitación es menos predecible y de más difícil control por el explorador, si bien presenta la ventaja de que se producirá solamente en aquellos tejidos que contengan gas en su interior. Este efecto es de relevancia en el cuerpo humano principalmente en estudios de pulmón e intestino. Se han descrito hemorragias pulmonares en animales de laboratorio ^{43,44} (sobre todo en ratones, menos relevantes en cerdos y monos) y también intestinales, aunque de menor significado, y que algunos autores

atribuyen a un efecto térmico ⁴⁵. En seres humanos no hay estudios ni constancia de hemorragias pulmonares ni intestinales. En el resto de tejidos y órganos donde no se espera la presencia de gas no se ha demostrado evidencia científica de efectos adversos con los niveles de energía que utilizan los ecógrafos actuales ³⁴.

La mayoría de los autores recomiendan acogerse al principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) en aquellas situaciones donde se utilicen índices elevados de energía, con especial precaución en:

- las exploraciones fetales sobre todo primer trimestre y paciente febriles,
- en tejidos con alto contenido gaseoso, principalmente pulmón,
- en áreas anatómicas cercanas al hueso, por mayor efecto térmico,
- y en la utilización de medios de contraste ecográficos basados en microburbujas, por la posibilidad de potenciar el fenómeno de cavitación.

1.3.5.4 Bioseguridad elastografía cerebral

Las ondas mecánicas (ARFI) que se emplean en esta Tesis Doctoral presentan un índice mecánico inferior a 1.9, cumpliendo con los límites establecidos por la FDA y situándose en la mayoría de las ocasiones por debajo de 1.7. Dado que en el cerebro no se espera la presencia de gas en su interior, es impensable la existencia de un efecto de cavitación significativo. Respecto al índice térmico se estima que cada pulso de ondas mecánicas aumenta la temperatura local de entre 0,02 y 0,2 °C⁴, lo que ofrece suficiente margen para la utilización de la elastografía, siempre que se sigan unas mínimas reglas de seguridad como son el establecer pausas obligatorias entre una adquisición y otra para permitir una mayor disipación de la energía térmica (el equipo no permite solapar pulsos acústicos). Adicionalmente, el explorador con cada pequeño movimiento cambia la zona de exploración en cada adquisición, protegiendo al tejido de un eventual daño térmico.

Hay que destacar que mientras el tiempo de duración de los pulsos de excitación en elastografía se encuentran entre 100 y 800 microsegundos (μs), en modo B son del orden de 1-2 μs y en modo Doppler todavía inferiores del orden de 0.2-1 μs ¹⁹.

Los potenciales efectos que producen los ultrasonidos empleados en la elastografía cerebral, y más en concreto de las técnicas 2D-SWE, han sido directamente investigadas por el grupo de investigación de Li et al. ⁴⁶ and Zhang et al. ⁴⁷ en animales de laboratorio. En su estudio sometió a cerebros de ratones recién nacidos a tiempos prolongados de exposición (10, 20 y 30 minutos respectivamente), mucho más allá de los tiempos empleados en nuestro estudio (que se sitúan por debajo de 1 ms/pulso). Posteriormente dividió a los ratones en dos subgrupos y los sacrificó a las 24 horas de la exposición y a los 3 meses. Tras analizar sus cerebros observó que si bien no había cambios histológicos en ninguno de los subgrupos sí que pudo demostrar cambios a nivel molecular en la expresión de las proteínas en el todo el subgrupo de ratones sacrificados a las 24 horas incluso en los que sólo habían estado expuestos 10 minutos. Estos cambios

ya no se encontraron en los sacrificados a los tres meses, por lo que sus autores concluyen que los cambios observados son temporales y reversibles.

Es por todo lo anterior que la mayoría de autores recomienda un uso mesurado de la técnica siguiendo los criterios ALARA pero también hay autores que dados los razonables márgenes de seguridad que presenta la técnica abogan incluso por utilizar energías superiores a las permitidas actualmente en estudios postnatales y sin medios de contraste ^{4,24}, pues defienden que la técnica se beneficiaría de poder acceder a una mayor profundidad y de una mejor calidad de la imagen.

1.3.6 Uso y aplicabilidad

El uso de la elastografía se ha multiplicado en los últimos años. Un dato que evidencia el interés cada vez mayor por esta técnica son los artículos publicados recientemente. En una búsqueda con

texto libre en Medline del día 01/07/2020 (Tabla 3) se obtenían los siguientes resultados: utilizando el término de “*ultrasound elastography*” había más de 12000 entradas, la mayoría de ellas (más de 10000) en los últimos 10 años. Si acotamos los términos de la búsqueda a “*acoustic radiation force impulse AND (children OR pediatrics)*” se encuentran 60 de un total de 107 artículos publicados en los últimos 5 años y en el caso de buscar “*neonatal brain elastography AND humans*” todos han sido publicados en los últimos 10 años, 8 de ellos en los últimos 5 años. Concluimos con ello que existe un gran interés por el tema de la elastografía, que se ha intensificado en los últimos 10 años siendo más reciente y que la investigación sobre elastografía cerebral neonatal está limitado prácticamente a los últimos 5 años.

Por otro lado cada vez son más sus aplicaciones, que se reflejan en las guías y recomendaciones sobre el uso de la elastografía de la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* y la *World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology*, que incluyen la valoración de la fibrosis hepática, la

caracterización de las lesiones mamarias ^{15,48,49}, y más recientemente de otros órganos como el tiroides o la próstata ^{13,14}.
















Búsqueda Medline 01/07/2020			
Texto libre	Número de citas		
	Sin límite temporal	Últimos 10 años	Últimos 5 años
Elastography	12573	10432	6236
			
Ultrasound elastography	10879	9090	5216
			
Acoustic radiation force impulse	938	859	473
			
Acoustic radiation force impulse AND (childrens OR pediatrics)	107	106	60
			
Neonatal brain elastography AND humans	10	10	8
			

Tabla 3. Ejemplos de búsquedas en Medline sobre elastografía.

1.3.6.1 Hígado

Sin duda la aplicación más relevante y conocida de la elastografía es la valoración de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad difusa hepática crónica, pues de ésta dependen muchas decisiones clínicas. La dureza hepática se correlaciona muy bien con los grados METAVIR de fibrosis. La biopsia hepática sigue siendo la prueba patrón oro estándar que gradúa la fibrosis hepática y además valora la actividad necro-inflamatoria⁵⁰. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estudia sólo una fracción muy pequeña del parénquima hepático, que existe cierta variación interobservador en la evaluación microscópica⁵¹ y que además puede cursar con complicaciones potencialmente severas⁵². La elastografía como método diagnóstico incruento disminuye el número necesario de biopsias. Si bien no es capaz de distinguir entre estadios contiguos de fibrosis, sobre todo en los grados leves, sí que ha demostrado su capacidad para diferenciar la ausencia o leve fibrosis de aquellos casos con fibrosis significativa más avanzada o severa, que realmente constituye la información

necesaria y suficiente para la toma de decisiones clínicas ^{53,54}. La primera técnica empleada, y todavía hoy la más extendida, es el FibroScanTM ¹⁶. Su utilidad se ha validado en estudios con amplias cohortes y en metaanálisis ^{55,56}. Resultados similares se han obtenido con métodos ARFI ⁵⁷⁻⁵⁹. Incluso hay estudios que indican una mayor fiabilidad de las adquisiciones obtenidas con *Virtual TouchTM Quantification* que con FibroScanTM, sobre todo en pacientes obesos ^{18,60}. Tanto la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* como la *World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology*, incluyen en sus guías la limitación del FibroScanTM en pacientes obesos y la no utilización en casos de ascitis ^{48,49}.

Estas limitaciones se deben en parte a la ausencia de un guiado por imagen, condición que se suple con los métodos de adquisición ARFI. El guiado permite además obtener la elasticidad de distintos puntos anatómicos, minimizando el sesgo de un parénquima heterogéneo ⁶¹.

Ya desde 2011 la *European Association for the Study of the Liver* incluye la elastografía en sus guías clínicas de manejo de la

hepatitis C ⁶². Similares resultados se han obtenido en pacientes con hepatitis por virus B ⁶³, y también se han publicado resultados prometedores en pacientes con esteatosis hepática y con esteatohepatitis no alcohólica ⁶⁴⁻⁶⁶.

Además del diagnóstico y gradación de la fibrosis hepática, la elastografía en el hígado se ha estudiado como indicador pronóstico de complicaciones tales como la hipertensión portal ⁶⁷ (recientemente se ha demostrado una mejor relación con la elasticidad esplénica ⁶⁸⁻⁷¹), o la supervivencia a los 5 años con mejores resultados que los marcadores serológicos ⁷². Se ha sugerido también su uso para estimar el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma e identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollarlo ⁷³ para que puedan integrarse en un programa intensivo de seguimiento y en la monitorización de la respuesta a los antivirales ⁷⁴.

Por último, mencionar estudios que sugieren la capacidad de la elastografía para distinguir los tumores hepáticos benignos de los malignos ⁷⁵, aunque estos estudios hoy por hoy están limitados al campo de la investigación.

1.3.6.2 Mama

La elastografía ha demostrado su utilidad en la caracterización de las lesiones mamarias, donde ayuda a la distinción entre las tumoraciones benignas y malignas bajo la observación de que la mayoría de las lesiones malignas tienen una mayor dureza.

Para ello se emplean tanto métodos basados en el desplazamiento tisular como en la medición de las ondas transversales, demostrando ambos su utilidad sin que existan estudios comparativos que puedan señalar la superioridad de un método respecto a otro ^{76,77}.

La elastografía tiene un papel como método complementario, que no sustitutivo, mejorando la sensibilidad y la especificidad cuando se utiliza junto a la ecografía en modo B y Doppler color con muy buena reproducibilidad ^{15,78-83}.

Se han propuesto distintos sistemas para interpretar y ayudar en la caracterización de las lesiones mamarias. Itoh et al. ⁸² proponen

una clasificación (la escala de Tsukuba) que agrupa a estas lesiones en 5 categorías según una escala de color en función de los elastogramas obtenidos bajo métodos de desplazamiento tisular. También en estos casos se ha propuesto el ratio elastograma/modo B ⁸⁴ y el ratio grasa/lesión ^{82,85}. Si utilizamos métodos basados en la medición de las ondas transversales se pueden obtener valores absolutos de las lesiones estableciendo un valor de corte tal vez más reproducible para diferenciar las lesiones benignas de las malignas ^{78,86}.

El mayor valor se aporta en aquellas lesiones BI-RADS 3 y BI-RADS 4a donde los resultados de la elastografía pueden decidir subir o bajar un grado la clasificación de la lesión y con ello modificar la actitud a tomar ⁸⁷.

1.3.6.3 Tiroides

Los nódulos tiroideos se detectan con frecuencia en las ecografías rutinarias cervicales. Se observan con una prevalencia que supera el 50% en personas mayores de 40 años ⁸⁸, siendo la mayoría de

ellos no palpables. Los nódulos no palpables tienen el mismo riesgo de malignización que los palpables, estimada en menos del 15% ⁸⁹. Mientras la ecografía es una técnica muy sensible para su detección, se considera poco fiable para diferenciar entre nódulos benignos y malignos. Existen criterios ecográficos como la presencia de microcalcificaciones, contornos irregulares y el aumento de la vascularización interna que indican una mayor probabilidad de malignidad. Estos criterios ayudan a decidir sobre la necesidad de biopsiar la lesión o qué nódulos seleccionar para la biopsia en casos de bocios multinodulares.

Para el despistaje de malignidad se recomienda la realización de una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los nódulos mayores de 15 mm (10 mm si asocia factores de riesgo) o de aquellos con características ecográficas atípicas ⁸⁹. Para facilitar la estandarización y comunicación de los hallazgos se recomienda la utilización de la clasificación TI-RADS ^{14,90-92}, de forma similar a como se emplea la clasificación BI-RADS en los estudios de la mama.

La elastografía tiroidea emplea tanto métodos de desplazamiento tisular como métodos basados en la *shear wave*, inicialmente sin diferencias significativas entre ambos ⁹³. En los primeros, se puede utilizar la escala de Tsukuba ⁸² y las ratios de deformidad parénquima sano /nódulo o músculo/nódulo ⁹⁴, de forma similar a como se ha comentado en la exploración de la mama. En los métodos basados en las *shear wave* se obtienen valores cuantitativos de elasticidad y es el método en que se ha centrado la investigación en los últimos años demostrando que ofrecen un buen marcador de malignidad, superior a los signos ecográficos convencionales en modo B y Doppler ayudando a seleccionar mejor a qué nódulos realizar un estudio histológico o qué nódulos son candidatos a cirugía ⁹⁵⁻⁹⁹. Se ha confirmado igualmente que si añadimos la elastografía a los criterios de clasificación TI-RADS de 2017 ⁹² de la *American College of Radiology* se mejoran los rendimientos diagnósticos de la exploración ¹⁰⁰.

La *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* recomienda en sus guías el uso de la elastografía como complemento de la ecografía convencional en el

diagnóstico, aumentando de esta forma la capacidad de detección de los nódulos malignos, así como para el seguimiento de los nódulos con punción negativa para malignidad ⁴⁸.

También se han estudiado con elastografía los nódulos paratiroideos ¹⁰¹ y se ha observado un aumento de la dureza del parénquima en la patología tiroidea difusa ¹⁰², como ocurre en la tiroiditis de Hashimoto ¹⁰³⁻¹⁰⁵.

1.3.6.4 Próstata

La próstata es otro órgano donde ya se recomienda el uso de la elastografía ecográfica en la detección del cáncer de próstata en las guías clínicas ¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, donde si bien el estudio multiparamétrico de la RM se ha generalizado, la ecografía transrectal se utiliza ampliamente y es de gran utilidad en el guiado de la biopsia ¹¹⁰⁻¹¹².

1.3.6.5 Otros

Además de los anteriores existen múltiples líneas de investigación sobre la aplicación de la elastografía en otros campos diagnósticos, si bien todavía sin una clara integración en la clínica diaria. Destaca por su amplitud de desarrollo los estudios en el sistema musculoesquelético ¹¹³⁻¹¹⁷, centrado en la exploración de grandes tendones y músculos ¹¹⁸⁻¹²¹. El primer tendón en ser estudiado fue el tendón de Aquiles, utilizando una técnica de manos libres ¹²². En este tendón se ha concluido que su elasticidad disminuye con la edad ¹²³ y que en el tendón sano las *shear wave* viajan más rápido que cuando existe tendinopatía ¹²⁴, con un nivel de evidencia moderado ¹²⁵. Entre las posibles aplicaciones clínicas se deben incluir el diagnóstico precoz de tendinopatía y roturas, estadiaje, el guiado del intervencionismo o la monitorización del tratamiento de patología neuromuscular, donde destaca el seguimiento de pacientes con parálisis cerebral ¹²⁶⁻¹²⁹. También en este ámbito del sistema musculoesquelético se deben mencionar los estudios en el tendón supraespinoso, infraespinoso y rotuliano ¹³⁰⁻¹³⁴, así como su seguimiento postquirúrgico o rehabilitador ¹³⁵⁻

¹³⁷. En la caracterización de masas de partes blandas no ha demostrado un claro valor añadido para la diferenciación de las lesiones malignas ¹³⁸.

En los testículos se ha estudiado la caracterización de las lesiones focales ¹³⁹ y, más recientemente, también el varicocele ¹⁴⁰⁻¹⁴², el estudio de la fertilidad ^{143,144} y las torsiones testiculares ¹⁴⁵.

En la enfermedad de Crohn se ha utilizado en la evaluación de la fibrosis y poder discernir las áreas inflamatorias de las estenosis fibróticas ^{146,147}.

En el bazo se ha estudiado, junto con la elasticidad hepática, para la valoración de la hipertensión portal y la predicción de complicaciones ^{70,71,148}.

En el sistema urinario se ha aplicado la elastografía en el estudio de las masas renales ¹⁴⁹⁻¹⁵¹, en el riñón trasplantado para predecir el rechazo agudo ¹⁵²⁻¹⁵⁵, y en pediatría en pacientes con hidronefrosis ya que se observa que disminuye la elasticidad renal a medida que aumenta el reflujo ^{156,157} sin diferencias entre los casos obstructivos de los no obstructivos ^{156,158}. Por otro lado,

Goya et al. ¹⁵⁹ observaron que aumenta la elasticidad renal al empeorar el daño renal en aquellos casos con un reflujo alto de orina.

Otros órganos o escenarios estudiados incluyen, entre otros, el páncreas^{160,161}, los ganglios linfáticos^{162,163}, las placas de ateroma del sistema vascular ^{164,165}, los nervios periféricos¹⁶⁶ y las apendicitis¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

1.3.6.6 Limitaciones de la técnica.

La principal limitación de la técnica es la variabilidad entre las medidas realizadas con equipos diferentes que existe entre las mediciones obtenidas con las distintas casas comerciales. El comité de la *Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA)* de la *Radiologic Society of North America (RSNA)* realizó un estudio con fantasmas donde se estima una variabilidad entre equipos diferentes de entre el 6% y el 12%. Es importante destacar que no se encontraron diferencias significativas cuando se utiliza el mismo sistema ¹⁷⁰. Shin et al. encontraron diferencias

significativas entre distintos equipamientos y sistemas, distintas sondas y distintas profundidades de área analizada ¹⁷¹. Estas diferencias son más acusadas cuanto más profunda sea la toma de la medida, alcanzando una variabilidad de entre el 13% y el 18% a una profundidad de 7 cm ¹⁷². En el hígado, Chang et al. observó que la menor variabilidad se encuentra cuando se emplean profundidades de 4 cm para las sondas convexas y de 3-4 cm para las sondas lineales ¹⁷³. También se han observado diferencias al utilizar sondas con distinta frecuencia, resultado de la relación que existe entre la frecuencia de los pulsos acústicos y la velocidad de las ondas transversales, observando que a mayor frecuencia existe una mayor velocidad ¹⁷⁴. En contraposición, Ferrolioli et al. demostraron en un estudio con 21 pacientes afectos de hepatitis C crónica una buena concordancia (>0.80) entre 6 casas comerciales distintas tomando como referencia el FibroScan, y una concordancia todavía mejor en el estudio intra- e interobservador (0.89 y >0.90 respectivamente) ¹⁷⁵.

Cada empresa utiliza distintas sondas y frecuencias, que condicionan el rango máximo de profundidad. Además, han

desarrollado softwares muy diferentes que condicionan formas distintas de obtener los datos y de mostrar los resultados. Así, por ejemplo, los ROI son de distinta forma geométrica (incluyendo cuadrados, circulares y elípticos), el área a explorar es variable (fija en unos y modificable en otros), unos interpretan el rojo como tejido menos elástico y otros justo al revés, e incluso mientras unos utilizan los Kpa como medida de elasticidad otros sólo ofrecen los m/s de las velocidades de onda. Todo ello dificulta la estandarización de la técnica entre sistemas y equipos diferentes. Es por ello por lo que se recomienda emplear valores de corte referenciarlos a cada casa comercial y, en la medida de lo posible, referenciados también a un modelo y un software determinado.

Adicionalmente y consecuencia de la heterogeneidad natural de los tejidos y órganos del cuerpo humano debemos tener en cuenta otro grupo de limitaciones, puesto que los cálculos matemáticos para la estimación de la elasticidad están basados en tejidos homogéneos. A mayor heterogeneidad del medio tendremos mayores efectos de reflexión y refracción, incluyendo cambios en la dirección de las ondas y en su atenuación que finalmente

conllea a un deterioro de las ondas transversales resultantes y a una posible mala interpretación de su lectura. Para tratar de subsanar esta limitación cada casa comercial ha desarrollado distintos sistemas de calidad, si bien la mayoría han optado por evitar confundir con medidas inciertas no mostrando resultados, bien dejando el pixel en blanco o mediante un valor nulo representado por un “xx”, cuando la lectura de las ondas transversales se considera nula o insuficiente.

El explorador deberá seleccionar las áreas con mayor homogeneidad en la imagen ecográfica y familiarizarse con los posibles artefactos, entre los que se incluyen los artefactos de movimiento, los de atenuación en regiones profundas y los de reverberación, para la correcta interpretación de la técnica y sus resultados ¹⁷⁶ (Figuras 10 y 11).

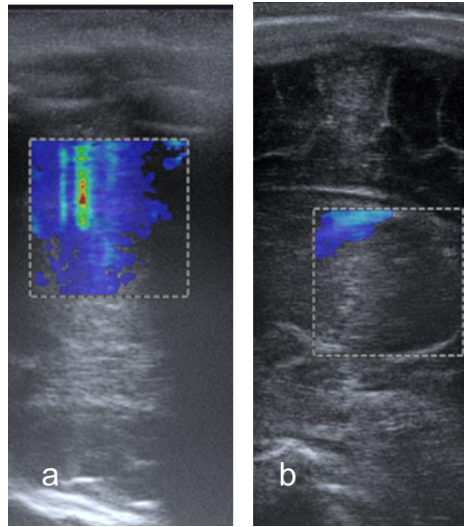


Figura 10. Artefactos de movimiento y atenuación. En a) artefactos de movimiento donde se observan bandas verticales con mediciones de baja elasticidad. En b) artefacto de atenuación donde sólo la parte más superficial del elastograma ofrece mediciones de elasticidad.

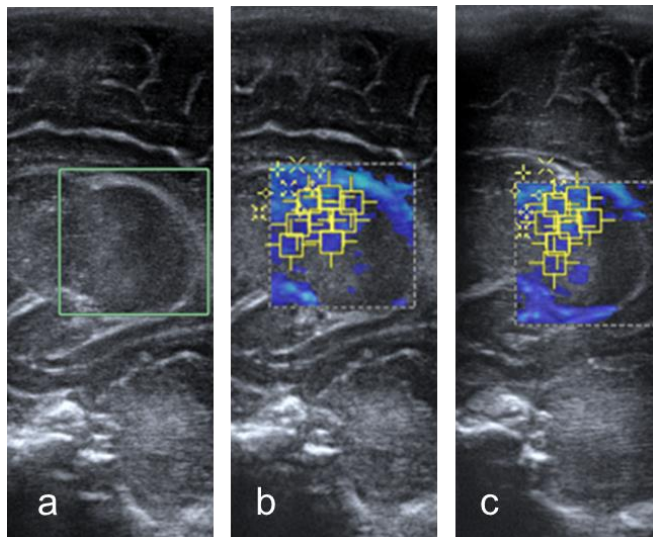


Figura 11. Artefactos de interfase o reverberación. Elastograma de tálamo correspondiente al mismo neonato a término. Nótese en b) y c) los artefactos de reverberación en relación con zonas de interfases acústicas en la periferia del tálamo. Son interpretadas por el equipo como áreas de menor elasticidad.

2 INTERÉS CLÍNICO DE LA INVESTIGACIÓN

En el periodo neonatal existen problemas clínicos sin resolver que afectan a diversas situaciones y enfermedades en las que se espera que existan cambios en las propiedades físicas del parénquima cerebral del neonato y donde la elastografía cuantitativa puede jugar un papel relevante como herramienta de diagnóstico y monitorización.

Un ejemplo de estas necesidades es la hidrocefalia, donde el especialista debe identificar a los neonatos que desarrollan una hipertensión intracraneal para determinar quiénes y cuando se beneficiarán de colocar una válvula de derivación ventricular. Una correcta decisión evita daños al parénquima cerebral, tanto los producidos por el propio intervencionismo de la derivación del sistema ventricular como los secundarios a la hipertensión intracraneal inadvertida mantenida en el tiempo. Para la toma adecuada de decisiones es determinante conocer y monitorizar la presión intracraneal del neonato, pues los signos clínicos son en muchos casos inespecíficos o tardíos y la imagen médica clásica ofrece herramientas menos fiables en esta decisión. Actualmente,

la monitorización del tamaño ventricular y los índices dinámicos de resistencia vascular están considerados como los mejores marcadores por imagen. Cuando existe la sospecha clínica o por imagen de hipertensión intracraneal se hace necesaria la confirmación y monitorización la presión intracraneal mediante técnicas cruentas que implican una pequeña craneotomía y la colocación de dispositivos de medición intraparenquimatosos. En este escenario clínico, la utilización de la elastografía como técnica diagnóstica incruenta podría cambiar de forma sustancial el manejo de los neonatos con hidrocefalia. La cuantificación de la elasticidad del parénquima cerebral se postularía así como un buen biomarcador de la hipertensión intracraneal ^{177,178} .

Otras utilidades potenciales de la elastografía cuantitativa podrían ser su utilización como marcador pronóstico del neurodesarrollo en recién nacidos pretérmino con estudios de RM negativos o no concluyentes, en traumatismos craneoencefálicos, en situaciones hipóxico-isquémicas y, en general, en todos aquellos escenarios donde se esperen cambios en la mielinización, en el estado

neuronal y en la proliferación glial como elementos condicionantes de los cambios en la elasticidad cerebral.

La elastografía ecográfica ha demostrado algunos de estos cambios también en la investigación experimental. Así, Xu et al¹⁷⁹ confirmaron que los cambios fisiológicos tras un infarto cerebral condicionan cambios en la elasticidad parenquimatosa encefálica. Estos autores demuestran que tras provocar accidentes isquémicos, como la oclusión de la arteria cerebral media durante 45 minutos en ratones de laboratorio, se observa un aumento de la elasticidad en el hemisferio afecto y una disminución en el contralateral. Los autores postulan que el aumento de la elasticidad en el hemisferio afecto se debe a un aumento del edema y una disminución de la elasticidad en el hemisferio contralateral secundaria al incremento de la presión intracraneal y la regulación vascular con disminución de la vascularización. Los mismos autores también han demostrado la existencia de cambios en las propiedades viscoelásticas de los cerebros de ratones tras inducir lesiones traumáticas craneoencefálicas moderadas, que relacionan

igualmente con la aparición de edema y cambios en la regulación vascular ¹⁸⁰.

Otro trabajo que merece especial mención, y en el cual utilizan el mismo equipamiento ecográfico que en empleado en esta Tesis Doctoral, es el de Wang et al ¹⁸¹. Estos autores valoran la afectación hipóxico-isquémica cerebral comparando tres cohortes de ratas recién nacidas (controles, con isquemia y con asfixia) y demuestra que se producen cambios muy precoces, incluso a las tres horas del evento, tanto en el Doppler con disminución del índice de resistencia como en la elastografía. En este mismo modelo animal, la RM elastografía también ha demostrado su utilidad en la caracterización de tumores ¹⁸², en la correlación de las propiedades viscoelásticas del cerebro con su densidad neuronal ¹⁸³ y en la desmielinización ¹⁸⁴.

En seres humanos la investigación cerebral con elastografía ecográfica está más limitada. En sujetos adultos la elastografía por ultrasonidos se limita principalmente al campo intraoperatorio con apertura de una ventana acústica a través de la craniectomía. Es

por ello por lo que la práctica totalidad de la investigación en pacientes adultos se ha realizado mediante RM elastografía ^{185,186}.

Inicialmente surgieron publicaciones sobre esta técnica y su optimización ¹⁸⁷⁻¹⁸⁹, que sigue en desarrollo en la actualidad ¹⁹⁰.

Paulatinamente han aparecido artículos sobre su aplicación clínica, desde el mapeo de la elasticidad cerebral ¹⁹¹⁻¹⁹⁶ hasta la demostración de cambios viscoelásticos fisiológicos, como los asociados a edad y sexo ¹⁹⁷⁻¹⁹⁹, como bien patológicos por atrofia cerebral ^{198,199} o secundarios a patologías como las encefalitis autoinmunes, demencias fronto-temporales ²⁰⁰, la enfermedad de Alzheimer ^{201,202}, la enfermedad de Parkinson ²⁰³, la esclerosis múltiple ^{204,205}, la hidrocefalia a presión normal ^{177,206}, e incluso en la caracterización de los tumores ²⁰⁷. En relación con la elastografía ecográfica intraoperatoria, varios autores han demostrado la existencia de diferencias significativas en la elasticidad de los principales grupos de tumores e incluso plantean su utilidad como guía en una resección intraoperatoria ²⁰⁸⁻²¹⁰. Chang et al. ²¹¹ también plantean, basados en un solo caso, su

utilidad en la localización de focos epileptógenos no identificados en la RM preoperatoria.

En neonatos humanos no ha sido hasta 2015 cuando se publicó el primer artículo de elastografía cuantitativa cerebral ²¹², existiendo hasta la actualidad pocas publicaciones a este respecto ^{178,212-215} y sólo dos de ellas incluyendo neonatos pretérmino ^{213,214}. En todas estas publicaciones se estiman los valores de normalidad de la sustancia blanca y del tálamo, con la excepción de Dirrichs et al. ¹⁷⁸ que sólo miden el tálamo y lo compara con pacientes con hidrocefalia. En estos trabajos se han empleado distintos equipos ecográficos, de empresas comerciales diferentes, así como distintas sondas, áreas anatómicas, planos y ROI, no existiendo una estandarización bien definida entre los distintos grupos. Esta variabilidad metodológica probablemente justifica, al menos en parte, la disparidad de los resultados (Tabla 4). Uno de los objetivos de este trabajo es precisamente estandarizar y proponer un protocolo de imagen para futuros grupos y estudios de investigación.

COMPARATIVA DE TRABAJOS PUBLICADOS SONOELASTOGRAFIA CEREBRAL EN NEONATOS HUMANOS						
		Su Y (2015)	Albayrak E (2018)	Dirrichs T (2019)	El Ali (2020)	Garcés E (2020)
Método (Casa comercial)		1D-SWE (Siemens)	2D-SWE (GE)	2D-SWE (Supersonic)	2D-SWE (GE)	2D-SWE (Siemens)
Sonda		Convex 3,5Mhz	Convex 6Mhz	Lineal 15Mhz	Convex 6Mhz	Lineal 9MHz
Plano	Tálamo	Sagital	Sagital	Sagital	Coronal	Sagital
	Sustancia blanca	Sagital	Coronal	Sagital	Coronal	Sagital
Localización sustancia blanca		Frontal	Parieto-occipital	---	Parieto-occipital	Frontal
Área y forma del ROI		10 x 6 mm Rectángulo	15 x 15 mm Circulo	3 x 3 mm Circulo	<1cm2 Circulo	3 x 3 mm Cuadrado
Nº mediciones y unidades		Única m/s	Múltiple kPa	Múltiple kPa	Múltiple m/s	Múltiple m/s
Pretérminos	Muestra (n)	---	39	---	39/32	---
	Valores tálamo	---	6,30 ± 1,23	---	1,4 ± 0,2	---
	Valores sustancia blanca	---	8,00 ± 1,10	---	1,3 ± 0,4	---
A término	Muestra (nº a término + pretérmino)	25 + 0	44 *No especifica nº de pretérminos	110 + 0	39 + 46	57 + 49
	Valores tálamo	1,53 ± 0,35	9,09 ± 1,10	14,1 ± 6,6	1,5 ± 0,3	1,17 ± 0,22
	Valores sustancia blanca	1,34 ± 0,33	7,26 ± 0,99	---	1,3 ± 0,4	1.60 ± 0,18

Tabla 4. Comparativa de los estudios publicados sobre elastografía cerebral neonatal en humanos.

3 HIPÓTESIS

La existencia de una relación entre los valores de normalidad de la elasticidad cerebral y la edad gestacional en el recién nacido.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo general y principal medir la elasticidad de la sustancia blanca y la sustancia gris en los cerebros neonatales sanos de recién nacidos con distintas edades gestacionales para conocer el marco de valores de referencia normales en esta población.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Validar y estandarizar la técnica de la elastografía cerebral neonatal.

2. Confirmar la existencia y el grado de diferencias significativas entre la elasticidad de la sustancia gris del tálamo y aquella de la sustancia blanca periventricular frontal.

3. Correlacionar los valores de elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca periventricular frontal con la edad gestacional y el resto de las variables predictoras recogidas.

4. Elaborar un mapa de valores de referencia de la elasticidad cerebral medida con ecografía en la población neonatal sana.

5 METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se establece como un estudio prospectivo con dos fases de reclutamiento. Todos los neonatos se evalúan en el Hospital Universitario y Politécnico de la Fe de Valencia. En la primera fase (en adelante también “grupo a término”) se reclutaron neonatos a término procedentes de la Maternidad mientras que en la segunda fase (en adelante también “subgrupos pretérmino”) se incluyeron neonatos pretérmino procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Neonatal. Ver Tabla 5.

5.1.1 PRIMERA FASE (GRUPO A TÉRMINO)

Durante esta fase inicial se reclutaron un total de 57 recién nacidos sanos procedentes de la Maternidad del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe. La fecha de reclutamiento incluyó desde junio de 2016 hasta mayo de 2017. Se consideraron sujetos sanos aquellos que careciesen de patología previa y de enfermedades congénitas conocidas.

A todos los neonatos se les realizó en un único acto una ecografía cerebral estándar en modo B, un estudio Doppler vascular y una elastografía.

En esta fase se excluyeron dos neonatos, ambos tras realizarse la exploración por presentar uno de ellos una fontanela puntiforme y el otro neonato por no obtener elastogramas de suficiente calidad, quedando finalmente para estudio 55 neonatos.

Esta fase tiene como finalidad confirmar la factibilidad de la técnica elastográfica aplicada al cerebro neonatal y su estandarización, construir un mapa de referencia de valores normales de elasticidad de la sustancia blanca y de la sustancia gris del cerebro neonatal a término, y realizar un estudio de la variabilidad intraobservador para el estudio de la fiabilidad y reproducibilidad de la técnica. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo radiólogo pediátrico (EGI).

5.1.2 SEGUNDA FASE (GRUPO PRETÉRMINO)

Durante la segunda fase de esta Tesis Doctoral se reclutaron de forma prospectiva un total de 60 neonatos pretérmino de la UCI neonatal del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, de distintas edades gestacionales, sin patología cerebral ni cardiovascular conocida. Todos los sujetos de esta fase se reclutaron entre febrero de 2018 y junio de 2020.

Al igual que en el grupo a término, a todos los sujetos del grupo pretérmino se les realizó una única exploración, una ecografía cerebral estándar en modo B, un estudio Doppler vascular y una elastografía (excepto a 14 neonatos a los que se les repitió la elastografía dentro del estudio interobservador).

Esta fase se subdividió en dos periodos temporales donde se utilizaron equipos ecográficos distintos (Siemens Acuson S2000 y Siemens Acuson Sequoia), en adelante “subgrupo pretérmino S2000” y “subgrupo pretérmino Sequoia”. La primera de ellas se desarrolló desde febrero de 2018 hasta junio de 2018 donde se utilizó un Siemens Acuson S2000 reclutando un total de 41

neonatos y la segunda se extendió desde febrero de 2020 hasta junio de 2020 utilizando un Siemens Acuson Sequoia y reclutando un total de 19 neonatos respectivamente.

En el subgrupo pretérmino S2000 se excluyeron un total de 5 neonatos, 2 de ellos antes de realizar la exploración por inestabilidad clínica y el resto tras realizar la exploración (1 por presentar fontanela puntiforme y otros 2 por mostrar elastogramas de calidad deficiente) quedando finalmente para estudio 36 neonatos. Por otro lado, en el subgrupo pretérmino Sequoia se excluyeron un total de 6 neonatos, 1 antes de realizar la exploración por inestabilidad clínica y otros 5 tras realizar la exploración (4 por fontanelas puntiformes y 1 por obtener elastogramas de calidad deficiente) quedando finalmente para estudio 13 neonatos.

La segunda fase tiene como finalidad principal construir un mapa de referencia de valores normales de la elasticidad de la sustancia blanca y de la sustancia gris de un cerebro neonatal pretérmino sano, además de realizar un estudio interobservador e inter-equipo. Para el estudio de la variabilidad entre observadores se

repitió a 14 neonatos del subgrupo pretérmino S2000 la exploración por otro radiólogo pediátrico (RLLS), el mismo día, y con un intervalo máximo de diferencia entre exploraciones de 6h. Para valorar la variabilidad entre equipos se compararon los resultados entre ambos subgrupos pretérmino, cada uno realizado con un equipo ecográfico distinto (S2000 vs Sequoia).

DISEÑO DEL ESTUDIO			
	PRIMERA FASE	SEGUNDA FASE	
Ubicación	Hospital Universitario y Politécnico la Fe		
	Maternidad	UCI Neonatal	
Sujetos	Neonatos a término	Neonatos pretérmino	
Grupos	GRUPO A TÉRMINO	SUBGRUPO PRETÉRMINO S2000	SUBGRUPO PRETÉRMINO SEQUOIA
Equipo	Siemens S2000	Siemens S2000	Siemens Sequoia
Edad gestacional	> 36	≤ 36	≤ 34
Periodo	Junio 2016 – mayo 2017	Febrero 2018 – junio 2018	Febrero 2020 – junio 2020
Elastografías	Única Entre los días 2-3 de vida	Única / Doble Antes de 7 días de vida	Única Antes de 7 días de vida
N.º reclutados	57	41	19
N.º excluidos	2	5	6
Observador	A	A / B	B
Finalidad	Construir un mapa de referencia de valores normales		
	+ Estandarizar la técnica + Estudio intraobservador	+ Estudio interobservador	+ Estudio inter-equipo

Tabla 5. Diseño del estudio.

5.2 SELECCIÓN DE CASOS Y FLUJO DE NEONATOS.

5.2.1 PRIMERA FASE (GRUPO A TÉRMINO)

La selección de sujetos se realizó por parte del Servicio de Pediatría a cargo de la Maternidad hasta alcanzar un total de 57 sujetos incluidos (Figura 12). Dado que no hay referencias en

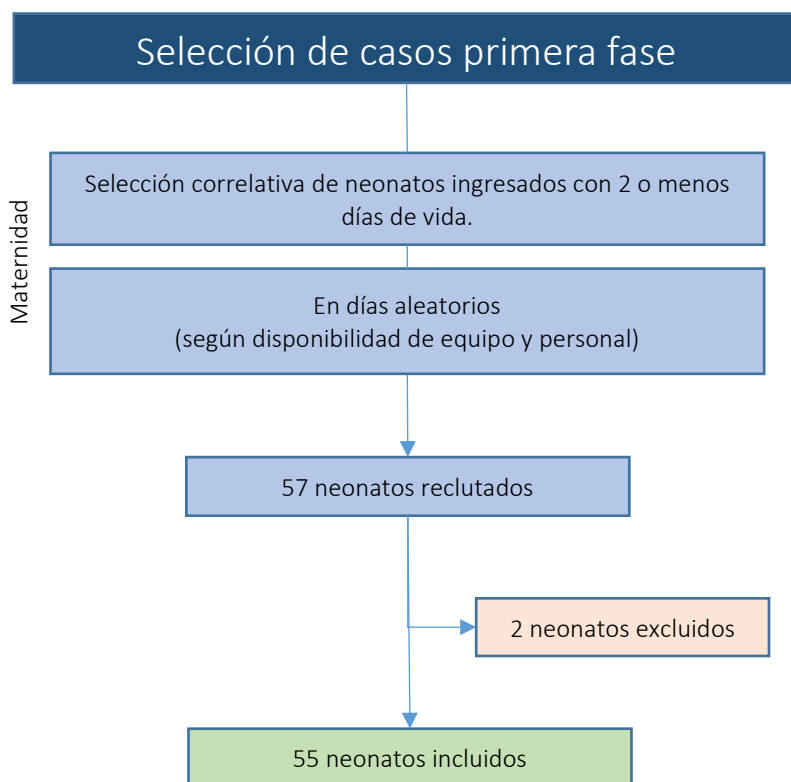


Figura 12. Selección de casos durante la primera fase.

literatura de intervalos de confianza para poder calcular el tamaño muestral, se hizo una estimación de reclutar en este estudio preliminar no menos de 50 sujetos. La selección de candidatos se realizó en días donde existiese disponibilidad de equipo ecográfico y de personal para coordinar la realización de la ecografía al día siguiente, considerando estos días aleatorios. Mediante comunicación telefónica fluida entre pediatría y radiología se decidía que días se activaba el reclutamiento y en ellos se ofreció la participación en el estudio a todos los ingresos que tuvieran 2 o menos días de vida de forma correlativa.

El pediatra responsable de la estancia de los candidatos les realizó a todos ellos una breve entrevista para confirmar la disposición de los padres o tutores a participar en el estudio, haciéndoles entrega de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado (Anexos del 1 al 4) realizando una lista / registro preliminar de los casos reclutados que incluía el número de historia del paciente y su ubicación.

En el día 2 o 3 de vida del neonato y al menos 24 horas después de la entrega del consentimiento informado se realizaba entrevista

formal con los padres/tutores para la obtención del consentimiento informado y resolver las posibles dudas. A continuación, se recogían los datos clínicos y demográficos de la historia hospitalaria y por último se daba traslado al paciente al Área Clínica de Imagen Médica para la realización de la exploración ecográfica, siempre acompañado de un tutor y de un médico (generalmente el propio investigador principal). Las exploraciones se realizaron a todos los neonatos entre las 14 horas y las 16 horas para minimizar las posibles variaciones circadianas que pudiera tener la presión intracraneal. Ver Figura 13.

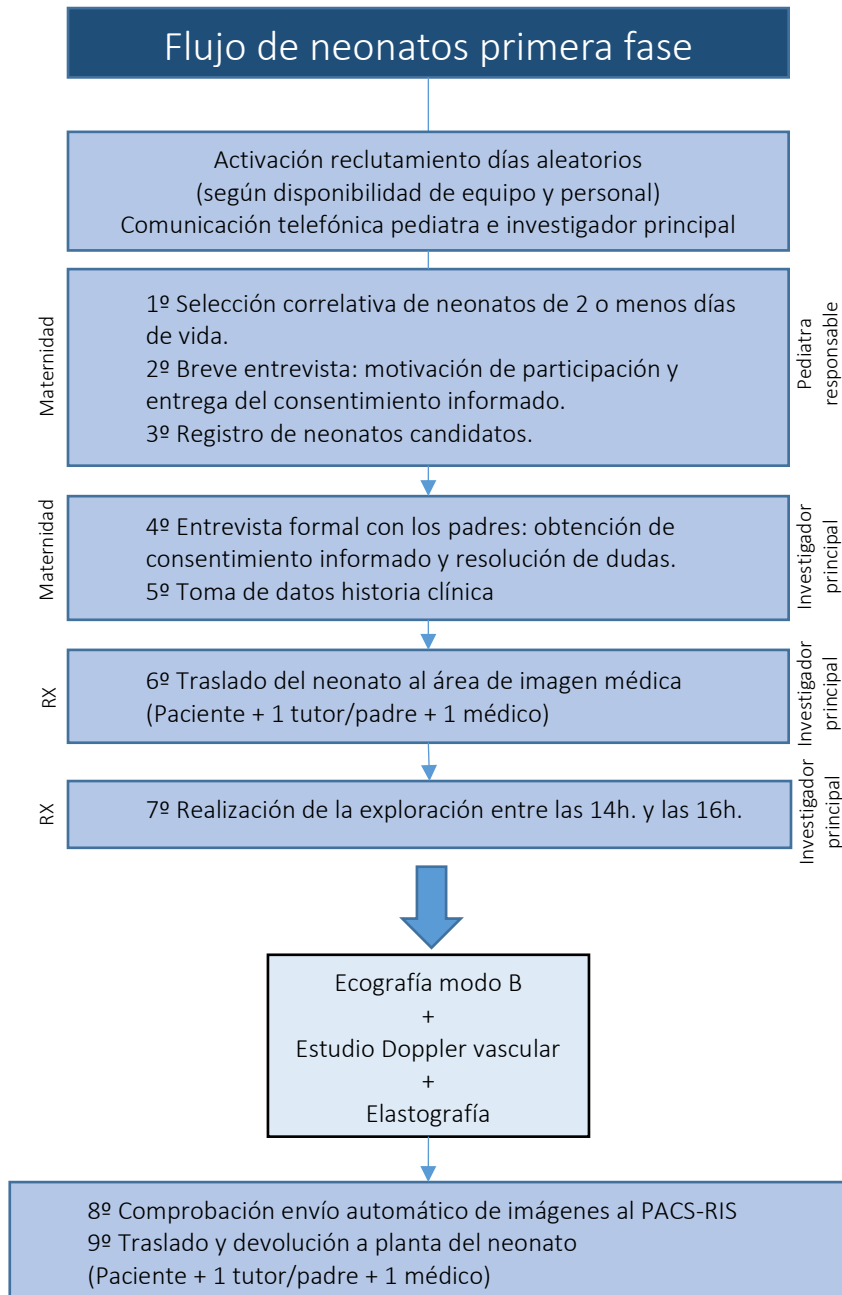


Figura 13. Flujo de neonatos en la primera fase.

5.2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRIMERA FASE

Los criterios de inclusión utilizados para la selección de neonatos en esta primera fase del estudio fueron:

- Neonatos nacidos en la maternidad del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe.
- Tener 2 o menos días de vida.

En total se incluyeron 57 neonatos.

5.2.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PRIMERA FASE

Durante la primera fase del estudio se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Requerimiento de soporte vital al nacer o de cuidados intensivos.
- Escala de Apgar inferior a 7 al minuto o inferior a 10 a los 5 minutos.

- Sospecha o diagnóstico establecido de patología cerebral o cardiovascular.
- Alteraciones patológicas en la ecografía cerebral inicial en modo B o en los parámetros de la exploración Doppler vascular.
- Tratamiento farmacológico sistémico.
- Ventana acústica deficiente
- Llanto continuado durante la realización de la elastografía
- Limitaciones técnicas con obtención de elastogramas de calidad deficiente (imposibilidad de adquirir al menos 5 mediciones no solapadas de 3x3mm cada una)
- Ausencia de consentimiento informado.
- Paciente no localizable en el momento del estudio.
- Historia clínica incompleta.

En total se excluyeron 2 neonatos, uno de ellos por presentar una ventana acústica deficiente en relación con una fontanela

puntiforme y otro por limitación técnica al no obtener elastogramas de suficiente calidad.

5.2.2 SEGUNDA FASE (GRUPO PRETÉRMINO)

La selección de sujetos se realizó por parte de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Servicio de Pediatría. Se reclutaron un total de 60 neonatos (41 en el subgrupo pretérmino S2000 y 19 en el subgrupo pretérmino Sequoia). Ver Figura 14.

La selección de candidatos se realizó en aquellos días donde se confirmase disponibilidad de equipo y personal para poder realizar la ecografía al día siguiente, ya que el propio equipo de la UCI pediátrica no dispone de elastografía y requiere el traslado de un equipo específico desde consultas externas del Área Clínica de Imagen Médica. En función de lo anterior se decidía que días se activaba el reclutamiento, considerándolos aleatorios y en ellos se ofreció la participación en el estudio a todos los ingresos de forma correlativa que tuvieran menos de 7 días de vida sin patología del

neuroeje o cardiovascular ni patología congénita conocida o sospechada.

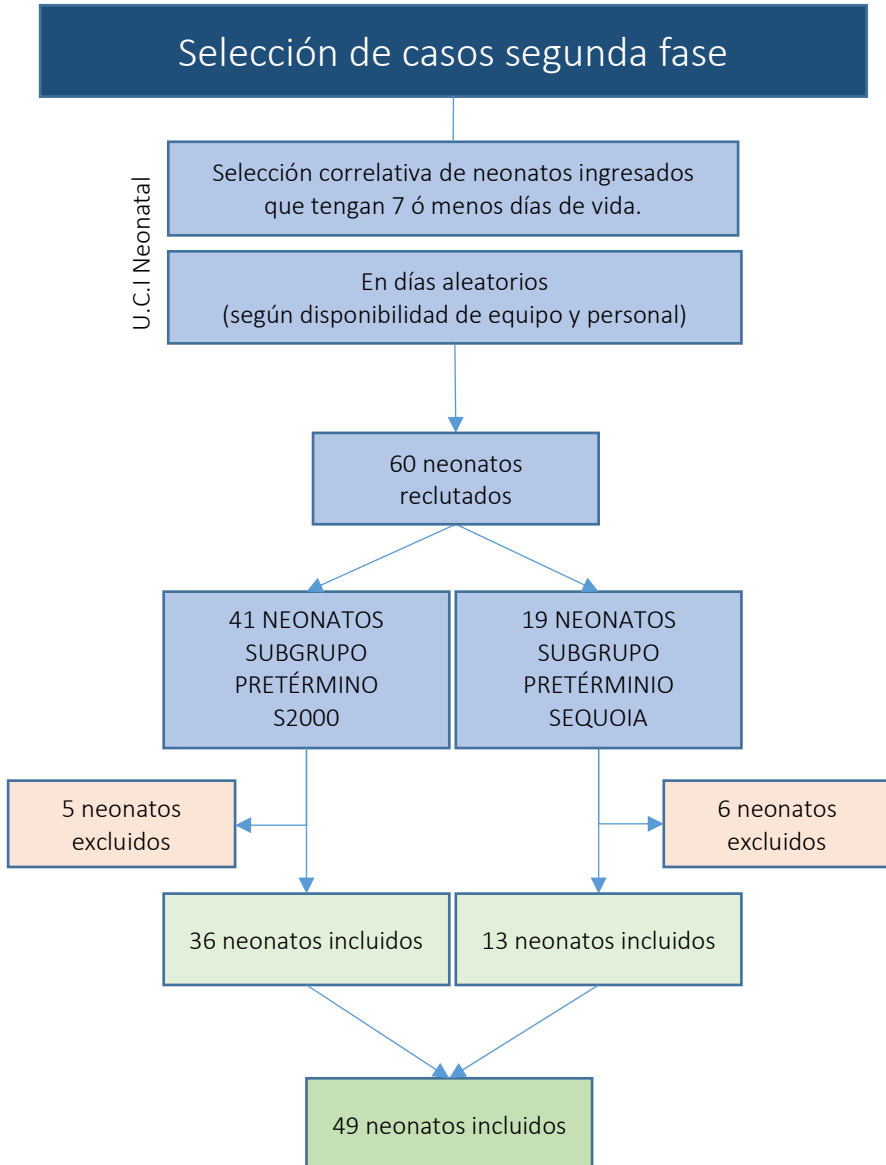


Figura 14. Selección de casos durante la segunda fase.

Flujo de neonatos segunda fase

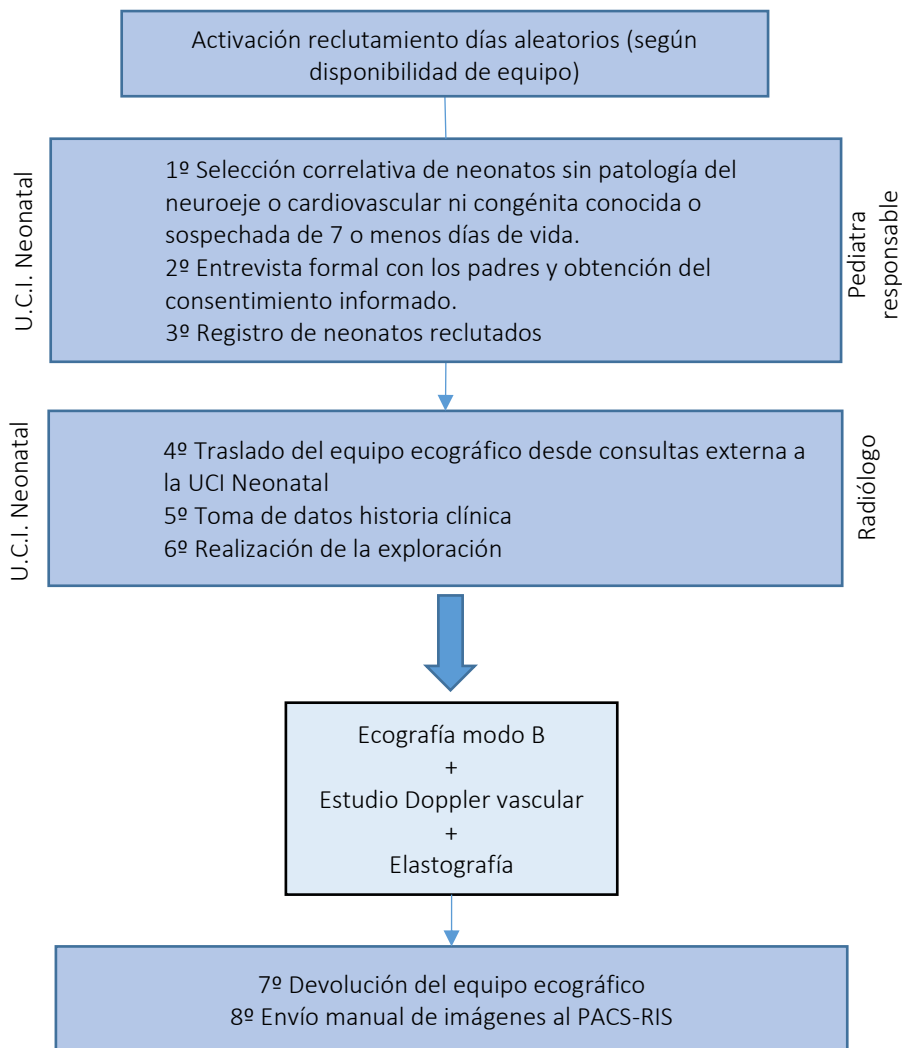


Figura 15. Flujo de neonatos en la segunda fase.

En todos los casos el pediatra responsable realizaba una entrevista formal con los padres/tutores para la obtención del consentimiento informado entregado al menos 24h antes y resolver las posibles dudas que se pudieran presentar. Ver Figura 15.

5.2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN SEGUNDA FASE

Los criterios de inclusión utilizados para la selección de neonatos durante la segunda fase del estudio fueron:

- Neonatos prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe con edad gestacional ≤ 36 semanas.
- Tener 7 o menos días de vida.

En total se incluyeron 60 neonatos, 41 en subgrupo pretérmino S2000 y 19 en el subgrupo Sequoia.

5.2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN SEGUNDA FASE

Durante la segunda fase del estudio se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Coexistencia de patología del neuroeje o cardiovascular.
- Infecciones sistémicas en curso.
- Presión sanguínea o frecuencia cardíaca fuera de los rangos de normalidad
- Fiebre
- Ventana acústica deficiente
- Lloro continuado durante la realización de la elastografía
- Inestabilidad clínica del paciente que desaconsejara su realización.
- Limitaciones técnicas con obtención de elastogramas de calidad deficiente (imposibilidad de adquirir al menos 5 mediciones no solapadas de 3x3mm cada una)

-Ausencia de consentimiento informado.

-Historia clínica incompleta

En total se excluyeron 11 neonatos, 5 de ellos del subgrupo pretérmino S2000, de los cuales 2 fueron por inestabilidad clínica del neonato, 1 por presentar una ventana acústica deficiente en relación con fontanela puntiforme, y otros 2 por limitación técnica al mostrar elastogramas de calidad deficiente. Por otro lado, en el subgrupo Sequoia se excluyeron 6 neonatos, de los cuales 1 fue por inestabilidad clínica del neonato, 4 por ventanas acústicas deficientes también en relación con fontanelas puntiformes, y por último 1 neonato por limitación técnica al mostrar elastogramas de calidad deficiente. Finalmente quedaron para estudio 49 neonatos (36 neonatos en el subgrupo pretérmino S2000 y 13 neonatos en el subgrupo pretérmino Sequoia).

5.3 PROTOCOLO DE IMAGEN

Todas las exploraciones ecográficas realizadas en nuestro estudio incluyeron una ecografía cerebral en modo B, un Doppler vascular y una elastografía.

5.3.1 EQUIPO ECOGRÁFICO

El equipo empleado en el grupo a término y en el subgrupo pretérmino S2000 ha sido un Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, USA) y en el subgrupo Sequoia un Siemens Sequoia (Siemens Medical Solutions, USA). Ambos equipos son de última generación y admiten transductores de alta densidad incluyendo tecnologías en tiempo real como el *Advanced SieClearTM Spatial Compounding* o la *ClarifyTM Vascular Enhancement*, aplicaciones volumétricas y en relación directa con el presente trabajo aplicaciones de elastografía tanto del tipo de *Strain Imaging* (*eSie TouchTM Elasticity Imaging* y *Virtual TouchTM Imaging*) como las basadas en las *Shear Wave* (*Virtual TouchTM*

Quantification y la Virtual Touch™ Imaging Quantification)
utilizada en este estudio (Figura 16).



Ecógrafo S2000



Ecógrafo Sequoia

*Figura 16. Equipos ecográficos utilizados durante el estudio. Catálogo comercial
<https://www.siemens-healthineers.com/es/ultrasound/>.*

Se emplearon dos tipos de sondas:

- Sondas multifrecuencia 10V4 específica para aplicaciones transfontanelares neonatales con una banda de frecuencia de entre 4 y 10 MHz y una presentación sectorial de la imagen (Figura 17).



Sonda 10V4 del ecógrafo S2000



Sonda 10V4 del ecógrafo Sequoia

Figura 17. Sondas lineales específicas para exploraciones transfontanelares. Utilizadas en nuestro estudio para la adquisición de imágenes en modo-B y Doppler. Catálogo comercial <https://www.siemens-healthineers.com/es/ultrasound/>.

- Sondas multifrecuencia 9L4 y 10L4 que incluyen aplicaciones vasculares y de elastografía. Su banda de frecuencia se encuentra entre 4 y 9 MHz y entre 4 y 10 MHz respectivamente con presentación lineal de la imagen (Figura 18).



Sonda 9L4 del ecógrafo S2000



Sonda 10L4 del ecógrafo Sequoia

Figura 18. Sondas lineales utilizadas en nuestro estudio para la elastografía. Catálogo comercial <https://www.siemens-healthineers.com/es/ultrasound/>.

5.3.2 ECOGRAFIA CEREBRAL EN MODO B

Se inicia la exploración con una ecografía cerebral estándar utilizando como ventana acústica la fontanela anterior que incluye un mínimo de 6 cortes coronales y 5 sagitales cubriendo las principales regiones de interés. Para ello se emplea habitualmente la sonda sectorial 10V4, reservando la 9L4 para el estudio de regiones anatómicas más superficiales donde se requiera una mayor resolución espacial.

Cortes coronales estándar (de anterior a posterior) (Figura 19 y Figura 20):

- a) Lóbulos frontales, cisura interhemisférica y cavidades orbitarias.
- b) Astas frontales, cuerpo calloso, lóbulos temporales.
- c) Ventriculos laterales, tercer ventrículo, cisura de Silvio.
- d) Plexos coroideos, ganglios basales, cuarto ventrículo y hemisferios cerebelosos.
- e) Trígonos y lóbulos occipitales.
- f) Lóbulos occipitales y sustancia blanca periventricular

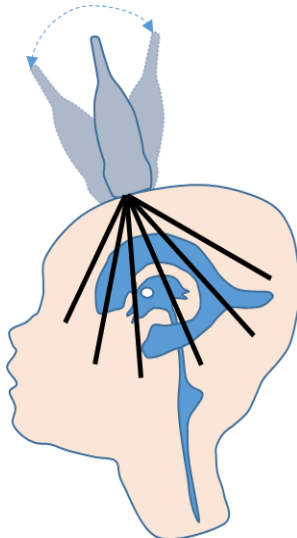


Figura 19. Representación gráfica de los cortes coronales a realizar en una ecografía cerebral estándar en modo B.

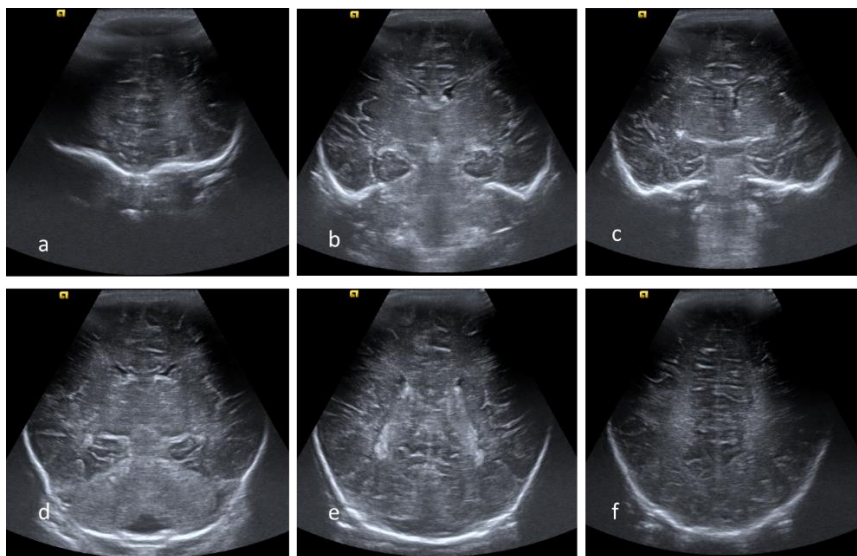


Figura 20. Cortes coronales estándar correspondientes a una ecografía en modo B de un neonato a término.

Cortes sagitales y parasagitales adquiridos en planos estándar (de izquierda a derecha) (Figura 21 y Figura 22):

- a) Parasagital izquierdo lateral: Sustancia blanca periventricular, cisura de Silvio y lóbulo temporal.
- b) Parasagital izquierdo central: Ganglios de la base incluyendo la hendidura caudotalámica y el plexo coroideo, ventrículo lateral y triángulo.

- c) Sagital línea media incluyendo cuerpo calloso, arteria pericallosa, cuarto ventrículo y fosa posterior.
- d) Parasagital derecho central: Ganglios de la base incluyendo la hendidura caudotalámica y el plexo coroideo, ventrículo lateral y trígono.
- e) Parasagital derecho lateral: Sustancia blanca periventricular, cisura de Silvio y lóbulo temporal.

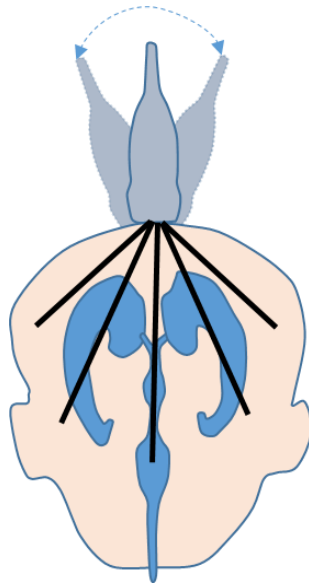


Figura 21. Representación gráfica de los cortes sagitales y parasagitales a realizar en una ecografía cerebral estándar en modo B.

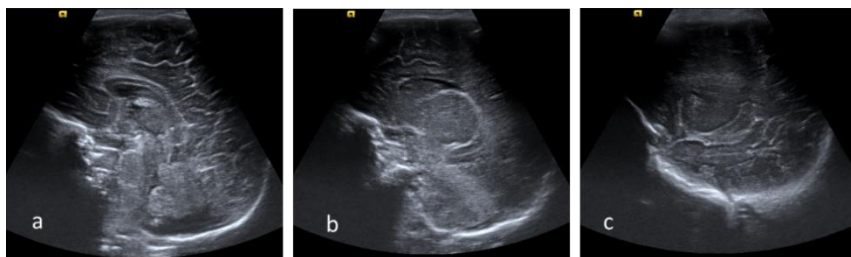


Figura 22. Corte sagital en línea media (a) y parasagitales (b y c) estándar correspondientes a una ecografía en modo B de un neonato a término.

Excepcionalmente, cuando los hallazgos lo requieren y de forma complementaria, se pueden realizar abordajes a través de la fontanela posterior o de la mastoidea para visualizar mejor la fosa posterior, las astas occipitales y para explorar el área del polígono de Willis.

El tiempo de exploración estimado del estudio ecográfico estándar en modo B es de aproximadamente 5 minutos.

5.3.3 ESTUDIO DOPPLER VASCULAR

Se trata del estudio vascular de la arteria pericallosa. Se utiliza la misma sonda 10V4 y el mismo abordaje por fontanela anterior. Se selecciona un corte sagital en línea media estricta donde se

visualice correctamente la arteria pericallosa que visualizaremos bordeando al cuerpo calloso. Una vez localizada se activa el modo Doppler y se realiza el análisis espectral de la misma con obtención de curvas de flujo que se emplearán para calcular el índice de resistencia (Figura 23 y Figura 24).

El tiempo de exploración aproximado es de unos 2 minutos.

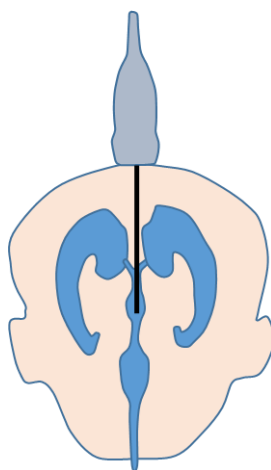


Figura 23. Representación gráfica de del corte sagital en línea media utilizado para la localización y realización del Doppler de la arteria pericallosa.

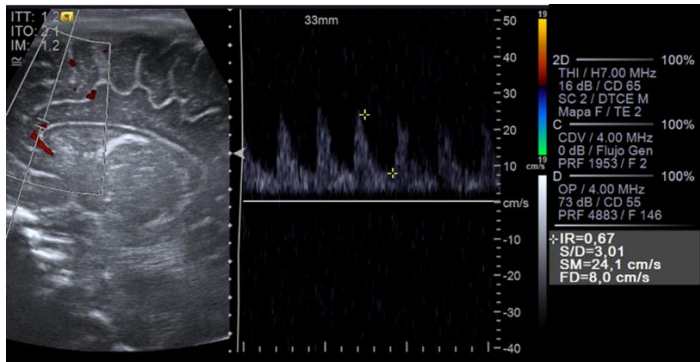


Figura 24. Doppler de la arteria pericallosa en neonato a término que incluye análisis espectral y cálculo del índice de resistencia.

5.3.4 ELASTOGRAFIA.

No existe en la literatura consenso ni guía de cómo realizar una elastografía cerebral neonatal. El protocolo de imagen empleado

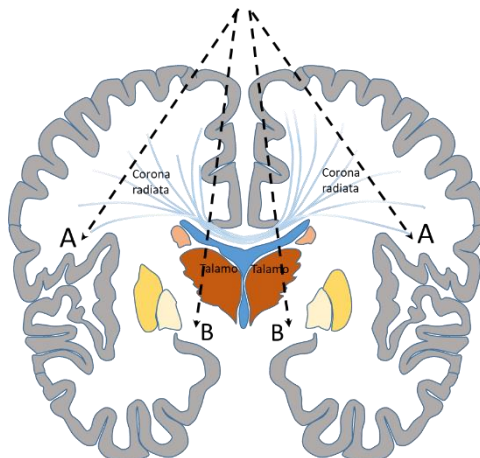


Figura 25. Planos parasagitales de adquisición de la sustancia blanca periventricular frontal (A) y de los tálamos (B).

en esta Tesis Doctoral incluye la selección de dos regiones anatómicas que representan la sustancia gris y la sustancia blanca, que son los núcleos talámicos y la sustancia blanca periventricular de la región frontal, respectivamente (Figura 25), por presentar un fácil abordaje y una buena identificación ecográfica. Se utilizó siempre la fontanela anterior como ventana acústica y se empleó la sonda lineal.

Iniciamos el procedimiento con una breve exploración preliminar en modo B que sirva de localizador anatómico y nos permita situar correctamente los ROI de adquisición. Tanto para los núcleos talámicos como para la sustancia blanca periventricular frontal se han empleado abordajes parasagittales ya que permiten, una vez activado el módulo de elastografía, un mejor centrado de la zona de interés. Para el tálamo el plano de adquisición es idéntico al empleado en la ecografía estándar en modo B (plano que visualiza como referencia anatómica la hendidura caudotalámica) y en el caso de la sustancia blanca utilizaremos el plano más lateral estableciendo como referencia anatómica la corona radiata representada por una banda arqueada ecogénica (Figura 26).

Confirmada la viabilidad del abordaje ecográfico tras la obtención de buenos planos anatómicos se selecciona la aplicación de elastografía (*Virtual Touch™ Image Quantification*) que modifica la pantalla para ofrecernos un ROI cuadrado de libre desplazamiento, el cual situaremos sobre la zona anatómica de interés (Figura 27a y 27d). Esta área es modificable por el usuario que para el presente estudio hemos establecido en 3 x 3 cm.

Una vez situado correctamente el ROI iniciamos la adquisición de datos de elastografía obteniendo en pocos segundos un *elastograma* del área seleccionada (Figura 27b y 27e).

Es muy importante realizar la adquisición mientras el neonato este tranquilo, en caso de lloro o movimientos debemos posponer unos minutos la adquisición para evitar artefactos. La ayuda de otra persona para sujetar la cabeza del neonato nos es de gran ayuda incluido cuando están tranquilos pero despiertos, evitando movimientos abruptos.

Una vez obtenido el elastograma se seleccionan manualmente y dentro del mismo las áreas de medición, de entre aquéllas coloreadas. Las áreas sin color son áreas donde no se han obtenido

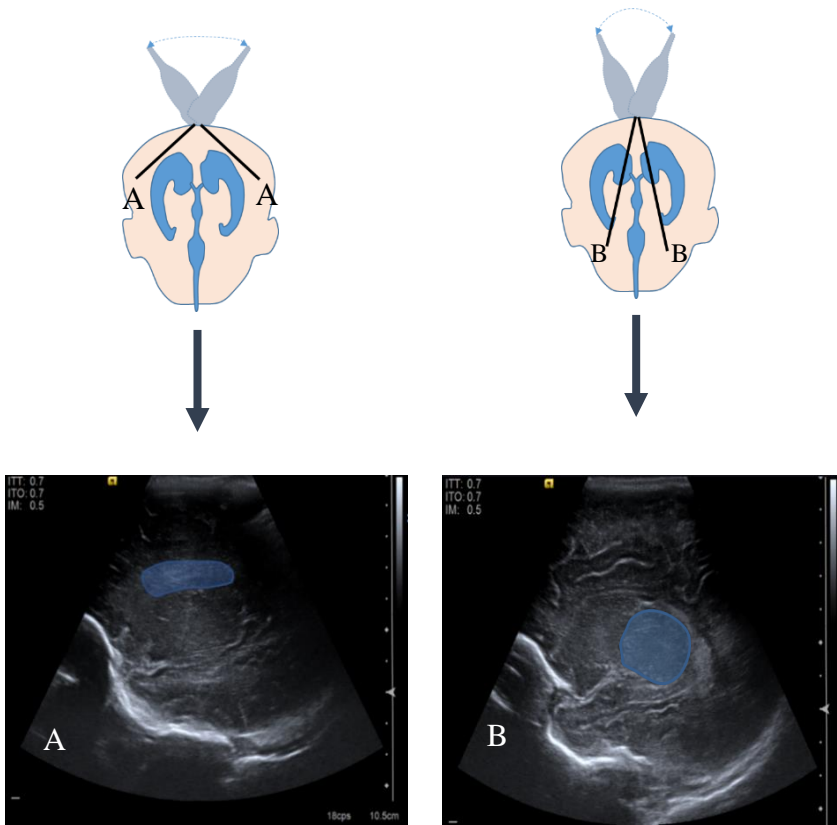


Figura 26. Planos de localización parasagitales en modo B. En azul las áreas de interés correspondientes a la sustancia blanca periventricular frontal (A) y al tálamo (B).

suficientes datos para poder ofrecer un valor de elasticidad. En caso de obtener elastogramas de calidad deficiente, bien por artefactos de movimiento o bien porque no podamos adquirir al

menos 5 mediciones de pequeños ROI no solapados, debemos repetir la adquisición. Esto puede ser debido a limitaciones propias de la técnica como son la presencia de múltiples interfases acústicas o también a una localización de las áreas anatómicas en los límites de la profundidad máxima admitida. Los pequeños ROI en este estudio son fijos con un tamaño de 3 x 3 mm. (Figura 27c y 27f). Las mediciones obtenidas son almacenadas junto a las imágenes con la referencia de la lateralidad, la posición y la profundidad. El tiempo de exploración estimado de esta adquisición es de aproximadamente 5 minutos. Ver Figura 28.

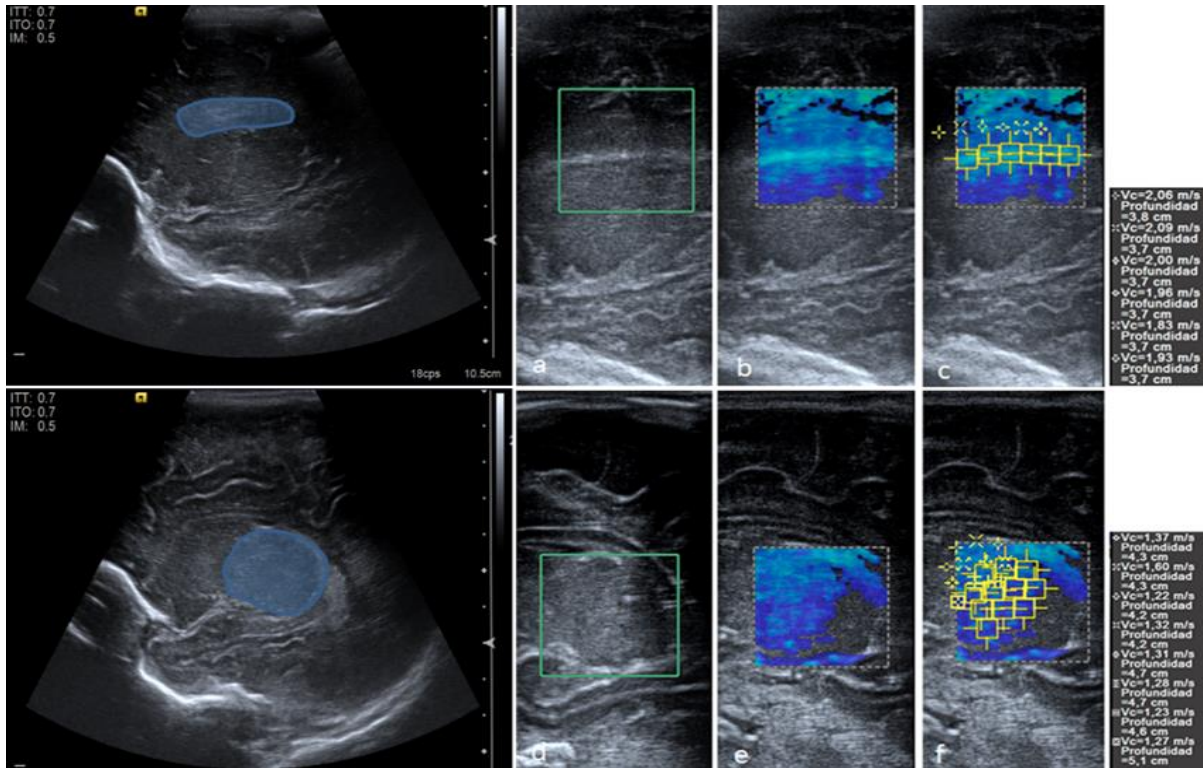


Figura 27. Adquisición de la elastografía cerebral. Método 2D-SWE (Virtual Touch™ Image Quantification) con sonda lineal 9 Mhz y adquisiciones sagitales de la sustancia blanca periventricular frontal (arriba) y de los tálamos (abajo).

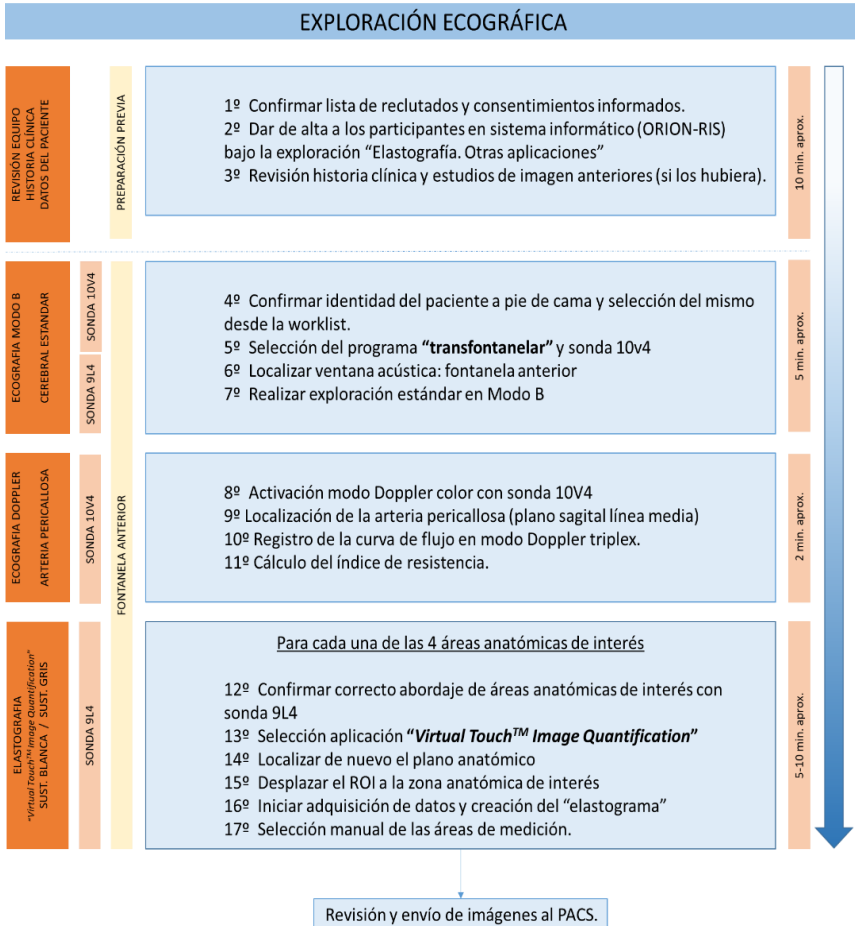


Figura 28. Resumen del flujo de trabajo de la exploración ecográfica completa realizada a todos los neonatos reclutados. Incluye un modo B, un Doppler y una elastografía.

5.3.5 TRATAMIENTO DE LAS IMÁGENES.

Todas las imágenes se enviaron y almacenaron en el PACS del hospital, corporativo de la Conselleria de Sanidad, incluyendo las mediciones de elasticidad obtenidas pasando a formar parte de la historia clínica del paciente para su posterior procesado y revisión, bajo las prestaciones denominadas “ecografía Doppler neonatal transfontanelar” (para el almacenamiento del modo B y el Doppler) y “Elastografía. Otras aplicaciones” (para el almacenamiento de la elastografía cerebral).

5.4 COMITÉ ÉTICO

Se obtuvo el informe favorable del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe para inicio del estudio en fecha 06 de abril de 2016 (ver Anexos del 5 al 8).

5.5 RECOGIDA Y LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS

Todos los datos recogidos de los neonatos que se han participado en este proyecto de investigación cumplen la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.

Además de su correcta custodia se han disociado los datos que identifican a los neonatos de aquellos de carácter clínico-asistencial sustituyéndolos por numeraciones correlativas para la identificación de cada caso.

5.6 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El tratamiento estadístico de los datos ha sido realizado en colaboración con el equipo de la Unidad de *Data Science* de Bioestadística y Bioinformática del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fe.

5.6.1 DESCRIPCIÓN VARIABLES ANALIZADAS

Variables cuantitativas:

- Continuas:
 - La elasticidad (en metros por segundo)
 - El peso (en gramos)
 - El perímetro craneal (en centímetros)
 - La talla (en centímetros)
 - El índice de resistencia (valor numérico continuo entre 0 y 1)
 - La distancia ventricular tálamo-occipital (en milímetros)
 - La talla ventricular frontal (en milímetros)
 - El índice de Levene (en milímetros)
 - El pH arterial (valor numérico)
 - Presión parcial de CO₂ (en mmHg.)
 - Exceso de base (en mEq/l)
- Discretas
 - La edad gestacional (en semanas)
 - La edad postnatal (en días)

- Dosis de corticoides (en número de dosis)

Variables cualitativas:

- Nominales:
 - El lado (derecho / izquierdo)
 - El sexo (hembra / varón)
 - El tipo de parto (eutócico / instrumental / cesárea)
 - Parto múltiple (si / no)
 - La administración de surfactante (si / no)
 - La persistencia de ductus (si / no).
 - Fecundación in vitro (si / no)
 - Diabetes materna (si / no)
 - Pre-eclampsia materna (si / no)
 - Administración de corticoides (si / no)
 - Administración sulfato de magnesio (si / no)
- Ordinales:
 - Apgar al minuto (de 0 a 10)
 - Apgar a los 5 minutos (de 0 a 10)

5.6.2 ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico R 3.5.1 (R Core Team, 2018), y las librerías lme4 (v1.1-17) y clickR (v0.4.05).

Para cada uno de los grupos y subgrupos los datos clínicos se resumieron incluyendo las medias, la desviación estándar, la mediana y el primer y tercer cuartil para las variables continuas y como frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas.

Se ajustaron modelos de regresión lineal mixtos para estudiar la asociación entre las distintas variables predictoras y los valores de nuestras variables respuesta (elasticidad de la sustancia blanca y tálamo). Para controlar la no independencia de las observaciones, ya que tenemos medidas de elasticidad repetidas para cada individuo los modelos, se ampliaron introduciendo al individuo como factor aleatorio. Debido al gran número de variables predictoras recogidas se ha tenido que limitar el número de variables incluidas en el análisis para evitar el sobreajuste,

dejando fuera del análisis aquellas variables con escasa o nula variación. En el caso del grupo a término se han desestimado las medidas recogidas con referencia al tamaño ventricular por encontrarse en todos los neonatos de la muestra en los límites normales (Levene derecho e izquierdo, distancia ventricular tálamo-occipital derecha e izquierda y talla ventricular frontal). En el caso del subgrupo pretérmino S2000 se han desestimado la persistencia del ductus, la enterocolitis necrotizante, el surfactante pulmonar, la corioamnionitis, y la diabetes. En los neonatos prematuros del subgrupo Sequoia se han tenido que limitar más las variables a estudiar por la inferior “n” de la muestra desestimado además de las anteriores del subgrupo pretérmino S2000, la preeclampsia, el sulfato de magnesio y los corticoides.

Mediante análisis de Bland-Altman ²¹⁶ se ha determinado el consenso intraobservador e interobservador de las medidas repetidas del grupo a término y del subgrupo pretérmino S2000 respectivamente.

En el estudio inter-equipo y para la comparación de los resultados entre distintos equipos ecográficos se ha comparado el subgrupo

pretérmino S2000 con el subgrupo pretérmino Sequoia ajustándolos por edad gestacional y sexo.

Por último, juntando todos los casos realizados con el equipo S2000 (grupo a término + grupo pretérmino S2000) donde quedaban representadas todas las semanas gestacionales, se han obtenidos predicciones de la elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca ajustadas por edad gestacional con estimación de los respectivos intervalos de confianza en vistas a construir un mapa o patrón de referencia.

Se consideró para todos los casos un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

6 RESULTADOS

Para la exposición ordenada de resultados se ha seguido el siguiente orden:

En primer lugar, se detallan aquellos resultados obtenidos en cada grupo y subgrupo por separado y que incluyen una estadística descriptiva y los resultados de los modelos estadísticos.

En la estadística descriptiva se recogen por separado los valores de elasticidad del resto de las variables recogidas. Para la elasticidad se detallan según el lado anatómico y el tejido estudiado (tálamo y sustancia blanca).

Para los modelos estadísticos, por un lado se expone el análisis de las diferencias medias estimadas entre la elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca y por otro lado el modelo de regresión lineal mixta para la determinación de posibles asociaciones de las variables predictoras con la variable respuesta de la elasticidad tanto del tálamo como de la sustancia blanca.

A continuación, se exponen los análisis de reproducibilidad de la técnica correspondientes a los estudios intraobservador, interobservador e inter-equipo respectivamente.

Posteriormente se muestran los resultados del modelo de predicción de la elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca ajustados por edad gestacional con sus respectivos intervalos de confianza.

Por último, se añade un nuevo análisis del modelo de regresión lineal mixta para la variable de la edad gestacional y la variable respuesta de la elasticidad utilizando en esta ocasión la suma de los valores del grupo a término y del subgrupo pretérmino S2000 (donde quedan representadas todas las edades gestacionales) que demuestran una discreta asociación significativa en el caso del tálamo y que en el análisis de los grupos por separado proyectaba sólo una tendencia.

GRUPO A TÉRMINO:

En este grupo se analizan 55 neonatos con un total de 523 mediciones de elasticidad en el tálamo derecho, 550 en el tálamo izquierdo, 445 en la sustancia blanca derecha y 457 en la sustancia blanca izquierda.

Estadística descriptiva:

A continuación, se detallan los valores descriptivos de la variable elasticidad (Tabla 6), su distribución en función de la región y lado anatómico (Figura 29 y Figura 30), y los valores descriptivos del resto de variables analizadas (Tabla 7).

DESCRIPTIVO GRUPO A TÉRMINO		
	Lado derecho	Lado izquierdo
	Media (DE)	Media (DE)
	Mediana (1er, 3er C.)	Mediana (1er, 3er C.)
Sustancia blanca	1.62 (0.23)	1.60 (0.24)
	1.61 (1.48, 1.78)	1.59 (1.44, 1.76)
Tálamo	1.19 (0.26)	1.18 (0.25)
	1.16 (1, 1.35)	1.16 (0.99, 1.35)

Tabla 6. Valores descriptivos de la muestra del grupo a término para la variable de la elasticidad.

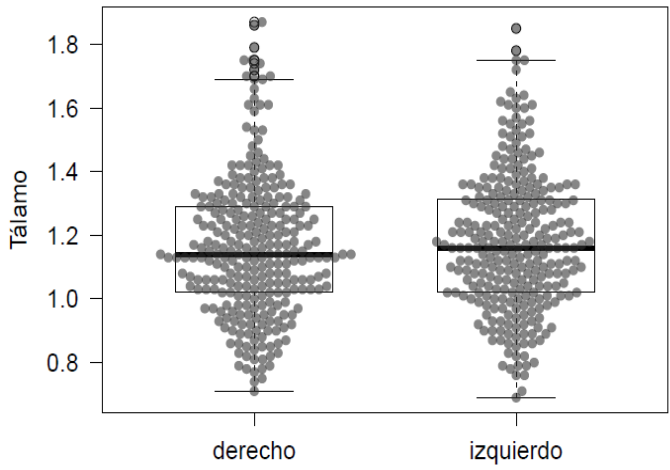


Figura 29. Box-plot de la distribución de los valores de elasticidad de la sustancia blanca según el lado anatómico en el grupo a término.

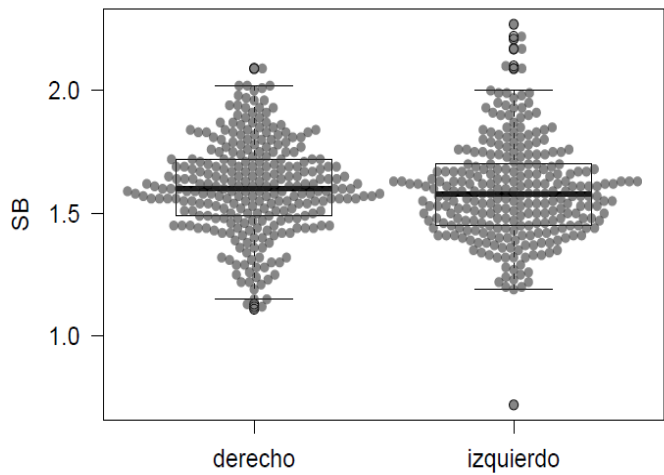


Figura 30. Box-plot de la distribución de los valores de elasticidad del tálamo según el lado anatómico en el grupo a término.

DESCRIPTIVO GRUPO A TÉRMINO		
	Media (DE)	
	Mediana (1st, 3rd C.)	
Edad gestacional	39.15 (1.42)	
	40 (38, 40)	
Edad cronológica	2.16 (0.37)	
	2 (2, 2)	
Peso	3336.05 (421.75)	
	3400 (3115, 3617.5)	
Talla	50.75 (1.93)	
	51 (49, 52)	
Perímetro craneal	34.38 (1.15)	
	34 (34, 35)	
Apgar (1 min.)	9.15 (0.78)	
	9 (9, 10)	
Apgar (5 min.)	10 (0.00)	
	10 (10, 10)	
Levene derecho	11.96 (1.57)	
	12 (11, 13)	
Levene izquierdo	12.53 (1.73)	
	13 (11, 13.5)	
Talla ventricular frontal	0.67 (0.64)	
	1 (0, 1)	
Distancia tálamo-occipital derecha	10.07 (1.84)	
	10 (9, 11)	
Distancia tálamo-occipital izquierda	11.2 (2.15)	
	11 (10, 13)	
Índice de resistencia	0.61 (0.05)	
	0.61 (0.57, 0.64)	
Sexo hembra	23 (41.8%)	
	Sexo varón	32 (58.2%)
Parto	Cesárea	11 (20%)
	Parto instrumental	16 (29.1%)
	Parto eutócico	28 (50.9%)

Tabla 7. Valores descriptivos de la muestra del grupo a término para el resto de las variables analizadas.

Análisis de modelos estadísticos:

Se confirma la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la sustancia blanca y el tálamo de los neonatos en el grupo a término, encontrando una diferencia media estimada de 0.428 m/s con un IC95% [0.451 - 0.406] y una $p < 0.001$. Ver distribución de los valores de elasticidad en Figura 31.

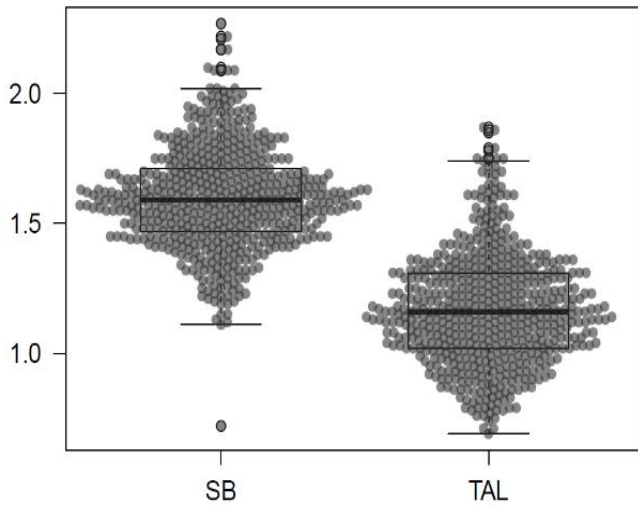


Figura 31. Box-plot de la distribución de los valores de la elasticidad de la sustancia blanca y el tálamo en el grupo a término.

En los modelos de regresión lineal mixta no se observa ninguna asociación significativa, con ninguna de las variables predictoras (Tabla 8 y Tabla 9).

MODELO TÁLAMO GRUPO A TÉRMINO					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Lado izquierdo	-0.001	0.014	-0.03	0.027	0.942
Sexo varón	0.011	0.04	-0.058	0.08	0.79
Edad gestacional	-0.004	0.016	-0.033	0.024	0.8
Parto instrumental	-0.012	0.049	-0.096	0.073	0.805
Parto eutócico	0.063	0.055	-0.032	0.159	0.26
Edad cronológica	-0.108	0.053	-0.201	-0.017	0.051
Perímetro craneal	-0.002	0.02	-0.036	0.033	0.938
Peso	-0.073	0.072	-0.198	0.052	0.316
Talla	-0.017	0.014	-0.041	0.008	0.248
Índice de resistencia	0.173	0.373	-0.473	0.817	0.646
Apgar (1 Min.)	-0.004	0.026	-0.049	0.041	0.874

Tabla 8. Modelo tálamo del grupo a término con las principales variables predictoras y sus asociaciones estadísticas para la variable respuesta de la elasticidad.

MODELO SUSTANCIA BLANCA GRUPO A TÉRMINO					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Lado izquierdo	-0.021	0.015	-0.05	0.008	0.151
Sexo varón	-0.001	0.048	-0.085	0.083	0.985
Edad gestacional	-0.008	0.02	-0.042	0.027	0.699
Parto instrumental	0.002	0.059	-0.101	0.104	0.975
Parto eutócico	0.034	0.067	-0.082	0.15	0.612
Edad cronológica	0.001	0.064	-0.11	0.113	0.992
Perímetro craneal	-0.035	0.024	-0.077	0.006	0.146
Peso	0.036	0.086	-0.113	0.186	0.676
Talla	0.014	0.017	-0.015	0.043	0.413
Índice de resistencia	-0.06	0.45	-0.84	0.726	0.895
Apgar (1 Min.)	-0.002	0.031	-0.056	0.053	0.961

Tabla 9. Modelo sustancia blanca del grupo a término con las principales variables predictoras y sus asociaciones estadísticas para la variable respuesta de la elasticidad.

Cabe reseñar una asociación cercana a la significación ($p = 0.051$) en la variable edad cronológica que indica una tendencia negativa de la elasticidad del tálamo a medida que aumenta la edad cronológica, de 2 a 3 días estimada en -0.108, que no se observa

en la sustancia blanca. Ver distribución de los valores en Figura 32 y Figura 33.

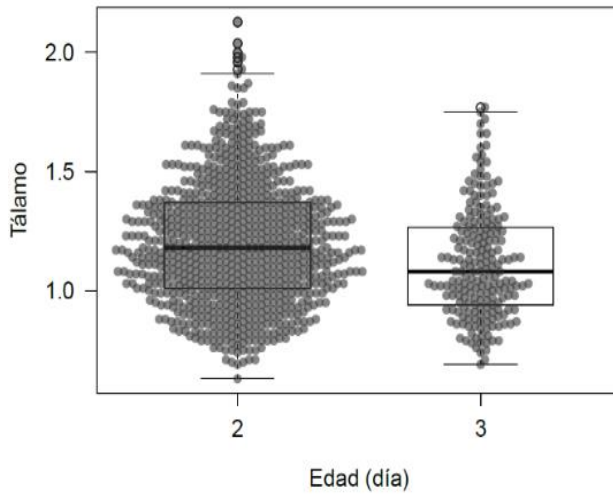


Figura 33. Box-plot que representa las mediciones del tálamo según la edad cronológica en días del neonato en el grupo a término.

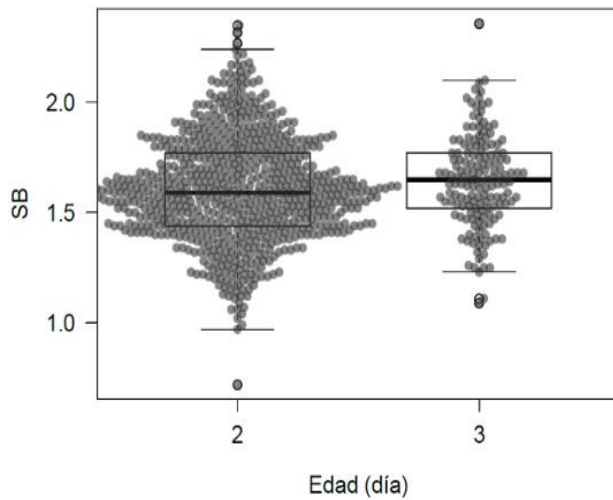


Figura 32. Box-plot que representa las mediciones de la sustancia blanca según la edad cronológica en días del neonato en el grupo a término.

SUBGRUPO PRETÉRMINO S2000:

En este grupo se analizan 36 neonatos con un total de 341 mediciones de elasticidad en el tálamo derecho, 339 en el tálamo izquierdo, 328 en la sustancia blanca derecha y 321 en la sustancia blanca izquierda.

Estadística descriptiva:

A continuación, se detallan los valores descriptivos de la variable elasticidad (Tabla 10), su distribución en función de la región y lado anatómico (Figura 34 y Figura 35), y los valores descriptivos del resto de valores analizadas (Tabla 11).

DESCRIPTIVO SUBGRUPO PRETÉRMINO S2000		
	Lado derecho	Lado izquierdo
	Media (DE)	Media (DE)
	Mediana (1st, 3rd C.)	Mediana (1st, 3rd C.)
Sustancia blanca	1.6 (0.3)	1.57 (0.31)
	1.55 (1.42, 1.75)	1.53 (1.37, 1.72)
Tálamo	1.38 (0.22)	1.34 (0.26)
	1.4 (1.23, 1.55)	1.34 (1.17, 1.53)

Tabla 10. Valores descriptivos de la muestra del subgrupo pretérmino S2000 para la variable de la elasticidad.

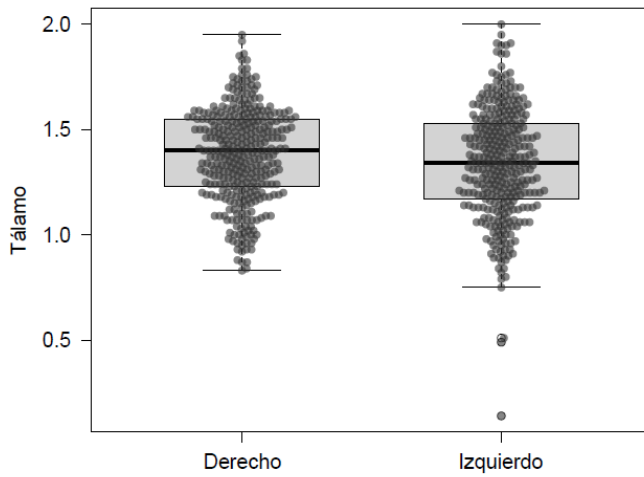


Figura 34. Box-plot de la distribución de los valores de elasticidad del tálamo según el lado anatómico en el subgrupo pretérmino S2000.

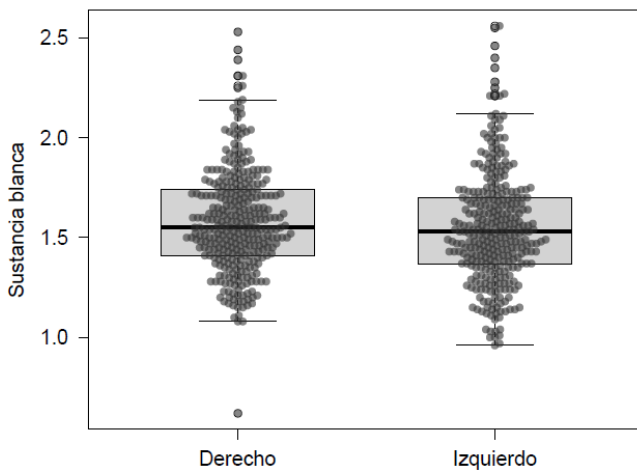


Figura 35. Box-plot de la distribución de los valores de elasticidad de la sustancia blanca según el lado anatómico en el subgrupo pretérmino S2000.

DESCRIPTIVO SUBGRUPO PRETÉRMINO S2000

	Media (DE)
	Mediana (1st, 3rd C.)
Edad gestacional	31.53 (3.07)
	32 (29.75, 34)
Edad cronológica	6.21 (4.34)
	4.5 (3, 8.25)
Peso	1781.92 (498.13)
	1832.5 (1505, 2197.5)
Talla	42.53 (4.44)
	43 (40.25, 45.38)
Perímetro craneal	30.06 (2.97)
	30.5 (28.5, 32)
Apgar (1 min.)	8.35 (1.81)
	9 (8, 9)
Apgar (5 min.)	9.54 (0.71)
	10 (9, 10)
Índice de resistencia	0.75 (0.07)
	0.76 (0.71, 0.79)
Sexo hembra	10 (27.78%)
Sexo varón	26 (72.22%)
Parto eutócico	2 (7.69%)
Parto instrumental	2 (7.69%)
Cesárea	22 (84.62%)
Parto múltiple	17 (51.52%)
Parto único	16 (48.48%)
Fecundación in vitro (si)	16 (61.54%)
Fecundación in vitro (no)	10 (38.46%)
Diabetes (si)	22 (88%)
Diabetes (no)	3 (12%)
Preeclampsia (no)	20 (76.92%)
Preeclampsia (si)	6 (23.08%)
Corticoides (no)	4 (15.38%)
Corticoides (si)	22 (84.62%)
Dosis de corticoides (0)	4 (15.38%)

Dosis de corticoides (1)	3 (11.54%)
Dosis de corticoides (2)	13 (50%)
Dosis de corticoides (3)	6 (23.08%)
Doppler patológico arteria cerebral media (no)	22 (84.62%)
Doppler patológico arteria cerebral media (si)	4 (15.38%)
Doppler patológico arteria umbilical (no)	24 (92.31%)
Doppler patológico arteria umbilical (si)	2 (7.69%)
Sulfato magnesio (no)	18 (75%)
Sulfato magnesio (si)	6 (25%)
Corioamnionitis (no)	26 (100%)
Surfactante pulmonar (no)	19 (73.08%)
Surfactante pulmonar (si)	7 (26.92%)
Ductus (no)	25 (96.15%)
Ductus (si)	1 (3.85%)
Enterocolitis necrotizante (no)	26 (100%)
Displasia broncopulmonar (no)	26 (100%)

Tabla 11. Valores descriptivos de la muestra del subgrupo pretérmino S2000 para el resto de las variables analizadas.

Análisis de modelos estadísticos:

Se confirma la existencia de diferencias significativas entre la sustancia blanca en la corona radiata frontal y la sustancia gris del tálamo de los neonatos en el subgrupo pretérmino S2000 encontrando una diferencia media estimada de 0.225 m/s con un

IC95% [0.194 - 0.254] y una $p < 0.001$. Ver distribución de los valores de elasticidad en Figura 36.

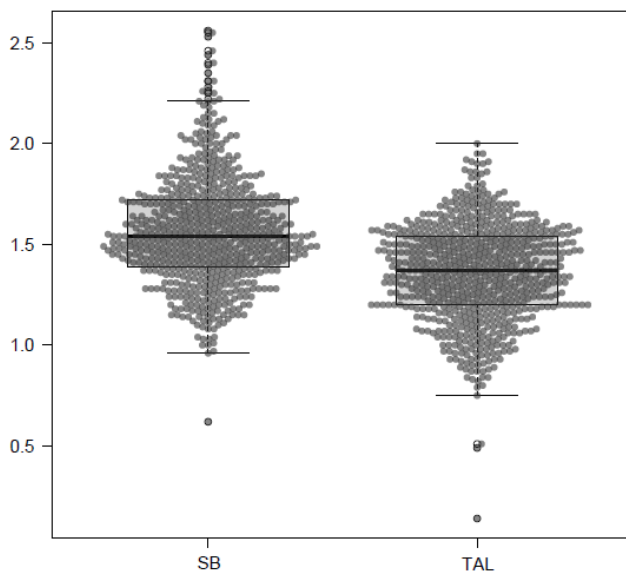


Figura 36. Box-plot de la distribución de los valores de la elasticidad de la sustancia blanca y el tálamo en el subgrupo pretérmino S2000.

En los modelos de regresión no se observa ninguna asociación significativa, con ninguna de las variables predictoras, excepto con el lado anatómico, existiendo una muy discreta asociación negativa del lado izquierdo (-0.085) respecto al lado contralateral

y solo en el caso de la elasticidad de la sustancia blanca, significativa con una $p= 0.003$. Ver Tabla 12 y Tabla 13.

MODELO TALAMO GRUPO PRETÉRMINO S2000					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Lado izquierdo	-0.002	0.027	-0.056	0.05	0.928
Sexo (hembra)	0.101	0.139	-0.058	0.261	0.495
Edad gestacional	0.019	0.058	-0.049	0.083	0.761
Parto eutócico	-0.121	0.27	-0.432	0.177	0.67
Parto instrumental	-0.155	0.223	-0.414	0.1	0.512
Índice de resistencia	-0.881	1.097	-2.122	0.354	0.454
Parto múltiple (si)	-0.022	0.128	-0.169	0.119	0.872
Ph arterial	0.631	1.046	-0.546	1.828	0.569
Fecundación in vitro (si)	0.007	0.123	-0.133	0.145	0.955
Preeclampsia (si)	-0.024	0.136	-0.18	0.129	0.867
Sulfato de magnesio (si)	0.248	0.35	-0.16	0.631	0.507
Corticoides (si)	0.055	0.153	-0.121	0.227	0.734

Tabla 12. Modelo tálamo del subgrupo pretérmino S2000 con las principales variables predictoras y sus asociaciones estadísticas para la variable respuesta de la elasticidad.

MODELO SUSTANCIA BLANCA GRUPO PRETÉRMINO S2000					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Lado izquierdo	-0.085	0.029	-0.142	-0.029	0.003
Sexo (hembra)	0.063	0.139	-0.092	0.219	0.669
Edad gestacional	0.019	0.058	-0.048	0.082	0.758
Parto eutócico	0.14	0.27	-0.165	0.437	0.623
Parto instrumental	0.087	0.222	-0.165	0.336	0.707
Índice de resistencia	0.194	1.095	-0.996	1.417	0.866
Parto múltiple (si)	-0.03	0.127	-0.169	0.11	0.82
Ph arterial	-0.842	1.048	-2.02	0.324	0.453
Fecundación in vitro (si)	-0.055	0.122	-0.19	0.078	0.67
Preeclampsia (si)	0.157	0.136	0.005	0.305	0.293
Sulfato de magnesio (si)	-0.152	0.351	-0.559	0.224	0.682
Corticoides (si)	0.048	0.153	-0.12	0.219	0.763

Tabla 13. Modelo sustancia blanca del subgrupo pretérmino S2000 con las principales variables predictoras y sus asociaciones estadísticas para la variable respuesta de la elasticidad.

SUBGRUPO PRETÉRMINO SEQUOIA:

En este grupo se analizan 13 neonatos con un total de 70 mediciones de elasticidad en el tálamo derecho, 67 en el tálamo izquierdo, 80 en la sustancia blanca derecha y 71 en la sustancia blanca izquierda.

Estadística descriptiva:

A continuación, se detallan los valores descriptivos de la variable elasticidad (Tabla 14), su distribución en función de la región y lado anatómico (Figura 37 y Figura 38), y los valores descriptivos del resto de valores analizados (Tabla 15).

DESCRIPTIVO SUBGRUPO PRETÉRMINO SEQUOIA		
	Lado derecho	Lado izquierdo
	Media (DE)	Media (DE)
	Mediana (1st, 3rd C.)	Mediana (1st, 3rd C.)
Sustancia blanca	1.49 (0.18)	1.51 (0.16)
	1.49 (1.38,1.60)	1.51 (1.41,1.58)
Tálamo	1.51 (0.17)	1.5 (0.16)
	1.49 (1.39, 1.57)	1.5 (1.42, 1.60)

Tabla 14. Valores descriptivos de la muestra del subgrupo pretérmino Sequoia para la variable de la elasticidad.

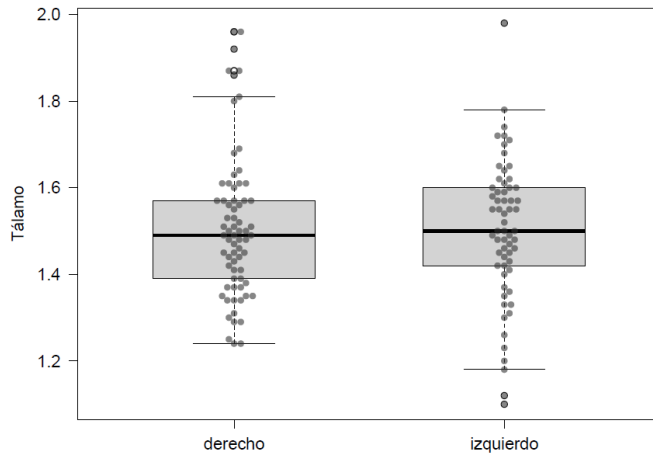


Figura 37. Box-plot de la distribución de los valores de elasticidad del tálamo según el lado anatómico en el subgrupo pretérmino Sequoia.

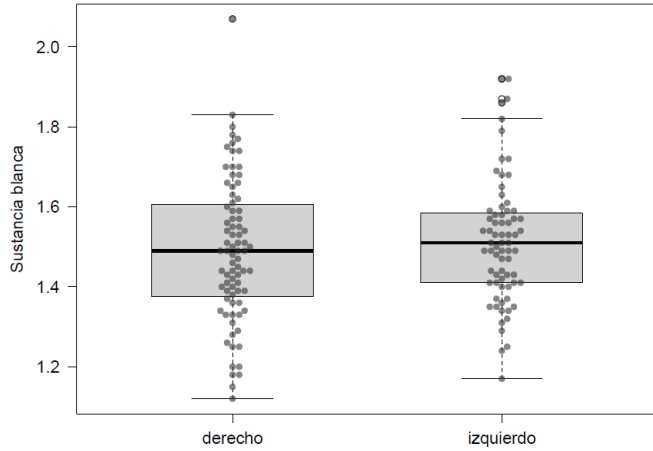


Figura 38. Box-plot de la distribución de los valores de elasticidad de la sustancia blanca según el lado anatómico en el subgrupo pretérmino Sequoia.

DESCRIPTIVO SUBGRUPO PRETÉRMINO SEQUOIA	
	Mean (SD)
	Median (1st, 3rd Q.)
Índice de resistencia	0.68 (0.05)
	0.69 (0.67, 0.72)
Edad cronológica	4.69 (2.18)
	6 (3, 7)
Edad gestacional	31.85 (1.57)
	32 (31, 33)
Peso	1513.08 (269.38)
	1575 (1290, 1790)
Talla	40.96 (2.25)
	41 (39, 43)
Perímetro craneal	28.92 (1.47)
	29 (28, 30)
Bilirrubina sérica	13.54 (34.57)
	0 (0, 3)
Apgar (1 min.)	8.38 (1.26)
	9 (8, 9)
Ph arterial	7.32 (0.04)
	7.33 (7.3, 7.35)
Exceso de bases	-0.63 (2.22)
	-1.55 (-2.5, 1.65)
Presión parcial de CO ₂	49.69 (5.81)
	49.25 (45.8, 53.6)
Sexo (varón)	7 (53.85%)
Sexo (hembra)	6 (46.15%)
Adecuado para la edad gestacional	8 (61.54%)
Pequeño para la edad gestacional	5 (38.46%)
Cesárea	11 (84.62%)
Parto eutócico	2 (15.38%)
Parto único	4 (30.77%)

Parto múltiple	9 (69.23%)
Fecundación in vitro (no)	8 (61.54%)
Fecundación in vitro (si)	5 (38.46%)
Diabetes (no)	12 (92.31%)
Diabetes (si)	1 (7.69%)
Preeclampsia (no)	13 (100%)
Corticoides (si)	13 (100%)
Dosis de corticoides (1)	2 (15.38%)
Dosis de corticoides (2)	6 (46.15%)
Dosis de corticoides (3)	5 (38.46%)
Retardo del crecimiento intrauterino (no)	8 (61.54%)
Retardo del crecimiento intrauterino (si)	5 (38.46%)
Sulfato de magnesio (no)	10 (76.92%)
Sulfato de magnesio (si)	3 (23.08%)
Corioamnionitis (no)	12 (92.31%)
Corioamnionitis (si)	1 (7.69%)
Apgar (5min.)	
10	10 (76.92%)
6	1 (7.69%)
9	2 (15.38%)
Surfactante (no)	11 (84.62%)
Surfactante (si)	2 (15.38%)
Ductus (no)	13 (100%)
Enterocolitis necrotizante (no)	13 (100%)
Displasia broncopulmonar (no)	13 (100%)

Tabla 15. Valores descriptivos de la muestra del subgrupo pretérmino Sequoia para el resto de las variables analizadas.

Análisis de modelos estadísticos:

A diferencia del grupo a término y del subgrupo pretérmino S2000, en este subgrupo no se confirman diferencias significativas entre la sustancia blanca (corona radiata frontal) y la sustancia gris (tálamo) de los neonatos en el subgrupo Sequoia encontrando una diferencia media estimada de -0.006 m/s con un IC95% $[-0.0446 - 0.034]$ y una $p = 0.795$. La distribución de los valores de elasticidad se muestra en la Figura 39.

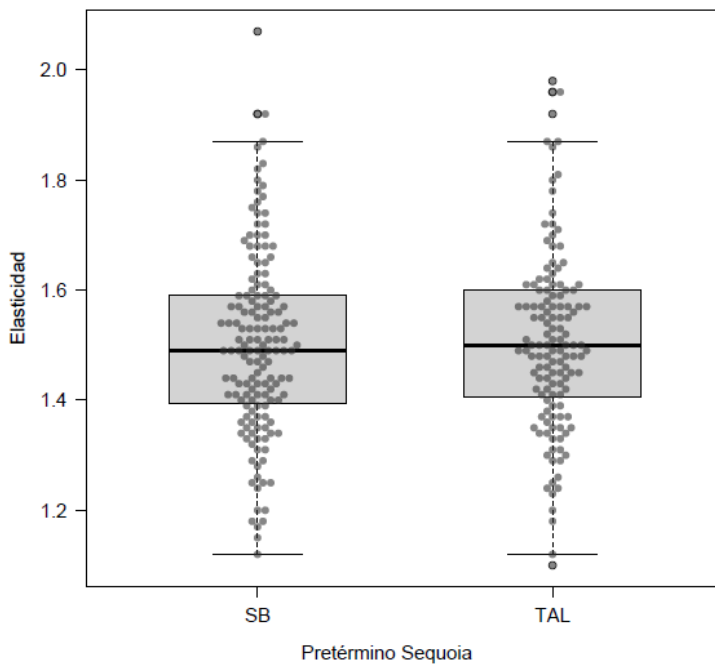


Figura 39. Box-plot de la distribución de los valores de la elasticidad de la sustancia blanca y el tálamo en el subgrupo pretérmino Sequoia.

En los modelos de regresión lineal no se observa ninguna asociación significativa para la variable respuesta de la elasticidad con ninguna de las variables predictoras (Tabla 16 y Tabla 17).

MODELO TÁLAMO GRUPO PRETÉRMINO SEQUOIA					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Lado derecho	0.005	0.028	-0.053	0.051	0.856
Sexo (hembra)	0.299	1.185	-0.696	1.282	0.853
Edad gestacional	0.073	0.112	-0.019	0.164	0.663
Parto eutócico	-0.114	0.225	-0.296	0.101	0.72
Índice de resistencia	1.645	6.388	-3.627	6.805	0.851
Parto múltiple	-0.314	1.238	-1.321	0.725	0.853
Ph arterial	-5.587	17.986	-20.609	9.237	0.822
Fecundación in vitro (si)	0.274	1.255	-0.782	1.323	0.872
Exceso de bases	0.126	0.442	-0.243	0.495	0.836

Tabla 16. Modelo tálamo del subgrupo pretérmino Sequoia con las principales variables predictoras y sus asociaciones estadísticas para la variable respuesta de la elasticidad.

MODELO SUSTANCIA BLANCA GRUPO PRETÉRMINO SEQUOIA					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Lado derecho	-0.01	0.029	-0.066	0.045	0.724
Sexo (hembra)	-1.553	0.727	-2.643	-0.458	0.335
Edad gestacional	-0.157	0.069	-0.26	-0.053	0.32
Parto eutócico	-0.033	0.138	-0.24	0.176	0.857
Índice de resistencia	-9.3	3.937	-15.216	-3.387	0.313
Parto múltiple	1.521	0.761	0.377	2.662	0.351
Ph arterial	25.534	11.044	8.904	42.092	0.318
Fecundación in vitro (si)	-1.579	0.769	-2.731	-0.421	0.344
Exceso de bases	-0.631	0.271	-1.038	-0.222	0.316

Tabla 17. Modelo sustancia blanca del subgrupo pretérmino Sequoia con las principales variables predictoras y sus asociaciones estadísticas para la variable respuesta de la elasticidad.

ESTUDIO INTRAOBSERVADOR

En el grupo a término se analizaron las observaciones repetidas (obtenidas a través de distintos elastogramas) realizadas por el mismo observador al mismo paciente con el mismo equipo ecográfico. Del análisis se desprenden unas diferencias medias de 0.079 IC95% [-0.562; 0.721] para el tálamo y de -0.175 IC95% [-0.515; 0.480] para la sustancia blanca. El análisis gráfico de Bland y Altman se muestra en la Figura 40 y la Figura 41.

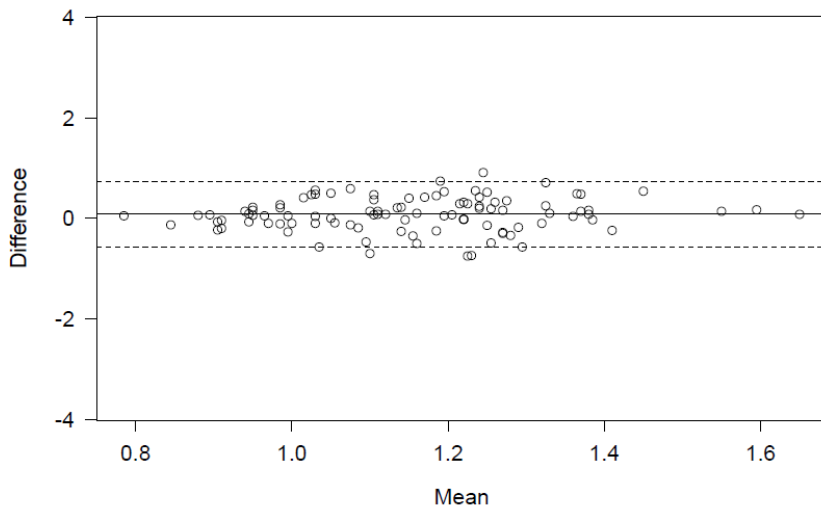


Figura 40. Gráfica de Bland-Altman de la diferencia de las medias de la elasticidad de los tálamos entre las distintas observaciones (mismo radiólogo) en el grupo a término.

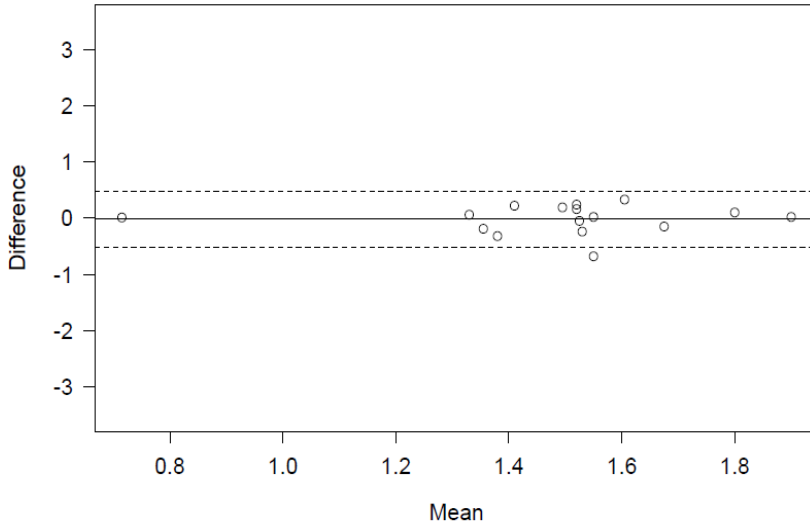


Figura 41. Gráfica de Bland-Altman de la diferencia de las medias de la elasticidad de la sustancia blanca entre las distintas observaciones (mismo radiólogo) en el grupo a término.

ESTUDIO INTEROBSERVADOR

Dentro del subgrupo pretérmino S2000 a 14 neonatos se les repitió la exploración por otro radiólogo pediátrico (RLLS) en un plazo de tiempo inferior a las 6 horas obteniendo unas diferencias medias entre observaciones para el tálamo de -0.0138 IC95% [-0.611 ; 0.5834] y para la sustancia blanca de -0.017 IC95% [-0.809 ; 0.775]. Ver análisis gráfico de Bland y Altman en Figura 42 y Figura 43.

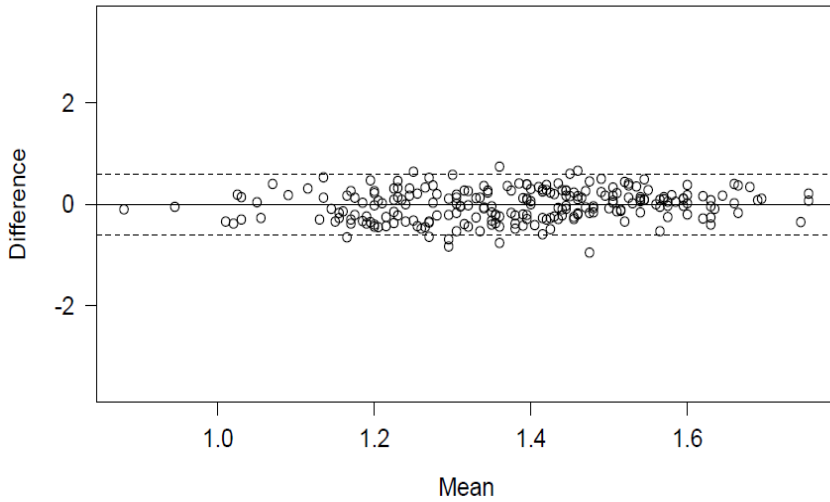


Figura 42. Gráfica de Bland-Altman de la diferencia de las medias de la elasticidad de los tálamos entre las distintas observaciones (distinto radiólogo) en el subgrupo pretérmino S2000.

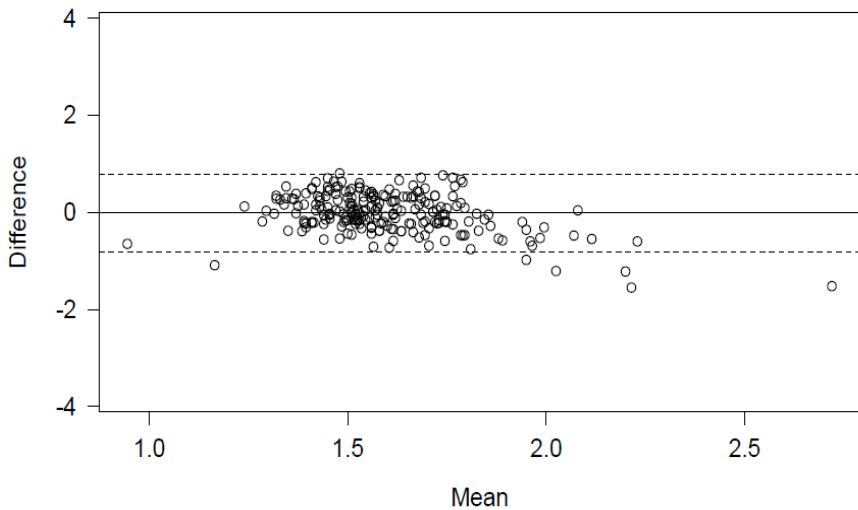


Figura 43. Gráfica de Bland-Altman de la diferencia de las medias de la elasticidad de la sustancia blanca entre las distintas observaciones (distinto radiólogo) en el subgrupo pretérmino S2000.

ESTUDIO INTER-EQUIPO

Para su realización se comparan las mediciones de elasticidad del subgrupo pretérmino S2000 con las del subgrupo pretérmino Sequoia. Para homogeneizar la muestra se excluyeron del subgrupo pretérmino S2000 aquellos con edad gestacional igual o superior a 35 semanas comparando finalmente 28 neonatos realizados con el equipo S2000 con 13 realizados con el equipo Sequoia. Los resultados se ofrecen con una corrección por peso y sexo (Figuras 44 y 45). En los modelos se observa una tendencia a sobreestimar la elasticidad del tálamo del equipo Sequoia, aunque la discreta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.055$) (Tabla 18).

Por otro lado, no se observan tendencias reseñables ni asociaciones significativas entre ambos equipos en el modelo de sustancia blanca (Tabla 19).

MODELO TÁLAMO ESTUDIO INTER-EQUIPO					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Peso	-0.079	0.045	-0.163	0.006	0.087
Sexo (hembra)	0.003	0.047	-0.086	0.093	0.948
Equipo (Sequoia)	0.091	0.046	0.005	0.178	0.055

Tabla 18. Modelo tálamo del estudio inter-equipo.

MODELO SUSTANCIA BLANCA ESTUDIO INTER-EQUIPO					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Peso	-0.043	0.041	-0.12	0.035	0.306
Sexo (hembra)	-0.022	0.043	-0.103	0.059	0.613
Equipo (Sequoia)	-0.015	0.041	-0.093	0.063	0.721

Tabla 19. Modelo sustancia blanca del estudio inter-equipo.

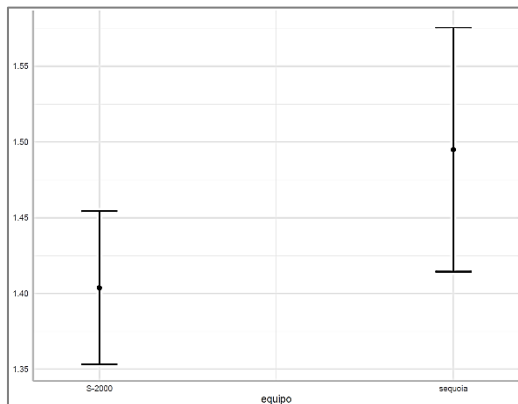


Figura 44. Gráfica de efectos marginales de la comparación entre equipos ecográficos corregidas por edad y sexo estimada para la elasticidad del tálamo.

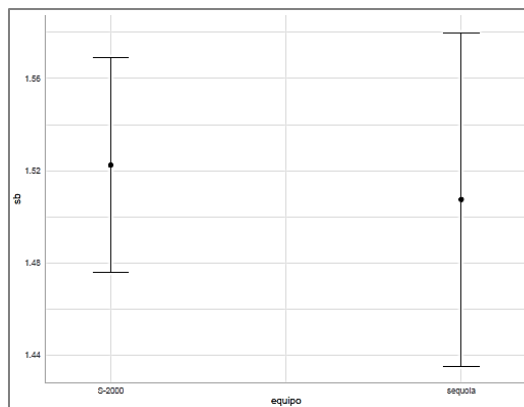


Figura 45. Gráfica de efectos marginales de la comparación entre equipos ecográficos corregidas por edad y sexo estimada para la elasticidad de la sustancia blanca.

MODELOS DE PREDICCIÓN DE LOS VALORES NORMALES DE REFERENCIA DE LA ELASTICIDAD

Para realizar la inferencia estadística de los valores de referencia normales de la población se utilizaron modelos de regresión lineal mixta de los que se obtuvo la estimación de la elasticidad de la sustancia blanca y del tálamo en función de la edad gestacional como marco de valores de referencia normales en la población (Tabla 20 y Tabla 21).

Para su análisis se incluyeron la totalidad de las mediciones de la elasticidad cerebral realizadas con el equipo S2000 (es decir, la suma del grupo a término + grupo pretérmino S2000) con un total de 3305 mediciones y que representaban todo el abanico de edades gestacionales (en Figura 46 se detalla la distribución por semanas). Se decidió no incluir al grupo pretérmino Sequoia ya que representaban menos de un 10% del total de las mediciones y podía introducir un sesgo por el uso de distintos equipos.

Se construyeron gráficas con la representación y distribución de los valores a lo largo de la línea temporal que conforma la edad gestacional. Ver Figura 47 y Figura 48.

Los valores estimados se ajustaron para los siguientes parámetros medios de un neonato tipo: hembra, lado derecho, parto único, gestación espontánea, cesárea, índice de resistencia de 0,74, pH arterial de 7,29, sin preeclampsia ni administración de sulfato de magnesio ni corticoides.

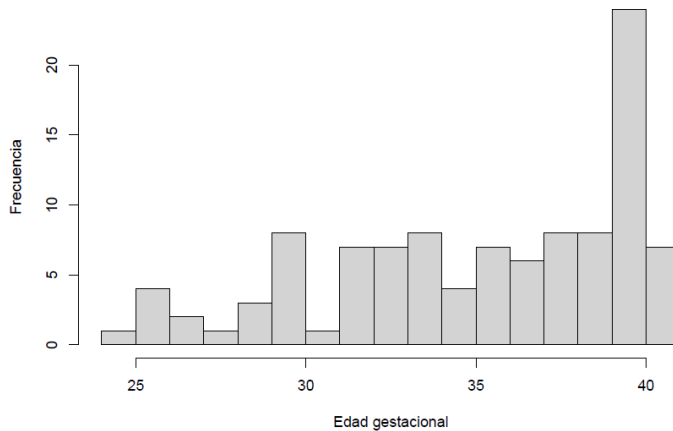


Figura 46. Distribución gráfica de los neonatos agrupados por semanas gestacionales del grupo a término y subgrupo S2000.

MODELO DE PREDICCIÓN TÁLAMO			
Edad gestacional	Predicción	DE	IC 95%
24	1.37	0.07	[1.24, 1.50]
27	1.39	0.04	[1.31, 1.47]
29	1.39	0.03	[1.34, 1.45]
31	1.39	0.02	[1.35, 1.44]
33	1.37	0.02	[1.33, 1.42]
35	1.34	0.02	[1.29, 1.38]
36	1.31	0.02	[1.27, 1.35]
37	1.28	0.02	[1.24, 1.32]
38	1.24	0.02	[1.21, 1.28]
39	1.20	0.02	[1.16, 1.23]
40	1.15	0.02	[1.11, 1.19]
41	1.10	0.03	[1.04, 1.15]

Tabla 20. Modelo de predicción del tálamo. Estimación de la elasticidad del tálamo según la edad gestacional del neonato en semanas. Los valores se ajustaron a un neonato medio según los parámetros indicados

MODELO DE PREDICCIÓN SUSTANCIA BLANCA			
Edad gestacional	Predicción	DE	IC 95%
24	1.66	0.08	[1.51, 1.81]
27	1.60	0.05	[1.51, 1.69]
29	1.56	0.03	[1.50, 1.63]
31	1.54	0.02	[1.49, 1.58]
33	1.52	0.02	[1.47, 1.57]
35	1.52	0.02	[1.48, 1.57]
36	1.53	0.02	[1.49, 1.57]
37	1.54	0.02	[1.50, 1.58]
38	1.56	0.02	[1.53, 1.60]
39	1.59	0.02	[1.55, 1.62]
40	1.61	0.02	[1.57, 1.66]
41	1.64	0.03	[1.59, 1.70]

Tabla 21. Modelo de predicción de la sustancia blanca. Estimación de la elasticidad de la sustancia blanca según la edad gestacional del neonato en semanas. Los valores se ajustaron a un neonato medio según los parámetros indicados

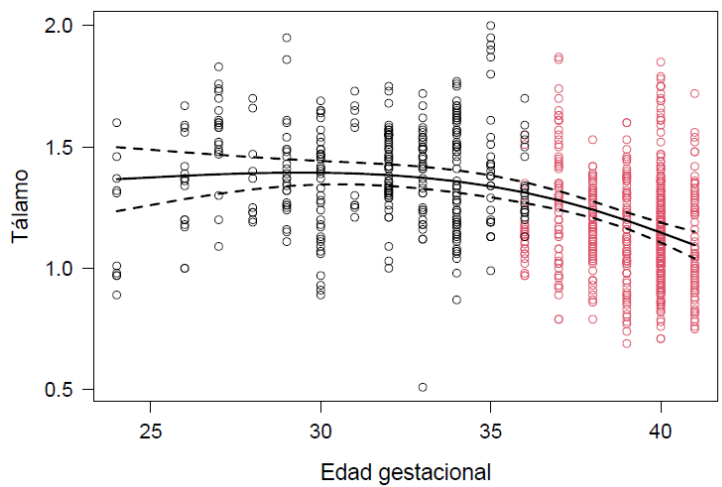


Figura 47. Gráfica de la representación de los valores de elasticidad del tálamo según la edad gestacional del neonato. En línea continua valor medio estimado de la elasticidad y en líneas discontinuas los respectivos intervalos de confianza del 95%.

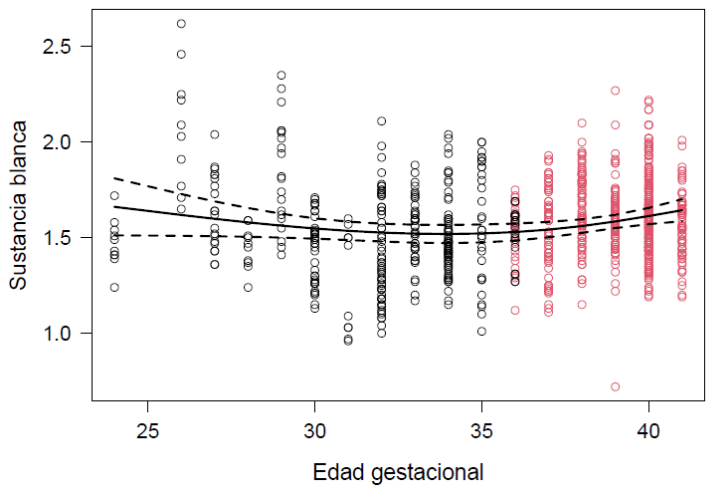


Figura 48. Gráfica de la representación de los valores de elasticidad de la sustancia blanca según la edad gestacional del neonato. En línea continua valor medio estimado de la elasticidad y en líneas discontinuas los respectivos intervalos de confianza del 95%.

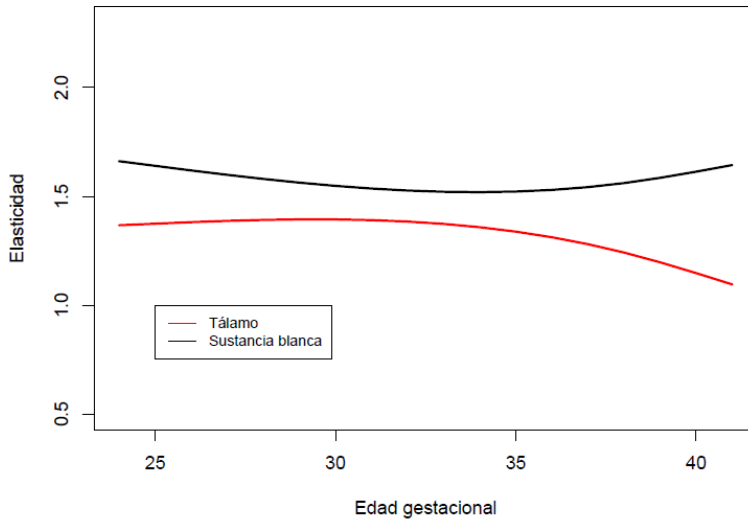


Figura 49. Gráfica con representación lineal comparativa de los valores medios estimados de la elasticidad del tálamo (en rojo) y de la sustancia blanca (en negro) en función de la edad gestacional del neonato.

MODELOS GRUPO A TÉRMINO y SUBGRUPO PRETÉRMINO S2000.

Por último, se añade un nuevo análisis del modelo de regresión lineal mixta para la variable de la edad gestacional y la variable respuesta de la elasticidad utilizando al igual que para los modelos predictivos la suma de los valores del grupo a término y del

subgrupo pretérmino S2000 que demuestran una discreta asociación significativa sólo en el caso del tálamo, que no se demostraba en el análisis de los grupos por separado donde tan sólo se observaba una tendencia (Tabla 22 y Tabla 23).

MODELO TALAMO GRUPO A TÉRMINO + SUBGRUPO S2000					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Edad gestacional	-0.022	0.003	-0.029	-0.015	<0.001

Tabla 22. Modelo de regresión lineal mixta con la suma de los grupos a término y subgrupo S2000 para la variable de la edad gestacional y la variable respuesta de la elasticidad del tálamo.

MODELO SUSTNCIA BLANCA GRUPO A TÉRMINO + SUBGRUPO S2000					
	Estimado	Error estándar	p. 05	p. 95	Valor p
Edad gestacional	0.005	0.004	-0.002	0.012	0.175

Tabla 23. Modelo de regresión lineal mixta con la suma de los grupos a término y subgrupo S2000 para la variable de la edad gestacional y la variable respuesta de la elasticidad de la sustancia blanca.

7 DISCUSIÓN

6.1 *La sonoelastografía cuantitativa.*

La sonoelastografía cuantitativa basada en las ondas transversales es una técnica cuantitativa de reciente introducción. Se trata de una exploración capaz de caracterizar las propiedades mecánicas tisulares ^{10,11} basada en el principio de que cada tejido del cuerpo humano tiene una elasticidad distinta en función de su composición y estructura. Se estipula que cuando estos tejidos enfermen y se vean afectados por un proceso patológico modificarán su composición y, en mayor o menor medida, su estructura. En consecuencia, se producirán cambios también en su elasticidad. Conocer estos cambios que se producen en la elasticidad de los tejidos permitirá diferenciar entre tejidos, confirmar estados de enfermedad, anticipar cambios patológicos, determinar su gravedad o incluso evaluar su extensión y tratamiento.

La bioseguridad de la técnica se encuentra en constante consideración. Se han publicado estudios sobre los efectos biológicos de la 2D-SWE en ratones de laboratorio que demuestran la existencia de cambios a nivel molecular con modificaciones en la expresión de algunas proteínas, sin bien todos ellos temporales y reversibles ^{46,47}. Como práctica segura, debemos acogernos siempre a los principios ALARA y hacer un uso adecuado de esta técnica, evitando especialmente aquellos tejidos con contenido gaseoso ⁴⁴.

Destaca también de la sonoelastografía cuantitativa la posibilidad de un guiado ecográfico para la selección de la zona de interés, permitiendo seleccionar manualmente las áreas concretas de medición en el elastograma obtenido.

Los métodos de elastografía basados en la lectura de la velocidad de las ondas transversales han demostrado su fiabilidad y reproducibilidad en distintas localizaciones anatómicas. Entre sus ventajas encontramos una curva de aprendizaje razonablemente corta y una duración promedio de la exploración inferior a los 10 minutos. Al tratarse de un método cuantitativo fácilmente

implementable, tenemos a nuestra disposición una herramienta con un gran potencial aplicable a múltiples escenarios.

Su viabilidad, fiabilidad y reproducibilidad ha quedado demostrada en distintos órganos y tejidos ^{175,217}. Como ejemplos de aplicabilidad tenemos estudios de las lesiones mamarias, tiroideas y prostáticas ^{14,15,48,75,78,79,86}, la cirrosis hepática ^{16,49,55,56,58,59}, la aterosclerosis ²¹⁸ y en la patología musculoesquelética ¹¹³⁻¹¹⁷. Por ello, se ha incorporado la elastografía recientemente en diversas guías clínicas y recomendaciones como las publicadas para el manejo de la fibrosis hepática ^{48,49,62,219}, los tumores mamarios ¹⁵, los nódulos tiroideos ¹⁴ y en la valoración de la patología próstata ^{13,48}.

En los últimos años la sonoelastografía cuantitativa ha despertado un creciente interés que se traduce en un crecimiento exponencial del número de artículos científicos, con más de 5000 en los últimos 10 años. Esta explosión coincide con la mayor disponibilidad de la técnica en los hospitales, donde cada vez es más habitual que los nuevos equipos ecográficos de gama media y alta oferten entre sus características un módulo de elastografía

del tipo 2D-SWE utilizando como método de excitación el *acoustic radiation force impulse* (ARFI).

7.2 *Estado del arte en la sonoelastografía cerebral.*

En la literatura existen varios artículos que hacen referencia a la elastografía cerebral utilizando como modalidad de imagen tanto la ecografía como la resonancia magnética, si bien la mayoría de ellos todavía en el ámbito experimental. La sonoelastografía basada en la lectura de las ondas transversales ha demostrado en ratones de laboratorio la existencia de cambios en la elasticidad cerebral en situaciones isquémicas ¹⁷⁹, de hipoxia ¹⁸¹ y en traumatismos ¹⁸⁰. Mediante resonancia magnética, también en estudios de laboratorio, se han obtenido unos resultados prometedores en la caracterización de tumores ¹⁸², en la correlación de la densidad neuronal en modelos isquémicos ¹⁸³, en procesos desmielinizantes ¹⁸⁴ y en la monitorización de tratamientos ²²⁰.

En personas adultas la sonoelastografía está limitada por la ausencia de fontanelas abiertas, con la excepción de los abordajes intraoperatorio ^{208-210,221} o transtemporal ²²², y es por ello que en pacientes adultos es la resonancia magnética la técnica elastográfica que ha tenido un mayor desarrollo. Con la RM elastografía se han demostrado cambios en la elasticidad del parénquima cerebral relacionados con la edad o el sexo ^{198,199,223}, en la demencia frontotemporal ²⁰⁰, en el Alzheimer ^{201,202,224}, en el Parkinson ¹⁹³, en la esclerosis múltiple ²⁰⁵ y en la caracterización de tumores ²⁰⁷. También en el entorno pediátrico se han publicado recientemente artículos en referencia a valores normales en niños y adolescentes ²²⁵ y en patologías como la parálisis cerebral ^{226,227}.

Sin embargo, en neonatos humanos la literatura es mucho más limitada y toda ella está basada en la sonoelastografía cuantitativa, aprovechando las ventanas acústicas de las fontanelas. El primer artículo de sonoelastografía cuantitativa cerebral data de 2015 ²¹² y es el único artículo publicado con la metodología 1D-SWE. No ha sido hasta 2018 cuando surge un segundo artículo ya basado en la 2D-SWE, existiendo todavía hasta la fecha muy pocas

publicaciones ^{178,212-215} y sólo dos de ellas que incluyan neonatos pretérmino ^{213,214}. Todas estas publicaciones se centran en definir los valores obtenidos en la sustancia blanca y el tálamo en neonatos “sanos”, con la excepción del trabajo de Dirrichs et al. ¹⁷⁸ que sólo mide la elasticidad del tálamo. Este trabajo es además el único que introduce neonatos enfermos, en este caso con hidrocefalia, realizando una comparación con su propio grupo control de neonatos “sanos”.

7.3 Potenciales aplicaciones clínicas.

Existen múltiples patologías que son típicas de la época neonatal donde es esperable que se produzcan cambios en la composición y / o en la estructura de los tejidos cerebrales, y donde se cree que la sonoelastografía cuantitativa jugará un papel relevante. El seguimiento de los neonatos con hidrocefalia ^{177,178} es uno de estos escenarios, donde identificar a los neonatos que cursan con hipertensión intracraneal de entre los que presentan hidrocefalia compensadas es fundamental para poder determinar el momento

idóneo de colocar una válvula de derivación ventricular que asegure el control de la presión y del bienestar del parénquima cerebral. Los signos clínicos aparecen con cierto retraso y actualmente se considera que el mejor marcador incruento de hiperpresión es el índice de resistencia en una exploración ecográfica dinámica con Doppler comparando los índices de resistencia sin y con presión sobre la fontanela. Disponer de una técnica no invasiva y cuantitativa, en caso de confirmarse una relación entre la elasticidad cerebral y la presión intracraneal ^{178,228}, sería un avance muy importante para estos neonatos ya que podrán evitarse procedimientos invasivos como el que conlleva la colocación de una válvula de derivación ventricular.

Otros escenarios donde también se espera que la sonoelastografía cuantitativa sea de gran utilidad son, por ejemplo, los casos de parálisis cerebral ^{226,227}, validación del neurodesarrollo en aquellos casos donde la RM sea normal o indeterminada, así como en patologías donde se produzcan cambios en la mielinización ¹⁸⁴, en el tamaño neuronal o en la proliferación glial ¹⁸³. Se supone que en todos ellos habrá cambios en la elasticidad cerebral secundarios

a la modificación de la composición o la estructura del parénquima cerebral. Para la mayoría de estas patologías se hipotetiza que la elastografía pueda ser un buen biomarcador ²²⁹. Así, por ejemplo, se ha visto que los cambios en la elasticidad del troncoencéfalo de pacientes con parálisis cerebral se relacionan con el equilibrio y el grado de respuesta al tratamiento rehabilitador ²³⁰.

7.4 Principales resultados

Antes de estudiar los cambios de elasticidad que se produzcan en las diferentes patologías y de su posible aplicación clínica necesitamos estandarizar y validar la técnica aplicada al cerebro neonatal, para a continuación obtener valores de referencia mediante modelos predictivos. Estas dos situaciones son objetivo de la presente Tesis Doctoral.

En nuestro estudio se demuestra la factibilidad de la medición de la elasticidad del tejido cerebral neonatal mediante ecografía y su reproducibilidad, tanto en neonatos a término como en

pretérmino, aprovechando la ventana acústica que ofrece la fontanela en los recién nacidos. En esta Tesis se han obtenido satisfactoriamente datos de la elasticidad cerebral de un total de 104 neonatos (que representan el 96% de los neonatos reclutados a término y el 82% de los neonatos reclutados pretérmino) con un amplio abanico de edades gestacionales (comprendidas entre 24 y 41 semanas, 55 neonatos a término y 49 neonatos pretérmino) que incluyen un total de 1890 mediciones de elasticidad de tálamo y 1702 mediciones de elasticidad de la sustancia blanca periventricular frontal.

En la estadística descriptiva se constata que los parámetros demográficos y físicos de nuestra serie están dentro del rango de la normalidad acorde a sus edades gestacionales en todos los grupos y subgrupos, en relación con muestras de neonatos sanos.

Para la variable elasticidad se analizan en primer lugar las diferencias medias entre el tálamo y la sustancia blanca dentro de cada uno de los grupos y subgrupos. Mientras se encontraron diferencias en el grupo a término y en el subgrupo pretérmino S2000, éstas no fueron significativas en el subgrupo pretérmino

Sequoia. Así, en el grupo de los neonatos a término se observa una diferencia media entre la elasticidad del tálamo y la de la sustancia blanca de 0.428 m/s con un IC95% [0.451 - 0.406] y una $p < 0.001$, mientras en el subgrupo pretérmino S2000 esta diferencia se estrecha a 0.225 m/s con un IC95% [0.194 - 0.254] y una $p < 0.001$. En el análisis del subgrupo Sequoia no se encontraron diferencias reseñables (-0.006 m/s) ni estadísticamente significativas ($p=0,795$). Estos resultados plantean la cuestión de si las diferencias entre la elasticidad del tálamo y la sustancia blanca disminuyen a medida que disminuye la edad gestacional del neonato, si bien no se han obtenido los mismos resultados en los dos subgrupos de neonatos pretérminos, a pesar de que presentan una edad gestacional media muy similar (31.53 vs 31.08), sin embargo fueron realizados con equipos distintos, que como veremos más adelante en el estudio inter-equipos existe una tendencia a sobreestimar los valores del tálamo en el equipo Sequoia (estimada en 0.091) que podría justificar parcialmente la discrepancia encontrada entre ambos subgrupos pretérmino. El menor número de mediciones de elasticidad realizadas en el

subgrupo pretérmino Sequoia (tan sólo 288) frente a las realizadas en el subgrupo pretérmino S2000 (un total de 1330) acorde también al menor número de neonatos explorados (13 vs 36) disminuye la capacidad de poder detectar diferencias, en caso de haberlas, en este subgrupo. Por último, el artefacto de anisotropía de la sustancia blanca como detallaremos más adelante es un sesgo que podría justificar las menores diferencias observadas en los neonatos pretérmino.

Para el estudio de las posibles asociaciones de las variables predictoras con las medidas de elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca, mediante modelos de regresión lineal mixta, se analizaron inicialmente cada grupo y subgrupo por separado sin identificar asociaciones significativas de la edad gestacional con la elasticidad del tálamo ni de la sustancia blanca, que sin embargo si fue significativa en el caso del tálamo cuando se analizaron de nuevo de forma conjunta como veremos más adelante. Del resto de variables tampoco se observan asociaciones significativas, con la excepción de una asociación de la elasticidad del tálamo con el lado anatómico (discreta estimación negativa del lado izquierdo

de -0.085 m/s) respecto al lado contralateral con una $p=0.03$, sólo observada en el grupo pretérmino S2000 y una tendencia casi significativa ($p=0,051$) de la elasticidad del tálamo con la edad cronológica del neonato (estimando una leve tendencia negativa de la elasticidad al comparar el día 2 con el día 3 de vida del neonato) en el grupo a término. Para la asociación observada con el lado anatómico no se encuentra una justificación fisiopatológica o sesgo muestral que justifique dicha asociación. Puesto que esta asociación no se ha encontrado en los neonatos a término y sólo en aquellos realizados en incubadoras (todos los neonatos del subgrupo pretérmino S2000 se ubicaban en la UCI neonatal), se podría pensar en una mayor dificultad técnica para realizar las mediciones de elastografía del lado derecho. La posición adoptada durante la exploración podría condicionar una menor calidad de los elastogramas de un lado respecto al contralateral con presencia de mayor grado de artefactos, y como consecuencia de ello, que existiese una ligera sobreestimación de la elasticidad, no obstante, los dos exploradores de este estudio no han tenido dicha

percepción. A pesar de lo anterior, la sobreestimación encontrada es muy discreta (-0.085 m/s).

Por otro lado, la tendencia casi significativa ($p= 0.051$) a una asociación de la elasticidad del tálamo con la edad cronológica del neonato a término merece especial mención, pues plantea que puedan existir cambios de la elasticidad no solo en función de la edad gestacional del neonato sino también según la edad cronológica. En este caso se estima una tendencia negativa de la elasticidad en el día 3 de vida del neonato respecto al día 2 de -0.108 m/s. Son múltiples los cambios fisiopatológicos que se producen precisamente en los primeros días de vida del neonato, con cambios bruscos en peso y en porcentajes hídricos del recién nacido, que probablemente tengan su traducción en el propio cerebro con cambios en su composición y por lo tanto en su elasticidad, especialmente en los primeros días de vida. La tendencia encontrada debería tenerse en cuenta en futuras investigaciones donde se debería realizar un seguimiento y control de la elasticidad cerebral más estrecha durante los primeros días y semanas de vida.

Como criterios de reproducibilidad se ha incluido un estudio intraobservador (realizado por el mismo radiólogo, al mismo neonato y con el mismo equipo) y un estudio interobservador (realizado por distintos radiólogos, al mismo neonato y con el mismo equipo) que desprenden resultados muy satisfactorios para asegurar la buena reproducibilidad de la técnica. En concreto, en el estudio intraobservador, se obtuvieron diferencias medias de la elasticidad del tálamo de 0.079 m/s, IC95% [-0.562; 0.721] y para la sustancia blanca de -0.175 m/s, IC95% [-0.515; 0.480], y en el estudio interobservador, unas diferencias medias de la elasticidad del tálamo de -0.0138 m/s, IC95% [-0.611; 0.5834] y para la sustancia blanca de -0.017 m/s, IC95% [-0.809; 0.775].

Siguiendo el mismo propósito de evaluar la reproducibilidad se realizó también un estudio inter-equipo, observando una tendencia a sobreestimar la elasticidad del tálamo en el equipo Sequoia, que corregida por edad y sexo se puede estimar en 0.091 m/s, IC95% [0.005; 0.178]. Si bien las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.055$) y el estudio está realizado con un número

pequeño de neonatos (49 sujetos, 13 neonatos con el equipo Sequoia y 36 del equipo S2000).

Para obtener el marco de valores de referencia normales en la población sana mediante modelos predictivos ajustados a edad gestacional del neonato se obtuvieron estimaciones de la elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca, ofreciendo intervalos de confianza para cada semana gestacional entre la 24 y la 41. Esta aproximación ha permitido construir un primer mapa de elastografía cerebral en neonatos humanos ajustado por edades gestacionales (en las escasas referencias de la literatura sobre valores de elasticidad cerebral neonatal no se realizan estimaciones en la población, y en solo dos de ellos ^{213,214} analizan las diferencias entre neonatos a término y pretérminos). Para una mayor fiabilidad y evitar introducir un posible sesgo por la utilización de distintos equipos, se decidió para este análisis estadístico incluir a todos los neonatos realizados con el equipo S2000 (tanto a término como pretérmino), dejando fuera del análisis al subgrupo pretérmino Sequoia ya que representa sólo el 10% de las mediciones totales.

En los valores de elasticidad obtenidos como referencia se aprecian dos puntos de inflexión que en el caso del tálamo se sitúa sobre la semana 29, y en el caso de la sustancia blanca sobre la semana 34 (Figura 44 y Figura 45). Estas gráficas conforman dos parábolas prácticamente en espejo (Figura 46). Mientras el tálamo disminuye sus valores estimados a medida que aumenta la edad gestacional, la sustancia blanca muestra un comportamiento inverso, coincidiendo con las mayores diferencias encontradas en la comparativa de la elasticidad del tálamo y la sustancia blanca en el grupo de neonatos a término. En el extremo contrario, el comportamiento es similar, de manera que a medida que disminuye la edad gestacional se observa una disminución de la estimación de la elasticidad en el tálamo y un aumento en la estimación de la elasticidad de la sustancia blanca, siendo este comportamiento algo más suave que en el rango de los neonatos a término, distanciándose menos las curvas al existir menor diferencia entre la elasticidad de ambos en los neonatos pretérmino, coincidiendo con la comparativa individualizada del subgrupo pretérmino S-2000.

Debe considerarse que mientras en neonatos a término obtenemos intervalos de confianza estrechos, que ayudan a reforzar estas conclusiones, en los pretérmino, y especialmente en las estimaciones por debajo de la semana 27 se amplían considerablemente los intervalos de confianza, disminuyendo la potencia estadística debido al menor número de neonatos estudiados en el rango de edades gestacionales inferiores a 27. Es por ello por lo que sería recomendable reforzar las estimaciones de los grandes prematuros con la inclusión de más casos y así afianzar estos resultados.

Vistos los valores de referencia obtenidos para cada semana de gestación y su comportamiento a lo largo de la línea temporal que conforman la totalidad de las semanas de gestación (Figuras 44 y 45) junto con las distintas diferencias estimadas entre la elasticidad del tálamo y la sustancia blanca entre el grupo a término y los grupos pretérmino (Figura 31 y Figura 36) se sugiere que exista una asociación de la elasticidad con la edad gestacional, tal y como se plantea en la hipótesis de trabajo, aunque no se haya podido demostrar inicialmente en el análisis de los grupos y

subgrupos por separado, ya que ninguno de ellos incluían la totalidad de las semanas de gestación. Es por ello por lo que se decidió unificar, al igual que se ha hecho para la obtención de los rangos de referencia, la totalidad de los neonatos realizados con el equipo S2000 que incluyen todo el abanico de edades gestacionales, dejando nuevamente fuera el subgrupo pretérmino Sequoia por los motivos anteriormente expuestos. Es en este nuevo modelo de regresión lineal mixta para la variable predictora de la edad gestacional, donde se obtiene una asociación significativa con la variable respuesta de la elasticidad del tálamo que se estima en -0.022 m/s, IC95% $[-0.029-0.015]$, con una $p < 0.001$, sin embargo, no se obtiene correlación significativa con la elasticidad de la sustancia blanca con un resultado de 0.005 m/s, IC95% $[-0.002 - 0.012]$, y una $p = 0.175$.

De lo anterior concluimos que podemos confirmar nuestra hipótesis de estudio, pero sólo para el caso del tálamo, donde la relación existente entre el tálamo y la edad gestacional se estima en -0.022 m/s por cada semana gestacional que aumentamos. Para el caso de la sustancia blanca no se puede descartar la no existencia

de diferencias en la elasticidad para distintas edades gestacionales (Figura 43 y Figura 44).

7.5 *Comparación con otros grupos de investigación.*

Los resultados de esta Tesis Doctoral difieren en cierta medida de los ofrecidos por otros autores ^{178,212-214} (Tabla 4). Así, mientras en el grupo de neonatos a término en este estudio se obtiene una menor elasticidad en la sustancia blanca respecto al tálamo, el resto de los grupos de investigación obtienen un resultado inverso. Para el caso de los neonatos pretérmino, las discrepancias se producen sin embargo entre otros grupos de investigación, donde El Ali et al ²¹⁴. comunican una mayor elasticidad de la sustancia blanca, aunque con mínima diferencia respecto a los a término, y Albayrak and Kasap ²¹³ concluyen que la sustancia blanca es menos elástica que el tálamo en consonancia con los resultados de esta Tesis.

Probablemente el uso de diferentes métodos elastográficos y, sobre todo, de distintos protocolos de imagen (con diferente

selección de áreas anatómicas y planos de adquisición, diferentes sondas, ROIs de distintos tamaños y formas, y criterios de calidad dispares en la validación de mediciones y elastogramas) justifiquen, al menos en parte, estas diferencias encontradas.

La región seleccionada para la medición de la elasticidad es un criterio importante cuando se comparan los resultados publicados. Para la sustancia gris todos los grupos han seleccionado el tálamo, en mismo plano y de localización anatómica única, pero para la medición de la elasticidad de la sustancia blanca Albayrak and Kasap ²¹³ y El Ali et al ²¹⁴. decidieron escoger la región parietooccipital mientras el resto de los grupos eligió la región periventricular frontal, generando así un sesgo importante en la comparación de resultados, ya que no podemos asegurar que la elasticidad de la sustancia blanca sea igual en todos los territorios, y más en diferentes lóbulos cerebrales. También el plano de adquisición fue distinto en estos dos autores que utilizaron el plano coronal en lugar del sagital, si bien es probable que la repercusión del plano de adquisición sea pequeña, hay que mencionar que se han documentado cambios en las mediciones de

la elasticidad según el plano de adquisición en tejidos musculotendinosos ¹¹⁸.

Hay que señalar que en el protocolo de imagen de esta Tesis Doctoral se utilizó la banda ecogénica producida por la corona radiata en el plano sagital como localizador anatómico, que, si bien ayuda a la estandarización del plano, es probable que introduzca un sesgo por artefacto de anisotropía y que condicione una sobreestimación de los valores de elasticidad, lo que contribuya a que se obtengan sistemáticamente mayores valores que en el tálamo a diferencia del resto de grupos. Se advirtió esta circunstancia tras analizar la primera fase del estudio y observar repetidamente mediciones más elevadas en los ROIs situados en la banda ecogénica. En la segunda fase de nuestro estudio se reubicaron más aleatoriamente los ROIs y probablemente ello contribuyó a disminuir la velocidad media de las ondas transversales que se observa en los neonatos pretérmino.

La elección del criterio de calidad de los elastogramas posiblemente influye también sobre los resultados expuestos por los distintos grupos. Por un lado, quedan definidos por el umbral

de corte que haya establecido cada equipo, representado por mapas coloreados de calidad, pero desconocidos para el usuario, no siendo posible su manipulación para decidir si una medición es válida o no, y por otro lado algunos grupos de investigación indican criterios adicionales para validar la calidad de los elastogramas. Por ejemplo, El Ali et al ²¹⁴. explican que su criterio de calidad adicional es que al menos el 50% del área del elastograma este coloreada y en nuestro caso se decidió que un elastograma tenía la suficiente calidad cuando pudiéramos colocar al menos 5 ROIs de 3 x 3mm no solapados entre sí sobre áreas coloreadas de interés que ofrecieran información válida.

La sonda empleada es otro elemento que varía entre los autores, mientras unos han seleccionado sondas convex de menor frecuencia, otros han preferido sondas lineales de alta frecuencia, de nuevo en algunos casos limitados por la disponibilidad ofrecida por sus equipos, como es nuestro caso, donde para el método 2D-SWE solo está disponible la sonda lineal de 9MHz. En este caso también se han documentado variaciones en la medición de la elasticidad por el empleo de sondas distintas ^{171,174}.

Otra variabilidad derivada de la falta de estandarización de la técnica es el número de mediciones registradas en cada topografía anatómica, Su et al.²¹², Albayrak and Kasap²¹³ y El Ali et al.²¹⁴. emplearon la media de 3 mediciones, mientras que Dirrichs et al.¹⁷⁸. obtuvo 5 mediciones, que son también las mínimas previstas en nuestro protocolo.

El tamaño y la forma de los ROIs es otro de los elementos que varían mucho de unos autores a otros, limitado por el software ofrecido por cada equipo, y que varió entre los 3 mm de Dirrichs et al.¹⁷⁸. y nuestro estudio, y los 15mm de Albayrak and Kasap²¹³. No obstante, es probable que estas diferencias y el número de mediciones tengan una influencia limitada en los resultados.

En cuando al número de neonatos incluidos en las muestras varían entre los 25 de Su Y et al.²¹² y los 110 de Dirrichs et al.¹⁷⁸, si bien ninguno de ellos ofrece una muestra de neonatos pretérmino superior a la de nuestro estudio.

Por último, hay que indicar que las unidades de medición de la elasticidad son diferentes según el equipo ecográfico

expresándose bien en Kpa o bien en m/s, si bien no debería tener un impacto en los resultados dada la calibración entre estos parámetros.

7.6 Estandarización de la técnica.

Revisados los trabajos de investigación de otros grupos se confirma la necesidad de unificar el protocolo de imagen en vías a una estandarización efectiva de la técnica en beneficio de futuros trabajos, que permitan la comparación fiable de resultados. La variación de protocolos se debe en gran medida a que se trabaja con distintos equipos que ofrecen softwares dispares para la medición de la elasticidad, y que, aun tratándose del mismo método de elastografía, las versiones de equipos limitan las posibilidades de adquisición. Es imprescindible para la futura estandarización de la sonoelastografía cerebral que participen las empresas implicadas en su desarrollo e implementación, y por otro lado los investigadores deberán llegar a un consenso en aquellos

aspectos que dependan exclusivamente de su libre elección en vías a una unificación real de criterios.

En esa misma línea, en esta Tesis se propone un protocolo de imagen adaptado para que pueda utilizarse en futuros estudios de elastografía cerebral y facilitar así la comparación entre distintos grupos de investigación, al menos en aquellos casos en los que se utilicen equipos ecográficos similares.

En cuanto a la reproducibilidad de la sonoelastografía cerebral, la única publicación que incluye un estudio interobservador es el de El Ali et al ²¹⁴, basada en 14 neonatos estudiados en diferentes días (con una diferencia media superior a los 8 días). A pesar de ello, estos autores indican un resultado satisfactorio con una ICC del 0.91. No hay referencia a ningún estudio intraobservador ni inter-equipo en los artículos revisados de la literatura.

7.7 *Debilidades y limitaciones del estudio.*

A pesar de ser esta Tesis Doctoral el trabajo con la mayor muestra de neonatos prematuros, la menor presencia de neonatos con edades gestacionales bajas puede considerarse como una de las principales debilidades del estudio, lo que condiciona que no se encuentren representados por igual todas las semanas gestacionales (Ver Figura 46). Consecuencia de ello es el menor poder estadístico con intervalos de confianza más amplios en estas edades gestacionales bajas. También conviene reseñar el escaso número de neonatos incluidos en el grupo pretérmino Sequoia (13 pacientes) que genera una asimetría respecto al grupo pretérmino S2000 (36 pacientes) restando poder estadístico al estudio inter-equipo. También es escaso el número de neonatos incluidos en el estudio interobservador (14 neonatos) debido a la mayor dificultad de realizar una doble exploración a neonatos ingresados en la UCI, en ocasiones inestables desde el punto de vista cardiopulmonar, sometidos en muchas ocasiones a ventilaciones mecánicas de soporte.

En cuanto a la metodología del estudio inter-equipo respecto al intraobservador o interobservador, señalar como limitación el no haber repetido las exploraciones sobre el mismo paciente, sino que se han aprovechado dos muestras de neonatos similares entre sí (subgrupo pretérmino S-2000 y subgrupo pretérmino Sequoia) para el análisis estadístico corregido por peso y edad, tras haber previamente unificado los grupos por edad gestacional eliminando las edades gestacionales de 35 y 36 semanas del subgrupo pretérmino S-2000 que no estaban representadas en el Sequoia.

Se plantea también como una posible limitación la consideración de los neonatos ingresados en la UCI como sujetos “sanos” ya que a pesar de los criterios de exclusión introducidos no puede descartarse un sesgo en este sentido, como pueda ser la influencia de la medicación o de una patología coexistente distinta de la cerebral o cardiovascular incluidas en los criterios de exclusión. Cuanto más estricto seamos con los criterios de exclusión mejora la calidad del estudio pero el reclutamiento estará más limitado en número, especialmente en los prematuros extremos que ingresan necesariamente en una unidad de cuidados intensivos y presentan

una comorbilidad muy alta. En esta Tesis se han definido los criterios de exclusión más estrictos de entre las publicaciones revisadas, siendo similares a las de Albayrak and Kasap²¹³ pero ellos son más laxos incluyendo también a los neonatos con patologías cardíacas, que representan un volumen importante de los neonatos ingresados en una UCI. En el lado opuesto se encuentra El Ali et al.²¹⁴ que incluyen en su estudio peticiones de *screening* de neonatos con patología cardíaca, seguimientos de hemorragias de la matriz germinal grado I o estudio de macrocefalias. El incluir en su caso neonatos con patología cerebral o cardíaca, introduce un potencial sesgo en la comparación de resultados.

En cuando al reclutamiento hay que mencionar que mientras fue estrictamente correlativo en los neonatos a término, en la UCI neonatal quedó supeditado a la situación clínica de los neonatos y en ocasiones no se ofrecía correlativamente la participación de alguno de ellos, en lugar de reclutarlo y excluirlo por inestabilidad clínica. No se esperan cambios en los resultados derivados de este

comportamiento, más allá de una modificación en la ratio de pacientes incluidos / excluidos.

Respecto a la técnica hay que destacar como limitación que no se pueda utilizar el módulo de elastografía en la sonda transfontanelar neonatal empleada durante la exploración en modo B y que se tiene que recurrir a una sonda lineal de mayor tamaño que dificulta la exploración especialmente en los grandes prematuros, donde existe una desproporción importante entre el tamaño de la sonda y el tamaño de la fontanela dificultando la exploración a medida que nos alejamos de la línea media. En el resto de los equipos comercializados tampoco está disponible la sonda transfontanelar neonatal. Se entiende que a medida que se demuestre la utilidad de la elastografía en el cerebro neonatal la industria ecográfica implementará este desarrollo para facilitar la exploración. La utilización exclusiva para el módulo de elastografía de la sonda lineal de 9 Mhz reduce además el campo de exploración a la región más central, sin posibilidad de apertura convexa, generando dificultades para la obtención de planos satisfactorios de la sustancia blanca. Por este motivo se decidió seleccionar un plano

sagital para su exploración, a pesar de ser el plano coronal el más normalizado para su estudio. Como ya se adelantó, la corona radiata presenta en este plano sagital un mayor fenómeno de anisotropía visualizada como un área de mayor ecogenicidad (Figura 27) y la colocación de ROIs de medición en esta región creemos que ha podido sobreestimar el valor de la sustancia blanca en nuestro estudio ¹⁷¹, considerando el autor que se trata de la principal debilidad de este estudio junto al escaso número de neonatos con bajas edades gestacionales.

La existencia de fontanelas puntiformes, incluida como criterio de exclusión, es otra limitación de nuestro estudio, que en casos muy marcados invalidaba la ventana acústica.

La profundidad de adquisición de las mediciones está en relación con la frecuencia de la sonda utilizada y por la atenuación natural que sufren los ultrasonidos, que varían de unos sujetos a otros según la mejor o peor transmisión sónica sin relación directa con la imagen que se obtiene en el modo B. Mientras la sustancia blanca se sitúa más superficial, el tálamo se sitúa a profundidades de unos 4-5cm aprox. desde la fontanela, quedando en los límites

ofrecidos por los equipos, especialmente en el Sequoia que al utilizar una sonda de mayor frecuencia (10 Mhz) limita un poco más la profundidad respecto al equipo S-2000 que utilizaba una sonda de 9 Mhz. En algunos casos sólo es posible medir la elasticidad de las áreas más superficiales del tálamo. Además, los dos radiólogos que han participado como observadores en este estudio refieren como experiencia personal una tendencia a infraestimar los valores de elasticidad de las regiones situadas en los límites más profundos de los elastogramas probablemente en relación directa con la atenuación de los ultrasonidos.

También se hallan artefactos de movimiento, generalmente por llanto continuo del paciente, y artefactos procedentes de la presencia de múltiples interfases o de reverberación (Figuras 10 y 11). Todo ello condiciona la obtención de elastogramas de peor calidad que en ocasiones necesitan repetirse (es también un criterio de exclusión) ya que el equipo ante elastogramas de mala calidad no ofrece la medición de la elasticidad en función de sus propios umbrales de calidad.

7.8 *Líneas de futuro.*

Para cubrir las debilidades de este estudio y poder afianzar y dar mayor robustez a los rangos de normalidad de la elasticidad cerebral en la población neonatal es necesario plantear nuevas opciones. Así, para obtener valores de normalidad más universales se sugiere que, además del protocolo de imagen aplicado en nuestro estudio, se añada un plano ortogonal, idealmente tanto en el tálamo como en la sustancia blanca (para descartar la posible influencia de la elección del plano de adquisición). Debe también recogerse en detalle las características de los diversos ROI utilizados, indicando profundidad (para confirmar la sospecha de una infraestimación de la elasticidad por atenuación) y su localización en el caso de la sustancia blanca (para comparar las mediciones dentro y fuera del área hiperecogénica y confirmar en su caso la sospecha de una sobreestimación de las mediciones por fenómeno de anisotropía). Por último, debe incluirse la medición adicional de la sustancia blanca en la región parieto-occipital para confirmar o descartar variaciones de elasticidad de la sustancia blanca en función de la localización anatómica.

Asimismo, se debería ampliar el número de exploraciones a neonatos de edades gestacionales bajas e incluir un estudio inter-equipo donde necesariamente se les realizara a los mismos pacientes la misma exploración con los dos equipos a comparar siempre con la menor separación posible de tiempo entre ambas observaciones.

Aseguradas las líneas de investigación que den robustez a los valores de normalidad, deberían realizarse estudios sobre diversas patologías para observar los cambios acontecidos en la elasticidad cerebral en cada uno de los escenarios clínicos que se plantee. Se sugiere valorar la aplicabilidad clínica de la sonoelastografía al estudio de las hidrocefalias por encontrar un beneficio importante en el manejo de los pacientes. En esta línea de investigación se plantea monitorizar a los pacientes con hidrocefalias secundarias a una hemorragia de la matriz germinal de manera que se les realice seguimiento periódico (por ej. cada 48h, ante un cambios clínico importante o antes y después de un drenaje ventricular), comparando los valores de elasticidad del tálamo y sustancia blanca con el índice de resistencia dinámico (actualmente el mejor

marcador por imagen) y con los valores de la presión intracraneal antes y después del drenaje como patrón de referencia.

8 CONCLUSIONES

1. Se ha demostrado en esta Tesis Doctoral que la sonoelastografía cuantitativa aplicada al tejido cerebral neonatal es una técnica factible en neonatos, con una ratio de éxito del 96% en a término y del 82% en pretérmino.
2. Se ha comprobado la reproducibilidad de la técnica con resultados muy satisfactorios tanto en los estudios intraobservador como interobservador.
3. Dado que no se dispone de criterios para la homogeneización técnica de los protocolos de imagen, en esta Tesis Doctoral se propone un protocolo de imagen que permite la comparación entre estudios y pacientes, imprescindible para poder avanzar en el conocimiento de esta técnica.

4. Se ha podido confirmar la existencia de diferencias significativas entre la elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca.

5. Se ha podido también validar la existencia de una relación entre los valores normales de la elasticidad del tálamo y la edad gestacional. Por el contrario, no puede establecerse esta relación para la sustancia blanca frontal.

6. Se han definido los rangos de normalidad para la población neonatal sana de los valores de elasticidad del tálamo y de la sustancia blanca para cada una de las semanas gestacionales entre la 24 y la 41, construyendo por primera vez un mapa de elasticidad cerebral neonatal ajustado por edad gestacional.

9 ANEXOS



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: V.1	Fecha de la versión: 01/FEB/2016
Investigador Principal: ENRIQUE GARCÉS IÑIGO Área de imagen médica Sección de imagen pediátrica. Ext. 412734	
CENTRO: Hospital Universitario y Politécnico La Fe	
Título del proyecto de investigación: <i>"La elastografía ecográfica como biomarcador de la hipertensión intracraneal en el neonato con sospecha de hidrocefalia."</i>	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

En el neonato con sospecha de hidrocefalia e hipertensión intracraneal existe un problema clínico a la hora de determinar el momento de colocar una derivación ventricular para evitar el daño cerebral que supone mantener una presión intracraneal elevada y mantenida en el tiempo. Esta decisión depende en gran medida de conocer cuál es la presión intracraneal. Actualmente su medición se realiza a través de exploraciones invasivas que implican la colocación de sondas de medición en el interior del cerebro. Nuestro estudio, basado en la idea de que existe una relación entre la hipertensión intracraneal y la elasticidad cerebral, pretende estandarizar la técnica de la elastografía ecográfica cerebral, y demostrar su utilización, con la ventaja de tratarse de una prueba no invasiva e indolora para el paciente. La elastografía ecográfica utiliza ultrasonidos, de forma similar a las ecografías convencionales. Esta

FPR-IIS-029-03 Ed. 02

Anexo 1. Hoja 1 de 3 de información al paciente.

técnica ya ha sido empleada previamente tanto en adultos como en niños, en distintas localizaciones anatómicas, demostrando su utilidad en diversas situaciones clínicas, como por ej. en las enfermedades hepáticas. Si acepta la participación en este estudio se le realizará una ecográfica cerebral estándar con mediciones adicionales de elastografía que se realizará en la misma sala y con el mismo equipo ecográfico, con un tiempo estimado de exploración inferior a los 10 minutos. En el estudio están invitados a participar sujetos sanos (un total de 50), con historia clínica en el Hospital Universitario y Politécnico de la Fe durante el periodo de tiempo desde Marzo de 2016 hasta Marzo de 2018.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

La participación en este estudio no implica riesgos sobreañadidos conocidos a los de una ecografía cerebral normal. La elastografía ecográfica emplea ultrasonidos, de forma similar a los empleados en las ecografías convencionales y utiliza los mismos equipos. Los parámetros de bioseguridad aplicados se encuentran dentro de los límites establecidos por la FDA (Food and Drug Administration). La participación en este estudio no implica un beneficio individual, pero poder demostrar la utilidad de esta técnica mejoraría de forma muy importante el manejo de los pacientes con hidrocefalia, evitando en un futuro exploraciones invasivas y sus complicaciones.

5. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio, contactar con el médico: Dr. Enrique Garcés Iñigo, en el número de teléfono Ext. 412734

6. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio (Dr. Enrique Garcés Iñigo). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Biomédica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente al estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todos los datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante el estudio. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

9. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD:

Le informamos que al tratarse de la participación de un menor de edad, de acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal la inclusión de menores de edad en el mismo.

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del estudio: **“La elastografía ecográfica como biomarcador de la hipertensión intracraneal en el neonato con sospecha de hidrocefalia.”**

Yo, _____ (nombre y apellidos),
libremente y en calidad de padre, madre o tutor (táchese lo que NO proceda),
de _____ (nombre del participante),
recién nacido de _____ meses de edad,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Enrique Garcés Iñigo (nombre del investigador)

Comprendo y acepto la participación voluntaria de mi hijo/a
_____ (nombre del participante)

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones.

Y presto mi conformidad con que mi hijo/a
_____ (nombre del participante)
participe en el estudio.

Firma del Representante

Firma del Investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:



D. Enrique F. Garcés Iñigo
Servicio de Neonatología

Asunto: Autorización Inicio Estudio.

Valencia, 06 de Abril de 2016

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** a las modificaciones solicitadas sobre el Proyecto de Tesis titulado "LA ESLASTOGRAFIA COMO BIOMARCADOR DE LA HIPERTENSION INTRACRANEAL EN EL NEONATO CON HIDROCEFALIA", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,


**Instituto de
Investigación
Sanitaria La Fe**
CIF: G97067557

José María Millán Salvador
Director General

Valencia a 6 de Abril de 2016

El Dr. **Rafael Botella Estrada**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

INFORMA:

Que la modificación del Proyecto de Tesis titulado: "LA ELASTOGRAFIA COMO BIOMARCADOR DE LA HIPERTENSION INTRACRANEAL EN EL NEONATO CON HIDROCEFALIA" que presenta **D. Enrique F. Garcés Iñigo** del Servicio de Neonatología del Hospital U. i Pla Fe, siendo el Dr. **Máximo Vento Torres**, el Tutor de la Tesis, y el Dr. **Luis Martí Bonmati** el Director, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad.



Rafael Botella Estrada
Presidente de la Comisión de Investigación

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Seraffín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 16 de febrero de 2016, el Proyecto de Tesis titulado "LA ESLASTOGRAFIA COMO BIOMARCADOR DE LA HIPERTENSION INTRACRANEAL EN EL NEONATO CON HIDROCEFALIA.", con nº de registro 2015/0320.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis, que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el solicitante **D. ENRIQUE F. GARCÉS IÑIGO** del servicio de **NEONATOLOGÍA**, el Tutor del Hospital el Dr. MÁXIMO VENTO TORRES, y el Director de la Tesis el Dr. LUIS MARTÍ BONMATÍ.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dr. LUIS ALMENAR BONET (Cardiología)

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA (Cardiología)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. JOSE LOPEZ ALDEGUER (Enfermedades Infecciosas)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)

Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA ()

Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica)

Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)

Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)

Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. PILAR SEPULVEDA SANCHIS (Cardiocirculatorio)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Cirugía General y Digestivo)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)
Dr. OSCAR DIAZ CAMBRONERO (Anestesia y Reanimación)

Lo que firmo en Valencia, a 16 de febrero de 2016



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

10 REFERENCIAS

1. *Diccionario de la lengua española*. 24th ed. Real Academia Española; 2014.
2. Bamber JC. Ultrasound elasticity imaging: Definition and technology. *Eur Radiol*. 1999;9 Suppl 3:S327-30.
3. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126-1147.
4. Doherty JR, Trahey GE, Nightingale KR, Palmeri ML. Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2013;60(4):685-701.
5. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):169-184.
6. Dickinson RJ, Hill CR. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol*. 1982;8(3):263-271.

7. Wilson LS, Robinson DE. Ultrasonic measurement of small displacements and deformations of tissue. *Ultrason Imaging*. 1982;4(1):71-82.
8. Tristram M, Barbosa DC, Cosgrove DO, Nassiri DK, Bamber JC, Hill CR. Ultrasonic study of in vivo kinetic characteristics of human tissues. *Ultrasound Med Biol*. 1986;12(12):927-937.
9. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev*. 1987;24(2):1-8.
10. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13(2):111-134.
11. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound Med Biol*. 1990;16(3):241-246.
12. Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: Opportunities for imaging. *Ultrason Imaging*. 2002;24(3):129-138.
13. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 5. prostate. *Ultrasound Med Biol*. 2016.

14. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 4. thyroid. *Ultrasound Med Biol*. 2016.
15. Barr RG, Nakashima K, Amy D, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1148-1160.
16. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-1713.
17. Sugimoto T, Ueha S, Itoh K. Tissue hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound. *IEEE International Ultrasonics Symposium : [proceedings].IEEE International Ultrasonics Symposium*. 1990:1377-1380.
18. Sporea I, Bota S, Jurchis A, et al. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(11):1933-1941.
19. Urban MW. Production of acoustic radiation force using ultrasound: Methods and applications. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(11):819-834.

20. Izadifar Z, Babyn P, Chapman D. Mechanical and biological effects of ultrasound: A review of present knowledge. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(6):1085-1104.
21. Fowlkes JB, Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. American institute of ultrasound in medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: Executive summary. *J Ultrasound Med.* 2008;27(4):503-515.
22. Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(3):355-366.
23. Church CC, Labuda C, Nightingale K. Should the mechanical index be revised for ARFI imaging? *IEEE Int Ultrason Symp.* 2012;2012:17-20.
24. Nightingale KR, Church CC, Harris G, et al. Conditionally increased acoustic pressures in nonfetal diagnostic ultrasound examinations without contrast agents: A preliminary assessment. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1-41.
25. O'Brien WD, Jr. Ultrasound-biophysics mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;93(1-3):212-255.

26. Duck FA. Hazards, risks and safety of diagnostic ultrasound. *Med Eng Phys.* 2008;30(10):1338-1348.

27. Edwards MJ, Shiota K, Smith MS, Walsh DA. Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol.* 1995;9(5):411-425.

28. Miller MW, Nyborg WL, Dewey WC, Edwards MJ, Abramowicz JS, Brayman AA. Hyperthermic teratogenicity, thermal dose and diagnostic ultrasound during pregnancy: Implications of new standards on tissue heating. *Int J Hyperthermia.* 2002;18(5):361-384.

29. O'Brien WD,Jr, Deng CX, Harris GR, et al. The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects: Thermal effects. *J Ultrasound Med.* 2008;27(4):517-35; quiz 537-40.

30. Church CC, Labuda C, Nightingale K. A theoretical study of inertial cavitation from acoustic radiation force impulse imaging and implications for the mechanical index. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(2):472-485.

31. American Institute of Ultrasound in Medicine. Section 7-- discussion of the mechanical index and other exposure parameters. american institute of ultrasound in medicine. *J Ultrasound Med.* 2000;19(2):143-8, 154-68.

32. Nelson TR, Fowlkes JB, Abramowicz JS, Church CC. Ultrasound biosafety considerations for the practicing

sonographer and sonologist. *J Ultrasound Med.* 2009;28(2):139-150.

33. American Institute of Ultrasound in Medicine. Section 5-- nonthermal bioeffects in the absence of well-defined gas bodies. *J Ultrasound Med.* 2000;19(2):109-19, 154-68.

34. Church CC, Carstensen EL, Nyborg WL, Carson PL, Frizzell LA, Bailey MR. The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects: Nonthermal mechanisms. *J Ultrasound Med.* 2008;27(4):565-92; quiz 593-6.

35. Cibull SL, Harris GR, Nell DM. Trends in diagnostic ultrasound acoustic output from data reported to the US food and drug administration for device indications that include fetal applications. *J Ultrasound Med.* 2013;32(11):1921-1932.

36. American Institute of Ultrasound in Medicine. Section 1- conclusions and recommendations. *J Ultrasound Med.* 2000;19(2):73-76.

37. American Institute of Ultrasound in Medicine. Section 3-- selected biological properties of tissues: Potential determinants of susceptibility to ultrasound-induced bioeffects. american institute of ultrasound in medicine. *J Ultrasound Med.* 2000;19(2):85-96, 154-68.

38. American Institute of Ultrasound in Medicine. Section 4-- bioeffects in tissues with gas bodies. american institute of ultrasound in medicine. *J Ultrasound Med.* 2000;19(2):97-108, 154-68.
39. American Institute of Ultrasound in Medicine. Section 6-- mechanical bioeffects in the presence of gas-carrier ultrasound contrast agents. american institute of ultrasound in medicine. *J Ultrasound Med.* 2000;19(2):120-42, 154-68.
40. Deng Y, Palmeri ML, Rouze NC, Rosenzweig SJ, Abdelmalek MF, Nightingale KR. Analyzing the impact of increasing mechanical index and energy deposition on shear wave speed reconstruction in human liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(7):1948-1957.
41. Liu Y, Herman BA, Soneson JE, Harris GR. Thermal safety simulations of transient temperature rise during acoustic radiation force-based ultrasound elastography. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(5):1001-1014.
42. Rott HD. European committee for medical ultrasound safety (ECMUS). *Eur J Ultrasound.* 1999;9(2):191-193.
43. Tarantal AF, Canfield DR. Ultrasound-induced lung hemorrhage in the monkey. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20(1):65-72.

44. O'Brien WD, Jr, Kramer JM, Waldrop TG, et al. Ultrasound-induced lung hemorrhage: Role of acoustic boundary conditions at the pleural surface. *J Acoust Soc Am*. 2002;111(2):1102-1109.
45. Miller DL, Thomas RM. Heating as a mechanism for ultrasonically-induced petechial hemorrhages in mouse intestine. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20(5):493-503.
46. Li C, Zhang C, Li J, Cao X, Song D. An experimental study of the potential biological effects associated with 2-D shear wave elastography on the neonatal brain. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(7):1551-1559.
47. Zhang C, Li N, Li C, Li J. A safety study of the effects of 2-dimensional shear wave elastography on synaptic morphologic characteristics and function in the hippocampus of neonatal mice. *J Ultrasound Med*. 2021;40(1):163-173.
48. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-253.
49. Ferraioli G, Filice C, Castera L, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1161-1179.

50. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S161-72.
51. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-2618.
52. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):877-883.
53. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol*. 2012;56(1):55-62.
54. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010;53(6):1013-1021.
55. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-974.

56. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008;57(9):1288-1293.
57. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int*. 2013;33(8):1138-1147.
58. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: A pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):e212-9.
59. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4787-4796.
60. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-835.
61. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-1457.
62. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420.

63. Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44930.
64. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008;40(5):371-378.
65. Yoshioka K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2015;45(2):142-151.
66. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462.
67. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(5):1290-1297.
68. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7857-7867.
69. Colecchia A, Marasco G, Taddia M, et al. Liver and spleen stiffness and other noninvasive methods to assess portal

hypertension in cirrhotic patients: A review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(9):992-1001.

70. Suh CH, Kim KW, Park SH, et al. Shear wave elastography as a quantitative biomarker of clinically significant portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(5):W185-W195.

71. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. *Liver Int*. 2017;37(3):396-405.

72. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1970-9, 1979.e1-3.

73. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*. 2011;53(3):885-894.

74. Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):656-663.

75. Ying L, Lin X, Xie ZL, Tang FY, Hu YP, Shi KQ. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: A meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012;22(12):2798-2805.
76. Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Kim H, Park YJ, Kim JA. Comparison of strain and shear wave elastography for the differentiation of benign from malignant breast lesions, combined with B-mode ultrasonography: Qualitative and quantitative assessments. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(10):2336-2344.
77. Chang JM, Won JK, Lee KB, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(2):W347-56.
78. Berg WA, Cosgrove DO, Dore CJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: The BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology.* 2012;262(2):435-449.
79. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology.* 2007;245(2):401-410.
80. Cho N, Jang M, Lyou CY, Park JS, Choi HY, Moon WK. Distinguishing benign from malignant masses at breast US:

Combined US elastography and color doppler US--influence on radiologist accuracy. *Radiology*. 2012;262(1):80-90.

81. Cosgrove DO, Berg WA, Dore CJ, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol*. 2012;22(5):1023-1032.

82. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341-350.

83. Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ, et al. Breast lesions: Evaluation with US strain imaging--clinical experience of multiple observers. *Radiology*. 2006;238(2):425-437.

84. Barr RG. Real-time ultrasound elasticity of the breast: Initial clinical results. *Ultrasound Q*. 2010;26(2):61-66.

85. Ueno E, Umemoto T, Bando H, et al. New quantitative method in breast elastography: Fat lesion ratio (FLR). paper presented at: Radiological society of north america 93rd scientific assembly and annual meeting. chicago, IL, november 25–30, 2007. .

86. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: Quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology*. 2010;256(1):297-303.

87. Barr RG, Zhang Z. Shear-wave elastography of the breast: Value of a quality measure and comparison with strain elastography. *Radiology*. 2015;275(1):45-53.
88. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-550.
89. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
90. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: A step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-899.
91. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide. *Radiology*. 2018;287(1):29-36.
92. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of

the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595.

93. Bojunga J, Dauth N, Berner C, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One*. 2012;7(8):e42735.

94. Cantisani V, Maceroni P, D'Andrea V, et al. Strain ratio ultrasound elastography increases the accuracy of colour-doppler ultrasound in the evaluation of thy-3 nodules. A bi-centre university experience. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1441-1449.

95. Liu BJ, Li DD, Xu HX, et al. Quantitative shear wave velocity measurement on acoustic radiation force impulse elastography for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules: A meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(12):3035-3043.

96. Dong FJ, Li M, Jiao Y, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for detecting thyroid nodules: A systematic review and pooled meta-analysis. *Med Ultrason*. 2015;17(2):192-199.

97. Zhan J, Jin JM, Diao XH, Chen Y. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules--A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2015;84(11):2181-2186.

98. Aghaghazvini L, Maheronnaghsh R, Soltani A, Rouzrokh P, Chavoshi M. Diagnostic value of shear wave sonoelastography in differentiation of benign from malignant thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2020;126:108926.
99. Filho RHC, Pereira FL, Iared W. Diagnostic accuracy evaluation of two-dimensional shear wave elastography in the differentiation between benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2020.
100. Pei S, Zhang B, Cong S, et al. Ultrasound real-time tissue elastography improves the diagnostic performance of the ACR thyroid imaging reporting and data system in differentiating malignant from benign thyroid nodules: A summary of 1525 thyroid nodules. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1749351.
101. Cotoi L, Amzar D, Sporea I, et al. Shear wave elastography versus strain elastography in diagnosing parathyroid adenomas. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:3801902.
102. Kim I, Kim EK, Yoon JH, et al. Diagnostic role of conventional ultrasonography and shearwave elastography in asymptomatic patients with diffuse thyroid disease: Initial experience with 57 patients. *Yonsei Med J.* 2014;55(1):247-253.

103. Fukuhara T, Matsuda E, Izawa S, Fujiwara K, Kitano H. Utility of shear wave elastography for diagnosing chronic autoimmune thyroiditis. *J Thyroid Res.* 2015;2015:164548.
104. Kandemirli SG, Bayramoglu Z, Caliskan E, Sari ZNA, Adaletli I. Quantitative assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in pediatric patients with hashimoto's thyroiditis. *J Med Ultrason (2001).* 2018;45(3):417-423.
105. Kara T, Ates F, Durmaz MS, et al. Assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in hashimoto's thyroiditis patients. *J Ultrasound.* 2020.
106. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: Part 5. prostate. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(1):27-48.
107. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear-wave elastography for detection of prostate cancer: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(4):806-814.
108. Yang Y, Zhao X, Zhao X, Shi J, Huang Y. Value of shear wave elastography for diagnosis of primary prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2019;21(4):382-388.

109. Li Q, Xiang F, Lin X, et al. The role of imaging in prostate cancer care pathway: Novel approaches to urologic management challenges along 10 imaging touch points. *Urology*. 2018;119:23-31.
110. Fu S, Tang Y, Tan S, Zhao Y, Cui L. Diagnostic value of transrectal shear wave elastography for prostate cancer detection in peripheral zone: Comparison with magnetic resonance imaging. *J Endourol*. 2020;34(5):558-566.
111. Drudi FM, Cantisani V, Angelini F, et al. Multiparametric MRI versus multiparametric US in the detection of prostate cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(6):3101-3110.
112. Su R, Xu G, Xiang L, Ding S, Wu R. A novel scoring system for prediction of prostate cancer based on shear wave elastography and clinical parameters. *Urology*. 2018;121:112-117.
113. Klauser AS, Miyamoto H, Bellmann-Weiler R, Feuchtner GM, Wick MC, Jaschke WR. Sonoelastography: Musculoskeletal applications. *Radiology*. 2014;272(3):622-633.
114. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol*. 2012;85(1019):1435-1445.

115. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, et al. Shear-wave elastography: Basic physics and musculoskeletal applications. *Radiographics*. 2017;37(3):855-870.
116. Thumar V, Squires JH, Spicer PJ, Robinson AL, Chan SS. Ultrasound elastography applications in pediatrics. *Ultrasound Q*. 2018;34(4):199-205.
117. van Holsbeeck M, Soliman S, Van Kerkhove F, Craig J. Advanced musculoskeletal ultrasound techniques: What are the applications? *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-10.
118. Ryu J, Jeong WK. Current status of musculoskeletal application of shear wave elastography. *Ultrasonography*. 2017;36(3):185-197.
119. Snoj Z, Wu CH, Taljanovic MS, Domic-Cule I, Drakonaki EE, Klauser AS. Ultrasound elastography in musculoskeletal radiology: Past, present, and future. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2020;24(2):156-166.
120. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, et al. Shear-wave elastography: Basic physics and musculoskeletal applications. *Radiographics*. 2017;37(3):855-870.
121. Domenichini R, Pialat JB, Podda A, Aubry S. Ultrasound elastography in tendon pathology: State of the art. *Skeletal Radiol*. 2017;46(12):1643-1655.

122. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Real-time ultrasound elastography of the normal achilles tendon: Reproducibility and pattern description. *Clin Radiol*. 2009;64(12):1196-1202.
123. Ruan Z, Zhao B, Qi H, et al. Elasticity of healthy achilles tendon decreases with the increase of age as determined by acoustic radiation force impulse imaging. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1043-1050.
124. Aubry S, Nueffer JP, Tanter M, Becce F, Vidal C, Michel F. Viscoelasticity in achilles tendonopathy: Quantitative assessment by using real-time shear-wave elastography. *Radiology*. 2015;274(3):821-829.
125. Sconfienza LM, Albano D, Allen G, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound updated in 2017 by european society of musculoskeletal radiology (ESSR) consensus. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5338-5351.
126. Bertan H, Oncu J, Vanli E, et al. Use of shear wave elastography for quantitative assessment of muscle stiffness after botulinum toxin injection in children with cerebral palsy. *J Ultrasound Med*. 2020.
127. Bilgici MC, Bekci T, Ulus Y, et al. Quantitative assessment of muscular stiffness in children with cerebral palsy using

acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound elastography. *J Med Ultrason (2001)*. 2018;45(2):295-300.

128. Lacourpaille L, Hug F, Guevel A, et al. Non-invasive assessment of muscle stiffness in patients with duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):284-286.

129. Vola EA, Albano M, Di Luise C, et al. Use of ultrasound shear wave to measure muscle stiffness in children with cerebral palsy. *J Ultrasound*. 2018;21(3):241-247.

130. Roskopf AB, Ehrmann C, Buck FM, Gerber C, Fluck M, Pfirrmann CW. Quantitative shear-wave US elastography of the supraspinatus muscle: Reliability of the method and relation to tendon integrity and muscle quality. *Radiology*. 2016;278(2):465-474.

131. Hsiao MY, Chen YC, Lin CY, Chen WS, Wang TG. Reduced patellar tendon elasticity with aging: In vivo assessment by shear wave elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(11):2899-2905.

132. Heales LJ, Badya R, Ziegenfuss B, et al. Shear-wave velocity of the patellar tendon and quadriceps muscle is increased immediately after maximal eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(8):1715-1724.

133. Yoo SJ, Lee S, Song Y, Kim CK, Lee BG, Bae J. Elasticity of torn supraspinatus tendons measured by shear wave elastography: A potential surrogate marker of chronicity? *Ultrasonography*. 2020;39(2):144-151.
134. Vasishta A, Kelkar A, Joshi P, Hapse R. The value of sonoelastography in the diagnosis of supraspinatus tendinopathy-a comparison study. *Br J Radiol*. 2019;92(1095):20180951.
135. Quack V, Betsch M, Hellmann J, et al. Evaluation of postoperative changes in patellar and quadriceps tendons after total knee arthroplasty-A comprehensive analysis by shear wave elastography, power doppler and B-mode ultrasound. *Acad Radiol*. 2020;27(6):e148-e157.
136. Dirrichs T, Quack V, Gatz M, et al. Shear wave elastography (SWE) for monitoring of treatment of tendinopathies: A double-blinded, longitudinal clinical study. *Acad Radiol*. 2018;25(3):265-272.
137. Gullledge CM, Baumer TG, Juliano L, et al. Shear wave elastography of the healing human patellar tendon following ACL reconstruction. *Knee*. 2019;26(2):347-354.
138. Pass B, Jafari M, Rowbotham E, Hensor EM, Gupta H, Robinson P. Do quantitative and qualitative shear wave

elastography have a role in evaluating musculoskeletal soft tissue masses? *Eur Radiol.* 2017;27(2):723-731.

139. Rocher L, Criton A, Gennisson JL, et al. Characterization of testicular masses in adults: Performance of combined quantitative shear wave elastography and conventional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(3):720-731.

140. Erdogan H, Durmaz MS, Arslan S, et al. Shear wave elastography evaluation of testes in patients with varicocele. *Ultrasound Q.* 2020;36(1):64-68.

141. Salama N, Samir M, Blgozah S. Evaluation of normal and varicocele-bearing testes using real-time strain elastography. *J Ultrasound Med.* 2019;38(3):621-627.

142. Turna O, Aybar MD. Testicular stiffness in varicocele: Evaluation with shear wave elastography. *Ultrasonography.* 2020.

143. Erdogan H, Durmaz MS, Ozbakir B, Cebeci H, Ozkan D, Gokmen IE. Experience of using shear wave elastography in evaluation of testicular stiffness in cases of male infertility. *J Ultrasound.* 2020.

144. Niederberger C. Re: Reliability of testicular stiffness quantification using shear wave elastography in predicting male fertility: A preliminary prospective study. *J Urol.* 2018;200(5):930.

145. Lin W, Li Z, Xue E, Chen S, Liang R. Using shear wave elastography method to evaluate testicular compartment syndrome after testicular torsion. *Andrologia*. 2020:e13618.
146. Vestito A, Marasco G, Maconi G, Festi D, Bazzoli F, Zagari RM. Role of ultrasound elastography in the detection of fibrotic bowel strictures in patients with crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Ultraschall Med*. 2019;40(5):646-654.
147. Baumgart DC, Muller HP, Grittner U, et al. US-based real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing crohn disease. *Radiology*. 2015;275(3):889-899.
148. Karagiannakis DS, Voulgaris T, Koureta E, Chloupis E, Papatheodoridis GV, Vlachogiannakos J. Role of spleen stiffness measurement by 2D-shear wave elastography in ruling out the presence of high-risk varices in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*. 2019;64(9):2653-2660.
149. Aydin S, Yildiz S, Turkmen I, et al. Value of shear wave elastography for differentiating benign and malignant renal lesions. *Med Ultrason*. 2018;1(1):21-26.
150. Goya C, Daggulli M, Hamidi C, et al. The role of quantitative measurement by acoustic radiation force impulse imaging in differentiating benign renal lesions from malignant renal tumours. *Radiol Med*. 2015;120(3):296-303.

151. Tan S, Ozcan MF, Tezcan F, et al. Real-time elastography for distinguishing angiomyolipoma from renal cell carcinoma: Preliminary observations. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(4):W369-75.
152. He WY, Jin YJ, Wang WP, Li CL, Ji ZB, Yang C. Tissue elasticity quantification by acoustic radiation force impulse for the assessment of renal allograft function. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(2):322-329.
153. Lukenda V, Mikolasevic I, Racki S, Jelic I, Stimac D, Orlic L. Transient elastography: A new noninvasive diagnostic tool for assessment of chronic allograft nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(7):1435-1440.
154. Gokalp C, Oytun MG, Gunay E, et al. Acoustic radiation force impulse elastography may predict acute rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2020.
155. Yang C, Jin Y, Wu S, et al. Prediction of renal allograft acute rejection using a novel non-invasive model based on acoustic radiation force impulse. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(9):2167-2179.
156. Sohn B, Kim MJ, Han SW, Im YJ, Lee MJ. Shear wave velocity measurements using acoustic radiation force impulse in

young children with normal kidneys versus hydronephrotic kidneys. *Ultrasonography*. 2014;33(2):116-121.

157. Bruno C, Caliari G, Zaffanello M, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) in the evaluation of the renal parenchymal stiffness in paediatric patients with vesicoureteral reflux: Preliminary results. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3477-3484.

158. Dillman JR, Smith EA, Davenport MS, et al. Can shear-wave elastography be used to discriminate obstructive hydronephrosis from nonobstructive hydronephrosis in children? *Radiology*. 2015;277(1):259-267.

159. Goya C, Hamidi C, Ece A, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children. *Pediatr Radiol*. 2015;45(1):55-61.

160. Kawada N, Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3712-3724.

161. Xu MM, Sethi A. Imaging of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):101-116.

162. Cheng KL, Choi YJ, Shim WH, Lee JH, Baek JH. Virtual touch tissue imaging quantification shear wave elastography: Prospective assessment of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(2):378-386.

163. Li J, Chen M, Cao CL, et al. Diagnostic performance of acoustic radiation force impulse elastography for the differentiation of benign and malignant superficial lymph nodes: A meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2020;39(2):213-222.
164. de Korte CL, Fekkes S, Nederveen AJ, Manniesing R, Hansen HR. Review: Mechanical characterization of carotid arteries and atherosclerotic plaques. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2016;63(10):1613-1623.
165. Pruijssen JT, de Korte CL, Voss I, Hansen HHG. Vascular shear wave elastography in atherosclerotic arteries: A systematic review. *Ultrasound Med Biol.* 2020.
166. Schrier VJMM, Lin J, Gregory A, et al. Shear wave elastography of the median nerve: A mechanical study. *Muscle Nerve.* 2020;61(6):826-833.
167. Cha SW, Kim IY, Kim YW. Quantitative measurement of elasticity of the appendix using shear wave elastography in patients with suspected acute appendicitis. *PLoS One.* 2014;9(7):e101292.
168. Kapoor A, Kapoor A, Mahajan G. Real-time elastography in acute appendicitis. *J Ultrasound Med.* 2010;29(6):871-877.

169. Arslan H, Akdemir Z, Yavuz A, et al. Efficacy of strain elastography in diagnosis and staging of acute appendicitis in pediatric patients. *Med Sci Monit.* 2018;24:855-862.
170. Hall T, Milkowski A, Garra B, Carson P, Palmeri M, Nightingale K. RSNA/QIBA: Shear wave speed as a biomarker for liver fibrosis staging. *Proc IEEE Int Ultrason Symp.* 2013:397-400.
171. Shin HJ, Kim MJ, Kim HY, Roh YH, Lee MJ. Comparison of shear wave velocities on ultrasound elastography between different machines, transducers, and acquisition depths: A phantom study. *Eur Radiol.* 2016;26(10):3361-3367.
172. Palmeri M, Nightingale K, Fielding S, et al. IRSNA QIBA ultrasound shear wave speed phase II phantom study in viscoelastic media. . 2015:1-4.
173. Potthoff A, Attia D, Pischke S, et al. Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Eur J Radiol.* 2013;82(8):1207-1212.
174. Chang S, Kim MJ, Kim J, Lee MJ. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: A phantom and normal liver study. *Ultraschall Med.* 2013;34(3):260-265.

175. Ferraioli G, De Silvestri A, Lissandrin R, et al. Evaluation of inter-system variability in liver stiffness measurements. *Ultraschall Med.* 2019;40(1):64-75.
176. Naganuma H, Ishida H, Uno A, Nagai H, Kuroda H, Ogawa M. Diagnostic problems in two-dimensional shear wave elastography of the liver. *World J Radiol.* 2020;12(5):76-86.
177. Fattahi N, Arani A, Perry A, et al. MR elastography demonstrates increased brain stiffness in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):462-467.
178. Dirrichs T, Meiser N, Panek A, et al. Transcranial shear wave elastography of neonatal and infant brains for quantitative evaluation of increased intracranial pressure. *Invest Radiol.* 2019;54(11):719-727.
179. Xu ZS, Lee RJ, Chu SS, et al. Evidence of changes in brain tissue stiffness after ischemic stroke derived from ultrasound-based elastography. *J Ultrasound Med.* 2013;32(3):485-494.
180. Xu ZS, Yao A, Chu SS, et al. Detection of mild traumatic brain injury in rodent models using shear wave elastography: Preliminary studies. *J Ultrasound Med.* 2014;33(10):1763-1771.
181. Wang SD, Liang SY, Liao XH, et al. Different extent of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats: Histopathology, hemodynamic, virtual touch tissue quantification and

neurobehavioral observation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):12177-12187.

182. Jamin Y, Boult JK, Li J, et al. Exploring the biomechanical properties of brain malignancies and their pathologic determinants in vivo with magnetic resonance elastography. *Cancer Res.* 2015;75(7):1216-1224.

183. Freimann FB, Muller S, Streitberger KJ, et al. MR elastography in a murine stroke model reveals correlation of macroscopic viscoelastic properties of the brain with neuronal density. *NMR Biomed.* 2013;26(11):1534-1539.

184. Schregel K, Wuerfel E, Garteiser P, et al. Demyelination reduces brain parenchymal stiffness quantified in vivo by magnetic resonance elastography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(17):6650-6655.

185. Di Ieva A, Grizzi F, Rognone E, et al. Magnetic resonance elastography: A general overview of its current and future applications in brain imaging. *Neurosurg Rev.* 2010;33(2):137-45; discussion 145.

186. Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Review of MR elastography applications and recent developments. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(4):757-774.

187. Braun J, Guo J, Lutzkendorf R, et al. High-resolution mechanical imaging of the human brain by three-dimensional multifrequency magnetic resonance elastography at 7T. *Neuroimage*. 2014;90:308-314.
188. McGarry MD, Johnson CL, Sutton BP, et al. Suitability of poroelastic and viscoelastic mechanical models for high and low frequency MR elastography. *Med Phys*. 2015;42(2):947-957.
189. Weaver JB, Pattison AJ, McGarry MD, et al. Brain mechanical property measurement using MRE with intrinsic activation. *Phys Med Biol*. 2012;57(22):7275-7287.
190. Sullivan D, Wu X, Gallo NR, Naughton NM, Georgiadis JG, Pelegri AA. Sensitivity analysis of effective transverse shear viscoelastic and diffusional properties of myelinated white matter. *Phys Med Biol*. 2020.
191. Guo J, Hirsch S, Fehlner A, et al. Towards an elastographic atlas of brain anatomy. *PLoS One*. 2013;8(8):e71807.
192. Johnson CL, McGarry MD, Gharibans AA, et al. Local mechanical properties of white matter structures in the human brain. *Neuroimage*. 2013;79:145-152.
193. Murphy MC, Huston J,3rd, Jack CR,Jr, et al. Measuring the characteristic topography of brain stiffness with magnetic resonance elastography. *PLoS One*. 2013;8(12):e81668.

194. Zorgani A, Souchon R, Dinh AH, et al. Brain palpation from physiological vibrations using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(42):12917-12921.
195. Zhang J, Green MA, Sinkus R, Bilston LE. Viscoelastic properties of human cerebellum using magnetic resonance elastography. *J Biomech*. 2011;44(10):1909-1913.
196. Hiscox LV, McGarry MDJ, Schwarb H, et al. Standard-space atlas of the viscoelastic properties of the human brain. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(18):5282-5300.
197. Takamura T, Motosugi U, Sasaki Y, et al. Influence of age on global and regional brain stiffness in young and middle-aged adults. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(3):727-733.
198. Sack I, Streitberger KJ, Krefting D, Paul F, Braun J. The influence of physiological aging and atrophy on brain viscoelastic properties in humans. *PLoS One*. 2011;6(9):e23451.
199. Arani A, Murphy MC, Glaser KJ, et al. Measuring the effects of aging and sex on regional brain stiffness with MR elastography in healthy older adults. *Neuroimage*. 2015;111:59-64.
200. Huston J,3rd, Murphy MC, Boeve BF, et al. Magnetic resonance elastography of frontotemporal dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(2):474-478.

201. Murphy MC, Huston J,3rd, Jack CR,Jr, et al. Decreased brain stiffness in alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(3):494-498.
202. Hiscox LV, Johnson CL, McGarry MDJ, et al. Mechanical property alterations across the cerebral cortex due to alzheimer's disease. *Brain Commun*. 2020;2(1):fcz049.
203. Lipp A, Trbojevic R, Paul F, et al. Cerebral magnetic resonance elastography in supranuclear palsy and idiopathic parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;3:381-387.
204. Fehlnner A, Behrens JR, Streitberger KJ, et al. Higher-resolution MR elastography reveals early mechanical signatures of neuroinflammation in patients with clinically isolated syndrome. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(1):51-58.
205. Streitberger KJ, Sack I, Krefting D, et al. Brain viscoelasticity alteration in chronic-progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(1):e29888.
206. Freimann FB, Streitberger KJ, Klatt D, et al. Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2012;54(3):189-196.
207. Reiss-Zimmermann M, Streitberger KJ, Sack I, et al. High resolution imaging of viscoelastic properties of intracranial

- tumours by multi-frequency magnetic resonance elastography. *Clin Neuroradiol.* 2015;25(4):371-378.
208. Chauvet D, Imbault M, Capelle L, et al. In vivo measurement of brain tumor elasticity using intraoperative shear wave elastography. *Ultraschall Med.* 2015.
209. Scholz M, Lorenz A, Pesavento A, et al. Current status of intraoperative real-time vibrography in neurosurgery. *Ultraschall Med.* 2007;28(5):493-497.
210. Selbekk T, Brekken R, Indergaard M, Solheim O, Unsgard G. Comparison of contrast in brightness mode and strain ultrasonography of glial brain tumours. *BMC Med Imaging.* 2012;12:11-2342-12-11.
211. Chan HW, Pressler R, Uff C, et al. A novel technique of detecting MRI-negative lesion in focal symptomatic epilepsy: Intraoperative ShearWave elastography. *Epilepsia.* 2014;55(4):e30-3.
212. Su Y, Ma J, Du L, et al. Application of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in quantitative evaluation of neonatal brain development. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):797-800.

213. Albayrak E, Kasap T. Evaluation of neonatal brain parenchyma using 2-dimensional shear wave elastography. *J Ultrasound Med.* 2018;37(4):959-967.
214. El-Ali AM, Subramanian S, Krofchik LM, Kephart MC, Squires JH. Feasibility and reproducibility of shear wave elastography in pediatric cranial ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2019.
215. Garces Inigo E, Llorens Salvador R, Escrig R, Hervas D, Vento M, Marti-Bonmati L. Quantitative evaluation of neonatal brain elasticity using shear wave elastography. *J Ultrasound Med.* 2020.
216. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8(2):135-160.
217. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3102-3106.
218. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-1522.
219. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver ultrasound elastography: An update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(12):2419-2440.

220. Schregel K, Nowicki MO, Palotai M, et al. Magnetic resonance elastography reveals effects of anti-angiogenic glioblastoma treatment on tumor stiffness and captures progression in an orthotopic mouse model. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):35-020-00314-1.
221. Cepeda S, Barrena C, Arrese I, Fernandez-Pérez G, Sarabia R. Intraoperative ultrasonographic elastography: A semi-quantitative analysis of brain tumor elasticity patterns and peritumoral region. *World Neurosurg*. 2020;135:e258-e270.
222. Ertl M, Woeckel M, Maurer C. Differentiation between ischemic and hemorrhagic strokes - A pilot study with transtemporal investigation of brain parenchyma elasticity using ultrasound shear wave elastography. *Ultraschall Med*. 2020.
223. Lv H, Kurt M, Zeng N, et al. MR elastography frequency-dependent and independent parameters demonstrate accelerated decrease of brain stiffness in elder subjects. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6614-6623.
224. Hall CM, Moeendarbary E, Sheridan GK. Mechanobiology of the brain in ageing and alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*. 2020.

225. Ozkaya E, Fabris G, Macruz F, et al. Viscoelasticity of children and adolescent brains through MR elastography. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;115:104229.
226. Chaze CA, McIlvain G, Smith DR, et al. Altered brain tissue viscoelasticity in pediatric cerebral palsy measured by magnetic resonance elastography. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101750.
227. McIlvain G, Tracy JB, Chaze CA, et al. Brain stiffness relates to dynamic balance reactions in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2020;35(7):463-471.
228. Olivero WC, Biswas A, Wszalek TM, Sutton BP, Johnson CL. Brain stiffness following recovery in a patient with an episode of low-pressure hydrocephalus: Case report. *Childs Nerv Syst.* 2020.
229. Yin Z, Romano AJ, Manduca A, Ehman RL, Huston J,3rd. Stiffness and beyond: What MR elastography can tell us about brain structure and function under physiologic and pathologic conditions. *Top Magn Reson Imaging.* 2018;27(5):305-318.
230. McIlvain G, Tracy JB, Chaze CA, et al. Brain stiffness relates to dynamic balance reactions in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2020;35(7):463-471.

