

ELASTOGRAFÍA POR ULTRASONIDO: REVISIÓN DE ASPECTOS TÉCNICOS Y APLICACIONES CLÍNICAS. PARTE I.

Dres. L. Servente, F. Avondet, S. Milans, N. Benech, C. Negreira, J. Brum.

RESUMEN

A partir de 1990 comienzan a desarrollarse un conjunto de técnicas cuyo objetivo es evaluar la elasticidad de tejidos blandos mediante ultrasonido. La elastografía por ultrasonido ha aportado una nueva perspectiva a la ecografía proporcionando información para el diagnóstico de diferentes patologías, entre ellas las enfermedades hepáticas, pero con nuevas aplicaciones clínicas en sistema músculo esquelético, mama, tiroides, próstata entre otras. El Laboratorio de Acústica Ultrasonora del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias trabaja desde el año 2000 en elastografía por ultrasonido, desarrollando numerosos trabajos experimentales, tesis de maestría y doctorado por lo que cuenta con una amplia experiencia en el tema. En nuestro medio, además de los equipos que permiten realizar elastografía de transición (FibroScan®), se han incorporado en los últimos años ecógrafos con el módulo de elastografía. Particularmente, el Departamento Clínico de Imagenología del Hospital de Clínicas incorporó en 2018/2019 dos ecógrafos que cuentan con elastografía. En este contexto, consideramos importante realizar una actualización y resumen de las distintas técnicas elastográficas, sus ventajas, limitaciones y sus aplicaciones clínicas. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica, presentando brevemente las bases físicas y las aplicaciones clínicas de la elastografía en el estudio de patologías hepáticas y mamarias. En una segunda parte de la revisión abordaremos la patología músculo esquelética, tiroides y próstata.

PALABRAS CLAVE: Elastografía ultrasonora, "shear wave", ondas de cizalla, elastografía de transición, fibrosis hepática.

ABSTRACT

Since 1990, a set of techniques began to be developed whose objective is to evaluate the elasticity of soft tissues using ultrasound. Ultrasound elastography has brought a new perspective to ultrasound by providing information for the diagnosis of different pathologies, including liver diseases, with new clinical applications in the musculoskeletal system, breast, thyroid, and prostate among others. The Laboratory of Ultrasonic Acoustics of the Institute of Physics of the Faculty of Sciences has been working since 2000 in ultrasound elastography, developing numerous experimental works, master's and doctorate. The Laboratory it has extensive experience on elastography. In our country, in addition to the equipment that allows to perform transition elastography (FibroScan®), ultrasound scanners with the elastography module have been incorporated in recent years. In particular, the Clinical Imaging Department of the Hospital de Clínicas incorporated in 2018/2019 two ultrasound machines with elastography module. In this context, we consider it important to update and summarize the different elastographic techniques, their advantages, limitations and their clinical applications. The objective of this work is to review bibliography, briefly presenting the physical bases and clinical applications of elastography in the study of liver and mammary pathologies. In a second part of the review we will address the musculoskeletal, thyroid and prostate pathology.

KEYWORDS: Ultrasonic elastography, "shear wave", shear waves, transition elastography, liver fibrosis.

GLOSARIO

ARFI. Acoustic Radiation Force Impulse
AUROC. Area bajo la curva ROC
ET. Elastografía de Transición
p-SWE. Point Shear Wave Elastography
SE: "Strain elastography" o Elastografía por compresión
SSI. Supersonic Image
SWE. Shear Wave Elastography o elastografía por "ondas de cizalla"
VPN. Valor predictivo negativo
VPP. Valor predictivo positivo
VTQ/ARFI. Virtual Touch Quantification

Instituciones participantes:
Departamento Clínico de Imagenología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. UDELAR.
Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Instituto de Física, Facultad de Ciencias. UDELAR.

Autor de correspondencia:
Liliana Servente,
lservente@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La finalidad de la elastografía es obtener, en vivo y en forma no invasiva, información acerca de las propiedades mecánicas de los tejidos blandos. Mediante la ecografía convencional no es posible medir la rigidez del tejido, propiedad que se ve modificada en el desarrollo de múltiples enfermedades. En esta revisión nos referiremos a la elastografía por ultrasonido ya que también se ha desarrollado la elastografía por Resonancia Magnética (RM). La elastografía puede ser por compresión (“strain”) o por ondas de cizalla (Shear Wave Elastography o SWE). En elastografía por compresión se comprime levemente el tejido con la sonda ultrasónica y se mide la deformación del tejido resultante. La deformación se muestra en un mapa de colores y permite diferenciar tejido rígido del blando, asumiendo que tejido duro se deformará menos que tejido blando. Es así que la principal desventaja de esta técnica es no ser cuantitativa. Para superar esta limitación se desarrolló la SWE que se apoya en la generación de una onda de cizalla y la medida de su velocidad de propagación. A partir de una serie de hipótesis: en un tejido elástico, cuasi-incompresible e isotrópico, la velocidad de propagación de la onda de cizalla se relaciona directamente con la rigidez del tejido dada por su módulo de Young (Y).

Se han descrito múltiples aplicaciones en distintos tejidos, destacándose hígado, mama, próstata, tiroides, corazón, músculo esquelético (MSK) y vasos sanguíneos 1.

Antecedentes: Desde el 2014 se utiliza la ET (Fibroscan®) en nuestro país.

En el Departamento Clínico de Imagenología (DCI) del Hospital de Clínicas durante el 2013 se utilizó la elastografía por compresión para el estudio de nódulos tiroideos. La elastografía por ondas de cizalla (SWE) se introdujo recientemente en Uruguay para su aplicación clínica. En el servicio de ecografía del DCI en 2018 se logró la incorporación del software para 2D-SWE en equipo Toshiba (Canon) Aplio 300®. En 2019 se adquirió un ecógrafo Samsung Rs80 con p-SWE. Ambos equipos cuentan con el software para transductor convexo y el Samsung para transductor lineal.

El Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias tiene como tema central de investigación el comprender los principios físicos involucrados en la propagación de ondas en medios complejos como los tejidos biológicos y cómo a partir de ellos es posible extraer información del medio. En el LAU se introdujo la ET durante la tesis de Maestría del Dr. Benech (2). En el seno del LAU se realizaron diferentes aportes a las técnicas de elastografía que dieron lugar a múltiples tesis (2-5) y publicaciones en revistas arbitradas (6, 7). Más recientemente se desarrolló la elastografía pasiva, que busca utilizar las ondas que naturalmente están presentes en el cuerpo humano para medir la rigidez de tejidos. (8-11)

También se ha trabajado en el desarrollo de la SWE utilizando equipamiento de última tecnología aplicándola en capas delgadas de tejidos (pared vascular, tendón) (12) me-

dios viscoelásticos (13) y/o anisotrópicos (14). Finalmente, Benech y col. desarrollaron y patentaron la Elastografía por Ondas de Superficie (EOS)(14). La EOS es de bajo costo y portátil presentándose como una alternativa interesante a la SWE. Actualmente se aplica exitosamente en la industria cárnica y fue utilizada también con éxito en bíceps braquial, no habiendo sido validado su uso clínico. La cooperación entre el LAU y el DCI comienza en 2016 con un proyecto CSIC centrado en nuevas herramientas ultrasónicas para evaluación de flujo sanguíneo. En 2018 los Dres. Brum y Servente realizan una co-tutoría de estudiantes de pregrado del Ciclo de Metodología Científica II de Fac. de Medicina, cuya monografía de revisión sobre elastografía por ultrasonido fue premiada entre las mejores del curso. (15)

En el trabajo de Avondet y col. 16 se aplica la SWE en hígado por primera vez a nivel nacional en voluntarios sanos. En la línea de investigación sobre enfermedades hepáticas fue aprobado el proyecto “Rendimiento de la elastosonografía «Shear Wave» en la valoración de la rigidez hepática en pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico” a cargo de la Dra. Servente con integrantes del DCI, Clínica de Gastroenterología y LAU, a ser ejecutado durante el 2020.

En 2019 fue presentado a la ANII (Fondo María Viñas) el proyecto “Elastografía para la evaluación clínica de tejidos anisotrópicos y visco-elásticos” (FMV_1_2019_1_155527) a cargo de los Dres. Brum y Arruti. Fue seleccionado para su financiación y ejecución en el año 2020/21, se pretende desarrollar el modelado físico y un protocolo de estudio en voluntarios sanos y deportistas para el estudio de lesiones musculares. Mediante este proyecto se adquirió un ecógrafo Supersonic Imagine (SSI) que cuenta con el software 2D-SWE para transductor lineal.

En este contexto, el objetivo de este trabajo es realizar una actualización y resumen no exhaustivo de las distintas técnicas elastográficas, sus ventajas, limitaciones y aplicaciones clínicas a nivel hepático y mama así como mostrar el desarrollo de las mismas a nivel nacional. Por motivos de extensión de la revisión abordaremos el resto las aplicaciones clínicas a nivel músculo esquelético, tiroides, próstata y otros en la parte 2.

BASES FÍSICAS DE LA ELASTOGRAFÍA

En esta sección se hará una breve descripción de las bases físicas involucradas en los diferentes métodos de elastografía por ultrasonido. (Para mayor profundidad dirigirse a 1, 17, 18, 19, 3)

La elastografía tiene como objetivo brindar al médico una herramienta de “palpación” objetiva y cuantitativa. Es así que surge la siguiente pregunta, ¿cuál es la propiedad física que medimos cuándo palpamos? Cuando uno palpa, lo que hace es aplicar una fuerza y medir subjetivamente la deformación resultante. Es decir, un tejido blando se deformará más que un tejido rígido bajo la acción de la misma fuerza. La propiedad física que mide la relación entre la fuerza aplicada y la deformación resultante es el

módulo de Young (Y). Cuanto mayor sea el módulo de Young más rígido será el tejido (menor será su deformación bajo la aplicación de una misma fuerza).

Elastografía por compresión

En la elastografía por compresión o en inglés “strain elastography” (SE) (20) se utiliza la sonda ultrasónica para presionar el tejido y medir la deformación resultante comparando imágenes ecográficas pre y post compresión. La principal ventaja de esta técnica es su fácil implementación, lo que ha llevado a que esté disponible en la mayoría de los sistemas ecográficos (ver Tabla 1).

Sin embargo, mediante SE no es posible medir cuantitativamente el módulo de Young del tejido. Para esto es necesario conocer simultáneamente el estado de tensión y la deformación del tejido. Es por este motivo que las imágenes de deformación en SE, comúnmente conocidos como elastogramas, se presentan en una escala de colores cualitativa donde bajas deformaciones (tejido duro) corresponde al color azul y grandes deformaciones (tejido blando) corresponde al color rojo. Otro punto débil de esta técnica es su dependencia con el operador, ya que depende de cómo se realice la compresión. Con el fin de realizar una compresión operador- independiente a principios del año 2000 se comienza a desarrollar una nueva técnica denominada ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) (21,22). En ARFI la presión de radiación acústica generada por un haz de ultrasonido focalizado (24) emitido por la sonda se utiliza para realizar un breve (< 1 ms) desplazamiento (~ 10 -20 μm) dentro del tejido. Luego, comparando imágenes ecográficas es posible estimar el desplazamiento máximo al cual fue sometido el tejido, en el entendido que un tejido más rígido se desplazará menos que un tejido más blando. Al igual que en SE, la principal desventaja de esta técnica es ser cualitativa, ya que no existe una relación directa entre el desplazamiento máximo del tejido y su módulo de Young.

Elastografía por Onda de Cizalla (SWE)

Con el fin de evaluar cuantitativamente el módulo de Young del tejido surgen a partir del final de la década del 90 una serie de técnicas basadas en la utilización de ondas de corte o cizalla. El nombre que recibió este conjunto de técnicas fue el de elastografía por ondas de cizalla o del inglés “Shear Wave Elastography” (SWE). Es importante destacar que en el cuerpo humano pueden propagarse esencialmente dos tipos diferentes de ondas mecánicas: las ondas de compresión y las ondas de cizalla. Para las ondas de compresión el desplazamiento del medio es paralelo a la dirección de propagación. Como ejemplo se puede mencionar el sonido, que a frecuencias ultrasónicas es el responsable de la ecografía. Por otro lado, en las ondas de cizalla el desplazamiento del medio es perpendicular a la dirección de propagación. Lo más importante que para tejidos elásticos, casi-incompresible e isotrópicos, la velocidad de propagación de la onda de cizalla (cs) se relaciona directamente con el módulo de Young del tejido como $Y = 3\rho c_s^2$, siendo ρ la densidad del tejido. Por lo tanto, midiendo la velocidad de propagación de las ondas de cizalla se obtiene una medida de la elasticidad del tejido. Es así que la secuencia en SWE se puede resumir en los siguientes tres pasos: 1) generación de la onda de cizalla; 2) seguimiento de su propagación y 3) estimación

Método	Excitación	Propiedad Medida	Cuantitativa	Equipo comercial
Elastografía por compresión	Mecánica, por compresión de la sonda ultrasónica	Deformación	No	Esaote (ElaXto), GE, Hitachi Aloka (Real-time tissue elastography), Philips, Samsung, Medison, Siemens (eSieTouch), Toshiba (ElastoScan), Ultrasonix, Zonare
ARFI	Presión de radiación	Desplazamiento	No	Siemens (Virtual Touch Imaging VTI/ARFI)
Elastografía de transición	Mecánica, mediante vibrador	Velocidad de onda de cizalla (cs)	Si	Echosens
pSWE	Presión de radiación	Velocidad de onda de cizalla (cs)	Si	Siemens (Virtual Touch Quantification VTQ/ARFI), Philips (ElastPQ)
2D - SWE	Presión de radiación con múltiples focos en ROI	Velocidad de onda de cizalla (cs)	Si	Siemens (Virtual Touch Image Quantification, VTIQ/ARFI)
	Presión de radiación con múltiples focos en una misma línea y en profundidad (Figura 2)	Velocidad de onda de cizalla (cs)	Si	SuperSonic Imagine

de su velocidad de propagación. Existen distintas maneras de generar las ondas de cizalla y de medir su propagación lo que dio a lugar a diferentes técnicas. En esta revisión nos centraremos en aquellas técnicas que utilizan ultrasonido (resumidas en la Tabla 1), pero es importante mencionar la existencia de la elastografía por resonancia magnética que utiliza RM para medir la propagación de las ondas de cizalla generadas por vibradores mecánicos.

Elastografía de Transición (Fibroscan®)

La primera técnica en utilizar ondas de cizalla fue la elastografía de transición 24, 25, la cual dio a lugar al Fibroscan® de la compañía Echosens, primer equipo clínico para SWE focalizado en el diagnóstico de fibrosis hepática 26. El Fibroscan® (Figura 1) consiste en un único dispositivo que contiene un transductor ultrasónico acoplado a un vibrador mecánico. El dispositivo ejerce una vibración controlada (“golpe” externo) en la superficie del cuerpo para generar las ondas de cizalla que se propagarán a través del tejido. El mismo transductor es utilizado para medir su propagación a lo largo del eje del vibrador para finalmente medir la velocidad c_s . Con este dispositivo no es posible realizar imágenes de elasticidad y el valor de velocidad medido corresponde aproximadamente al de un volumen de 1 cm de ancho por 4 cm de profundidad. Es decir, el método brinda un valor promedio del módulo de Young en la zona de interés.

Point Shear Wave Elastography (pSWE)

La técnica de pSWE se basa en el mismo principio de

funcionamiento que ARFI. Primero, mediante la presión de radiación se genera un desplazamiento localizado del tejido. Una vez que la presión de radiación finaliza, el tejido vuelve a su lugar generando así una onda de cizalla que se propaga en una dirección paralela a la sonda ultrasónica 23, 27. La presión de radiación se utiliza para dar un “golpe” dentro del tejido. Por último, la velocidad de propagación de la onda de cizalla resultante es medida mediante ultrasonido.

2D – SWE

La diferencia principal con respecto a pSWE y a la ET es que el resultado final es una imagen bidimensional de la elasticidad del tejido. Para esto, se repite el proceso de pSWE a diferentes profundidades dentro del tejido 28 hasta cubrir la zona de interés. Como resultado se obtiene una onda de cizalla de mayor amplitud cuya distancia de propagación es mayor y cuyo frente de ondas alcanza una mayor extensión en profundidad. Luego de generada la onda de cizalla, el ecógrafo pasa a un modo de adquisición ultrarrápido (cadencia de imagen de entre 1 a 15 kHz) para poder seguir su propagación. Finalmente se obtiene una imagen 2D de elasticidad, la cual puede ser presentada en Módulo de Young (kPa) o velocidad de propagación (m/s). Esta imagen se superpone a la imagen ecográfica obtenida por modo B. Se emplea escala de color que va de 0 (elasticidad suave: color azul) hasta aproximadamente 180 kPa, dependiendo del preseteo (elasticidad dura: color rojo), los verdes y naranjas representan elasticidad intermedia. En la figura 2 se ilustra el principio de funcionamiento del Aixplorer, de la compañía francesa Super Sonic Imagine, pionera en implementar 2D-SWE en ecógrafos clínicos 29.

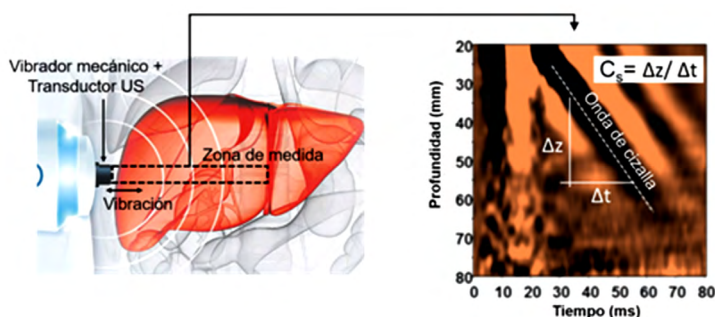
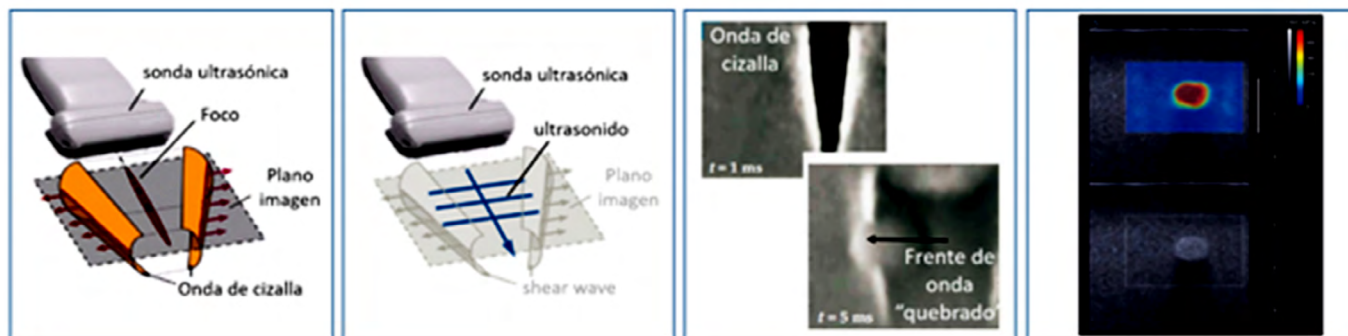


Figura 1
Ilustración del principio de funcionamiento de la elastografía de transición (Fibroscan®). Una vibración controlada en la superficie del cuerpo genera las ondas de cizalla que se propagarán a través del hígado. Un transductor ultrasónico seguirá la propagación de las ondas de cizalla (panel derecho) para medir su velocidad.

Figura 2
Ilustración de los cuatro pasos básicos para la generación de una imagen de elasticidad mediante 2D-SWE.



1. Generación de una onda de cizalla mediante presión de radiación.

2. Imagenología ultrarrápida para seguimiento de onda de cizalla. (hasta 20 kHz)

3. Propagación de la onda de cizalla a través de una inclusión rígida. Se observa como el frente de onda se quiebra debido al cambio de velocidad.

4. A partir de la medida local de c_s , se genera una imagen 2D del módulo de Young (Y).

Limitaciones

La principal limitación física de la elastografía se encuentra en las hipótesis del tejido: infinito, isotrópico y elástico. Como ejemplo se pueden mencionar los músculos que son por naturaleza anisotrópicos y visco-elásticos. En tejidos anisotrópicos la velocidad de propagación de la onda dependerá de su polarización y dirección de propagación respecto a las fibras musculares. Por este motivo la elastografía se ha utilizado en músculos de estructura sencilla (i.e. isotrópicamente transversos), colocándose el transductor ultrasónico paralelo a las fibras musculares porque en esa configuración la velocidad de las ondas de cizalla se relaciona linealmente con su módulo de Young. Otro ejemplo es cuando el tejido no es infinito (piel, vasos sanguíneos, tendones). En estos casos es necesario modelar físicamente la propagación de ondas tomando en cuenta los tejidos circundantes ya que se dan efectos de guía de ondas y la velocidad de propagación de la onda no se relaciona directamente con Y . Actualmente existen varios grupos de investigación (entre ellos el LAU) buscando extender las limitaciones físicas de la elastografía a partir de nuevas aplicaciones en que las hipótesis no se cumplan.

APLICACIONES A NIVEL HEPÁTICO

Introducción

La enfermedad crónica hepática es un problema de salud en todo el mundo, en Uruguay no hay datos completos sobre su epidemiología. Los datos principales surgen del Programa Nacional de Trasplante.³⁰ El 59 % de los trasplantes fueron por cirrosis, dentro de las causas de cirrosis: 29 % alcohólica, 25 % autoinmune, 21 % enfermedades colestásicas, 13 % enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA), 9 % virus hepatitis C, 2 % virus hepatitis B; y 1 % déficit de alfa-1 anti-tripsina.³⁰ Si bien son datos objetivos, no necesariamente reflejan la realidad actual de la enfermedad en nuestro país. El aumento de la obesidad ha convertido a la enfermedad por HGNA en la principal causa de hepatopatía crónica en países occidentales, siendo la segunda causa de trasplante hepático en EEUU³¹. El hígado es un órgano diana importante para la utilización de elastografía. La capacidad de los métodos de elastografía para cuantificar fibrosis hepática ha cambiado significativamente el encare clínico de los pacientes con hepatopatía crónica, determinando una reducción sustancial y progresiva de las biopsias hepáticas en los últimos diez años. (32)

Las distintas causas de hepatopatía crónica siguen una vía común hacia la fibrosis, siendo el estadio final la cirrosis, aumentando el riesgo de hipertensión portal, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. Sin embargo, la fibrosis puede revertirse, estabilizarse o incluso prevenirse, si la causa subyacente es controlada o si el paciente es tratado con inmunosupresores, anti-inflamatorios, antivirales o agentes antifibróticos coadyuvantes (antioxidantes e inhibidores de la angiotensina)¹.

La biopsia hepática continúa siendo el gold estándar para

clasificar los estadios de fibrosis pese a sus conocidas limitaciones. La puntuación histopatológica más utilizada es la escala METAVIR que la clasifica en cuatro estadios: F1 = fibrosis mínima, F2 = fibrosis significativa, F3 = fibrosis severa y F4 = cirrosis³³.

Dado que la rigidez hepática aumenta conforme lo hace la fibrosis, la elastografía tiene el potencial de monitorizar estos cambios histopatológicos a través de medidas cuantitativas no invasivas, utilizando diferentes valores de corte para simular la clasificación METAVIR¹.

Elastografía en la enfermedad hepática difusa

Consideraciones técnicas: Se debe realizar una técnica estandarizada para obtener resultados fiables y precisos. El paciente se estudia en decúbito supino, con el brazo derecho elevado por encima de la cabeza en abducción máxima, para aumentar el espacio intercostal y mejorar la ventana acústica (34). Dado que los latidos cardíacos pueden interferir en los resultados, las medidas se deben obtener en el lóbulo derecho a través de los espacios intercostales. El paciente debe mantener una respiración sostenida (dejar de respirar al final de la espiración o inspiración normal), de manera que las medidas se tomen en una posición neutra, evitando los artefactos de movimiento y el aumento de la congestión hepática venosa secundario a la reducción del retorno venoso que se produce en la inspiración profunda (lo que aumentaría falsamente la rigidez hepática)^(1,34). La presión que se ejerce con el transductor debe ser similar a la que se realiza con el ecógrafo en modo B. Cuando se utilizan técnicas SWE el ROI debe situarse a 1-2 cm de la cápsula hepática para limitar la refracción del pulso. El operador debe verificar que el ROI no esté situado sobre estructuras vasculares, biliares ni sombras producidas por los arcos costales.⁽³⁴⁾

El volumen de tejido hepático evaluado es un cilindro de aproximadamente 1 cm de ancho y 4 cm de longitud que se localiza entre 25 y 65 mm por debajo de la piel y es cien veces superior al volumen evaluado con una biopsia. (34)

Para obtener un valor fiable de elasticidad hepática se debe establecer la media entre 8 y 10 mediciones válidas. La validez de los resultados depende de dos parámetros importantes: la variación inter cuartil (en inglés interquartile range, IQR), que refleja la variabilidad de las medidas validadas y no debe exceder el 30% de la mediana, y la tasa de éxito (success rate, SR: el número de mediciones con éxito dividido por el número total de adquisiciones), que idealmente debe ser igual o superior al 60%.

El rango de valores de elasticidad que puede detectar va desde 2,5 a 75kPa y los valores en individuos sin enfermedad hepática están alrededor de 5,5 kPa³⁴.

En la Figura 3 y 4 se muestran medidas de 2D-SWE a nivel hepático en voluntario sano en equipo Philips y en un paciente con hepatopatía e hiperplasia nodular focal en equipo Toshiba Canon.

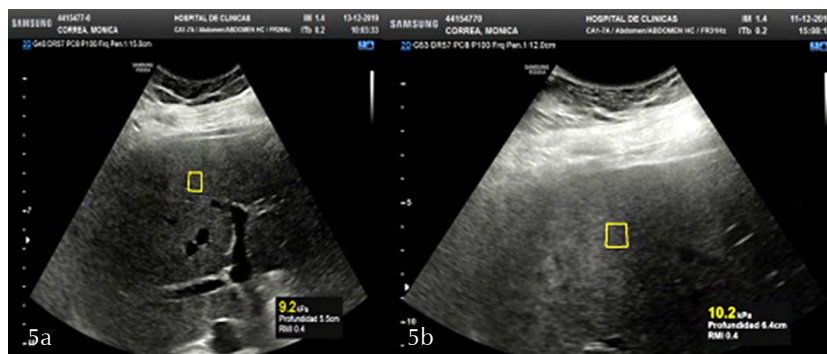


Figura 5
Valores de rigidez hepática obtenidos con elastonografía p-SWE, con equipo marca comercial Samsung®. Se sitúa el ROI sobre el lóbulo derecho del hígado y se obtiene un valor en kPa. El estudio correspondía a una paciente con hepatopatía alcohólica estadio F1, confirmado por biopsia quirúrgica en colecistectomía laparoscópica programada.

2D SWE:

Entre los sistemas que tienen 2D-SWE, el Aixplorer de Super Sonic Imagine (SSI) es actualmente el sistema más validado para la evaluación de la fibrosis hepática.

Ferraioli y col.33 encontraron que los valores de rigidez hepática medidos con SSI aumentaron en paralelo con el grado de fibrosis hepática en pacientes con infección por VHC. También vieron que la eficacia diagnóstica fue de 0,92, 0,98 y 0,98 al comparar las etapas de fibrosis hepática F2, F3 y F4 respectivamente.

Al comparar la capacidad diagnóstica de ET y 2D-SWE (SSI) en pacientes con hepatopatía por HGNA Cassinotto39 informó que la capacidad diagnóstica de los dos métodos para fibrosis significativa fueron 0,82 y 0,86 respectivamente, y los de cirrosis fueron 0,87 y 0,88 respectivamente.

En un estudio prospectivo en 349 pacientes, comparando 2D-SWE (SSI), p-SWE (mediante sistema VTQ / ARFI) y ET (Fibroscan®) y utilizando la biopsia hepática como gold estándar, se demostró que 2D-SWE tiene mayor precisión diagnóstica que la ET en el diagnóstico de fibrosis severa F3 y superior a p-SWE en el diagnóstico de fibrosis significativa F2 40.

Comparación entre diferentes técnicas de elastografía

En las diferentes técnicas de elastografía la terminología, los parámetros utilizados, la frecuencia de la onda de corte y otros factores técnicos varían sustancialmente entre dispositivos, no encontrándose adecuadamente estandarizados1. Lo cual dificulta la extrapolación y comparación de datos, así como el seguimiento de pacientes. La información sobre el diseño de las técnicas utilizadas en general no es suministrada por los fabricantes e imposibilita la estandarización. (41)

Además los valores de corte descriptos para cada estadio de fibrosis dependen de la etiología de la enfermedad hepática. (1)

Piscaglia y col42 compararon los resultados obtenidos en siete dispositivos SWE de marcas comerciales distintas con la ET, se encontró sólo una concordancia moderada. Estos hallazgos imposibilitan la extrapolación universal de los umbrales de Fibroscan® para definir la estadificación de fibrosis hepática en dispositivos con tecnología 2D-

SWE, los que deben ser validados para cada tecnología patentada.

Ferraioli y col43, concluyeron que la concordancia entre mediciones de rigidez hepática realizada con diferentes sistemas elastográficos es excelente. Sin embargo, esto no significa que los valores medidos por equipos distintos son iguales, pero sí que hay concordancia entre ellos porque siguen la misma dirección. De hecho, reportaron diferencias entre dispositivos mayores de 2 kPa lo que puede asignar a un paciente a un estadio diferente de fibrosis hepática.

Elastografía en la hipertensión portal

La ET ha sido el método elastográfico estudiado más extensamente en la hipertensión portal. Aunque se ha demostrado correlación entre rigidez hepática y el gradiente de presión venosa hepática, así como con el desarrollo de várices esofágicas, la ET no es un método exacto para reemplazar el estudio invasivo o la endoscopia digestiva alta. (44)

Se han desarrollado distintos scores que combinan la rigidez hepática con otros parámetros. Se ha propuesto relacionar la medida de la rigidez hepática con el diámetro del bazo y el recuento plaquetario, para el diagnóstico de várices esofágicas en pacientes con hepatopatía por hepatitis B, lo que ha sido validado de forma independiente. (45)

Se ha sugerido que la medición de la rigidez del bazo con ET es útil como predictor de hipertensión portal clínicamente significativa46,48. La medida en el bazo debe ser tomada en similares condiciones a la hepática 1. Estudios recientes con ET reportaron que la rigidez hepática es más precisa que la rigidez esplénica para el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa. (44,47)

Elkrief y col44 compararon prospectivamente la tasa de éxito y la precisión de la ET y de la 2D-SWE para la detección de hipertensión portal clínicamente significativa y várices esofágicas con alto riesgo de sangrado en pacientes con cirrosis (n=79). La tasa de éxito de 2D-SWE (SSI) fue significativamente mejor que la ET para la rigidez hepática y rigidez esplénica. El rendimiento diagnóstico de la rigidez hepática mediante 2D-SWE fue significativamente mejor que el de rigidez esplénica para el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa.

Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para la validación de estos resultados y de los distintos scores propuestos, por lo que el valor diagnóstico de la elastografía en bazo es todavía incierto.

Elastografía en lesiones focales hepáticas

El uso de la elastografía en la caracterización de lesiones focales hepáticas todavía se encuentra en plena investigación. Un meta-análisis de 6 estudios (4 con p-SWE, 2 con 2D-SWE) con biopsia como gold estándar, mostró una sensibilidad y especificidad para diferenciar lesiones malignas de benignas de 85 y 84%. (49)

En otro estudio un valor de corte de 2,52 m/s utilizando VTQ/ARFI permitió la diferenciación de lesiones malignas de benignas con una sensibilidad y especificidad del 97 % y 66 % 1. Dado que estas lesiones pueden asentar en parénquimas hepáticos diferentes, se ha sugerido informar el ratio entre el valor de rigidez obtenido en la lesión y el valor en el parénquima circundante. (1)

Otros estudios han informado resultados menos favorables, no encontrando diferencias significativas en la rigidez que permitan diferenciar lesiones benignas de malignas 1. Para explicar estos resultados dispares se plantea que debido a la heterogeneidad tumoral puede existir hemorragia y necrosis que disminuya la rigidez de lesiones malignas. Además, aunque la mayoría de lesiones benignas son en general menos rígidas, existen algunas como la hiperplasia nodular focal que por tener fibrosis y cicatriz central, pueden presentar alta rigidez. (1)

Limitaciones

Entre las limitantes más conocidas para la realización de elastografía se encuentran la obesidad, los espacios intercostales estrechos y la presencia de ascitis.

La primera de ellas se debe a que el tejido subcutáneo desplaza el hígado por debajo de la onda emitida por la sonda, todavía en ET hay buenos resultados en trabajos recientes utilizando sondas XL. (26)

Existen controversias respecto a la influencia de la esteatosis, algunos estudios de ET26 y SWE33 han mostrado que los valores de rigidez hepática no se ven afectados por la esteatosis. Otros han reportado aumento en valores de rigidez hepática en pacientes con esteatosis utilizando ET y dispositivos SWE33. (38)

La ascitis en una limitante descrita clásicamente en ET, sin embargo no sería limitante significativa para los métodos incorporados a ecógrafos 2D ya que se puede detectar 33. Existen otros factores que pueden ocasionar incrementos en la rigidez hepática lo que supondría una sobreestimación de la fibrosis hepática 33. Mencionamos algunos de ellos: incremento de transaminasas (ALT) en hepatitis aguda o crónica, actividad histológica necroinflamatoria, incremento de la presión venosa central, congestión hepática o colestasis 33, 50. En estos casos se debe retrasar el estudio hasta alcanzar el estado basal.

APLICACIONES EN PATOLOGÍA MAMARIA

Introducción

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer uruguaya, con una incidencia promedio anual de 1926 casos y mortalidad promedio anual de más de 670 casos, en el período 2012-2016 51. Si se excluye el cáncer de piel, el cáncer de mama es el más frecuente en Uruguay. El principal método imagenológico para su detección es la mamografía, tanto en el escenario de tamizaje como diagnóstico.

La Ecografía y Resonancia Magnética mamaria representan métodos imagenológicos complementarios, con indicaciones precisas. (52, 53)

Se han desarrollado avances tecnológicos en los tres métodos mencionados, lo que ha permitido una mejora en la detección, caracterización, manejo de las lesiones y seguimiento de las pacientes.

La ecografía mamaria es ampliamente utilizada como una herramienta diagnóstica en caracterizar nódulos detectados en mamografía, evaluación de áreas palpables, secreción sospechosa a través del pezón y guía para procedimientos invasivos. (54)

En el área de la ecografía, el desarrollo y aplicación de la elastografía en mama, ha permitido caracterizar la elasticidad de las lesiones detectadas mediante modo B (fundamentalmente nódulos) y en determinados casos subir o bajar el grado de sospecha de lesiones inicialmente valoradas mediante Modo B y Doppler color. (55)

El examen físico mamario mediante la palpación puede orientar hacia patología benigna y maligna, dado que el cáncer de mama es más duro y fijo que el parénquima mamario normal adyacente, a diferencia de las lesiones benignas que son blandas y móviles. La palpación mamaria si bien puede orientar, es a veces difícil de reproducir y su principal limitación se basa en su baja sensibilidad y exactitud diagnóstica.

La compresión con el transductor de lesiones detectadas por ultrasonido, se ha aplicado para diferenciar lesiones compresibles (quiste simple, lipoma) y no compresible (cáncer), de acuerdo a la elasticidad y consistencia de las lesiones, como dato adicional a los criterios morfológicos. Garra y cols. (56) publicaron el primer estudio clínico que demostró que la elastografía puede diferenciar lesiones mamarias benignas de malignas. Demostraron que el tamaño del cáncer es mayor en la elastografía que en Modo B, dada la reacción desmoplásica alrededor del tumor. Krouskop y cols. (57) clasificaron la firmeza de los diferentes tejidos (fibroglandular normal, graso, fibroso, carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal infiltrante) estableciendo las bases de la aplicación clínica de la elastografía.

Una vez detectada la lesión, se analiza en modo B, evaluando criterios morfológicos de acuerdo a la nomenclatura del sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) (58) morfología, orientación, ecoestructura, márgenes, fenómenos acústicos posteriores, y efectos en el parénquima circundante como distorsión o edema. En la elastografía "strain" la presión a ejercer con el transductor

es mínimo (2 mm) y en forma repetitiva, evitando movimientos angulados o laterales. El indicador de presión no debe exceder los valores de 2-3 (59). La región de interés (ROI) se coloca sobre la imagen en modo B. La lesión no debería de ocupar más de un tercio del tamaño del ROI, que debiera de incluir además tejido celular subcutáneo y músculo pectoral. para un rango de escala más consistente y debería expandirse a su máximo ancho para expresar los valores relativos con mayor precisión. (55). El tamaño del rectángulo del ROI debería ser lo suficientemente grande como para detectar un aumento de la dureza perilesional, ya que las máximas áreas de dureza en el cáncer son detectadas inmediatamente alrededor de la lesión y lo suficientemente grande para incluir el tejido graso normal para medir la relación de elasticidad entre la grasa y la lesión. (60).

En la Fig 6 se muestra la elastografía aplicada a un nódulo sospechoso mamario.

La escala de elasticidad más frecuentemente utilizada es la de UENO (61), donde se definen puntuaciones o scores que van del 1 al 5, de mayor elasticidad a ausencia de elasticidad. Una lesión con una puntuación entre 1 y 3 se considera benigna y si la puntuación es de 4 o 5, maligna. En la elastografía SWE, la imagen adquirida codificada por colores muestra la velocidad de onda de corte en m/s o la elasticidad en Kpa para cada píxel en la ROI. Se emplea escala de color que van de 0 (elasticidad suave: color azul) hasta 180 kPa (elasticidad dura: color rojo), los verdes y naranjas representan elasticidad intermedia.

La performance diagnóstica de la elastografía "strain" y SWE es similar. Según diferentes estudios, la sensibilidad de SWE vs strain es de 94% vs 80%-100% y la especificidad es de 81-91% vs 80-95%. (62,63)

La elastografía no debe reemplazar las características morfológicas que predicen la probabilidad de malignidad. En el Atlas del sistema BI-RADS, quinta edición, es posible consultarla en el apartado "Hallazgos Asociados" dentro del léxico de Ecografía. (58)

Aplicaciones clínicas

Las características elastográficas de los nódulos en mama proveen una herramienta adicional a las características morfológicas en cuanto a aumentar la especificidad y eficacia diagnóstica.

Berg y cols demostraron que el complementar las características de SWE al análisis morfológico, mejora la especificidad en la evaluación de los nódulos de un 61% a un 78%, con un $p < .001$, sin pérdida de la sensibilidad (63). El sistema BI-RADS provee de terminología estandarizada para describir los hallazgos ecográficos, impresión diagnóstica y recomendaciones. En el Atlas BI-RADS última edición 2013 (quinta) en el apartado de hallazgos asociados, en el capítulo de ecografía, expresa la importancia de recalcar que la elastografía se ha incluido en el vocabulario sobre ecografía porque viene incorporada en muchos de los ecógrafos modernos y porque es importante definir los términos descriptivos relativos a la elasticidad y su definición. La inclusión de esta terminología (elasticidad blanda, intermedia y dura) no constituye una manifestación sobre la validez clínica de la evaluación elastográfica.

La máxima utilidad de la elastografía se ha demostrado en las lesiones categorizadas BI-RADS 3 (lesiones probablemente benignas). Esta categorización está representada por lesiones que tienen un muy bajo valor predictivo positivo (VPP), donde el seguimiento imagenológico es la conducta recomendada (semestral por dos años) como alternativa segura frente a la biopsia inmediata. En mamografía las lesiones BI-RADS 3 presentan un VPP de menos del 2%. En ecografía los nódulos ovoideos, sólidos, hipo o isoecoicos, circunscritos, pueden considerarse probablemente benignos y ser pasibles de seguimiento. La mayoría de dichas lesiones corresponden a quistes conteniendo debris o fibroadenomas. El valor predictivo negativo (VPN) es más del 98%. La elastografía es útil para detectar aquellos pocos cánceres que se presentan circunscritos y son categorizados como lesiones probablemente benignas

en modo B. Estos cánceres circunscritos pueden ser reconocidos como sospechosos mediante 2D-SWE con la consiguiente recomendación de biopsia. Las características de sospecha están dadas por un aumento en la puntuación en la escala de UENO (puntuación 4). (64)

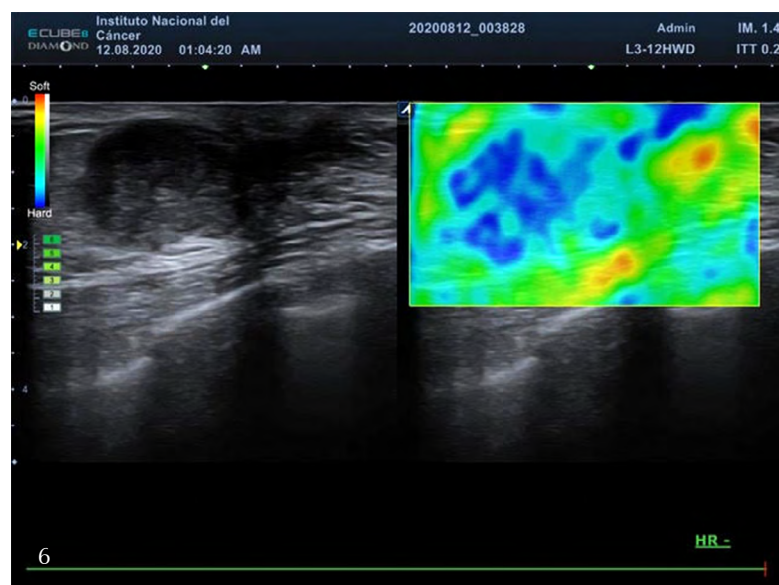


Figura 6
Ecografía de mama
Imagen 2D del nódulo sospechoso, a derecha: técnica elastográfica con patrón heterogéneo con ausencia de elasticidad (azul). AP: carcinoma ductal invasivo.

Las lesiones sospechosas categorizadas BI-RADS 4 tienen un amplio rango de VPP que va del 2% al 94%. Es por ello que se subdividió en a, b y c (bajo, intermedio y moderado grado de sospecha respectivamente) para mejorar la comunicación de los resultados con los médicos tratantes y patólogos. Las lesiones BI-RADS 4 a presentan un VPP de menos del 10%. Es en este grupo donde la elastosonografía potencialmente puede bajar la categoría BI-RADS 4 a, a 3 (elasticidad suave) y evitar biopsia innecesaria de patología benigna. (63)

La elastografía no debería ser empleada para evitar la biopsia de nódulos categorizados como BI-RADS 4B o C o BI-RADS 5 (altamente sugerentes de malignidad), ni para sugerir la biopsia de nódulos categorizados como BI-RADS 2 (típicamente benignos) (62).

En relación al cáncer de mama la elastosonografía ha demostrado ser útil en brindar información pronóstica y de respuesta al tratamiento neoadyuvante.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Los factores pronósticos están representados por el tipo histológico, tamaño tumoral, el grado histológico, la presencia de metástasis en ganglios axilares y la invasión linfocelular. Existen cuatro perfiles moleculares que representan diferentes aspectos clinicopatológicos, de pronóstico y respuesta al tratamiento y están representados por el

subtipo luminal A, luminal B, Her2 y subtipo basal like. Se ha reportado que tumores invasivos grandes, de alto grado histológico, compromiso ganglionar axilar e invasión linfocelular se correlacionan con alta dureza en SWE así como en subtipos Her2 (+) y triple negativo. Tanto la elastosonografía strain como SWE pueden sobreestimar ligeramente el tamaño tumoral. (62)

Algunos tumores agresivos como los triple negativos pueden presentarse como nódulos probablemente benignos en Modo B. La aplicación de SWE puede proveer información adicional y reducir los falsos negativos en este tipo de tumores. (60)

La elasticidad tisular previa al tratamiento en el cáncer de mama, medida por ecografía SWE, tiene una relación estadísticamente significativa con la respuesta posterior del cáncer de mama invasivo a la quimioterapia neoadyuvante. (65,66)

En cuanto a la valoración ecográfica de los ganglios de la región axilar en cáncer de mama, el grado de sospecha está dado básicamente por criterios morfológicos. Se ha demostrado que la mayor dureza de los ganglios axilares se correlaciona con mayor riesgo de metástasis y la alta especificidad de la dureza de la cortical puede complementar la evaluación con modo B. (60)

CONCLUSIONES

En base a la revisión bibliográfica realizada y a la experiencia nacional podemos concluir que la elastografía ha tenido un desarrollo vertiginoso en los últimos años. Es fundamental comprender las bases físicas de las diferentes modalidades disponibles en los ecógrafos comerciales. Tiene un papel en el diagnóstico temprano y en la estratificación de diversas patologías, entre las más reconocidas las enfermedades hepáticas difusas y la caracterización de algunas lesiones mamarias.

Agradecimientos

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) a través del proyecto FMV_1_2019_1_155527 "Elastografía para la evaluación clínica de tejidos anisotrópicos y visco-elásticos", PEDECIBA-Física y Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), Universidad de la República.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sigrist M, Liao J., El Kaffas A., Chammas MC., K. Willmann J. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017, Vol. 7, Issue 5. 2017; 7(5): 1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650.
2. Benech N. Elastografía ultrasonora de medios viscoelásticos con ondas de cizalla baja frecuencia. 2004.
3. Benech, N. "Elastografía ultrasonora en sólidos blandos :análisis del proceso de retorno temporal y aplicación al monitoreo de temperatura". Tesis de doctorado, Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias - PEDECIBA, 2008.
4. Brum J. PhD thesis in physics elastography and time reversal of shear waves: 2012.
5. Brum J. Elastographie et retournement temporel des

ondes de cisaillement: application a l'imagerie de solides mous. 2012.

6. Brum J, Gennisson J, Nguyen T, Benech N, Fink M, Tanter M, et al. Application of 1-D Transient Elastography for the Shear Modulus Assessment of Thin-Layered Soft Tissue: Comparison With Supersonic Shear Imaging Technique. 2012;59.
7. Benech N, Negreira CA. Longitudinal and lateral low frequency head wave analysis in soft media. *J Acoust Soc Am*. 2005;117(6):3424-31.
8. Benech N, Catheline S, Brum J, Gallot T, Negreira CA. 1-D elasticity assessment in soft solids from shear wave correlation: The time-reversal approach. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2009;56(11):2400-10.
9. Brum J, Catheline S, Benech N, Negreira C. Quantitative

- Shear Elasticity Imaging From a Complex Elastic Wavefield in Soft Solids With Application to Passive Elastography. 2015;62(4):673–85.
10. Gallot T, Catheline S, Roux P, Brum J, Benech N, Negreira C. Passive Elastography: Shear-Wave Tomography From Physiological-Noise Correlation in Soft Tissues. 2011;58(6):1122–6.
 11. Catheline S, Benech N, Brum J, Negreira C. Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids. 2008;064301(Febuary):1–4.
 12. Brum J, Bernal M, Gennisson JL, Tanter M. In vivo evaluation of the elastic anisotropy of the human Achilles tendon using shear wave dispersion analysis. *Phys Med Biol*. 2014;59(3):505–23.
 13. Budelli E, Brum J, Bernal M, Deffieux T, Tanter M, Lema P, et al. A diffraction correction for storage and loss moduli imaging using radiation force based elastography. *Phys Med Biol*. 2017;62(1):91–106.
 14. Benech N, Grinspan G, Aguiar S, Negreira C. Surface wave elastography: device and method. *Meas Sci Technol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Apr 29]; 30(3):035701.
 15. Ávila C, Gutiérrez N, Hernández V, Lezcano E, Orgoroso M, Prósper M, Brum J, Servente L. Elastografía por ultrasonido: Revisión bibliográfica de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas a nivel hepático. *Revista Anfamed* (en prensa), año 2018, Montevideo-Uruguay.
 16. Avondet, F; Arruti, A; Servente, L; Brum, J; Garau, M. Elastografía en tiempo real (shear wave): comparación de software de distintos equipos ecográficos en voluntarios sanos en Uruguay. *Revista de Imagenología Epoca II/vol XXIII, N°1*.
 17. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D’Onofrio M, Drakonaki EE, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34:169–184.
 18. Gennisson JL, T. Deffieux, M. Fink, M. Tanter. Élastographie ultrasonore: principes et procédés. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, Volume 94, Issue 5, May 2013, Pages 504–513.
 19. *Ultrasound Elastography for Biomedical Applications and Medicine*. Nenadic I et al. Wiley Online Lybrary, 1-591.
 20. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yasdi, and X. Li, “Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues,” *Ultrason. Imaging*, vol. 13, pp. 111-134, 1991.
 21. Nightingale K, Palmeri M, Nightingale R, Trahey G. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2001;110:625.
 22. Nightingale KR, Soo MS, Nightingale RW, Trahey GE. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002;28(2):227–235.
 23. Sarvazyan, A. P. Rudenko, O. V. Swanson, S. D. Fowlkes, J. B. Emelianov, S. Y. "Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics," *Ultrasound in Med. & Biol.*, vol. 24, (no. 9), pp. 1419–1435,1998.
 24. Catheline, S, Wu, F. Fink, M “A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol 105, (no. 5), pp. 2941-2950, 1999.
 25. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Control* 2002;49:436–446.
 26. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol* 2003;29:1705–1713.
 27. Nightingale, K., McAleavey, S., Trahey, G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in medicine & biology*, 2003, 29(12), 1715-1723.
 28. Bercoff, J., Tanter, M., & Fink, M. (2004). Sonic boom in soft materials: The elastic Cerenkov effect. *Applied Physics Letters*, 84(12), 2202-2204.
 29. Bercoff JJ, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396–409.
 30. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/decada-190-personas-recibieron-trasplante-higado-altos-niveles-sobrevida>. Datos Ministerio de Salud Pública, Montevideo-Uruguay, año 2019.
 31. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Ghafoor Khan A, Lee Goh K, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. *Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología*. Junio de 2012. © World Gastroenterology Organization, 2012.
 32. Berzigotti, A, Ferraioli G, Botac S, Giljad O.H, F. Dietrich C. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game just begun. *Dig Liver Dis* (2017),11.019.
 33. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G and Filice C; on behalf of the Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Pilot Study. *Hepatology*, 2012; 56: 2125-33.
 34. Dietrich C.F, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in Med* 2017; 38: e16–e47.
 35. Carrión J.A, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, Planas R, Solá R, Forns X. Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology. 011, Elsevier, España- *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34(7):504—510.
 36. Talwalkar J.A, Kurtz D.M, Schoenleber S.J, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1214-20.
 37. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of viral*

- hepatitis. 2012; 19: e212-9.
38. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56:968–973.
 39. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817-27.
 40. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Caye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R). *Journal of hepatology*. 2014; 61: 550-7.
 41. Li C, Zhang C, Li J, Huo H, Song D. Diagnostic Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. e-ISSN 1643-3750, © Med Sci Monit, 2016; 22: 1349-1359, Doi: 10.12659/MSM.895662.
 42. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Collecchia A, Di Donato R. Differences in liver stiffness values obtained with new ultrasound elastography machines and Fibroscan: A comparative study. *Digestive and Liver Disease*. S1590-8658(17)30246-3.
 43. Ferraioli G, De Silvestri A, Lissandrin R, Maiocchi L, Tinelli C, Filice C, G. Bar R. Evaluation of Inter-System Variability in Liver Stiffness Measurements. Published online: 2018 Ultraschall in Med© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. New York ISSN 0172-4614.
 44. Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology*. 2015; 275: 589-98.
 45. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(1):102–111, e1.
 46. Collecchia A, Montrone L, Scaioli E, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(3):646–654.
 47. Zykus R, Jonaitis L, Petrenkiene V, Pranculis A, Kupcinskis L. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC gastroenterology*. 2015; 15: 183.
 48. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. *Radiology*. 2015: 150690.
 49. Ma X, Zhan W, Zhang B, Wei B, Wu X, Zhou M, et al. Elastography for the differentiation of benign and malignant liver lesions: a meta-analysis. *Tumour biology*. 2014; 35: 4489-97.
 50. Coco B, Oliveri F, Maina A.M, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14:360–369.
 51. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Cáncer de mama – Mujeres en Uruguay. Período 2012 -2016. Montevideo; 2020. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Cancer-de-MAMA-Mujeres--uc77>.
 52. ACR practice parameter for the performance of contrast enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the breast. <http://www.acr.org>.
 53. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging Insights Imaging. 2018 Aug;9(4):449-461
 54. Ji Hyun Youk et al. Sonographically Guided 14-Gauge Core Needle Biopsy of Breast Masses: A Review of 2,420 Cases with Long-Term Follow-Up. *AJR* 2008; 190:202–207.
 55. Barr et al. WFUMB Guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 41, No.5, pp. 1148-1160, 2015.
 56. Garra BS, Céspedes El, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202: 79-86.
 57. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998; 20: 260-274.
 58. American College of Radiology: ACR BI-RADS-Mammography 5th ed. Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas. Reston, VA, American College of Radiology, 2013.
 59. Camps J, Sentis M. Elastosonografía Mamaria. *Revista Chilena de Radiología*. Vol. 14 N°3, 2008; 122-127.
 60. Ji Hyun Youk et al. Shear wave elastography in breast ultrasonography: the state of the art. *Ultrasonography* 36(4), October 2017.
 61. Itoh A, UENO E, Tohno E et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-350.
 62. Berg W, Leung J et al. *Diagnostic Imaging Breast*. Third Edition. Elsevier, 2019.
 63. Berg et al. Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BE1 Multinational Study of 939 Masses. *Radiology: Volume 262: Number 2-February* 2012.
 64. Navarro et al. Utilidad de la elastografía como técnica complementaria de la ecografía convencional en lesiones mamarias BI-RADS 3. *Rev Senología Patol Mam* 2011;24(1):3-8
 65. Ji Hyun Youk, Hye Mi Gweon, Eun Ju Son. Invasive Breast Cancer: Relationship between Shear-wave Elastographic Findings and Histologic Prognostic Factors. *Ultrasonography*. 2017 Oct; 36(4): 300–309.
 66. Evans A, Armstrong S, Whelehan P, Thomson K, Rauchhaus P, Purdie C, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? *Br J Cancer* 2013;109:2798-2802.