



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de fin de grado

“Eficacia da imaxe avanzada guiada por ecoendoscopia (elastografía e contrastes) no diagnóstico diferencial dos tumores sólidos de páncreas”.

"Eficacia de la imagen avanzada guiada por ecoendoscopia (elastografía y contrastes) en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas".

“Efficacy of advanced endoscopic ultrasound-guided imaging (elastography and contrast) in the differential diagnosis of solid pancreatic tumours”.

Autora: Marta Iglesias Trigo

Tutor: Juan Enrique Domínguez Muñoz

Cotutor: Julio Iglesias García

Departamento: Departamento de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Aparato Digestivo.

Junio de 2021

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina.

1. Introducción	6
1.1. Etiología y screening	6
1.1. Lesiones sólidas de páncreas	7
1.2. Clínica	7
1.3. Diagnóstico	8
1.3.1. Ultrasonografía endoscópica	8
1.3.2. Elastografía guiada por ultrasonografía endoscópica.....	9
1.3.3. Ultrasonografía endoscópica con contrastes armónicos.....	9
1.4. Marcadores tumorales	10
1.5. Objetivo	11
2. Métodos	12
2.1. Motor de búsqueda	12
2.4. Análisis de calidad	13
3. Resultados	15
3.1. Búsqueda bibliográfica	15
3.2. Características de los estudios	17
3.3. Estudios que combinan la ultrasonografía endoscópica con contrastes armónicos	17
3.4. Estudios que combinan la ultrasonografía endoscópica y la elastografía	23
4. Discusión	29
5. Conclusiones	32
6. Bibliografía	33
Anexo tablas	39

Resumen

El diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas supone un importante reto clínico.

Objetivo principal: evaluar la eficacia de las técnicas de imagen avanzada (elastografía y contrastes) asociadas a ecoendoscopia en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos pancreáticos. Una buena caracterización de las lesiones junto con un diagnóstico precoz varía sustancialmente el tratamiento.

Métodos: se ha realizado una revisión sistemática de artículos obtenidos de la base de datos PubMed publicados entre 2010 y 2020 en inglés y castellano, analizando las técnicas mencionadas anteriormente.

Resultados: se incluyeron y analizaron 42 artículos. De éstos, 40 fueron estudios observacionales y 2 ensayos clínicos. 39 de los 42 estudios, mostraron una mejora en la caracterización de las lesiones combinando la ecoendoscopia con los contrastes armónicos y la elastografía. Ambos métodos aumentaron la sensibilidad y especificidad en la detección de las lesiones con respecto a la utilización únicamente de ecoendoscopia o TC, y analizaron patrones de intensidad en el caso de los contrastes y patrones de color con la elastografía. Así mismo, ayudaron a determinar la invasión vascular de las lesiones.

Conclusión: las lesiones sólidas pancreáticas, y en concreto el adenocarcinoma, conllevan una alta mortalidad para los pacientes, razón por lo que la detección temprana y la mejora en la caracterización de las lesiones es crucial. En este estudio se muestra la eficacia de la elastografía y los contrastes armónicos combinados con la ecoendoscopia. Esta técnica no ha logrado sustituir a la biopsia guiada por ecoendoscopia, pero sí ayuda a disminuir el número de punciones y mejora la caracterización de las lesiones.

Palabras clave: ultrasonografía endoscópica (USE), ecoendoscopia, diagnóstico, técnicas de imagen, tumores pancreáticos, cáncer de páncreas exocrino, adenocarcinoma pancreático (ADP), tumores neuroendocrinos (NETs), elastografía, elasticidad, técnicas de realce, contrastes armónicos.

Resumo

O diagnóstico diferencial das lesións sólidas de páncreas supón un importante reto clínico.

Obxectivo principal: avaliar a eficacia das técnicas de imaxe avanzada (elastografía e contrastes) xunto coa ecoendoscopia no diagnóstico diferencial dos tumores sólidos do páncreas. Unha boa caracterización das lesións xunto cun diagnóstico precoz varía substancialmente o tratamento.

Métodos: realizouse unha revisión sistemática de artigos obtidos da base de datos PubMed publicados entre 2010 e 2020 en inglés e castelán, analizando as técnicas mencionadas anteriormente.

Resultados: incluíronse e analizáronse 42 artigos. De eles, 40 foron estudos observacionais e 2 foron ensaios clínicos. 39 dos 42 estudos, amosaron unha mellora na caracterización das lesións combinando a ecoendoscopia cos contrastes armónicos e coa elastografía. Ambos métodos aumentaron a sensibilidade e a especificidade na detección das lesións con respecto á utilización de unicamente a ecoendoscopia ou o TC, e analizaron patróns de intensidade no caso dos contrastes e patróns de cores coa elastografía. Así mesmo, axudaron a determinar a invasión vascular das lesións.

Conclusións: as lesións sólidas e en concreto o adenocarcinoma pancreático, teñen unha alta mortalidade para os doentes, razón polo que a detección temperá e a mellora na caracterización das lesións é crucial. No estudo amósase a eficacia da elastografía e dos contrastes armónicos combinados coa ecoendoscopia. Esta técnica non logrou substituír á biopsia guiada por ecoendoscopia, pero si axuda a diminuílo número de puncións e mellora a caracterización das lesións.

Palabras clave: ultrasonografía endoscópica (USE), ecoendoscopia, diagnóstico, técnicas de imaxe, tumores pancreáticos, cancro de páncreas exocrino, adenocarcinoma pancreático (ADP), tumores neuroendocrinos (NETs), elastografía, elasticidade, técnicas de realce, contrastes armónicos.

Abstract

Differential diagnosis of solid pancreatic lesions poses a significant clinical challenge.

Objectives: to evaluate the efficacy of advanced imaging techniques (elastography and contrast) associated with endoscopic ultrasound in the differential diagnosis of solid pancreatic tumours. A good characterization of the lesions together with an early diagnosis varies substantially the treatment.

Methods: a systematic review of articles taken from the PubMed database was carried out. Various type of human studies were included in which the techniques mentioned above have been analysed.

Results: 42 articles were included and analysed. Of these, 40 were observational studies and the other 2 were clinical trials. The vast majority showed an improvement in the characterization of the lesions by combining endoscopic ultrasound with harmonic contrasts and with elastography, with substantial statistical significance. Both methods increased the sensitivity and specificity in the detection of lesions and analysed hypo or hyperintensity patterns in the case of contrasts and colour patterns using qualitative or quantitative techniques with elastography. Likewise, they helped determine the vascular invasion of the lesions.

Conclusions: solid pancreatic lesions and specifically adenocarcinoma, carry a high mortality for patients. That is why early detection an improvement in the characterization of lesions is crucial. This study shows the efficacy of elastography and harmonic contrasts combined with endoscopic ultrasound. This technique has not succeeded in replacing endoscopic ultrasound-guided biopsy, but it does help reduce the number of punctures and characterize the lesions.

Key words: endoscopic ultrasonography (EUS), endoscopic ultrasound, diagnosis, imaging techniques, pancreatic tumours, exocrine pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma (ADP), neuroendocrine tumours (NETs), elastography, elasticity, enhancement techniques, harmonic contrasts.

1. Introducción

Las neoplasias pancreáticas tienen en la actualidad una elevada mortalidad, ocupando el 7º puesto a nivel mundial en ambos sexos en el conjunto del total de todos los tumores, según los datos publicados en el 2018 por GLOBOCAN (agencia internacional para la investigación sobre el cáncer adscrita a la OMS). En 2018, el cáncer de páncreas se situó en España en el 3º puesto en cuanto a mortalidad se refiere, originando 7120 muertes englobando ambos sexos. La incidencia anual es de 8-10 casos por cada 100000 habitantes, agrupándose en edades promedio entre los 63 y los 70 años. La supervivencia en España a los 5 años es muy baja, de un 10% (1). El pronóstico nefasto de estos tumores se debe en parte al diagnóstico tardío, por ello es crucial una detección temprana. En la actualidad, las posibilidades de tratamiento quirúrgico oscilan entre un 10 y un 25% al diagnóstico. (2)

La ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) permite combinar la ecoendoscopia convencional con la ultrasonografía, siendo hoy en día la técnica de elección en el diagnóstico de las lesiones pancreáticas. La combinación de esta técnica junto con la elastografía y los contrastes han proporcionado una mejora en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas.

En el global de las neoplasias pancreáticas predominan los de componente sólido, siendo el más prevalente el adenocarcinoma de páncreas (ADP), que corresponde a un 85-90% de los tumores sólidos. La localización más frecuente es en la cabeza pancreática, siguiéndole después el cuerpo y la cola.

1.1. Etiología y screening

Hay distintos factores que pueden contribuir al desarrollo de las lesiones pancreáticas, pero no se ha definido una etiología clara. Como en la mayoría de los tumores, el tabaco constituye un factor de riesgo incrementándolo entre 1.5 y 5 veces. La obesidad (IMC >30), el alcoholismo, la diabetes mellitus y la pancreatitis crónica también poseen una gran relevancia en la patogenia del cáncer de páncreas (3). La prevalencia aumenta en el sexo masculino y en edades superiores a 40 años, pero esto supone un riesgo menor a 5 veces de presentar una neoplasia pancreática (4).

Debido a la elevada mortalidad del cáncer de páncreas, y más concretamente del subtipo más prevalente, el adenocarcinoma, se han realizado diversos estudios acerca del uso del screening para tratar de detectar los tumores en fases precoces o encontrar lesiones precursoras del cáncer de páncreas como los tumores mucinosos y las neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN). Según datos del International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium, se concluyó que el cribado no tiene un claro beneficio en la población general, pero sí está indicado en grupos de alto riesgo con antecedentes familiares o predisposición genética (riesgo mayor a 5 veces de padecer cáncer de páncreas que la población general).

Deben someterse al cribado los pacientes con tres o más parientes consanguíneos con adenocarcinoma de páncreas (con al menos un familiar de primer grado), los que tengan dos o más familiares de primer grado afectados, así como los que tengan dos parientes consanguíneos afectados con cáncer de páncreas con al menos un familiar de primer grado. Todos los pacientes con Peutz-Jeghers deben ser sometidos al screening, sin importar sus antecedentes familiares. Los portadores de mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2, PALB2, p16, STK11, ATM, PRS11, MLH1 y MSH2 se corresponden con un mayor riesgo de padecer un cáncer de páncreas y también deben ser considerados cuando tienen más de un familiar de primer grado afecto, a pesar de que estos genes explican solamente un 10% de la susceptibilidad familiar (5).

Las técnicas elegidas para el cribado son la ultrasonografía endoscópica (USE) y la resonancia magnética con colangiopancreatografía por resonancia magnética (RM/CPRM) (2,6). Se recomienda comenzar el cribado a los 50 años en los pacientes con criterios de riesgo familiar (sin mutación genética) y también a esta edad en portadores de mutaciones en los genes BCRA2, ATM y PALB2, aunque algunos grupos inician la vigilancia a los 45 años o incluso antes. En pacientes portadores de la mutación CDKN2A, síndrome de Peutz-Jeghers y pancreatitis hereditaria se recomienda a partir de los 40 años y realizarlo anualmente si no existen anomalías en las pruebas de detección (4,5).

1.1. Lesiones sólidas de páncreas

En el tejido pancreático, como en cualquier otro, pueden asentar tumores benignos o malignos. En este trabajo, nos centraremos en los segundos, aunque nos referiremos a los primeros al hablar del diagnóstico diferencial. Asimismo, al ser una glándula con función endocrina y exocrina se pueden clasificar en función de la actividad que desempeñe el tejido tumoral.

En el tejido pancreático, los tumores sólidos son los de mayor prevalencia. De los que este tipo abarca, el más frecuente es el adenocarcinoma correspondiéndole a éste un 85% de las neoplasias sólidas del páncreas. Otros tipos menos frecuentes son los tumores neuroendocrinos pancreáticos (5%), los tumores sólidos pseudopapilares (1-2%), los pancreatoblastomas (0,2%) y los linfomas y metástasis pancreáticas (2-5%). A su vez, los tumores neuroendocrinos se clasifican en funcionantes y no funcionantes (7).

1.2. Clínica

La sintomatología de las neoplasias pancreáticas varía en función de su localización en el órgano, de su tamaño y de su estadio. Los pacientes pueden estar completamente asintomáticos o presentar síntomas como dolor (causada por la invasión del plexo celíaco y mesentérico), pérdida de peso, ictericia obstructiva, dolor en cinturón, diabetes tipo II de nueva aparición y signos de malabsorción (esteatorrea), coluria y acolia.(4,7)

Asimismo, la mayoría de los tumores provocan obstrucción distal del conducto pancreático, lo que puede dar lugar a pancreatitis e ictericia obstructiva con un patrón

colestásico, produciendo una elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina (esto ocurre sobre todo en los tumores localizados en la cabeza del páncreas). Otros síntomas menos frecuentes (se observan en el 3-13% de los pacientes) son el signo de Courvoisier-Terrier (palpación de la vesícula distendida) y signo de Trousseau (tromboflebitis migratoria) (4).

El diagnóstico tardío de este tumor se debe en numerosas ocasiones a su clínica anodina e inespecífica, común a diversas patologías gastrointestinales.

1.3. Diagnóstico

Con la clínica mencionada anteriormente y con la ayuda de parámetros analíticos (aumento de enzimas de colestasis, marcadores tumorales, etc.), se establece una sospecha diagnóstica. Una vez establecida la sospecha diagnóstica se podría realizar un TC seguida de USE o viceversa y posteriormente realizar una PAAF si fuese necesario. En algunos centros también se realizan RMN, PET/TC, CPRE u otras técnicas complementarias para la caracterización de las lesiones. Hoy en día, la técnica de elección sigue siendo el TC y se combina con la USE-PAAF para tomar una muestra de la lesión, pero la USE combinada con las técnicas utilizadas en nuestro estudio está cobrando cada vez más importancia, así como complementando y mejorando la caracterización de dichas lesiones mostrando así un futuro prometedor en este campo (8).

En función del resultado obtenido en las pruebas de imagen valoraremos la resecabilidad y las opciones terapéuticas del paciente, que dependerán del tamaño y localización del tumor, de las relaciones con estructuras vasculares arteriales y venosas y de la presencia o no de metástasis a distancia.

1.3.1. Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica o ecoendoscopia es una técnica operador dependiente que combina la endoscopia y la ecografía. La exploración del páncreas es complicada por sus múltiples relaciones con estructuras vecinas. Es importante, por tanto, conocer bien la anatomía adyacente y las relaciones estructurales. Hoy en día como hemos mencionado anteriormente la USE se ha convertido en el método de elección para el estudio de la patología pancreática, siendo esta la prueba más sensible con un porcentaje que ronda el 95% (destacando un ligero incremento de este porcentaje debido a que en los estudios se engloba patología benigna). Esta técnica nos permite puncionar el tejido, obteniendo así una muestra de la zona en la que sospechamos malignidad. La USE sobre todo se ha mostrado especialmente eficaz en los tumores menores de 3 cm, donde otros métodos no permiten la detección de éstos. En lesiones ≤ 1.5 cm y ≤ 2.5 cm la precisión comparando USE y TC fue de un 100% frente al 67% y de un 84-100% frente al 53-83% respectivamente (9).

Los inconvenientes radican en que es una técnica operador-dependiente junto con la dificultad para diferenciar entre el cáncer pancreático y la pancreatitis crónica avanzada en modo B. Además, la precisión para distinguir entre masas inflamatorias benignas y tumores malignos no es superior al 75%; en estos casos, la punción por aguja fina guiada

por USE (USE-PAAF) es de gran utilidad y ayuda a superar este problema en numerosas ocasiones (10). Sin embargo, otra alternativa para aumentar la sensibilidad de la ecoendoscopia es la combinación de esta técnica junto con otras no invasivas como son la elastografía y los contrastes armónicos.

1.3.2. Elastografía guiada por ultrasonografía endoscópica

La elastografía es una técnica no invasiva que permite medir la elasticidad de los tejidos en tiempo real. Procesos como la fibrosis, la inflamación y el cáncer pueden alterar la elasticidad de los mismos. Históricamente ha sido muy empleada en la patología hepática.

La combinación de la elastografía con la USE mide la elasticidad del tejido en tiempo real mediante el registro de las diferencias en la distorsión de la imagen ecoendoscópica en modo B tras la aplicación de una ligera presión por la sonda (los tejidos más rígidos tienen una menor deformación bajo compresión) (10). La elastografía, permite complementar el estudio y se utiliza como una técnica no invasiva para ayudar a la caracterización de las lesiones.

Hay dos tipos de interpretación de la elastografía, la cualitativa y la cuantitativa. La cuantitativa, evalúa la malignidad de las masas pancreáticas mediante patrones de color, correspondiéndose el azul oscuro a los tejidos duros con probabilidad maligna, el cian los semiduros, el verde a los de dureza intermedia, el amarillo a los semiblandos y el rojo a los blandos (10). El parénquima normal se corresponde con una tonalidad verde homogénea, mientras que el adenocarcinoma o los tumores pancreáticos se suelen corresponder con un patrón predominantemente azul. Un patrón mixto verde con ligeras líneas amarillas y rojas se corresponde con masas de origen inflamatorio mientras que la pancreatitis crónica presenta un patrón irregular y heterogéneo de predominio verde con áreas aisladas mixtas amarillas y azules (11,12). La interpretación cualitativa, ofrece un resultado numérico valorando las tonalidades de un área seleccionada y la relación de elasticidad en esa misma zona, mostrando esta última un rendimiento diagnóstico superior (10,12).

Comparando la relación de deformación de masas pancreáticas malignas y tumores neuroendocrinos con el parénquima normal, se han observado deformaciones más altas que comparándolo con masas inflamatorias (12).

1.3.3. Ultrasonografía endoscópica con contrastes armónicos

La administración de contrastes asociada a la USE es otra forma de mejorar la caracterización y el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas, paliando algunas de las limitaciones de la ultrasonografía endoscópica convencional. Permite realizar una ultrasonografía endoscópica con contraste armónicos (CEH-EUS), discriminando el tipo de perfusión entre las lesiones y el tejido circundante.

Los agentes de contraste se forman mediante microburbujas de 2-5 μm de diámetro, que se dejan atravesar por el pulmón, induciendo un realce sistémico tras la inyección intravenosa. La cubierta resistente de las burbujas junto con el gas pesado o aire que va

en su interior hace que permanezca más tiempo en la circulación, favoreciendo la evaluación de la perfusión tisular (13).

En la actualidad, hay tres generaciones de agentes de contrastes. Los de primera generación Levovist® y Albutex® entre otros, contienen aire en el interior de las microburbujas y Levovist microburbujas de galactosa, pero tienen el inconveniente de que requieren una alta acústica para obtener una buena calidad de imagen y para una observación continua se necesita una administración repetida. Los de segunda generación incluyen entre otros Definity® (octafluoropropano), Sonazoid (perfluorobutano) y SonoVue® (hexafluoruro de azufre) (13,14). Los contrastes de segunda generación producen señales armónicas ideales para la USE, debido al pequeño tamaño del transductor (13). Asimismo, el bajo impacto mecánico hace que las microburbujas tarden más tiempo en destruirse permitiendo una observación prolongada (14). Los contrastes de tercera generación como EchoGen® (decafluoropentano) están en desarrollo y por ahora se limitan a estudios cardíacos.

Las dos indicaciones principales de los contrastes armónicos son en el diagnóstico de lesiones sólidas y quísticas pancreáticas, centrándonos en este trabajo en la primera. Dentro de los tumores sólidos, podemos observar distintos patrones de realce; los adenocarcinomas pancreáticos aparecen como lesiones hipovasculares (hipointensas) y los tumores neuroendocrinos presentan un patrón hipervascular (hiperintensas) mientras que las lesiones inflamatorias poseen un patrón isovascular (isointensas) (13,14). Diversos estudios reflejan que la presencia de hipo o hipervascularización en CEH-EUS se asocia con malignidad pancreática con una sensibilidad del 89.8% y una especificidad del 69.2% (13).

Los agentes de contrastes son seguros y está permitida su utilización en pacientes con insuficiencia renal. Presentan pocos efectos secundarios y una alergenidad similar a los contrastes convencionales, pero se debe tener precaución en pacientes con enfermedad coronaria severa e hipertensión arterial severa (13).

1.4. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son sustancias sintetizadas por las células que conforman el propio tumor o por parte del resto de células del cuerpo como respuesta a dicho tumor. El marcador de mayor utilidad en el cáncer de páncreas es el CA-19.9. Su detección es útil combinada con otras exploraciones en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento tumoral. Es importante resaltar que la presencia aislada de estos marcadores tumorales en la sangre no es diagnóstica ni sirve para el cribado de esta enfermedad de forma independiente, ya que tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 73%, que se corresponde con valores subóptimos; de ahí, la importancia de complementarlo con otras exploraciones, ya que por sí solo no es diagnóstico (4).

El CA 19-9 (antígeno carbohidratado 19-9 o Sialyl Lewis-a) es un complejo glicoproteico de la superficie celular. Es producido por las células ductales pancreáticas, del sistema biliar y las células epiteliales del estómago, colon, útero y glándulas salivales.

Su papel principal es en el cáncer de páncreas, pero éste en concreto resulta bastante inespecífico y se puede ver elevado en otras patologías que no posean carácter maligno, como hepatopatías, pancreatitis, patología de la vía biliar, quistes pancreáticos, diabetes mellitus (DM) y otras enfermedades urológicas y ginecológicas. Además, se puede encontrar elevado pero con concentraciones inferiores a las del cáncer de páncreas en otras neoplasias como el cáncer de ovario (adenocarcinomas mucinosos) y las neoplasias broncopulmonares (15).

Cifras por debajo de 37-40 U/mL se consideran normales en ambos sexos. El estudio realizado por Ferrone et al (16), reveló tras un estudio con 176 participantes que el 80-90% de los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas en estadios III-IV tenían niveles de CA 19-9 mayores a 100 U/mL(15,16). Un nivel de CA 19-9 <100 U/mL se corresponde con un tumor probablemente resecable, mientras que los >100 U/mL sugieren una lesión irresecable o enfermedad metastásica. Los niveles normales o la disminución >20-50% con respecto al valor inicial tras el tratamiento (cirugía/quimioterapia) se asocia a una mayor supervivencia en comparación con el mantenimiento o el aumento de los valores iniciales, teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas anteriormente debido a su baja sensibilidad y especificidad (17).

1.5. Objetivo

El objetivo del estudio es estimar la eficacia de las técnicas de imagen avanzada (elastografía y contrastes armónicos) asociadas a ecografía endoscópica en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas mediante una revisión sistemática de la evidencia disponible hasta el momento actual.

2. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda con el fin de recoger información disponible para la realización de la revisión sistemática con el objetivo de contribuir a la diferenciación de las lesiones sólidas del páncreas mediante técnicas de imagen avanzadas asociadas a ultrasonografía endoscópica.

2.1. Motor de búsqueda

Para la búsqueda se empleó la base de datos de PubMed. Para ello, se utilizó una combinación de los términos MeSH disponibles para el estudio en cuestión junto con términos libres combinados entre ellos. En algunos casos, no se encontraron los términos MeSH disponibles, por lo que solamente se utilizaron términos libres (por ejemplo: “contrast enhancement” o “contrast-enhanced”).

La estrategia de búsqueda empleada fue la siguiente:

((("pancreatic neoplasms" [MeSH]) OR ("Pancreatic Neoplasm*") OR ("solid pancreatic lesions")) AND (((endosonography[MeSH]) OR ("endoscopic ultrasonography") AND (elastography[MeSH]) OR (Elastography*) OR ("contrast enhancement") OR ("contrast-enhanced"))))

Acotamos la búsqueda a los diez últimos años, incluyendo estudios entre el 2010 y el 2020 y limitamos la búsqueda por idioma, seleccionando artículos en inglés y castellano. Además, utilizamos solamente estudios realizados en humanos, desechando estudios en animales. Se incluyeron aquellos en los que participaban individuos de cualquier edad, raza, país y sexo. En la búsqueda se incluyeron estudios tanto prospectivos como retrospectivos, perteneciendo la mayoría al segundo grupo.

Clasificamos los artículos en función de las técnicas empleadas en la detección de los tumores sólidos de páncreas, agrupándolos en dos grupos: los artículos que combinan ultrasonografía y contrastes armónicos y por último los que la combinan con la elastografía.

Tabla 1. Criterios de selección de estudios.	
Tipo de estudio	Ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios transversales, estudios de casos y controles.
Términos a estudio	Neoplasias sólidas de páncreas, ultrasonografía endoscópica, contrastes armónicos y elastografía
Participantes	Estudios en humanos, en población de cualquier edad y ambos sexos.
Idioma	Inglés y Castellano
Años incluidos	Desde enero de 2010 a diciembre de 2020

Tabla 1. Criterios de selección de estudios.

2.2. Definiciones

Para las definiciones de neoplasias sólidas de páncreas, se utilizó la clasificación de Prieto Falcón et al. (7). Las definiciones de ultrasonografía endoscópica, elastografía y contrastes armónicos se basaron en las empleadas por los autores en los siguientes artículos (11,13,14).

Las definiciones de los distintos patrones de color de la elastografía se obtuvieron de las reportadas en los distintos artículos por Iglesias et al y Dietrich et al. (10–12); en los que se define un patrón de color azul heterogéneo para las lesiones sugestivas de adenocarcinoma pancreático y azul homogéneo en el caso de los tumores neuroendocrinos, mientras que un patrón verde homogéneo define la estructura pancreática normal y verde heterogéneo se corresponde con lesiones de tipo inflamatorio.

Para las definiciones de los distintos patrones de realce con contraste armónicos se utilizaron las reportadas por los autores Mejuto et al., Sugimoto et al. y por las guías clínicas actuales (13,14); aplicando los términos de hipointensas, isointensas e hiperintensas según se correspondan con un patrón hipovascular, isovascular e hipervascular respectivamente. Las lesiones hipovasculares se definen como sugestivas de adenocarcinoma, las hipervasculares de tumores neuroendocrinos mientras que las lesiones isovasculares orientan a lesiones de componente inflamatorio.

2.3. Recogida de datos

Se extrajeron datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática como: autor, año de publicación, diseño del estudio, número de participantes del estudio, edades medias de los participantes, proporción entre sexos, sensibilidad, especificidad, tipo de tumor y método diagnóstico empleado.

2.4. Análisis de calidad

Para evaluar la calidad de los estudios observacionales utilizamos la escala de Newcastle-Ottawa haciendo referencia a los diferentes ítems que se dividen en: criterios de selección, comparabilidad y resultados. La primera categoría se corresponde con un máximo de 4 estrellas, la segunda con un máximo de 2 y la tercera de 3 estrellas. Por ello, la puntuación máxima de esta escala son 9 estrellas. La aplicación de esta escala está restringida a los estudios de cohortes y casos y controles. La mayoría de los estudios los puntuamos con 8 puntos, 4 de los estudios adquirieron 9 puntos y una minoría adquirieron 7 puntos. Los estudios con más de 7 estrellas se consideraron de calidad alta.

Para los estudios transversales, utilizamos una modificación de la escala NOS cuya máxima puntuación son 10 puntos. Los estudios muy buenos tienen una puntuación de entre 9 y 10 estrellas, los buenos entre 7 y 8 y los satisfactorios entre 5 y 6. Estudios por debajo de 5 estrellas son no satisfactorios. De todos los estudios transversales analizados, solo alcanzan la máxima puntuación dos de ellos (18,19).

En los estudios experimentales, evaluamos la calidad mediante la escala de Jadad, que comprende una puntuación entre 0 y 5 puntos. Para utilizar la escala Jadad se responde a las siguientes 5 preguntas y se puntúa 1 punto si la respuesta es afirmativa y 0 puntos si la respuesta es negativa. En el caso de la última pregunta, la respuesta negativa, puntuaría -1 puntos. Las preguntas de las que consta la escalas son: ¿Se describe el estudio como aleatorizado?, ¿Se describe el estudio como doble ciego?, ¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio?, ¿Es adecuado el método de aleatorización?, ¿Es adecuado el método de doble ciego?. Nuestros dos ensayos clínicos adquirieron una puntuación de 3 puntos, a expensas de que no se describía el método doble ciego. Los estudios con 3 o más puntos se consideraron de una calidad alta.

3. Resultados

3.1. Búsqueda bibliográfica

La selección de artículos se realizó siguiendo los pasos observados en el diagrama de flujo PRISMA de la Ilustración 1, que muestra las fases de una revisión sistemática: identificación, cribado, idoneidad e inclusión.

Mediante la estrategia de búsqueda se seleccionaron 1075 artículos. De los 1075 artículos, aplicamos los criterios de selección mencionados anteriormente y seleccionamos 685 artículos, de los que excluimos 623 mediante la lectura del título y resumen. De esta forma, nos quedamos con 62 artículos para lectura completa. De los 62 artículos se excluyeron 20 según los criterios de inclusión/exclusión por ser revisiones sistemáticas o metaanálisis, ser una descripción de un único caso o no aportar relevancia a nuestro estudio.

42 artículos se incluyeron en la síntesis cualitativa. Estos se subdividieron en dos grupos según la utilización de las técnicas en la identificación de las lesiones sólidas pancreáticas, 18 se correspondieron a la combinación de ultrasonografía endoscópica y elastografía y 24 a la asociación de ultrasonografía y contrastes armónicos.

Se incluyeron por tanto 42 estudios que cumplían los criterios de inclusión y exclusión tras la lectura completa. Todos se incluyeron en la síntesis cualitativa.

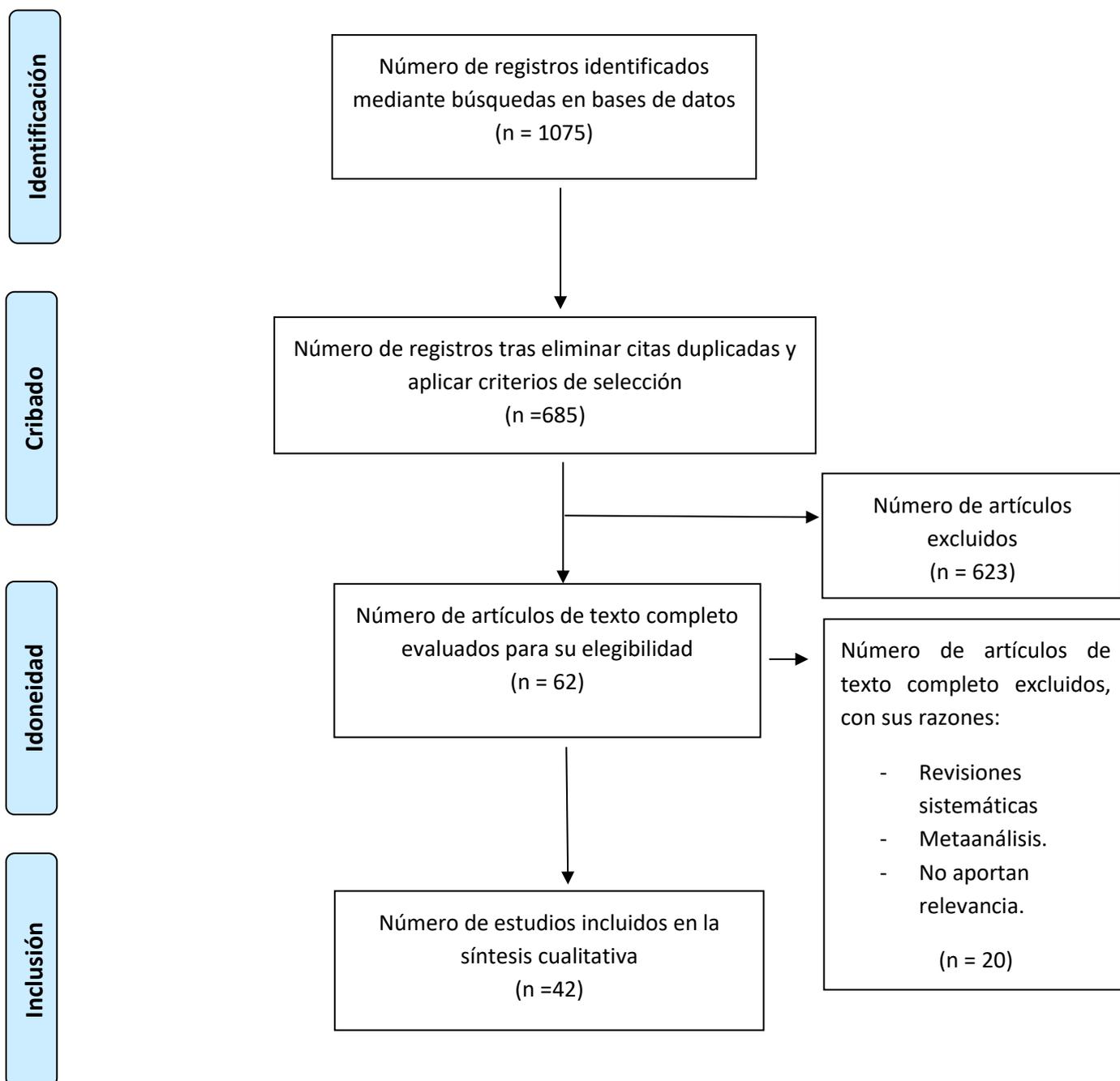


Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA.

3.2. Características de los estudios

Las características de los estudios pueden verse en el anexo de tablas en la tabla 2 (USE combinada con contrastes armónicos) y 3 (elastografía combinada con USE). Los artículos fueron publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2020. Los artículos utilizados están mayoritariamente en inglés y una minoría en castellano. Un número importante de artículos están publicados en Europa, en concreto 23 (Italia, Reino Unido, España, Rumanía, Alemania, Polonia, Croacia, Noruega, Portugal, Dinamarca), un total de 19 pertenecen al continente asiático (China, Korea, Japón), 1 a Sudamérica (México) y 1 al continente africano (Egipto).

Respecto al diseño de los estudios, la mayoría fueron estudios transversales o de cohortes, y en orden decreciente el resto fueron estudios de casos y controles y 2 ensayos clínicos.

Los tamaños muestrales tuvieron una amplia diversidad con oscilaciones entre 26 (20) y 1439 (18) participantes. La proporción de hombres y mujeres en los estudios fue prevalente en el primer sexo mencionado, aunque con variabilidad dispar entre los distintos estudios.

Las lesiones estudiadas se centraron, sobre todo, debido a su mayor prevalencia en el adenocarcinoma de páncreas, pero también cobraron importancia los tumores neuroendocrinos, las metástasis, los linfomas y las neoplasias sólidas pseudopapilares. Así mismo, adquirió relevancia con un peso considerable en multitud de estudios la pancreatitis crónica, cuestión en la que no nos hemos centrado ya que no se corresponde a la temática de nuestro estudio.

Por otra parte, muchos de los estudios comparaban las lesiones sólidas malignas con el tejido pancreático normal, habiendo una clara distinción entre ambos. Este hecho, nos permite caracterizar y diferenciar mediante distintos patrones, las lesiones sólidas del tejido pancreático normal, que es uno de los objetivos de nuestro estudio.

3.3. Estudios que combinan la ultrasonografía endoscópica con contrastes armónicos

De los 44 estudios incluidos en nuestra revisión, 24 estudios analizan la combinación de la USE con los contrastes armónicos (CEH). La mayoría de los estudios comparaban esta técnica con la EUS (21–25). El número de participantes de los estudios varió entre 30 de Takada et al (26) y 1439 en el estudio de D’Onofrio et al. (18).

El método de imagen utilizado, fue en todos ellos la CHE-EUS, combinándola con TC-CE (25,27–29), con RMN (30) o con EUS-FNA (28,31–34). Las características de los estudios pueden observarse en la Tabla 2 en el apartado de Anexo tablas.

El estudio de Fan et al. (25) realizado en China en 2013, engloba un total de 90 participantes (53 hombres y 37 mujeres) con una media de edad de 55 años. Se trata de

un estudio de cohortes, en el que se compara la ultrasonografía mejorada por contraste (CEH-EUS) con la USE y la TC con contraste. El estudio se realizó con el medio de contraste SonoVue. Se objetivó que los adenocarcinomas pancreáticos presentaban un patrón de hiporealce mientras que los NETs presentan un hiperrealce. Se observó que la caracterización de las lesiones era mejor que el de la USE convencional y se asemeja al de la TC con sensibilidades y especificidades muy similares.

En 2018, Xu et al. (27) llevaron a cabo en China un estudio observacional con 42 pacientes (5 hombres y 37 mujeres) de una media de edad de 32 años. El estudio fue realizado con el contraste Sonovue. Tiene como limitación que no expresa los valores de sensibilidad y especificidad y no los compara con otras técnicas. El estudio refleja que la CEH-EUS es una técnica válida para el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas, mostrando que el hiporealce en la fase tardía es una de las características más común de la CEH-EUS en el ADP. Se encontraron 3 signos característicos de las lesiones sólidas pseudopapilares: la membrana de la lesión, el vaso intralesional y el compartimento intralesional, que se hace más significativo en lesiones mayores o iguales a 3 cm. Por tanto, la CEH-EUS es un método diagnóstico alternativo.

Omoto et al. (24) realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles con 76 pacientes (44 hombres y 32 mujeres), con una edad media de 68 años. Comparan las técnicas de CEH-EUS y USE y confirma que el análisis de perfusión es útil para la diferenciación de las lesiones sólidas, utilizando para ello curvas de tiempo-intensidad.

Kitano et al. (28) realizaron un estudio en 2011, en Japón con 277 pacientes (173 hombres y 104 mujeres) con una edad media de 64 años. En este estudio de cohortes prospectivo se observa, como la CEH-EUS puede ayudar a la caracterización de lesiones más pequeñas que serían difíciles de encontrar con otras técnicas. Para ello, clasificó a las lesiones en cuatro categorías en función del patrón de realce, obteniéndose el punto máximo de realce a los 20s de inyección del contraste.

Lordache et al.(35) en 2015, realizaron un estudio con 50 pacientes (43 hombres y 7 mujeres) con una media de edad de 54 años. En este estudio, se propuso un algoritmo diagnóstico para masas pancreáticas combinando la USE, la USE-PAAF, la elastografía y la CEH-EUS, para después decidir cuál era la mejor opción terapéutica.

Lee et al. (36) realizaron un estudio prospectivo en 2013 en Korea, en el que se incluyeron 37 pacientes (24 hombres y 13 mujeres) con una media de edad de 62 años. En el estudio se observó que cuando se trataba de lesiones hipovasculares en la CEH-EUS había un 93% de sensibilidad de que las lesiones se tratasen de un adenocarcinoma pancreático. El EUS utilizado para el estudio fue radial, sugiriendo que estas imágenes no son inferiores a las lineales. Se relatan también las aplicaciones de CEH-EUS en pacientes en los que la USE-PAAF está contraindicada o cuando no es precisa. Se comprobó el diagnóstico en todos los casos por USE-PAAF o por cirugía. Sin embargo, los NETs se mostraron hipointensos o hiperintensos. Para tener claro el papel clínico de CEH-EUS deberíamos llevar a cabo la realización de estudios prospectivos con más pacientes.

Săftoiu et al. (37) realizaron un estudio observacional transversal con 54 pacientes (43 hombres y 11 mujeres) con una edad media en el caso de los pacientes con adenocarcinomas pancreáticos de 61 años. Se empleó para el estudio el medio de contraste Sonovue. Se utilizó tanto la técnica de CEH-EUS como la elastografía. En el estudio se observaron las diferencias entre lesiones sólidas predominantemente entre el adenocarcinoma y las masas inflamatorias. Los estudios revelaron que ambas pueden ayudar a la caracterización de las lesiones en casos dudosos.

Napoleon et al. (38) en 2010, llevaron a cabo un estudio prospectivo con 35 participantes (19 hombres y 16 mujeres) con edades medias de 60 años. En este estudio se observó la excelente caracterización vascular de las lesiones pancreáticas sólidas con CEH-EUS aunque la histología continua siendo la técnica de elección, pero ésta podría ayudar a evaluar las lesiones sólidas. Para continuar analizando los hallazgos prospectivos descritos en este estudio se deben realizar estudios prospectivos con un número más amplio de pacientes.

Takada et al.(26) llevaron a cabo un estudio en Japón, en 2019, de 30 pacientes (10 hombres y 20 mujeres) para mejorar el diagnóstico y clasificar los tumores neuroendocrinos (NETs). Para ello, analizaron la curva de tiempo-intensidad (TIC), que facilita el análisis cuantitativo de los resultados. Se ha visto, que la CHE-EUS facilita la detección y evaluación de lesiones de pequeño tamaño en las que es difícil la obtención de muestras suficientes para una correcta clasificación.

En 2020, Facciorusso et al. (31) realizaron un estudio en Italia, con 362 participantes (215 hombres y 147 mujeres) con una edad media de 67 años. En este estudio se analizan las técnicas de CH-EUS-PAAF y USE-PAAF con el medio de contraste Sonovue. La primera de las técnicas mencionadas anteriormente no aportó diferencias significativas con respecto a la segunda, pero se podrían hacer ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos para confirmar los resultados.

El grupo de Seicean et al. (32), en 2020, reveló mediante un ensayo clínico de 148 pacientes (84 hombres y 64 mujeres) con una edad media de 64 años que aunque la sensibilidad de la CEH-EUS tuvo una sensibilidad mínimamente mayor a la USE-PAAF, los resultados no alcanzan la significación estadística necesaria, hecho que se puede ver influido por el número de pacientes a estudio, por lo que se requeriría un estudio más amplio para demostrarlo.

Sugimoto et al (39), llevan a cabo un ensayo clínico con 40 participantes (15 hombres y 25 mujeres) con una edad media de 69 años. Se comparan USE-PAAF con CEH-EUS-PAAF con los medios de contraste Sonovue y Sonazoid, y se observan diferencias significativas en el número de pases de aguja necesarios para la PAAF, con una sensibilidad de un 20% frente a un 60% respectivamente. Por ello, se concluye que CEH-EUS-PAAF puede ser más segura para el diagnóstico de este tipo de lesiones, ya que con la USE-PAAF se pueden necesitar hasta 4 pases para conseguir la misma sensibilidad, lo que aumenta el riesgo de sangrado y de metastatización.

Zhu et al. (30) llevaron a cabo un estudio con 35 participantes, de los cuales 13 poseían neoplasias malignas. En el estudio, se pone de manifiesto la dificultad diagnóstica para la detección de tumores ocultos en la cola del páncreas con medios como RM y ultrasonografía endoscópica incluso con realce de contraste, pero en estos casos la CEH-EUS es ligeramente superior a la RM (92% frente a 91%) y es interesante para valorar la invasión vascular. En este estudio se emplean medios de contraste lumínicos (butilbromuro de hiosciamina) así como el Sonovue.

Park et al. (40) llevaron a cabo, en 2014 un estudio de cohortes retrospectiva en Corea del Sur con 90 pacientes (62 hombres y 28 mujeres) con una edad media de 63 años. En este estudio se revelan datos acerca de la gran utilidad en la diferenciación de las lesiones malignas y benignas por parte de CEH-EUS. Sin embargo, debido a su baja especificidad (68%) no puede realizarse solamente el diagnóstico con esta técnica y se debe confirmar histológicamente.

Uekitani et al. (29) realizaron en Japón un estudio observacional con 49 pacientes (23 hombres y 26 mujeres), con una edad media de 66 años, utilizando como medio de contraste Sonazoid. El estudio revela que la ultrasonografía es superior a otras técnicas de imagen para el diagnóstico del cáncer de páncreas. La CEH-EUS fue útil para distinguir el carcinoma pancreático de otras masas teniendo en cuenta la fase tardía del contraste.

Crinó et al. (41) utilizan el medio de contraste Sonovue y tratan de analizar 154 pacientes (70 hombres y 84 mujeres) con una media de edad de 59 años aproximadamente. En el estudio encontramos factores independientes de malignidad como son el diámetro de la lesión mayor a 20 mm y los márgenes irregulares. Ambos, hacen que este tipo de lesiones tengan una alta probabilidad de malignidad.

Kannengeisser et al. (42) estudian mediante un estudio observacional a 55 pacientes, con una media de edad de 66 años. Se utilizó el medio de contraste Sonovue. El tejido pancreático sano mostró una intensidad en la CEH-EUS de $23,1 \pm 9,1$ dB y las lesiones hipointensas sugestivas de adenocarcinoma mostraron una intensidad de señal de $6,1 \pm 3,2$ dB, mientras que las hiperrealizadas sugestivas de NETs mostraron una intensidad de $39,0 \pm 13,0$ dB, aunque en estos casos la citología y la histología son cruciales ya que pueden ser diversas lesiones. La CEH-EUS resultó especialmente útil en el caso de las lesiones hipointensas.

Soares et al. (23) realizan en 2015 un estudio transversal con 60 pacientes, con una edad media de 64 años. Este estudio es el primer estudio multicéntrico sobre la concordancia interobservador (IOA). Para ello, participan 11 endoscopistas divididos en 4 grupos según su experiencia y se utilizaron los medios de contraste Sonovue y Sonazoid. Como en el estudio de elastografía, muestra que la CHE-EUS es reproducible en la evaluación de las lesiones sólidas aun cuando la experiencia de los técnicos es limitada, sin embargo, la larga experiencia tiene una influencia significativa tanto en el IOA como en la precisión

diagnóstica final. Con respecto a los diferentes medios de contraste, se ha observado que con Sonazoid las imágenes son más duraderas (90s) frente a Sonovue (60s).

Ishikawa et al. (19) llevan a cabo en 2018 un estudio transversal en Japón con 210 pacientes (127 hombres y 83 mujeres), con una edad media de aproximadamente 63 años. La IOA se fijó con un cociente kappa $> 0,8$, lo que indica una buena concordancia interobservador. El estudio tiene como objetivo proponer un método simplificado de diagnóstico y para ello, se evalúan otras técnicas para el diagnóstico de cáncer de páncreas que no sean las curvas tiempo-intensidad (TIC). Para ello, se analiza la inyección de contraste en tres fases, a los 20, 40 y 60 segundos, observando una buena correlación entre la TIC y la CEH-EUS.

D'Onofrio et al. (18) realizaron en 2011, en Italia, el estudio con más participantes de los incluidos en nuestra revisión, con 1439 pacientes (749 hombres y 690 mujeres) con una edad media de 61 años y una duración del estudio de 5 años. El objetivo de este estudio transversal es ayudar a describir las lesiones sólidas pancreáticas y evaluar la técnica de CEH-EUS con los medios de contraste Sonovue y Levovist. Consideran que la CEH-EUS debería utilizarse como estudio complementario y que el método dinámico es interesante para la caracterización de las lesiones.

Săftoiu et al. (34) llevaron a cabo un estudio de casos y controles con 167 pacientes (127 hombres y 40 mujeres), con una edad media de 62 años. El agente de contraste utilizado en el estudio fue el Sonovue. En él, se introduce un nuevo término que es el de pancreatitis pseudotumoral, que son los casos en los que los resultados de la EUS-PAAF son negativos pero la sospecha de malignidad sigue siendo elevada. En estas ocasiones, se podría volver a realizar la EUS-PAAF o incluso proponer la cirugía diagnóstica. El estudio muestra que los parámetros analizados pueden ayudar a diferenciar entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas y que se podría utilizar para ello un sistema de diagnóstico automatizado.

Itonaga et al. (43) realizaron un estudio de cohortes prospectivo publicado en 2020. En él participaron 93 pacientes (50 hombres y 43 mujeres) con una edad media de 72 años. Para el estudio, solo se utilizaron las muestras obtenidas durante el primer pase de la EUS-FNA-FBI y la del segundo pase de la EUS-FNA-CHI y de esta manera comparar la tasa de precisión de cada técnica. El medio de contraste utilizado fue Sonazoid. En el estudio se observa que la capacidad de la EUS-FNA-CHI fue significativamente mayor, ya que permite observar mejor las lesiones fibróticas y necróticas del tejido pancreático, que de otra manera podrían pasar desapercibidas. En particular, la CEH-EUS resulta muy útil en lesiones de $>$ de 15 mm de tamaño.

Grossjohan et al. (22) llevan a cabo un estudio transversal en Dinamarca, en 2010, en el que se incluyen 49 pacientes (26 hombres y 23 mujeres), con un promedio de edades de 66 años. Este estudio compara la CEH-EUS con la USE y la TC de 64 cortes para evaluar el diagnóstico, estadificación y resecabilidad de los tumores pancreáticos. Se concluyó que la CEH-EUS puede ser una herramienta útil para el diagnóstico y la estadificación, sin embargo, no resultó de utilidad para evaluar la resecabilidad. Se encontró, que le CEH-

EUS era un instrumento útil para evaluar pacientes no resecables considerados resecables en el material radiológico primario. Se observó también la utilidad para la detección de enfermedad hepática metastásica, sin embargo, para lesiones de muy pequeño tamaño, la detección sigue siendo complicada. La limitación del estudio fue que solamente se incluyeron tumores de la cabeza pancreática y que la interpretación de la CEH-EUS es muy subjetiva basándose en los grados de realce; por ello, se sugirieron las TIC basadas en el posicionamiento de una región de interés.

En 2010, Ishikawa et al. (21) realizaron en Japón un estudio observacional retrospectivo, para evaluar los tumores neuroendocrinos del páncreas. En él, se incluyeron un total de 41 pacientes (20 hombres y 21 mujeres) con una edad media de 53 años. Para el estudio se utilizaron los medios de contraste Levovist y Sonazoid. Con los dos medios de contraste se evalúan igual las lesiones, pero Sonazoid permite unas imágenes más duraderas. En este estudio se observa, que en todos los pacientes con NETs debería llevarse a cabo la CEH-EUS, porque la evaluación de la estructura interna del tumor es importante en el diagnóstico diferencial con las lesiones benignas. Además, se objetiva que las lesiones con realce homogéneo menores de 2 cm son fuertemente sospechosas de ser benignas.

Las siguientes imágenes fueron obtenidas en el Hospital Clínico de Santiago. En ellas, se pueden observar varios ejemplos de USE combinada con contrastes armónicos: la imagen 1 se corresponde con un adenocarcinoma pancreático que se visualiza como una lesión hipointensa debido a su hipovascularización; en la imagen 2 se aprecia una lesión hiperintensa hipervascular de un tumor neuroendocrino y en la imagen 3 una metástasis de una neoplasia pulmonar con un patrón hipervascular.

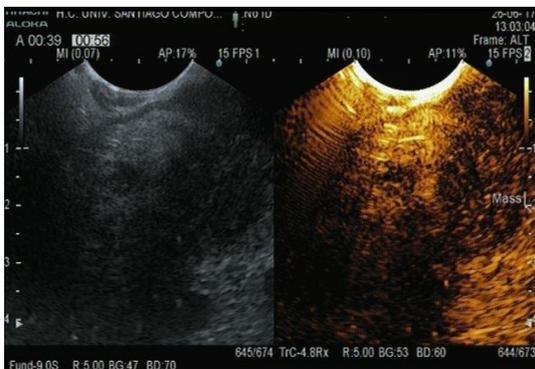


Imagen 1. Lesión hipointensa que se corresponde con un adenocarcinoma pancreático.

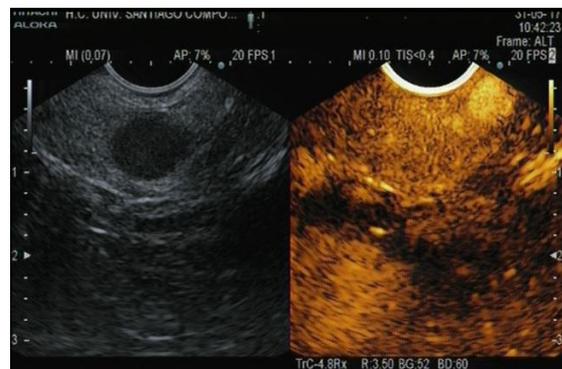


Imagen 2. Lesión hiperintensa que se corresponde con un tumor neuroendocrino.

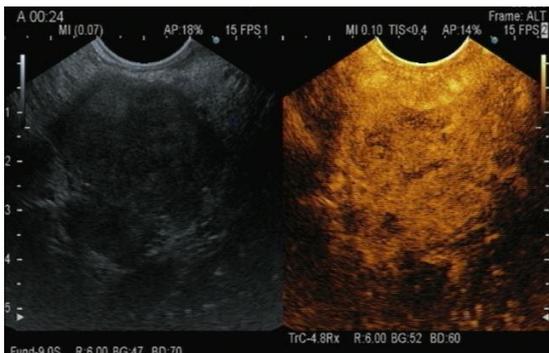


Imagen 3. Metástasis de un cáncer de pulmón que se visualiza como una lesión hiperintensa.

3.4. Estudios que combinan la ultrasonografía endoscópica y la elastografía

En este grupo hubo una diversa variedad de participantes en los estudios. El estudio con mayor número de pacientes fue el de Săftoiu et al, con 258 (44) y el que menos pacientes reportó fue el de Park et al (20) con tan solo 26 casos. La variabilidad de los participantes en los estudios hace que tengamos muestras de todo tipo y podamos valorar los estudios con mayor objetividad. Así mismo, observamos diseños de estudios distintos, hecho que se suma al anterior.

En estos estudios, en todos se utiliza como método diagnóstico la elastografía combinada con USE. En algunos, además se compara con otras técnicas a mayores de la USE convencional, como pueden ser la TC dinámica en el estudio de Yamada et al. (45), la USE-PAAF en el estudio de Facciorusso et al. (44,46), de Soares et al.(47) e Iglesias-García et al. (48).

El estudio que reportó una mayor sensibilidad y especificidad para la técnica de elastografía combinada con USE fue el estudio de Iglesias-García et al.(48)

La edad de los pacientes tiene una media global de 59,85 años. El tumor más prevalente en el total de los estudios es el adenocarcinoma de páncreas, que es también el tumor de páncreas de mayor frecuencia en la población general. Sin embargo, también se analizaron otras lesiones sólidas pancreáticas al igual que en el subgrupo de los contrastes armónicos como son los tumores neuroendocrinos, las metástasis, el tumor sólido pseudopapilar o los linfomas.

Las características de los estudios se pueden ver recogidas en la Tabla 3 incluida en el apartado de Anexos Tablas.

Săftoiu et al.(44) realizaron un estudio observacional prospectivo de casos y controles en el que incluyeron 258 pacientes, con una edad media de 64 años. La relación entre hombres y mujeres fue de 172 hombres y 86 mujeres. En el estudio participaron 13 centros y se calculó el valor kappa que muestra la concordancia interobservador, cuyo valor fue de 0,72, lo que refleja un buen resultado. El personal que colaboró en el estudio constituyó el European EUS Elastography Multicenter Study Group. Todos los pacientes con sospecha de masas pancreáticas se sometieron a USE-PAAF y a elastografía USE. Para la evaluación de la elastografía, se utilizaron tres clips de vídeo de 10 segundos cada uno y la frecuencia para la realización de la misma fueron 7,5 Hz. La conclusión de este estudio refleja que la elastografía EUS no sustituye a la confirmación del tejido mediante USE-PAAF para diferenciar las lesiones pancreáticas benignas de las malignas. Pero sí expone, que se trata de un método de imagen preciso que se puede utilizar complementariamente.

Havre et al. (49) analizaron de forma prospectiva 48 lesiones sólidas de 39 pacientes en un período de 3 años. En el estudio no se incluyeron lesiones quísticas, sino que se seleccionaron pacientes con lesiones pancreáticas aparentemente sólidas descubiertas por TC, RMN o eco abdominal. Mediante escalas, evaluaron los patrones de deformación

tisular y comprobaron posteriormente mediante el estudio histopatológico las características de las lesiones. En los casos de lesiones benignas, se siguieron durante 6 meses y si no presentaban ningún cambio, se consideraban benignas. Para la evaluación de la tensión de los tejidos utilizamos la relación de deformación (SR), la escala analógica visual (VAS) y una puntuación visual categórica (VSC). Nos encontramos, que un SR bajo entre una lesión y el tejido circundante indicaba una entidad benigna, adquiriendo en estos casos valores con una mediana de 1,56 y 7,05 en el caso de lesiones malignas.

Yamada et al (45) mediante un estudio observacional en el que incluyeron 44 pacientes, con una edad media de 71 años y una relación de 30 hombres y 14 mujeres, evaluaron la utilidad de la elastografía guiada por USE en la detección de la invasión vascular en el adenocarcinoma pancreático. Para ello, compararon los métodos de TC dinámica, USE modo B y elastografía USE con el diagnóstico histológico. Éste es el primer estudio que ha demostrado utilidad para el diagnóstico de la invasión vascular con la elastografía USE. En él, podemos observar que cuando no hay invasión vascular, se interpone entre el componente vascular y el tejido adyacente una banda, que indica que hay separación de los tejidos. Los resultados del estudio concluyen que en casos en que la TC dinámica no puede evaluar correctamente la invasión vascular, tiene mucha relevancia el papel de la elastografía USE.

El estudio de Faccorusso et al.(46) incluye un total de 54 pacientes con lesiones sólidas con una edad media de 68 años. Es un estudio observacional de cohortes, cuyo objetivo es establecer la precisión diagnóstica, la sensibilidad y la especificidad al combinar la elastografía con la aspiración con aguja fija guiada por ecografía endoscópica. Para ello, se llevaron a cabo ambos procedimientos por un gastroenterólogo experto y se analizaron las imágenes cualitativamente por clínicos ciegos al estudio. En las lesiones sugestivas de malignidad se observaba una coloración azul oscura con áreas homogéneas o heterogéneas dependiendo del componente de necrosis de la lesión. De los 54 participantes, 43 casos fueron positivos confirmándose por la biopsia del tejido. La precisión diagnóstica fue de un 94,4%, la sensibilidad de un 93,4 % y la especificidad de un 100% para el procedimiento. En cambio, se registraron tres falsos positivos, lo que hizo que el valor predictivo negativo fuese del 72,7%. No se objetivó ninguna complicación del procedimiento. Por ello, se concluye que la combinación de ambos métodos es una técnica eficaz y segura para la caracterización de las masas pancreáticas sólidas.

El estudio de Dawwas et al.(50) incluye un total de 104 pacientes. En el estudio se objetivan variaciones interobservadores, pero los resultados indican que un $SR < 4,65$ es con casi total probabilidad una lesión benigna. Para ello, se realizaron múltiples mediciones de las lesiones pancreáticas, así como del tejido de referencia. Como limitación, hay que comentar que el estudio presenta una especificidad bastante baja, pero los resultados son igualmente interesantes. Este estudio, sugiere que la elastografía USE puede complementar la toma de muestras de tejido pancreático, pero no sustituirla, por lo menos con los datos que tenemos hasta el momento actual.

Ohno et al. (51) compararon la capacidad diagnóstica de las mediciones de ondas de cizallamiento por USE (USE-SWM) con la elastografía convencional. Para ello, realizaron un estudio observacional en el que se incluyen 64 casos de lesiones sólidas pancreáticas a los que se le realizaron consecutivamente ambas pruebas. En él se halló un resultado desfavorable ya que la medición por ondas de cizallamiento era inestable y la elastografía convencional fue superior para la caracterización de las lesiones.

Schrader et al (52) mediante un estudio observacional de casos y controles en el que participaban 86 casos y 28 controles, pretendieron llegar a un resultado cuantitativo a través de un histograma a partir de las imágenes cualitativas de la elastografía, restándole de ese modo la evaluación subjetiva del examinador. El valor medio del histograma para los colores rojo/verde/azul fue significativamente mayor para el grupo de malignidad. Para el color azul se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100%, mientras que los otros colores fueron menos discriminativos. Por tanto, la elastografía USE cuantitativa diferencia con claridad las lesiones pancreáticas malignas del tejido normal o de las lesiones benignas. En el estudio observamos también que la rigidez de los tumores era en muchos casos independiente a la cantidad de fibras.

El estudio de Dyrła et al.(53) incluyó un total de 123 pacientes que estuvieron en seguimiento dos años. Los pacientes a estudio tienen una mediana de edad de 62 años. De los 123 casos, se objetivaron 78 pacientes con adenocarcinoma pancreático y en los restantes, tejido compatible con pancreatitis crónica. La localización predominante de las masas pancreáticas fue como de costumbre, la cabeza pancreática. Para la adquisición de estos datos se realizó la técnica de elastografía USE, así como la USE-PAAF. El valor del análisis ROC en lesiones con elasticidad sugestiva de malignidad entre 0,05% y 0,14% así como el valor de relación de deformación B/A entre 7,87 y 18,23 permitió el reconocimiento casi perfecto de las lesiones malignas. Este estudio y el que le continúa (54) son unos de los pocos en el que el número de mujeres (72 y 121 respectivamente) supera al de los hombres (51 y 97 respectivamente).

Igneev et al (54) evaluaron la validez del diagnóstico de la elastografía USE mediante un estudio en 218 pacientes con lesiones sólidas pancreáticas. Se consideró que una rigidez elevada era sugestiva de malignidad. Todos los pacientes con adenocarcinoma pancreático excepto 2 de 51, mostraron lesiones rígidas en la elastografía. Por ello, concluyen que en las pequeñas lesiones sólidas pancreáticas con imágenes blandas es muy improbable su carácter maligno y por ello se recomienda la identificación histológica o citológica mediante PAAF previa a la cirugía.

Opačić et al. (55) realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de investigar la precisión basada en el histograma de tensión de la USE para la diferenciación de las masas pancreáticas. Este estudio fue realizado en un único centro, incluyendo 149 participantes. Las pruebas complementarias fueron realizadas por dos examinadores expertos y después se procedió a la PAAF de todos los pacientes con criterios de malignidad para cerciorarnos de un correcto diagnóstico histológico. De los 149 participantes, 58 presentaban tumores malignos del páncreas (53 adenocarcinomas, 2

tumores malignos neuroendocrinos y 3 carcinomas metastásicos). Valores en el Modo 1 por debajo de 86, indicaban la presencia de malignidad, el inconveniente fue que con este valor un 55% de masas pancreáticas no malignas fueron identificadas incorrectamente como malignas, teniendo una precisión el modo 1 del 66%.

Carrara et al.(56) incluyeron en un estudio de cohortes prospectivo 100 pacientes, con 102 lesiones, de las cuales 69 (68%) resultaron malignas. En este estudio se evalúa la elastografía mediante la relación de deformación del parénquima y de la pared. Los resultados concluyen que la combinación de este método con la PAAF podría mejorar la precisión, pero con los datos del estudio no se proporciona una precisión suficiente para que esta técnica sustituya a la PAAF, pero sí para que complemente y ayude a la orientación y a la punción de la masa pancreática.

Itokawa et al. (57) analizan 109 participantes mediante un estudio observacional retrospectivo de cohortes, con una mediana de edad de 65 años. En el estudio, se analiza la elastografía USE como herramienta de diagnóstico mediante la relación de deformación de la elasticidad tisular en pacientes con masas pancreáticas. La elastografía distinguió las masas pancreáticas con buena sensibilidad (98,6%) y una especificidad moderada (64,3%). Se observó, que la cuantificación de la dureza del tejido mediante la relación de deformación era un buen método para distinguir la pancreatitis formadora de masa del cáncer de páncreas.

Zaro et al.(58) llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo de casos y controles, donde se incluyeron 33 sujetos, de los cuales 15 presentaban neoplasias pancreáticas (14 adenocarcinomas de páncreas y 1 neoplasia papilar mucinosa intraductal). En el estudio se evaluaron los valores de la elastografía de ondas de corte en las neoplasias pancreáticas. Este tipo de elastografía confirma que la zona del tumor tiene una rigidez mayor en comparación con el tejido pancreático normal.

Soares et al. (47) realizaron en Portugal un estudio observacional transversal con 60 participantes, con una edad media de 64 años (17 hombres y 43 mujeres). Este estudio pretende poner de manifiesto la reproducibilidad de la elastografía endoscópica en la caracterización de las lesiones sólidas por endoscopistas con distintos niveles de experiencia, evaluando de esta forma la variabilidad interobservador. Para ello, se les entrenó durante 20 minutos y se les dividió en distintos grupos con varios participantes. Para medir la variabilidad se utilizó el estadístico kappa, comparando el patrón azul con el diagnóstico final. El estudio reveló que esta técnica era reproducible incluso entre endoscopistas con distintos niveles de experiencia o incluso con experiencia muy limitada. También hay que destacar que la precisión diagnóstica y la reproducibilidad aumenta con la experiencia en ultrasonografía endoscópica sola y combinada con elastografía. El estudio reveló un valor kappa de 0,80, que fue ligeramente superior a otros estudios anteriores.

Hernández Mondragón et al.(59) llevaron a cabo un estudio observacional en México con 134 participantes (63 mujeres y 71 hombres). La edad de los participantes fue menor,

quizás también por la variación geográfica, con una media de 53 años. Este estudio fue ciego y las lesiones fueron evaluadas por dos endosonografistas expertos, utilizando el método de la elastografía de segunda generación, que elimina los factores sujetos a interpretación. En él evaluamos que la relación de tensión (SR) mayor o igual a 15,5 indicaba con una sensibilidad de 0,77 y una especificidad de 0,97 una lesión maligna. Se observó también que un SR menor a 8,7 indicaba casi con total seguridad una lesión benigna.

Iglesias García et al. (48) realizaron un estudio de cohortes con 86 casos (58 hombres y 28 mujeres) y utilizaron 20 personas como controles durante 1 año. La media de edad registrada era de 61 años y se observaron diversos tipos de lesiones sólidas malignas. En este estudio, se utilizó la elastografía de segunda generación para la evaluación cuantitativa de las lesiones sólidas. Esta medición cuantitativa es mucho más objetiva que la cualitativa realizada anteriormente. En él, se observó que una relación de tensión mayor o igual a 15,41 fue 100% específica de malignidad, otorgándole a las lesiones malignas un patrón azul heterogéneo excepto en el caso de los NETs que es homogéneo. Estos diagnósticos, se confirmaron posteriormente por citología. Este estudio pone de manifiesto de nuevo el valor diagnóstico de la elastografía en la caracterización de las lesiones, pero al igual que en otros estudios ya mencionados, revela que no podrá sustituir por ahora a la PAAF, pero si complementar y precisar el diagnóstico.

Okasha et al. (60) realizaron un estudio de cohortes con 172 pacientes (120 hombres y 52 mujeres). La media de edad fue en este caso sustancialmente más baja, 55,7 años, hecho que puede estar influenciado por haberse realizado este estudio en Egipto, donde la esperanza de vida es menor. En él, se pone de manifiesto que la combinación de la elastografía con el strain ratio aumenta la precisión de diferenciación de las neoplasias sólidas.

Park et al. (20) realizaron un estudio observacional transversal en Korea, en el que participaron solamente 26 pacientes (16 hombres y 10 mujeres). Éste, es el estudio incluido en la revisión con un menor número de pacientes, por lo que el escaso número de pacientes limita la validez del estudio. En él, se emplea la elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica (elastografía ARNI) para diferenciar los tipos de lesiones.

En las siguientes imágenes sacadas al igual que las anteriores del Hospital Clínico de Santiago se muestran varios ejemplos de USE combinada con elastografía: en las imágenes 4,7 y 8, se observan lesiones con un patrón de coloración azul heterogéneo que se corresponden con diversos adenocarcinomas de páncreas; en la imagen 5 se visualiza una lesión con patrón de coloración azul homogénea correspondiente a un tumor neuroendocrino; en la imagen 6 se objetiva una lesión azul heterogénea correspondiente a una metástasis de un carcinoma de pulmón y en la imagen 9 una lesión con un patrón verde heterogéneo correspondiente a una masa inflamatoria de una pancreatitis crónica.

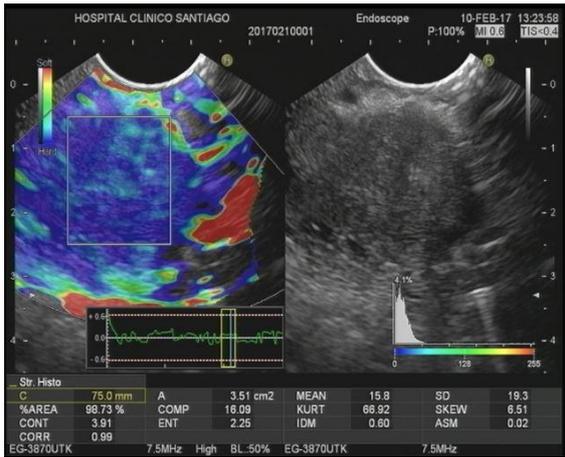


Imagen 4. Lesión con patrón azul heterogéneo correspondiente a un adenocarcinoma pancreático.



Imagen 5. Lesión con patrón azul homogéneo que se correlaciona con un tumor neuroendocrino.

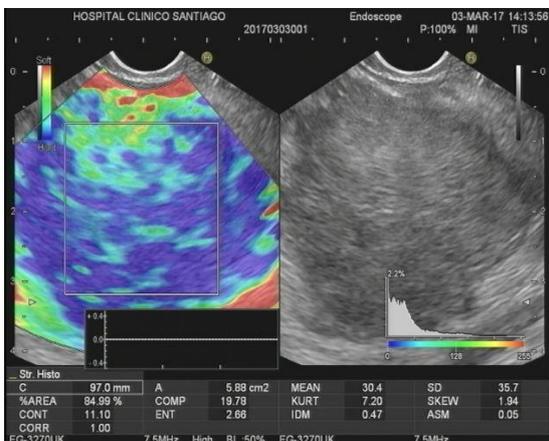


Imagen 6. Metástasis de un cáncer de pulmón que se observa como una lesión con patrón azul heterogéneo.

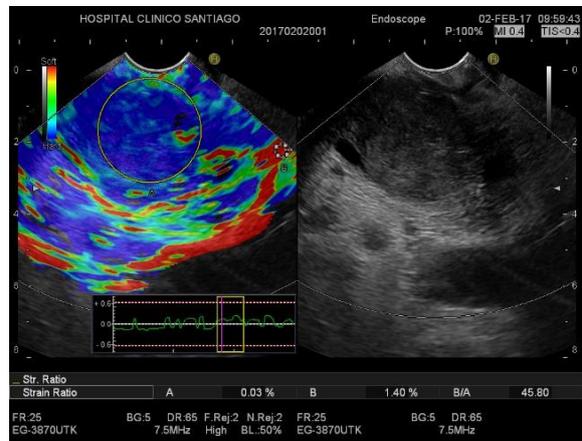


Imagen 7. Lesión con patrón azul heterogéneo que se corresponde con un adenocarcinoma de páncreas.

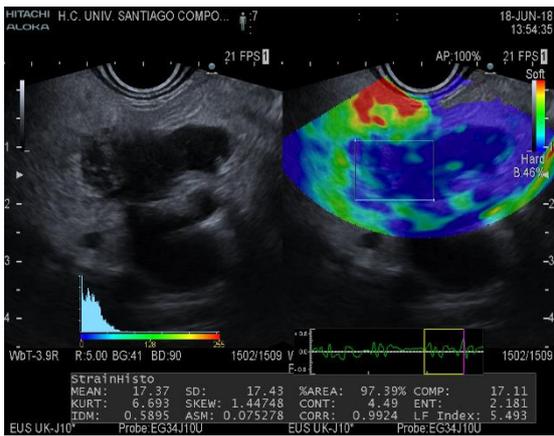


Imagen 8. Lesión con patrón azul heterogéneo que se correlaciona con un adenocarcinoma pancreático.

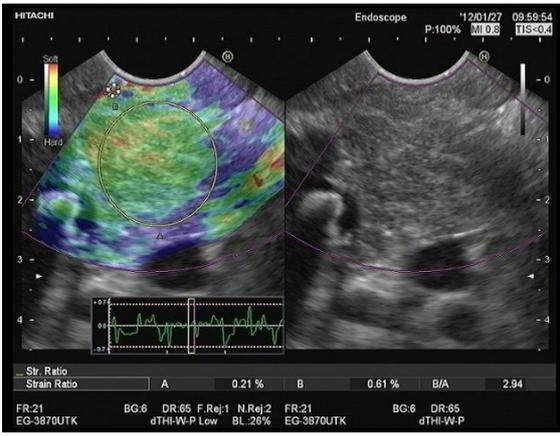


Imagen 9. Lesión con patrón verde heterogéneo correspondiente a una pancreatitis crónica.

4. Discusión

Esta revisión sistemática investiga la eficacia de la imagen avanzada por ecoendoscopia combinada con los contrastes armónicos y la elastografía. Hemos analizado minuciosamente 42 artículos que señalan que los contrastes armónicos tienen un papel importante en la diferenciación y caracterización de las lesiones sólidas, pero en el momento actual no hay resultados favorables que revelen que pueden sustituir a la técnica de USE-PAAF.

El adenocarcinoma pancreático es una patología con una elevada mortalidad pese a todos los avances de la medicina actual, con un pronóstico y un tratamiento incierto hoy en día. Por ello, se introdujo la ecoendoscopia, que fue una técnica reveladora y supuso un antes y un después en el diagnóstico de la patología pancreática. Con el afán de ser más ambiciosos y mejorar todavía más la especificidad y sensibilidad de la técnica, se evalúa en el presente estudio la combinación con la elastografía y los contrastes armónicos.

Los estudios utilizados revelan unas sensibilidades y especificidades variables. Dentro de los estudios que combinan CEH-EUS el que posee unos valores más bajos de estos parámetros con una sensibilidad de 64,4% y una especificidad de 48% es el de Soares et al. (23) y el de valores más altos con una sensibilidad de 91,2 % y una especificidad de 94,4 % ha sido el de Kitano et al. (28). En el otro grupo, combinando la elastografía y la USE, el estudio que reveló una mayor sensibilidad y especificidad con valores del 100% y 92,2% respectivamente fue el de Iglesias et al. (48), mientras el que reveló unos valores más bajos fue el de Ohno et al.(51) con valores de sensibilidad de 60,5% y especificidad del 72,6 %. Sin embargo, Dawwas et al. (50) reveló en su estudio un valor de sensibilidad del 95,7% con un valor aislado de especificidad del 16,7%.

Agrupando los estudios de CEH-EUS, la sensibilidad media fue de 83,7% y la especificidad media fue de 85,6%. En el grupo de elastografía combinada con USE la sensibilidad media fue de 91,2 y la especificidad de 73,8%. En 4 de los estudios, no obtuvimos todos los valores de especificidad por lo que no fueron contabilizados para la media, mientras que en 2 de ellos no obtuvimos los de sensibilidad.

Con los CEH-EUS se ha observado que las lesiones hipointensas son con una alta sensibilidad y especificidad sugestivas de adenocarcinoma de páncreas cuando la intensidad de señal es menor de $6,1 \pm 3,2$ dB y para los tumores neuroendocrinos cuando la intensidad es mayor a $39,0 \pm 13,0$ dB, mostrando los primeros una hipointensidad mientras que en los segundos se observa una hiperintensidad (42). Para los tumores neuroendocrinos, los CEH-EUS revelan un patrón hiperintenso (21) con una sensibilidad y especificidad de 90,5% y 90,0% respectivamente.

Asimismo, hemos podido observar que al combinar la CEH-EUS con la PAAF ha disminuido el número de pases de aguja necesarios para llevar a cabo un correcto diagnóstico (39).

Las elastografía-USE revela que un patrón azul en la imagen Doppler es sugestivo de adenocarcinoma pancreático con una sensibilidad y especificidad del 100 % según el estudio de Schrader et al. (52) Sin embargo, los patrones verde y rojo tienen una sensibilidad y especificidad inferior respectivamente. Con la técnica cuantitativa, observamos que una relación de tensión mayor a 15,41 fue 100% específica, mostrando un patrón azul heterogéneo (48). Como ya comentamos, en el estudio de Iglesias et al. se observó que la elastografía cuantitativa de segunda generación es mucho más objetiva que la de primera generación, al no ser tan operador-dependiente (48).

En el caso de que ambas técnicas ofrecieran lugar a discusión, habría que realizar una PAAF consiguiendo una muestra para analizar citológica e histológicamente la muestra, obteniendo de esta manera el diagnóstico de certeza. En algunos de los artículos utilizados de CEH-EUS (28,31,32,35,36,38–40,43) y de elastografía (46–48,59), se han comparado las técnicas utilizadas frente a un análisis posterior de las lesiones por PAAF.

Los estudios de Zhu et al. (30) y Yamada et al. (45) revelan en los campos de CEH-EUS y elastografía respectivamente, patrones que ayudan a diferenciar la invasión vascular por parte de las lesiones sólidas. Esto es fundamental, para saber si una lesión es resecable y que técnicas quirúrgicas debemos emplear.

Con el avance en las técnicas de imagen para la detección del cáncer de páncreas se pretende un diagnóstico más precoz, disminuyendo la mortalidad pese a que hay más patrones que influyen en el elevado índice de mortalidad como por ejemplo el tratamiento quimioterápico. La dificultad de detección de este tumor radica también en la falta hasta el momento de métodos de screening eficaces para su diagnóstico, así como en la clínica inespecífica y tardía que produce. Por ello, nuestro estudio tiene una gran fortaleza al asociar en un único artículo dos técnicas novedosas y relevantes en este ámbito con un futuro prometedor. Así mismo, su fortaleza se ve aumentada por la extensa y exhaustiva búsqueda realizada en la amplia bibliografía disponible hasta el momento actual. De esta forma, se obtuvo y analizó información de un elevado número de artículos que engloban diversos términos de la patología y las técnicas a estudio. En esta revisión, incluimos los estudios relevantes hasta la fecha y para la selección de los mismos se han empleado las recomendaciones metodológicas de la guía PRISMA. Sin embargo, debemos mencionar ciertas limitaciones que pueden repercutir negativamente en los resultados de nuestro estudio. El bajo número de participantes de algunos de los estudios, el carácter retrospectivo de la mayoría de ellos, así como el menor número de ensayos clínicos analizados, hacen que la validez del estudio disminuya. Muchas de estas limitaciones, se deben a las características de las lesiones a analizar y a su elevada mortalidad. Por otro lado, en muchos de nuestros estudios las personas encargadas de analizar los resultados no están cegadas, lo que podría conllevar sesgos de observador. Además, debido a la prevalencia en la comunidad de estas lesiones, los estudios incluyen un mayor número de casos de adenocarcinoma de páncreas que de otro tipo de lesiones, por lo que encontrar diferencias o evidencias significativas de otro tipo de lesiones se hace más costoso. En última instancia, los estudios analizados pese a realizar una amplia estrategia de búsqueda

están recogidos de una única base de datos, incluyendo únicamente estudios en inglés y castellano.

Por tanto, para valorar con mayor precisión estas técnicas, se sugiere la realización de estudios prospectivos o ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en el que participen varios centros con operadores con distintos grados de experiencia, a pesar de que se ha observado que aún en ecografistas con bajo nivel de experiencia en estas técnicas, el cociente kappa para evaluar la concordancia interobservador sigue mostrando resultados favorables, con una precisión ligeramente mayor en el grupo más experimentado (23,47).

5. Conclusiones

En base a la evidencia disponible pudimos observar que tanto la CEH-EUS como la elastografía-USE han supuesto una mejora en la clasificación de las lesiones sólidas pancreáticas y combinándolas ofrecen todavía un mejor resultado.

La asociación de la ultrasonografía endoscópica combinada con elastografía determinó el tipo de lesión en función de patrones de color cuantitativos y cualitativos. Los patrones azules heterogéneos se corresponden con lesiones sugestivas de adenocarcinomas pancreáticos, mientras que los patrones homogéneos sugieren tumores de extirpe neuroendocrina. Los patrones de color verde fueron altamente sugestivos del tejido pancreático normal cuando se asocian a patrones homogéneos o de lesiones de tipo inflamatorio en el caso de patrones heterogéneos.

La ecoendoscopia asociada con contrastes armónicos revela que las lesiones hipovasculares son altamente sugestivas de adenocarcinomas pancreáticos, mientras que las lesiones hipervasculares se relacionan con tumores neuroendocrinos. Las lesiones isovasculares sugieren lesiones de tipo inflamatorio. Los patrones hipovasculares, isovasculares e hipervasculares se corresponden con lesiones hipointensas, isointensas e hiperintensas respectivamente con la inyección de contrastes armónicos.

De esta forma, combinando ambas técnicas hemos logrado una mejor caracterización de las lesiones en función de su hipo o hiperintensidad con los contrastes o mediante la evaluación cualitativa o cuantitativa en el caso de la elastografía.

Los resultados obtenidos hasta el momento no ofrecen una significación estadística sustancial para sustituir a la USE-PAAF, pero sí la complementan y disminuyen el número de pases de aguja necesarios. Asimismo, ha demostrado ser una técnica muy útil para evaluar la invasión vascular de las lesiones.

Es necesario realizar más estudios prospectivos para confirmar los resultados vistos hasta ahora y profundizar más en este campo, proponiendo un algoritmo diagnóstico eficaz en estos pacientes y evaluando si alguna de estas técnicas podría ser útil en un futuro como método de screening.

6. Bibliografía

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 de abril de 2019;144(8):1941-53.
2. Iglesias-García J, Enrique Domínguez-Muñoz J. Últimos avances en tumores de páncreas. *Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2012;35:91-7.
3. A. -Cienfuegos J, Rotellar F. Cáncer de páncreas. *Rev Esp Enfermedades Dig*. julio de 2012;104(7):385-385.
4. Eskander MF, Bliss LA, Tseng JF. Pancreatic adenocarcinoma. *Curr Probl Surg*. marzo de 2016;53(3):107-54.
5. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. enero de 2020;69(1):7-17.
6. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley J-W, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. marzo de 2013;62(3):339-47.
7. Prieto Falcón MC. Neoplasias sólidas del páncreas. Hallazgos en TCMD con correlación anatomopatológica. 2014;1086 words.
8. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. mayo de 2021;23(5):988-1000.
9. Yamashita Y, Kitano M. Endoscopic ultrasonography for pancreatic solid lesions. *J Med Ultrason*. julio de 2020;47(3):377-87.
10. Iglesias-García J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. junio de 2012;104(6):315-21.
11. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound image enhancement elastography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. abril de 2012;22(2):333-48, x-xi.
12. Dietrich C, Burmeister S, Hollerbach S, Arcidiacono P, Braden B, Fusaroli P, et al. Do we need elastography for EUS? *Endosc Ultrasound*. 2020;9(5):284.
13. Mejuto-Fernandez R, Iglesias-García J. Contrast Harmonic Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Diseases. *Clin Endosc*. 18 de junio de 2020;

14. Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, Konno N, Asama H, Watanabe K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in gallbladder cancer and pancreatic cancer. *Fukushima J Med Sci.* 9 de agosto de 2017;63(2):39-45.
15. Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 — tumor marker: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg.* 27 de diciembre de 2020;12(12):468-90.
16. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de junio de 2006;24(18):2897-902.
17. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* junio de 2012;3(2):105-19.
18. D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF, Kitano M, Numata K, Sofuni A, et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). *Eur J Radiol.* abril de 2012;81(4):630-8.
19. Ishikawa T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Hashizume K, Funasaka K, et al. Multiphase evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic solid lesions. *Pancreatology.* abril de 2018;18(3):291-7.
20. Park MK, Jo J, Kwon H, Cho JH, Oh JY, Noh MH, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse elastography in the differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic lesions. *Ultrason Seoul Korea.* enero de 2014;33(1):26-33.
21. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* mayo de 2010;71(6):951-9.
22. Grossjohann HS, Rappeport ED, Jensen C, Svendsen LB, Hillingsø JG, Hansen CP, et al. Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasound for tumor classification and tumor staging in the pancreatic head. *Scand J Gastroenterol.* agosto de 2010;45(7-8):917-24.
23. Soares J-B, Iglesias-Garcia J, Gonçalves B, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Bastos P, et al. Interobserver agreement of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the evaluation of solid pancreatic lesions. *Endosc Int Open.* junio de 2015;3(3):E205-209.
24. Omoto S, Takenaka M, Kitano M, Miyata T, Kamata K, Minaga K, et al. Characterization of Pancreatic Tumors with Quantitative Perfusion Analysis in Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography. *Oncology.* 2017;93 Suppl 1:55-60.
25. Fan Z, Li Y, Yan K, Wu W, Yin S, Yang W, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions--a comparison of conventional

- ultrasound and contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol.* septiembre de 2013;82(9):1385-90.
26. Takada S, Kato H, Saragai Y, Muro S, Uchida D, Tomoda T, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound using time-intensity curve analysis predicts pathological grade of pancreatic neuroendocrine neoplasm. *J Med Ultrason.* octubre de 2019;46(4):449-58.
 27. Xu M, Li X-J, Zhang X-E, Pan F-S, Tan Y, Huang T-Y, et al. Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Imaging Findings Compared With Contrast-Enhanced Computed Tomography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* diciembre de 2019;38(12):3247-55.
 28. Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2012;107(2):303-10.
 29. Uekitani T, Kaino S, Harima H, Suenaga S, Sen-Yo M, Sakaida I. Efficacy of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic ductal carcinoma. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* junio de 2016;22(3):198-202.
 30. Zhu W, Mai G, Zhou X, Song B. Double contrast-enhanced ultrasound improves the detection and localization of occult lesions in the pancreatic tail: a initial experience report. *Abdom Radiol.* febrero de 2019;44(2):559-67.
 31. Facciorusso A, Cotsoglou C, Chierici A, Mare R, Crinò SF, Muscatiello N. Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration versus Standard Fine-Needle Aspiration in Pancreatic Masses: A Propensity Score Analysis. *Diagn Basel Switz.* 6 de octubre de 2020;10(10).
 32. Seicean A, Samarghitan A, Bolboacă SD, Pojoga C, Rusu I, Rusu D, et al. Contrast-enhanced harmonic versus standard endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in solid pancreatic lesions: a single-center prospective randomized trial. *Endoscopy.* diciembre de 2020;52(12):1084-90.
 33. Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, et al. Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A prospective randomized trial. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* octubre de 2015;15(5):538-41.
 34. Săftoiu A, Vilmann P, Dietrich CF, Iglesias-Garcia J, Hocke M, Seicean A, et al. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc.* julio de 2015;82(1):59-69.
 35. Iordache S, Costache MI, Popescu CF, Streba C-T, Cazacu S, Săftoiu A. Clinical impact of EUS elastography followed by contrast-enhanced EUS in patients with

- focal pancreatic masses and negative EUS-guided FNA. *Med Ultrason.* marzo de 2016;18(1):18-24.
36. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea. *Gut Liver.* septiembre de 2013;7(5):599-604.
 37. Săftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, Popescu C, Maloş A, Gorunescu F, et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc.* octubre de 2010;72(4):739-47.
 38. Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy.* julio de 2010;42(7):564-70.
 39. Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, et al. Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A prospective randomized trial. *Pancreatology.* septiembre de 2015;15(5):538-41.
 40. Park J-S, Kim HK, Bang BW, Kim SG, Jeong S, Lee DH. Effectiveness of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound for the evaluation of solid pancreatic masses. *World J Gastroenterol.* 14 de enero de 2014;20(2):518-24.
 41. Crinó SF, Brandolese A, Vieceli F, Paiella S, Conti Bellocchi MC, Manfrin E, et al. Endoscopic Ultrasound Features Associated with Malignancy and Aggressiveness of Nonhypovascular Solid Pancreatic Lesions: Results from a Prospective Observational Study. *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980.* 9 de octubre de 2019;
 42. Kannengiesser K, Mahlke R, Petersen F, Peters A, Kucharzik T, Maaser C. Instant evaluation of contrast enhanced endoscopic ultrasound helps to differentiate various solid pancreatic lesions in daily routine. *World J Clin Cases.* 6 de enero de 2019;7(1):19-27.
 43. Itonaga M, Kitano M, Kojima F, Hatamaru K, Yamashita Y, Tamura T, et al. The usefulness of EUS-FNA with contrast-enhanced harmonic imaging of solid pancreatic lesions: A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 12 de junio de 2020;
 44. Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy.* julio de 2011;43(7):596-603.
 45. Yamada K, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Tanaka H, Nakamura M, et al. Diagnosis of vascular invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma using endoscopic ultrasound elastography. *BMC Gastroenterol.* 30 de marzo de 2020;20(1):81.
 46. Facciorusso A, Martina M, Buccino RV, Nacchiero MC, Muscatiello N. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions guided by endoscopic ultrasound elastography. *Ann Gastroenterol.* agosto de 2018;31(4):513-8.

47. Soares J-B, Iglesias-Garcia J, Goncalves B, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Bastos P, et al. Interobserver agreement of EUS elastography in the evaluation of solid pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound*. septiembre de 2015;4(3):244-9.
48. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. octubre de 2010;139(4):1172-80.
49. Havre RF, Ødegaard S, Gilja OH, Nesje LB. Characterization of solid focal pancreatic lesions using endoscopic ultrasonography with real-time elastography. *Scand J Gastroenterol*. junio de 2014;49(6):742-51.
50. Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Oppong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc*. noviembre de 2012;76(5):953-61.
51. Ohno E, Kawashima H, Ishikawa T, Iida T, Suzuki H, Uetsuki K, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasonography-guided elastography for solid pancreatic lesions: Shear-wave measurements versus strain elastography with histogram analysis. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 14 de julio de 2020;
52. Schrader H, Wiese M, Ellrichmann M, Belyaev O, Uhl W, Tannapfel A, et al. Diagnostic value of quantitative EUS elastography for malignant pancreatic tumors: relationship with pancreatic fibrosis. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. diciembre de 2012;33(7):E196-201.
53. Dyrła P, Gil J, Niemczyk S, Saracyn M, Kosik K, Czarkowski S, et al. Elastography in the Diagnosis of Pancreatic Malignancies. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1133:41-8.
54. Ignee A, Jenssen C, Arcidiacono PG, Hocke M, Möller K, Saftoiu A, et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study. *Endoscopy*. noviembre de 2018;50(11):1071-9.
55. Opačić D, Rustemović N, Kalauz M, Markoš P, Ostojić Z, Majerović M, et al. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses. *World J Gastroenterol*. 7 de abril de 2015;21(13):4014-9.
56. Carrara S, Di Leo M, Grizzi F, Correale L, Rahal D, Anderloni A, et al. EUS elastography (strain ratio) and fractal-based quantitative analysis for the diagnosis of solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. junio de 2018;87(6):1464-73.
57. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol*. junio de 2011;46(6):843-53.
58. Zaro R, Dina L, Pojoga C, Vesa S, Badea R. Evaluation of the pancreatic tumors by transabdominal Shear Wave Elastography: preliminary results of a pilot study. *Med Ultrason*. 30 de agosto de 2018;20(3):285-91.

59. Hernández Mondragón OV, Velez Resendiz JM, Ruiz RR. Quantitative Elastography Versus Fine-needle Aspiration by Endoscopic Ultrasound for the Assessment of Pancreatic Solid Masses: J Clin Gastroenterol. agosto de 2019;53(7):e261-8.
60. Okasha H, Elkholy S, El-Sayed R, Wifi M-N, El-Nady M, El-Nabawi W, et al. Real time endoscopic ultrasound elastography and strain ratio in the diagnosis of solid pancreatic lesions. World J Gastroenterol. 28 de agosto de 2017;23(32):5962-8.

Anexo tablas.

Tabla 2. Estudios que utilizan CEH-EUS (ultrasonografía endoscópica con contrastes armónicos)									
Estudio	Año	País	Diseño	Participantes	Edad y género (media ± DS)	Sensibilidad y especificidad (CEUS)	Método diagnóstico	Tipo de tumor	NOS/Jadad
Fan et al.(25)	2013	China	Cohortes	90	Hombres/mujeres: 53/37 Edad media: 55,1	S= 91.7% E=87,0 %	CEH-EUS USE, CETC Contraste: Sonovue.	Adenocarcinoma pancreático, tumor neuroendocrino, tumor pseudopapilar sólido y metástasis.	8
Xu et al.(27)	2018	China	Cohortes	42	Hombres/mujeres: 5/37 Edad: 32,3 ± 12.5	No se encuentran estos parámetros.	CEH-EUS, CETC. Contraste: Sonovue.	Tumores pseudopapilares, ADP, NETs.	9
Omoto et al.(24)	2017	Japón	Retrospectivo Casos y controles	76	Hombres/Mujeres: 44/32 Edad: 68.3 ± 10.2.	S= 92,7% E= 68,6%	CEH-EUS, USE Contraste: Sonazoid.	ADP, NETs, pseudotumores inflamatorios, otras lesiones.	8
Kitano et al. (28)	2011	Japón	Cohorte	277	Hombres/Mujeres: 173/104 Edad: 64.3 ± 11	S= 91,2% E= 94,4%	CEH-EUS, USE- PAAF, MDTC Contraste: Sonovue.	ADP, NETs, pseudotumores inflamatorios, metástasis, neoplasias sólidas pseudopapilares.	8
Lordache et al. (35)	2015	Rumanía	Transversal.	50	Hombres/Mujeres: 43/7 Edad: 54.28 ± 11.35	S= 89,5% E= 80,7 %	CEH-EUS USE-PAAF Elastografía-EUS Contraste: Sonovue.	ADP	8

Lee et al. (36)	2013	Korea	Transversal	37	Hombres/Mujeres: 24/13. Edad: 62.3± 13.3	S =93,0 %. E= 86,0 %	CEH-EUS EUS-FNA Contraste: Sonovue	ADP, NETs.	7
Săftoiu et al.(37)	2010	Rumanía	Transversal	54	Hombres/mujeres: 43/11 Edad: 61,6 ± 1,36	S= 90,9 % E= 71,4 %	CEH-EUS Elastografía-EUS Contraste: Sonovue	ADP	8
Napoleon et al.(38)	2010	Francia	Transversal	35	Hombres/Mujeres: 19/16 Edad: 60 ± 16	S= 89,0 % E= 88,0 %	CEH-EUS USE-PAAF Contraste: Sonovue	ADP, NETs, tumor estromal.	7
Takada et al.(26)	2019	Japón	Transversal	30	Hombres/Mujeres: 10/20 Edad: 65.5 (45–69.5) 71.5 (50.25–83.75) en ambos estudios respectivos	S= 86,0% E= 96,0 %	CEH-EUS Contraste: Sonazoid.	NETs	7
Facciorusso et al. (31)	2020	Italia	Casos y controles	362	Hombres/Mujeres: 215/147 Edad: 67 ± 5 grupo CH-EUS-FNA y 65 ± 10 grupo EUS-FNA	CH-USE-PAAF vs USE-PAAF : S= 87,6% y 80,0 %, E=100% en ambos	CH-USE-PAAF Contraste: Sonovue.	NETs, adenocarcinoma.	8
Seicean et al.(32)	2020	Rumanía	Ensayo clínico	148	Hombres/mujeres: 84/64 Edad: 64,5 ±11,3	USE-PAAF vs CH-USE-PAAF. S=85,5% y 87,6% respectivamente.	USE-PAAF vs CH-USE-PAAF Contraste: Sonovue	Comparar EUS-FNA con CH-EUS-FNA.	3
Sugimoto et al. (39)	2015	Japón	Ensayo clínico	40	Hombres/mujeres: 15/25 Edad: 69.5 ± 10.5 (CEH-EUS-FNA) y 67.1 ± 9.9 (EUS-FNA).	USE-PAAF vs CEH-USE-PAAF Resultados diagnóstico: S= 85,0% - 90,0% respectivamente. Número de pases de aguja, S= 25,0 % vs 60,0 % respectivamente.	USE-PAAF vs CEH- USE-PAAF Contraste: Sonovue y Sonazoid.	ADP, tumor mucinoso papilar intraductal.	3
Zhu et al.(30)	2018	China	Transversal.	35	Hombres/mujeres con tumores malignos: 7/13	RMN y CEH-USE, S= 91,0 % y 92,0 %	RMN y CEH-USE	Tumores ocultos de la cola del páncreas.	7

					Edad: 42 ± 8	respectivamente. E= 88,0 y 95,0% respectivamente.	Contraste: contraste lumínico y Sonovue.		
Park et al (40)	2014	Corea del sur	Cohorte retrospectiva	90	Hombre/Mujer: 62/28 Edad media: 63,5 años	S= 92,0%, E= 68,0%	CEH-USE USE-PAAF Contraste: Sonovue.	Adenocarcinoma pancreático, tumor neuroendocrino, carcinoma anaplásico, linfoma difuso de células B grandes	7
Uekitani et al.(29)	2016	Japón	Transversal	49	Hombres/mujeres: 23/26 Edad: 66.5 (37-83)	USE vs CEH-USE fase tardía: S=89,7 vs 83,8%. E=16,7 vs 91,7%. Precisión= 71,4 vs 85,7.	CEH-USE, ECO, TC, RMN Contraste: Sonazoid.	Adenocarcinoma, NET (neuroendocrinos), SPN (neo.sólida pseudopapilar), pancreatitis y cacinoma de células acinaresy metástasis.	8
Crinó et al. (41)	2019	Italia	Cohortes	154	Hombres/Mujeres: 70/84 Edad: 58,7 ± 13,1	S= 91,6% E= 100%	CEH-USE Contraste: Sonovue.	Lesiones no hipovasculares (NETs, SNP, metástasis, linfomas)	8
Kannengiesser et al.(42)	2019	Alemania	Cohortes	55	Hombres/mujeres: 32/23. Edad: 66,5 ± 12,5.	S =100% E=73,6 %	CEH-USE Contraste: Sonovue.	Adenocarcinomas, NET, linfomas y metástasis.	8
Soares et al.(23)	2015	Portugal	Transversal	60	Hombres/mujeres: 43/17 Edad: 64 ± 15	S = 64,6 % E=48,8 %	CEH-USE y USE Contraste: Sonovue y Sonazoid.	ADP, NETs y metástasis	8
Ishikawa et al.(19)	2018	Japón	Transversal	210	Hombres/mujeres: 127/83 Edad media: 62,7 ± 13,8	S=83,1% E= 86,8%	CEH-USE Contraste: Sonazoid	ADP, NETs, neo. Pseudopapilar sólidas	10
D'Onofrio et al.(18)	2011	Italia	Transversal	1439	Hombres/mujeres: 749/690 Edad: 61,3 (16-90)	S=79,4 % E=99,4 %	CEH-USE Contraste: Sonovue y Levovist.	ADP, linfoma, NET, metástasis, SNP, IPMN,etc.	10
Săftoiu et al. (34)	2014	Rumanía	Casos y controles	167	Hombres/mujeres: 127/40 Edad: 62 (31-90)	S= 87,5 % E= 92,7 %	CEH-USE Y USE-PAAF	ADP	9

							Contraste: Sonovue		
Itonaga et al.(43)	2020	Japón	Cohorte prospectiva	93	Hombres/mujeres: 50/43 Edad: 72.5 (34-89).	S= 76,5 % E= 100%	EUS-FNA-FBI EUS-FNA-CHI Contraste: Sonazoid	ADP, NETs, metástasis y carcinoma anaplásico	8
Grossjohan et al.(22)	2010	Dinamarca	Transversal	49	Hombres/mujeres:26/23 Edad: 66 (42-83)	S= 86,0 % E= 80,0 %	CEH-USE USE TC (64 cortes) Contraste: Sonovue	ADP	7
Ishikawa et al. (21)	2010	Japón	Casos y controles	41	Hombres /mujeres: 20/21 Edad media: 53,1 ± 13,2	S= 90,5 % E= 90,0 %	USE, CEH-USE Contraste: Levovist y Sonazoid.	NETs	8

Tabla 3. Estudios elastografía o elastografía-EUS

Estudio	Año	País	Diseño	Participantes	Edad y género	Sensibilidad y especificidad elastografía	Método diagnóstico	Tipo de tumor	NOS/Jadad
Săftoiu et al. (44)	2010	Rumanía	Casos y controles	258	Edad media: 64 ± 14,4 (ADP) y 56 ± 15,4 Hombres/mujeres: 172/86	S= 93,4% E= 66,0%	Elastografía USE	ADP vs pancreatitis crónica	8
Havre et al.(49)	2014	Noruega	Transversal	39 pacientes, 48 lesiones	Edad: 55 (27-81) Hombres/mujeres: 20/19.	S= 94,4% E= 60,7% para SR de 3,05.	Elastografía USE	ADP, NETs, lesiones pancreáticas focales...	7
Yamada et al.(45)	2020	Japón	Casos y controles	44	Edad media: 71 (44-84). Hombres/mujeres: 30/14	S= 91,7% E= 90,0% Invasión vascular: USE-EG S = 88,9% E= 85,0% vs S=66,7% y E=70,0% de la USE-B.	Elastografía-USE, TC dinámica, USE-B.	PDAC	8

Facciorusso et al.(46)	2018	Italia	Cohortes	54	Edad: 68 (59-73) Hombres/mujeres: 35/19	Solo elastografía: S= 86,9% E=75,0 % Técnica combinada: S= 93,4%, E=100%	Elastografía combinada con USE-PAAF (FNA dirigida por RTE-EUS)	ADP	8
Dawwas et al.(50)	2012	Reino Unido	Cohorte	104	Edad: 67 ± 14,5 Hombres/mujeres: 57/47	S= 95,7% E= 16,7%	Elastografía USE	ADP, metástasis, NETs.	7
Ohno et al. (51)	2020	Japón	Casos y controles	64	Edad: 70,5 (56,3-76,0). Mediana Hombres/mujeres: 43/21	S= 60,5% E= 76,2%	USE-SWM vs elastografía convencional	ADP, NETs, metástasis	7
Schrader et al.(52)	2011	Alemania	Casos y controles	86 casos, 28 controles	Casos: Edad: 68,2 ± 9,9 Hombres/mujeres: 42/44 Controles: Edad: 54,0 ± 16,9. Hombres/mujeres: 11/17.	Sensibilidad y especificidad por colores: - Azul: S= 100% y E=100%. - Verde: S=100% y E= 96% - Rojo: S= 87% y E=68%	Elastografía USE cuantitativa	ADP	9
Dyrla et al. (53)	2018	Polonia	Transversal	123	Edad: 62 ± 14 Hombres/mujeres: 51/72	S= 100% E=88,9%	Elastografía USE	ADP, tumores neuroendocrinos,	8
Ignee et al. (54)	2018	Alemania	Cohortes	218	Edad: 60 ± 15 Hombres/mujeres: 97/121	S= 84,0 % E= 67,0 %	Elastografía USE	ADP, NETs, metástasis	8
Opačić et al. (55)	2015	Croacia	Cohortes	149	Edad: 63 (54-70) Hombres/mujeres: 73/76	S= 100 % E=45,0 %	Elastografía USE.	ADP, NETs, metástasis	8
Carrara et al. (56)	2018	Italia	Cohortes	100	Edad: 66,7 ± 12 Hombres/mujeres: 51/49	S= 87,0% E= 78.8%	Elastografía USE	ADP, metástasis, NETs	8
Itokawa et al. (57)	2011	Japón	Cohorte	109	Edad: 64,8 (31-85) Hombres/mujeres: 70/39	S= 98,6% E= 64,3%	Elastografía USE	ADP, NETs	8

Zaro et al. (58)	2018	Rumanía	Casos y controles	33	Edad: 71,38 ± 14,08 Hombres/mujeres: 23/10	S= 81,2 % E= 72,2%	Elastografía USE	ADP, neoplasia mucinosa papilar intraductal?	9
Soares et al.(47)	2015	Portugal	Transversal	60	Edad: 64 ± 15 Hombres/mujeres: 17/43	S= 79,0 % E= 74,0%	Elastografía USE, USE estándar y USE - PAAF.	ADP, NETs, metástasis	8
Hernández Mondragón et al. (59)	2018	México	Cohortes	134	Edad: 53 ± 16,2 Hombres/mujeres: 63/71	S= 94,0 % E= 85,0 %	Elastografía-USE, USE -PAAF.	ADP, NETs, metástasis	9
Iglesias García et al. (48)	2010	España	Cohorte	86 casos 20 controles	Edad: 61 (30-88). Hombres/mujeres: 58/28	S= 100% E=92,9%	Elastografía USE y USE -PAAF .	ADP, NETs, metástasis, linfoma pancreático, tumor pseudopapilar sólido	9
Okasha et al. (60)	2017	Egipto	Cohortes	172	Edad: 55,7 Hombres/mujeres: 120/52	S= 98,0 % E= 77,0 %	Elastografía sola, elastografía-USE.	ADP, NETs, neoplasias mucinosas, linfomas y metástasis.	8
Park et al. (20)	2014	Korea	Transversal	26	Edad: 57 (37-75). Hombres/mujeres: 16/10.	No reportan datos de sensibilidad y especificidad.	Elastografía ARFI	ADP, metástasis, NETs	7