



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

UTILIDAD DE LA ESLASTOGRAFÍA JUNTO A LA
ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL PARA EL ESTUDIO
DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDIASTÍNICAS

Autora:

Dña. María Hernández Roca

Directores:

Dr. D. José García Solano

Dr. D. David Prieto Merino

Dra. Dña. María del Mar Valdivia Salas

Murcia, Mayo de 2019



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

UTILIDAD DE LA ESLASTOGRAFÍA JUNTO A LA
ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL PARA EL ESTUDIO
DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDIASTÍNICAS

Tesis Doctoral dirigida por:

Dr. D. José García Solano

Dr. D. David Prieto Merino

Dra. Dña. María del Mar Valdivia Salas

Dña. María Hernández Roca

Murcia, Mayo de 2019



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. José García Solano, la Dra. Dña. María del Mar Valdivia Salas y el Dr. D. David Prieto Merino, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “UTILIDAD DE LA ESLASTOGRAFÍA JUNTO A LA ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL PARA EL ESTUDIO DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDIASTÍNICAS” realizada por Dña. María Hernández Roca en el Departamento de Ciencias de Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 08 de Abril de 2019.

Dr. J. García Solano

Dra. M.M. Valdivia Salas

Dr. D. Prieto Merino

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

Agradecimientos

En primer lugar, quería agradecer al Servicio de Neumología del Hospital Santa Lucía de Cartagena, la oportunidad que me han dado de desarrollar este tema tan novedoso actualmente en el campo de la Neumología intervencionista, habiéndome facilitado los medios y material necesarios para ello. En particular a todo el equipo médico de Neumología Intervencionista (Dr. Antonio Santa Cruz, Dra. María del Mar Valdivia Salas y Dr. Javier Pérez Pallarés), por su ayuda de primera mano en el desarrollo de este trabajo, así como a todo el equipo de enfermería y auxiliares.

En segundo lugar, a mis directores de tesis, por su inestimable ayuda durante todo el desarrollo de este trabajo.

En tercer lugar, a mis compañeros de residencia (Javier Fernández Álvarez y Desirée Lozano Vicente), por haberme prestado ayuda siempre que lo he necesitado sin pedirme nada a cambio, siempre dispuestos a hacerlo lo mejor posible.

En cuarto lugar, a toda mi familia, en particular a mis padres, siempre a mi lado, siempre dándome el ejemplo de que el esfuerzo, la constancia, y el amor por lo que uno hace son las claves para conseguir cualquier objetivo. Gracias por todo lo que me dais y por estar siempre ahí cuando os necesito.

En quinto lugar, a Juanjo, mi todo. Mi amor, mi alegría, mi familia, mi hogar, mi brújula que me orienta si me pierdo, mi mapa que me sitúa y me ayuda a seguir el camino, mi consuelo en los malos momentos, mi sonrisa en el día a día. Sin ti, no habría conseguido muchas de las cosas que he logrado en esta vida.

Por último a mi hija María, esta tesis empezó contigo en mí, y termina con casi 3 añitos. Perdona por los momentos robados en los que mami desaparece y se va a trabajar. Te quiero más que a nada en este mundo.

“Un poco más de persistencia, un poco más de esfuerzo, y lo que parecía irremediablemente un fracaso puede convertirse en un éxito glorioso”

Elbert Hubbard

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES DE LA TESIS

Comunicaciones

1. María Hernández Roca, Javier Pérez Pallarés, María Del Mar Valdivia Salas, José García Solano, David Prieto Merino, Javier Fernández Alvarez, Desirée Lozano Vicente, Cristina Elías Torregrosa, Juan José Martínez Díaz, Antonio Santa Cruz Siminiani. RESULTADOS INICIALES DEL USO DE ELASTOGRAFÍA JUNTO A LA ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL EN ADENOPATÍAS CON RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO DE MALIGNIDAD. 50^º Congreso SEPAR. Madrid 2017.
2. María Hernández Roca, Javier Pérez Pallarés, María Del Mar Valdivia Salas, José García Solano, David Prieto Merino, Javier Fernández Alvarez, Desirée Lozano Vicente, Cristina Elías Torregrosa, Juan José Martínez Díaz, Antonio Santa Cruz Siminiani. ELASTOGRAFÍA JUNTO A ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL (EBUS-ELASTOGRAFÍA) EN EL ESTUDIO DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDIASTÍNICAS. 51^º Congreso SEPAR. Palma de Mallorca 2018.
3. María Hernández Roca, Javier Pérez Pallarés, María Del Mar Valdivia Salas, José García Solano, David Prieto Merino, Juan José Martínez Díaz, Antonio Santa Cruz Siminiani. VARIABILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA JUNTO A ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL EN EL ESTUDIO DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDIASTÍNICAS. 52^º Congreso SEPAR. Santiago de Compostela 2019.

Artículos

1. Hernández Roca M; Pérez Pallarés J; Prieto Merino D; Valdivia Salas MM; García Solano J; Fernández Álvarez J; Lozano Vicente D; Wasniewski S; Martínez Díaz JJ; Elías Torregrosa C; Santa Cruz Siminiani A. DIAGNOSTIC VALUE OF ELASTOGRAPHY AND ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND IN THE STUDY OF HILAR AND MEDIASTINAL LYMPH NODES. *Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology*. J Bronchol Intervent Pulmonol 2018;00:000–000.
2. María Hernández Roca; Javier Pérez Pallarés, M^o del Mar Valdivia Salas, José García Solano, David Prieto Merino, Juan José Martínez Díaz, Antonio Santa Cruz Siminiani. ELASTOGRAFÍA ASOCIADA A LA ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL EN EL ESTUDIO DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDIASTÍNICAS. ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND ELASTOGRAPHY FOR DIAGNOSING MEDIASTINAL AND HILAR LYMPH NODES- *Medicina Clínica*. Aceptado 02/04/2019.

RESUMEN

Introducción: La EBUS-elastografía surge en los últimos años junto a la ecografía endobronquial para el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas. Esta técnica permite medir la compresibilidad de los tejidos. Se basa en el principio general de que las partes más blandas de un tejido se deforman con más facilidad a la compresión que las partes más duras, permitiendo una determinación objetiva de la consistencia del tejido. Muestra diferencias en la dureza entre un tejido normal sano y un tejido enfermo, mostrando resultados favorables en la diferenciación entre tejidos malignos y benignos. Se basa en el principio fisiopatológico de que los tumores malignos hacen los tejidos más rígidos y menos deformables. La compresión de estructuras circundantes produce un efecto de deformación o tensión que es inversamente proporcional a la dureza patológica del tejido.

Objetivos: Como objetivo principal, se valora la capacidad de predicción de la elastografía en la clasificación de adenopatías hiliares y mediastínicas, comparando estos resultados con los obtenidos en Anatomía Patológica, y la variabilidad de los valores cuantitativos analizados con dicha técnica. Como objetivo secundario, se valora el rendimiento diagnóstico del uso de la elastografía para el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas durante la ecografía endobronquial frente al uso únicamente de la ecografía en modo B del EBUS durante dicho procedimiento.

Métodos: Se recogen los pacientes que se someten a EBUS elastografía para la evaluación de adenopatías hiliares y mediastínicas, por el equipo de Neumología intervencionista del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, incluyendo a todos los pacientes de forma prospectiva durante el periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2016 y Octubre de 2017. Se comparan dos ramas de diagnóstico en el estudio de adenopatías (EBUS y EBUS-elastografía), siendo los pacientes asignados a uno u otro grupo aleatoriamente por bloques de cuatro. A todos los pacientes se les realiza un EBUS, y se recogen las características ecográficas de las adenopatías estudiadas en modo B. A los pacientes del grupo de EBUS-elastografía, se les determina a demás datos

cualitativos y cuantitativos elastográficos, y se realiza un análisis de variabilidad.

Resultados: La muestra final es de 59 pacientes y 100 adenopatías. En el grupo 1 (EBUS), se reclutan 32 pacientes y 57 adenopatías. En el grupo 2 (EBUS-elastografía), se reclutan 27 pacientes y 43 adenopatías. En grupo 2, las adenopatías con patrón homogéneo azul se asocian con resultado anatomopatológico (AP) de malignidad y se corresponde con una probabilidad de presentar infiltración maligna de 86.7% (p 0.00004). Las adenopatías malignas presentan menor dispersión del color (48.8 vs 94.8 p 0.00013), mayor ratio de pixeles azules (66% vs 32.5% p 0.016), mayor strain ratio (7.1 vs 2.48 p 0.005). Se establece un punto corte para distinguir malignidad de benignidad de 4 para strain ratio, 61 para los histogramas de frecuencias y 52 para el ratio de pixeles azules. Las AUC (área bajo la curva) de las curvas COR son de 0.75, 0.83 y 0.87 respectivamente. El análisis de variabilidad de los valores cuantitativos elastográficos mostró una mayor variabilidad para el strain ratio, frente a la dispersión del color en los histogramas de frecuencia y el porcentaje de pixeles azules (30.8%, 8.2% y 9.4% respectivamente). Se evidencia un menor número de muestras no diagnósticas en grupo 2 (2,3% Vs 21%, p 0.00164) y más resultados malignos en grupo 2 (42% vs 15.5%, p 0.005).

Conclusiones: La EBUS-elastografía es factible durante la realización de EBUS, pronostica la presencia de infiltración maligna ganglionar, pudiendo mejorar la toma de muestras y aumentar el rendimiento diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Elastografía; Ecografía endobronquial; Adenopatía hiliar y mediastínica; Cáncer de pulmón.

ABSTRACT

Background: EBUS-elastography is a new technique for the study of hilar and mediastinal lymph nodes. This technique allows to measure the compressibility of tissues. It is based on the general principle that the softer parts of a fabric deform more easily to compression than the harder parts, allowing an objective determination of the consistency of the fabric. It shows differences in the hardness between a normal healthy tissue and a diseased tissue, showing favorable results in the differentiation between malignant and benign tissues. It is based on the physiopathological principle that malignant tumors make tissues less deformable and rigid. The compression of surrounding structures produces a deformation or tension effect that is inversely proportional to the pathological hardness of the tissue.

Objectives: The main objective is to evaluate the prediction capacity of elastography in the classification of hilar and mediastinal lymph nodes, comparing with the anatomopathological results obtained, and perform a feasibility analysis of quantitative elastographic data. The secondary objective, is to compared the diagnostic value of EBUS-elastography in contrast to B-mode ultrasound and its value for distinguishing the difference between bening and malignant lymph nodes.

Methods: Patients who undergo EBUS elastography for the evaluation of hilar and mediastinal adenopathies are collected by the interventional pneumology team of the General University Hospital Santa Lucía de Cartagena, including all patients prospectively, between mayo 2016 and June 2017. Two branches of diagnosis are compared in the study of adenopathies (EBUS and EBUS-elastography), with patients assigned to one or other group randomly by blocks of four. All patients underwent EBUS, and the echographic characteristics of the adenopathies studied in mode B are collected. The patients of the EBUS-elastography group are also determined other qualitative and quantitative elastographic data.

Results: 59 patients are enrolled and a total of 100 lymph nodes are evaluated. Group 1 (EBUS), 32 patients, 57 lymph nodes. Group 2 (EBUS-elastography), 27 patients, 43 lymph nodes. In group 2, lymph nodes with predominantly blue pattern are associated with pathological determination of malignant and the probability of presenting malignant infiltration when this color pattern is seen is 86.7% (p 0.00004). Malignant lymph nodes present less color dispersion (48.8 vs 94.8 p 0.00013), higher ratio of blue pixels (66% vs 32.5% p 0.016), and higher strain ratio (7.1 vs 2.48 p0.005). Cut point to distinguish benign from malignancy is 4 for strain ratio, 61 for frequency histograms and 52 for blue pixel ratio. The AUC of the ROC curves are 0.75, 0.83 and 0.87 respectively. The variability analysis of the elastographic quantitative values showed a greater variability for the strain ratio, compared to the color dispersion in the frequency histograms and the percentage of blue pixels (30.8%, 8.2% and 9.4% respectively). There is a lower number of non-diagnostic samples in the group 2 (2.3% vs 21%, p 0.00164) and more malignant results in group 2(42% vs 15.5%, p 0.005).

Conclusion: EBUS-elastography can be performed reliably during EBUS, and is helpful predicting malignant lymph node infiltration. It could improved anatomopathological samples and increased diagnostic efficiency.

KEY WORDS: Elastography; Endobronchial ultrasound; Mediastinal and hilar lymph node; Lung cáncer.

ABREVIATURAS

EBUS: Endobronchial ultrasounds. Ecografía endobronquial.

EBUS-TBNA: aspiración por punción transbronquial bajo guía de ecografía endobronquial.

EUS: ecografía esofágica.

EUS-PAAF: punción aspiración con aguja fina bajo guía de ecografía endoscópica.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico.

TAC: tomografía computarizada.

PET. Tomografía por emisión de positrones.

PET/TAC: Tomografía por emisión de positrones integrada con la tomografía computarizada.

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

EFSUMB: European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Federación europea de sociedades en el uso de ultrasonidos en Medicina y Biología.

EUS-elastografía: elastografía asociada a ultrasonografía endoscópica.

EBUS-elastografía: elastografía asociada a ecografía endobronquial.

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

S: sensibilidad.

E: especificidad.

SR: strain ratio. Índice de tensión o deformidad.

LN: ganglio linfático.

ER: ratio de elasticidad.

Curva ROC: Receiver Operating Characteristic, o Característica operativa del Receptor.

AUC: Area under the curve (área bajo la curva).

SAR: Stiff area ratio (índice de rigidez).

AP: anatomopatológico.

INDICE

ÍNDICE DE FIGURAS, IMÁGENES, TABLAS Y ANEXOS	21
I. INTRODUCCIÓN	29
1 – NEOPLASIA BRONCOPULMONAR. GENERALIDADES	31
2 – ECOBRONCOSCOPIA	32
2.1 – EBUS lineal o sectorial	42
2.2 – EBUS radial	42
2.2.1 - Indicaciones y limitaciones de la EBUS radial	42
2.3 – Utilidad del estudio morfológico ecográfico en modo B mediante EBUS para el estadiaje de adenopatías en pacientes con cáncer de pulmón	44
3 – ¿QUÉ ES LA ELASTOGRAFÍA?	46
3.1 – Guías de la Federación Europea de Sociedades en el Uso de Ultrasonidos en Medicina y Biología (EFSUMB) para el uso de la elastografía.	49
3.2 – El valor añadido de la elastografía en la estadificación ganglionar	52
4 – EUS-ELASTOGRAFÍA EN LA DIFERENCIACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS MALIGNOS Y BENIGNOS. REVISIÓN LITERARIA	57
4.1 Reproducibilidad de los resultados	60
5 – EBUS-ELASTOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE GANGLIOS LINFÁTICOS MALIGNOS Y BENIGNOS. REVISIÓN LITERARIA	62
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
1 – JUSTIFICACIÓN	76
2 – HIPÓTESIS	77
3 – OBJETIVOS	78
3.1 Objetivos principales	78
3.2 Objetivos secundarios	79
III. MATERIAL Y MÉTODO	81
1 – DISEÑO DEL ESTUDIO	82
2 – POBLACIÓN DEL ESTUDIO	82
2.1 Criterios de inclusión	83
2.2 Criterios de exclusión	83
3 – TAMAÑO MUESTRAL	84

3.1 Universo	84
3.2 Muestra	84
4 – MUESTRA FINAL	85
5 – PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO	85
6 – VARIABLES	94
7 – CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS Y SECUNDARIOS	96
8 – ANÁLISIS ESTADÍSTICO	98
9 – CONSIDERACIONES ÉTICAS	98
IV. RESULTADOS	101
1 – MUESTRA	102
2 – CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	102
2.1 – Características basales de la muestra en el grupo 1 (EBUS)	102
2.2 – Características basales de la muestra en el grupo 2 (EBUS-elastografía)	103
3 – VARIABLES ELASTOGRÁFICAS ANALIZADAS EN EL GRUPO 2 (EBUS-ELASTOGRAFÍA)	108
3.1 – Análisis de las variables cualitativas. Patrones de color elastográficos	108
3.2 – Análisis de las variables cuantitativas	112
3.3 – Análisis de la variabilidad de las variables elastográficas	117
4 – ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS	120
V. DISCUSIÓN	127
VI. CONCLUSIONES	141
VII. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	143
VIII. BIBLIOGRAFÍA	145
IX. ANEXOS	155

ÍNDICE DE FIGURAS, DE IMÁGENES, DE TABLAS Y DE ANEXOS

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ecobroncoscopio sectorial con la aguja de punción	34
Figura 2. Estaciones ganglionares según Mountain y Dresler	37
Figura 3. Pautas de estadificación del cáncer de pulmón	39
Figura 4. Clasificación de las imágenes ecográficas	46
Figura 5. Ejemplos correspondientes a capturas de pantalla de la EBUS-elastografía junto con los histogramas correspondientes que muestran la dispersión de color elastográfica en la región de interés definida así como la media de elasticidad.	64
Figura 6. Cuantificación del índice de rigidez (SAR o <i>stiff área ratio</i>) usando una imagen en JPEG	70
Figura 7. Captura de pantalla del software con la imagen elastográfica y el resultado del análisis cuantitativo mediante escala de grises	71
Figura 8. Gráfico de cajas para la comparación de resultados medios de la dispersión del color mediante los histogramas de frecuencias determinados en las adenopatías malignas y en las benignas o sanas	115
Figura 9. Gráfico de cajas donde se muestra la comparación de resultados medios de porcentaje de píxeles azules determinados en las adenopatías	

malignas y en las benignas o sanas. Se observa un mayor ratio de pixeles azules en las adenopatías malignas frente a las benignas o sanas 115

Figura 10. Gráfico de cajas donde se muestra la comparación de resultados medios índices de elasticidad o strain ratios determinados en las adenopatías malignas y en las benignas o sanas 116

Figura 11. Representación gráfica de los resultados de las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC para el tamaño medio de la adenopatía en la ecografía en modo B del EBUS, tamaño medio de la adenopatía en el TAC, captación media de la adenopatía en el PET, dispersión del color media en los histogramas de frecuencias, ratio de pixeles azules e índice de elasticidad o strain ratio, en las adenopatías con resultado patológico de maligninidad. 117

Figura 12. Proporción de adenopatías malignas que precisaron más de una punción para llegar a un diagnóstico anatomopatológico de malignidad en el grupo control (grupo 1 o EBUS) y en el grupo 2 (EBUS-elastografía) 121

INDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Imagen de elastografía típica de un ganglio linfático benigno	50
Imagen 2. Imagen de elastografía de una gran adenopatía mediastínica reactiva	51
Imagen 3. Imagen de elastografía típica de un ganglio linfático maligno	53
Imagen 4: Evaluación mediante elastografía de un ganglio linfático paraesofágico mediante EBUS en un paciente con cáncer de células escamosas de esófago estenosante.	54
Imagen 5: Dos adenopatías periduodenales en un paciente con cáncer de páncreas	55
Imagen 6. EUS-PAAF en paciente con hepatocarcinoma conocido	56
Imagen 7. Patrones de color obtenidos mediante EBUS-elastografía	88
Imagen 8. Cálculo de la dispersión del color mediante histograma de frecuencias sobre la adenopatía a estudio	91
Imagen 9. Análisis del índice de elasticidad o strain ratio sobre la adenopatía a estudio	92
Imagen 10. Cálculo sobre la adenopatía del ratio de pixeles azules	93
Imagen 11. Relación de patrón ecográfico, elastografico y análisis histológico de una adenopatía benigna	111
Imagen 12. Relación de patrón ecográfico, elastografico y análisis histológico de una adenopatía maligna	112

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Rendimiento diagnóstico de la TAC, PET y EBUS-TBNA en la estadificación ganglionar mediastínica	36
Tabla 2: EUS-elastografía. Capacidad de diferenciar ganglios linfáticos malignos y benignos	58
Tabla 3: Características basales de la muestra. Generalidades	104
Tabla 4: Características basales de la muestra: localización y datos de imágenes complementarias.	105
Tabla 5: Características basales de la muestra: Datos ecográfico de las adenopatías obtenidos de la realización de la EBUS	105
Tabla 6: Regiones adenopáticas analizadas en ambos grupos	106
Tabla 7. Resultados anatomopatológicos más frecuentes	107
Tabla 8: Comparación entre grupos mediante el Test exacto de Fisher, para mostrar la relación entre las adenopatías malignas y el patrón de color que presentan	109
Tabla 9: Análisis mediante Test exacto de Fisher de la probabilidad de presentar un resultado final de infiltración maligna de la adenopatía, dependiendo del patrón de color elastográfico que presente dicha adenopatía	110
Tabla 10: Análisis de diferencias en los valores cuantitativos aportados por la elastografía (histograma de frecuencia, ratio de píxeles azules y strain ratio) entre las adenopatías con resultado anatomopatológico de ganglio sano o benigno y aquellas con resultado de malignidad	114

Tabla 11: Análisis de la variabilidad de los valores cualitativos elastográficos	119
Tabla 12: Comparación de resultados de anatomía patológica de las PAAF guiadas por EBUS en el grupo 1, y guiadas por EBUS-elastografía en el grupo 2	120
Tabla 13: Métodos de seguimiento a los 6 meses en adenopatías con resultado inicial de benignidad o sanas, o bien no representativas e inconcluyentes	123
Tabla 14: Resultado final evolutivo de las adenopatías estudiadas en el grupo 1 (EBUS)	124
Tabla 15: Resultado final evolutivo de las adenopatías estudiadas en el grupo 2 (EBUS-elastografía)	124
Tabla 16: Comparación entre ambos grupos de valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)	125
Tabla 17: Comparación de sensibilidad y especificidad entre ambos grupos	126
Tabla 18: Región adenopática, tamaño ecográfico, resultados patológico y estadificación de las adenopatías no diagnósticas o no representativas de ambos grupos	138

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Documento acreditativo del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santa Lucía de Cartagena	156
Anexo 2: Hoja de información al paciente y consentimiento informado	157
Anexo 3: Hoja de recogida de datos grupo 1	159
Anexo 4: Hoja de recogida de datos grupo 2	163

I- INTRODUCCIÓN

1. NEOPLASIA BRONCOPULMONAR. GENERALIDADES

El cáncer de pulmón es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial.

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer. Es un importante problema de salud pública en la mayoría de los países occidentales, por lo que en muchos países o regiones, se han desarrollado planes dirigidos a su control, mediante la creación de planes de prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, cuidados paliativos e investigación. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con cáncer de pulmón oscila entre el 10-15%. Aproximadamente el 85% de los pacientes se diagnostican de un carcinoma no microcítico de pulmón, y el 15%, de un carcinoma microcítico de pulmón (1).

El tabaco es el responsable del 80% de los cánceres de pulmón en hombres y del 75% en mujeres.

En los últimos años se han producido importantes cambios en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, que intentan mejorar los pobres resultados globales obtenidos hasta el momento.

La historia clínica y la exploración física son dos aspectos fundamentales que se deben tener en cuenta a la hora de poder evaluar a un paciente con sospecha de cáncer de pulmón (1).

Ante una sospecha clínica de cáncer de pulmón, la primera exploración complementaria que se debe solicitar es una radiografía de tórax. Como la mayor parte de los tumores se desarrollan en la vía aérea principal, los signos radiográficos más frecuentes son el ensanchamiento hilar y la atelectasia (1).

El diagnóstico histológico de los tumores malignos en la mayoría de los casos es obtenido mediante la realización de la fibrobroncoscopia. Para obtener un adecuado rendimiento diagnóstico se recomienda obtener entre 3-4 biopsias y combinarlo con un estudio citológico del broncoaspirado. En los tumores centrales, generalmente la biopsia bronquial presenta adecuada rentabilidad

diagnóstica, sin embargo en el caso de lesiones periféricas, la rentabilidad es menor, por lo que se recomienda realizar una biopsia transbronquial o una punción transparietal (1).

Para llevar a cabo la evaluación de la extensión tumoral intratorácica, la técnica de elección es la Tomografía computerizada (TC), que permite evaluar la presencia de adenopatías mediastínicas. Como normal, la presencia de adenopatías mediastínicas mayores a 1 cm, obligan a confirmar su naturaleza mediante análisis citológico y/o histológico. Además del papel consolidado y extendido de la TAC, se destaca el papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) o los métodos de fusión de imágenes (PET/TC), que permiten una mejor evaluación del mediastino y de las metástasis extratorácicas. Se recomienda la incorporación de la ecobroncoscopia (EBUS) y de la ultrasonografía esofágica (EUS), para la obtención de muestra citohistológica, dentro de los protocolos de estadificación neoplásica y se destaca la importancia de una reestadificación precisa después del tratamiento de inducción para tomar nuevas decisiones terapéuticas. Se comenta la previsible incorporación en el futuro próximo de la estadificación molecular y se recomienda la disección ganglionar sistemática con vistas a una más exacta clasificación quirúrgico-patológica (2).

2. ECOBRONCSCOPIA

La ecobroncoscopia o ultrasonografía endobronquial (EBUS, endobronchial ultrasound) con punción-aspiración transbronquial (TBNA) se trata de una técnica en auge en los últimos años para el diagnóstico de tumores y ganglios mediastínicos y pulmonares.

Mediante el empleo de ultrasonidos en la punta del broncoscopio puede evaluarse el tejido de alrededor del sistema respiratorio y pueden aplicarse técnicas invasivas.

El hecho de que la EBUS sea mínimamente invasiva, la ha convertido en una herramienta atractiva para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, campo en el que se ha focalizado la mayoría de estudios realizados hasta la actualidad.

Las principales indicaciones de la EBUS son el estudio de las adenopatías mediastínicas y las tumoraciones centrales. Su empleo permite realizar con facilidad tanto el diagnóstico histopatológico de la tumoración (enfermedad maligna, tumores benignos ó lesiones inflamatorias como tuberculosis, sarcoidosis, etc.) como la determinación del estadio de la enfermedad maligna (3).

Existen dos tipos de ecobroncoscopia disponibles dependiendo del tipo de transductor utilizado: EBUS lineal o sectorial que orienta la punción guiada en un solo tiempo y EBUS radial que requiere retirar la sonda de visión previamente a la biopsia y no dirige con visión ultrasonografía directa el trayecto de la aguja. Las indicaciones clínicas son diferentes para cada una de las dos técnicas: en caso de nódulo pulmonar solitario y exploración de la pared (compresión vs infiltración y grado de infiltración) se recomienda la utilización de EBUS radial como técnica de ecobroncoscopia; en caso de masas pulmonares hiliares y adenopatías mediastínicas o hiliares se prefiere la utilización de EBUS sectorial (4).

2.1 EBUS lineal o sectorial

En la actualidad, la mediastinoscopia se considera la técnica de elección para la evaluación histológica de mediastino. Se trata de un procedimiento quirúrgico y como tal requiere de quirófano, equipo de anestesia y un mínimo de estancia hospitalaria. Además, no está en absoluto exenta de complicaciones,

alguna de ellas graves (5). Tiene un 10% de resultados falsos negativos que en su mayoría se deben a no alcanzar la zona ganglionar afectada. Por ello la posibilidad de acceder al mediastino de forma no cruenta a través del árbol traqueobronquial durante la exploración broncoscópica, se muestra como una posibilidad excelente para la optimización de procedimiento diagnóstico y de evaluación de muchas enfermedades torácicas.

El ecobroncoscopio lineal es similar a un broncoscopio convencional, pero presenta en el extremo distal un transductor curvilínea que combina la videoendoscopia tradicional con la ecografía, de forma que se puede ver directamente la tráquea, los bronquios y sus ramificaciones y obtener imágenes ecográficas de las estructuras que se encuentran fuera de las paredes bronquiales, como los ganglios linfáticos y estructuras vasculares. Permite la TBNA con visión ultrasonográfica directa y simultánea del trayecto de la aguja (Figura 1).

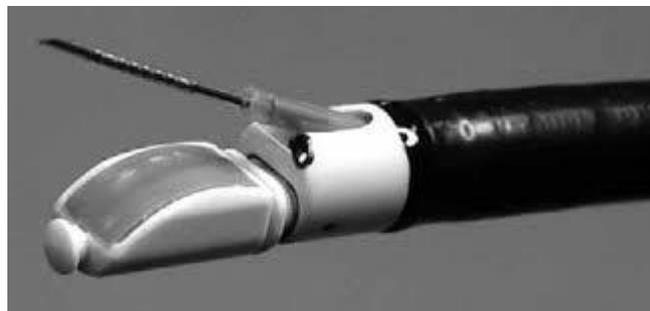


Figura 1. Ecobroncoscopio sectorial con la aguja de punción. *Imagen extraída de J.Perez Izquierdo. Ecobroncoscopia. Medicina respiratoria 2014, 7 (1): 9-21.*

La aspiración por punción transbronquial bajo guía de ecografía endobronquial (EBUS-TBNA) ha alcanzado una amplia aceptación como uno de los diversos métodos existentes para la obtención de muestras del mediastino en diversos estados patológicos (4-10). Como se ha mencionado anteriormente, se considera una técnica mínimamente invasiva y no se asocia a complicaciones graves (7, 10, 12).

La EBUS-TBNA resulta especialmente útil en la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), para el que se ha descrito una sensibilidad del 89 al 98%, una especificidad del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) que supera el 92% (11-18). El objetivo es la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica, siempre que se demuestre que no hay evidencia de metástasis a distancia. La estadificación es útil para determinar el pronóstico y decidir el plan de tratamiento, ya que en función de la afectación del mediastino se decidirá o no la situación de inoperabilidad, planteando la necesidad de tratamiento quimioterápico, radioterápico o ambos. (18).

En un metaanálisis centrado en la estadificación del CP por EBUS se revisaron un total de 11 estudios, que incluían 1.299 pacientes (2). La S global fue del 93% y la E global del 100%, con una prevalencia media de 53,2%. El análisis por subgrupos destaca que la selección de pacientes con ganglios anormales por TC o PET, así como la disponibilidad de diagnóstico citopatológico inmediato, son factores independientes que incrementan la S global hasta valores de 94 y del 97%, respectivamente. En ausencia de diagnóstico citohistológico inmediato, el rendimiento diagnóstico está en función del número de punciones aspirativas que se realizan por ganglio. La S es del 69,8, del 83,7 y del 95,3% para la primera, la segunda y la tercera punción, mientras que el VPN es del 86,5, del 92,2 y del 97,6%, respectivamente (11). La alta precisión diagnóstica de la EBUS para la estadificación ganglionar mediastínica puede mantenerse incluso en ganglios de diámetro <1 cm. En un estudio de 100 pacientes con ganglios normales por TC (diámetro menor entre 5 y 10mm; media, 8,1mm) se obtuvo una S del 92,3% y una E del 100%, con un VPN del 96,3% (15). En todos se realizó control quirúrgico, mediante toracotomía (85%) o mediastinoscopia (15%). Incluso, en un segundo estudio con 100 pacientes con CP y PET con un mediastino morfometabólicamente normal, la EBUS-PAAF tuvo una S del 89%, una E del 100% y un VPN del 98,9% en la detección de metástasis ganglionares (15). No se han publicado datos respecto a análisis de coste-efectividad, aunque su realización puede ahorrar entre un 30 y un 56% de mediastinoscopias (2).

Las técnicas de imagen, fundamentalmente la TAC y la PET, utilizadas frecuentemente como método inicial de estadificación, muestran en el estudio de

Yasufuku et al (13) una S y E inferiores a las observadas con EBUS-TBNA (Tabla 1). Los valores de S y E presentados en un metaanálisis apuntan también a la inferioridad de estas técnicas para la detección de la afectación mediastínica. La S y E de la PET y TAC fueron del 83% y 92%, y del 59% y 78%, respectivamente (4).

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de la TAC, PET y EBUS-TBNA en la estadificación ganglionar mediastínica (4). *Tabla extraída de J.Perez Izquierdo.*

Ecobroncoscopia. Medicina respiratoria 2014, 7 (1): 9-21

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Rentabilidad
TAC	76.9	55.3	37.0	87.5	60.8
PET	80.0	70.1	46.5	91.5	72.5
EBUS-TBNA	92.3	100	100	97.4	98

Otra indicación es el diagnóstico de carcinoma de pulmón primario o metastásico cuando no hay lesión endobronquial visible o solo se observan adenopatías mediastínicas, con lo que se evita la utilización de otras técnicas como la punción biopsia guiada por TAC, la ecografía o la mediastinoscopia (19,20).

La EBUS-TNBA puede explorar todas las estaciones ganglionares mediastínicas paratraqueales altas (2R, 2L, 3P), bajas (4R y 4L) y subcarinales, excepto los ganglios subaórticos y paraesofágicos. También son accesibles los ganglios intrapulmonares. (4, 21). Figura 2.

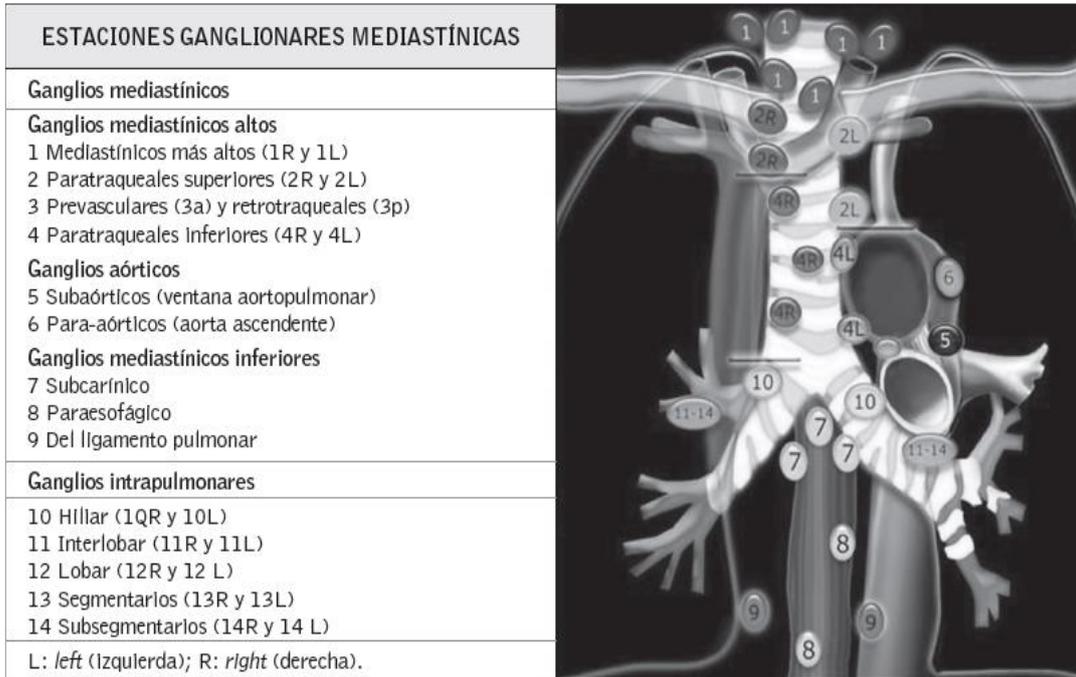


Figura 2. Estaciones ganglionares según Mountain y Dresler. *Figura extraída de J.Perez Izquierdo. Ecobroncoscopia. Medicina respiratoria 2014, 7 (1): 9-21.*

Según el American Chest College of Chest Physicians (14) recomienda la realización de EBUS-TBNA en las siguientes situaciones:

1)- Ganglios cuyo diámetro en su eje menor sea superior a 1 cm en la tomografía axial computarizada (TAC), o en la captación patológica observada en la tomografía por emisión de positrones (PET).

2)- Tumores centrales o con ganglios hiliares (posibles N1), independientemente de la PET.

No habría indicación de EBUS-TBNA en los casos extremos de una extensa afectación mediastínica o ante un pequeño tumor periférico con estudio mediastínico por PET negativo (22).

Los tumores intrapulmonares adyacentes a la vía aérea central pueden ser también accesibles a la punción dirigida por esta técnica con un alto rendimiento diagnóstico (23).

A continuación se muestran las pautas recomendadas en la estadificación del cáncer de pulmón recogida en la última Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón (2). Figura 3.

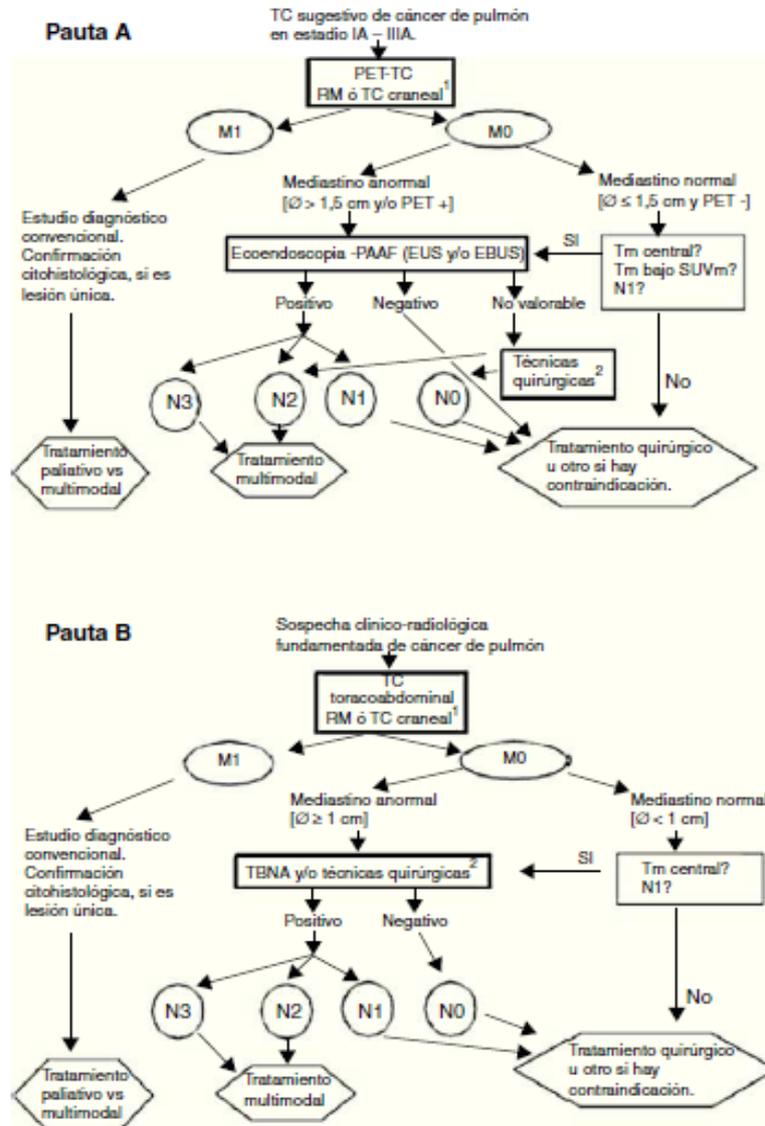


Figura 3. Pautas de estadificación del cáncer de pulmón. Figura extraída de J. Sánchez de Cos et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011. 47 (9): 454-465. A) RM craneal para pacientes candidatos a tratamiento radical en estadio III. B) Técnicas quirúrgicas: se incluyen mediastinoscopia, mediastinotomía, mediastinoscopia cervical extendida, toracoscopia, linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA) y linfadenectomía mediastínica videoasistida (VAMLA). Notas: a) Se considerará negativo el resultado de la EBUS solo si, después de al menos tres punciones con presencia de linfocitos, no se observan células malignas. b) La pauta B puede ser aceptable en los centros sin accesibilidad a PET, EBUS ni EUS. c) El

límite de 1,5cm para el tamaño de los ganglios mediastínicos en la pauta A se fundamenta en un metaanálisis. El límite de 1cm (pauta B) es el empleado tradicionalmente.

La re-estadificación mediastínica de pacientes candidatos a cirugía tras quimioterapia neoadyuvante constituye otra indicación de EBUS-TBNA. En esta situación la TAC y la PET presentan sensibilidad (S) y especificidad (E) bajas y la repetición de la mediastinoscopia resulta técnicamente difícil por las adherencias de la cirugía previa. En un estudio prospectivo de Herth et al sobre 124 pacientes, el rendimiento diagnóstico de EBUS-TBNA en la re-estadificación mostro una S del 76%, E del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 20% (24).

La EBUS-TBNA ha resultado útil también en el diagnóstico de los linfomas, en el que se ha descrito una sensibilidad del 91% y un VPN del 93% (23). La enfermedad benigna, en especial la sarcoidosis, puede diagnosticarse también con facilidad mediante la EBUS-TBNA (26-28).

El éxito de la EBUS-TBNA depende de la formación adecuada del equipo de endoscopia, de la disponibilidad de un patólogo experimentado para realizar una evaluación rápida y del uso de una técnica adecuada en el procedimiento (29-31).

La mayor limitación de la EBUS-TBNA es su imposibilidad de visualizar las estaciones ganglionares 5, 6, 8 y 9. La combinación de EUS-PAAF y EBUS-PAAF permite un acceso complementario a todas las estaciones ganglionares mediastínicas, excepto la 6. La S de esta combinación es del 93%, con un VPN del 97%. En un modelo de análisis de costes, del año 2007, según los baremos de las aseguradoras médicas americanas, se estima que la combinación de EBUS y EUS es coste-efectiva respecto a la mediastinoscopia con prevalencia de ganglios

afectados superior al 32,9%. Por debajo de esta cifra, la aproximación más coste-efectiva es la EUS (2).

La falta de verificación de los resultados con una prueba de referencia válida (S y E elevada) y la ausencia de estudios de seguimiento adecuados para valorar el cambio en el manejo terapéutico de los pacientes son limitaciones a la hora de concluir sobre la verdadera utilidad de esta técnica.

Aunque una citología positiva es indudablemente una prueba válida de malignidad no se puede descartar la presencia de invasión de otros ganglios linfáticos que pueda llevar a un cambio en la estadificación del paciente, hecho muy importante para determinar el tratamiento eficaz y optimizar la tasa de supervivencia.

También son limitaciones potenciales la posibilidad de resultados falsos negativos y el elevado coste de las reparaciones del ecobroncoscopio originadas por la aguja.

Otra dificultad se relaciona con la adquisición de experiencia suficiente en su realización. La guía de procedimientos intervencionistas del American College of Chest Physicians recomienda realizar el aprendizaje con al menos 50 procedimientos de EBUS-TBNA de forma supervisada para establecer la competencia básica en el análisis de estructuras anatómicas y en el manejo del instrumento. Para mantener la competencia ha de realizarse este procedimiento al menos 20 veces al año (32).

2.2 EBUS radial

EBUS radial fue la primera modalidad endobronquial de ultrasonidos que se empezó a utilizar a principios de 1990. Consiste en una minisonda ecográfica que introducida por el canal de trabajo de un broncoscopio convencional proporciona una imagen ecográfica de 360º y permite visualizar la estructura de la pared traqueobronquial con sus diferentes capas, así como los ganglios mediastínicos. En el extremo distal de esta sonda miniaturizada hay un pequeño transductor que gira mediante una unidad motora mecánica y proporciona imágenes de secciones transversales de las estructuras mediastínicas. Utiliza la ultrasonografía de alta frecuencia (20 MHz) que mejora la resolución de las imágenes a expensas de la profundidad (4).

2.2.1- Indicaciones y limitaciones de la EBUS radial

Las indicaciones de ésta técnica son:

1)-Determinación de la profundidad de invasión de los tumores traqueobronquiales en estadio inicial: Permite valorar la invasión del cartílago para poder realizar un tratamiento endobronquial con intención curativa mediante cualquier método de ablación térmica. Supone una alternativa a la cirugía, en aquellos pacientes que rechacen el paso por el quirófano o en aquellos en los que el tumor sea inoperable (33).

2)-Determinar si un tumor extraluminal comprime o invade la pared bronquial: Esta indicación aporta una información muy valiosa, puesto que una neoplasia de pulmón que invada la pared traqueal supone su clasificación como

localmente avanzado y por lo tanto no candidato a cirugía. Por el contrario, si un tumor comprime, pero no infiltra la pared traqueal puede permitir su tratamiento quirúrgico (4).

3)-Evaluación de la pared de las vías aéreas centrales con sus diferentes capas en la patología no neoplásica: Empleando la sonda con balón se puede identificar cada capa de las vías aéreas centrales por su apariencia ultrasonográfica. En la porción cartilaginosa de los bronquios extra e intrapulmonares se pueden visualizar 5 capas, aunque algunos autores han sido capaces de definir una sexta y hasta una séptima capa por fuera del cartílago, que se correspondería con el tejido conectivo y la adventicia (34).

4)-Valoración de adenopatías mediastínicas para su posterior punción mediante TBNA convencional: Aunque se ha considerado la eficacia de la EBUS radial transtraqueal/transbronquial previa a la TBNA para el estudio de adenopatías mediastínicas, la imposibilidad de realizar la TBNA bajo control visual simultáneo ha limitado su uso con este propósito y por ende las pruebas disponibles sobre su utilidad. Los datos de los que se dispone indican que esta técnica es significativamente superior a la TBNA convencional (“a ciegas”), al menos en estaciones ganglionares distintas a la subcarinal, como las para traqueales e hiliares (7). Sin embargo, con la EBUS-TBNA en tiempo real, las pruebas son superiores.

5)-Diagnóstico de lesiones pulmonares periféricas de pequeño tamaño: la principal indicación del EBUS radial actualmente es la localización de nódulos pulmonares periféricos para la realización de técnicas diagnósticas dirigidas. Puede emplearse la EBUS radial junto con fluoroscopia en los procedimientos de biopsia guiados porque permite localizar lesiones pulmonares periféricas con más precisión (4).

En cuanto a las limitaciones de esta técnica, no permite el seguimiento simultáneo de la toma de muestras de cepillo pinza de biopsia hasta la diana. El calibre y la disposición de los bronquios periféricos pueden dificultar la entrada de la sonda. Por otro lado, el rendimiento diagnóstico disminuye en función del tamaño de la lesión (4).

2.3 Utilidad del estudio morfológico ecográfico en modo B mediante EBUS para el estadiaje de adenopatías en pacientes con cáncer de pulmón.

La diferenciación entre adenopatías benignas y malignas por ultrasonidos, tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética se basa tradicionalmente en el tamaño y distribución topográfica. Publicaciones previas sobre ecografía endobronquial, comentan que las características de las adenopatías hiliares y mediastínicas en modo B tales como el tamaño, la forma, ecogenicidad y definición de los bordes eran útiles para predecir adenopatías malignas metastásicas (Figura 3).

En un estudio llevado a cabo por Taiki Fujiwara et al (35), sobre la utilidad del estudio morfológico ecográfico en modo B mediante la EBUS para el estadiaje de adenopatías en pacientes con cáncer de pulmón, concluye que existen cuatro criterios morfológicos ecográficos independientes para la determinación de metástasis ganglionares, como son: forma de la adenopatía redondeada, márgenes definidos, ecogenicidad heterogénea, y presencia de signos de necrosis. Si encontramos al menos una de las formas ecográficas sugestivas de metástasis ganglionares, según este estudio se debería de realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) sobre ella. Estudios comparativos han demostrado superioridad en la realización EBUS-TBNA, que solo la utilización de criterios de imagen ecográficos de la EBUS para el estudio de adenopatías metastásicas. Del mismo modo, según este estudio, cuando las cuatro categorías están ausentes, consecuentemente se debe de asumir que se trata de una adenopatía benigna o

reactiva, evitando la realización biopsias o PAAF innecesarias. Sin embargo, concluyen que estos resultados deben de ser validados mediante estudio prospectivos antes de tomar decisiones clínicas basadas únicamente en el estudio morfológico de imágenes ecográficas para la evaluación de adenopatías.

Otros autores sugieren que el estudio del patrón vascular de las adenopatías mediante el uso de ecografía Doppler durante la EBUS, también puede predecir la presencia de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de pulmón (36).

Mientras que la predicción de un proceso maligno dentro de una adenopatía posiblemente puede reducir el número de biopsias innecesarias, estas clasificaciones utilizando el modo B y las características Doppler pueden ser difíciles de discernir en algunos casos como en ganglios linfáticos poco vascularizados o con características morfológicas ecográficas equívocas. Para ayudar en el estudio de adenopatías mediastínicas e hiliares surge recientemente la elastografía como una nueva tecnología que mide la compresibilidad del tejido a estudio.

Tamaño	Forma	margen	Ecogenicidad	Centro hiperecoico	Signo de necrosis
 < 1 cm	 oval	 irregular	 homogeneo	 presente	 ausente
<i>Criterios de Benignidad</i>					
 > 1 cm	 redondo	 regular	 heterogeneo	 ausente	 presente
<i>Criterios de Malignidad</i>					

Figura 4. Clasificación de las imágenes ecográfica. *Figura extraída de Sanz-Santos J, Andreo F, Serra P, et al. The role of endobronchial ultrasound in Central Early Lung Cancer. Thoracic Cancer 2012; 3:139- (33).*

3. ¿QUÉ ES LA ELASTOGRAFÍA?

La elastografía es una técnica novedosa, surgida en los últimos años, que se introduce asociada a la ecografía. Esta técnica permite medir la compresibilidad de los tejidos. Se basa en el principio general de que las partes más blandas de un tejido se deforman con más facilidad a la compresión que las partes más duras, permitiendo una determinación objetiva de la consistencia del tejido. Muestra diferencias en la dureza entre un tejido normal sano y un tejido enfermo, mostrando resultados favorables en la diferenciación entre tejidos

malignos y benignos. Se basa en el principio fisiopatológico de que los tumores malignos hacen los tejidos más rígidos y menos deformables. La compresión de estructuras circundantes produce un efecto de deformación o tensión que es inversamente proporcional a la dureza patológica del tejido.

La elastografía utiliza un mapa de color entre rojo, amarillo, verde y azul en el área de interés. De forma que el color rojo hace referencia a los tejidos de menor resistencia, más blandos. Los colores amarillo y verde denotan tejidos de dureza intermedia, y el color azul representa los tejidos de mayor resistencia y dureza.

Se puede realizar una división somera de dos tipos de elastografía (37-41):

-Cualitativa, es la que se determina por patrones de colores, habiendo demostrado una precisión global del 88.1% en detectar malignidad en los ganglios linfáticos.

-Cuantitativa, que va a permitir cuantificar la rigidez de un tejido comparando dos zonas del mismo: A (incluye la mayor superficie del área estudiada) y B (incluye la superficie de referencia del tejido adyacente normal). El cociente de B/A da la relación de tensión o strain ratio. Ha demostrado una seguridad diagnóstica para demostrar malignidad en el ganglio linfático del 90%.

Otra forma de medir cuantitativamente los resultados de la elastografía es a través de histogramas de frecuencia sobre la adenopatía a estudio. Estos histogramas muestran la dispersión del color de la elastografía en la región de interés dando una media de la elasticidad del tejido. De este modo el valor 0 está codificado para el azul y el valor 255 está codificado para el rojo. De forma que los

tejidos más compresibles y por tanto sospechosos de benignidad mostraran histogramas centrados en valores más elevados con una media colorimétrica alta, y los tejidos menos compresibles y por lo tanto sospechosos de malignidad, histogramas centrados en valores más bajos con una media colorimétrica baja. Se representan en gráficos donde el eje de las X muestra el rango de los valores de deformación en la región de medición o de interés, asignado mediante una escala de color desde 0 a 255; y el eje de las Y representa la frecuencia de ocurrencia de los diferentes valores (es decir el número de píxeles que en la región de interés a estudio que tiene cada valor en particular). El resultado final queda expresando como el valor medio de la dispersión del color junto a la desviación estándar (42).

En un estudio llevado a cabo por Tsuyoshi Shiina et al (43), desarrollan un método de autocorrelación combinado (CAM, Combined Autocorrelation Method), que produce una imagen de elasticidad con un procesamiento de alta velocidad y alta precisión. Se consigue un sistema de imágenes de la elasticidad del tejido en tiempo real basado en un algoritmo matemático (algoritmo CAM) y utilizando un escáner ultrasónico comercial. El método desarrollado se aplicó al diagnóstico de la enfermedad mamaria in vivo. Los resultados finales demuestran que el sistema puede proporcionar una medida de la elasticidad de los tejidos de alta calidad e imágenes de elasticidad estables y nos permite lograr un diagnóstico más preciso.

En primer lugar la elastografía se aplica en la ecografía mamaria en Estados Unidos, posteriormente también se ha utilizado para medir la elasticidad de tejidos como el tiroides y la enfermedad hepática. Recientemente han surgido varios estudio que sugieren que la elastografía asociada a ecografía endoscópica (EUS) tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de la afectación maligna de lesiones pancreáticas y ganglios linfáticos. Consecuentemente, se está evaluando la utilidad de la elastografía durante la EBUS para la evaluación de adenopatías hiliares y mediastínicas (44).

3.1 Guías de la Federación europea de sociedades en el uso de ultrasonidos en Medicina y Biología (EFSUMB, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology), para el uso de la elastografía.

La EFSUMB recientemente ha publicado guías y recomendaciones para el uso clínico de la elastografía asociada a la ultrasonografía. En ellas se describe a la elastografía transcutánea para el estudio de adenopatías como una futura posible aplicación de la misma de la que habrá que valorar su utilidad clínica conforme se vaya ganando experiencia. Se espera encontrar un aumento en la rigidez en caso de malignidad, aunque este aumento podrá también encontrarse en caso de inflamación de adenopatías (45-46).

Por otra parte la evaluación de los ganglios linfáticos mediante elastografía asociada a ultrasonografía endoscópica (EUS-elastografía), se ha presentado como una herramienta útil en la diferenciación de los ganglios linfáticos benignos y malignos, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 85% según un metaanálisis llevado a cabo por Xu et al (47).

Los ganglios linfáticos benignos (fisiológicos o reactivos) con características elastograficas de benignidad muestran un patrón suave homogéneo, de predominio verde o una mezcla de amarillo, verde y rojo. Las estructuras vasculares hiliares muestran tonalidades de tejido blando o intermedio (Imagen 1). La corteza de las adenopatías puede mostrar tonalidades de mayor dureza (Imagen 2).

Los ganglios linfáticos malignos (en particular aquellos que presentan una infiltración metastásica difusa) presentan en la elastografía un patrón homogéneo de elevada dureza, mostrándose predominantemente en color azul. Aquellas

adenopatías que muestran necrosis focal o infiltración maligna incompleta presentan una dureza intermedia mixta, pero visualizándose generalmente un predominante color azul (Imagen 3).

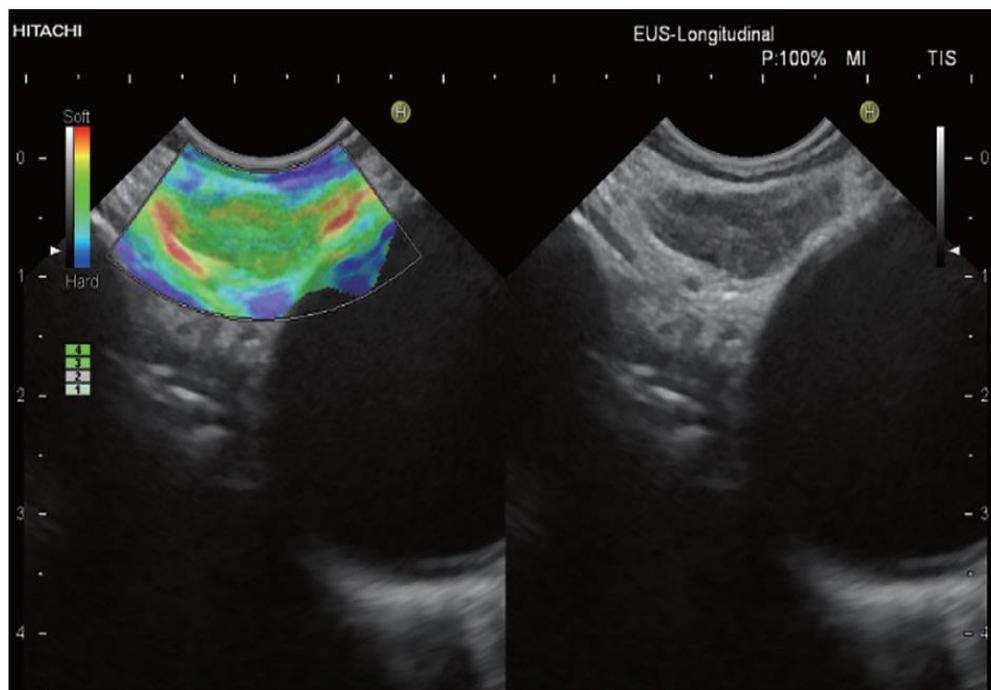


Imagen 1: Imagen de elastografía típica de un ganglio linfático benigno: se evidencia un patrón suave homogéneo (predominio de color verde), con las estructuras vasculares que muestran consistencia blanda (predominio de color rojo y amarillo). Imagen extraída de Christoph F. Dietrich et al, Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. Endoscopic ultrasound 7 Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3. (45)

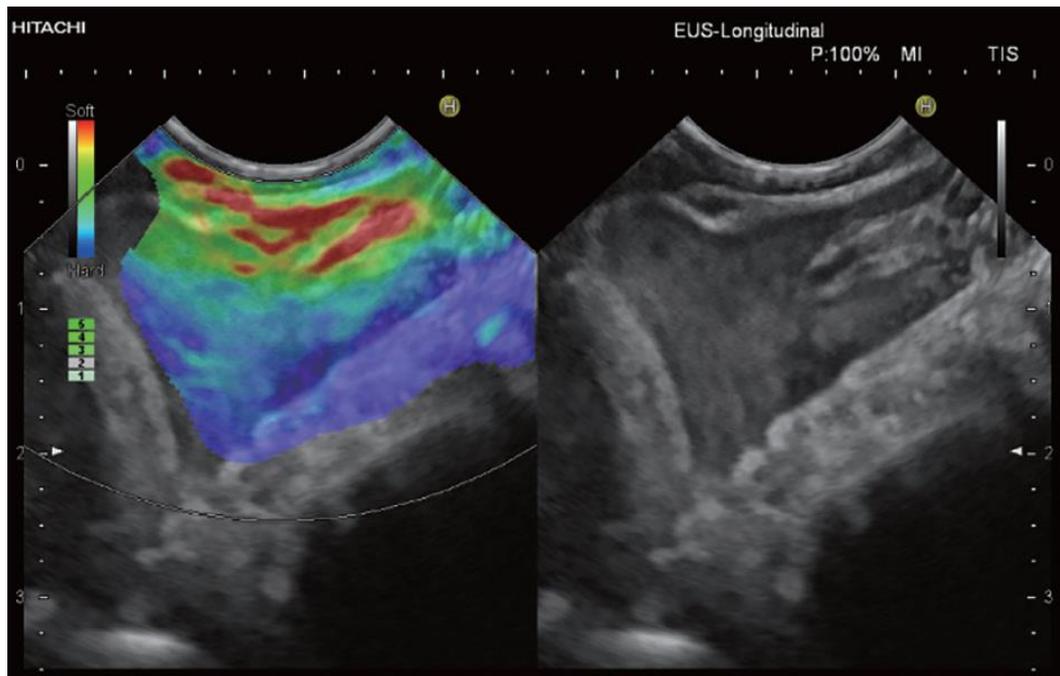


Imagen 2: Imagen de elastografía de una gran adenopatía mediastínica reactiva: se evidencia un patrón suave heterogéneo, en el que las estructuras blandas del hilio y la medula se muestran en rojo, amarillo y verde. Sin embargo la corteza de la adenopatía muestra considerablemente una consistencia más dura con un predominante color azul. Imagen extraída de Christoph F. Dietrich et al, Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. Endoscopic ultrasound 7Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3 (45)

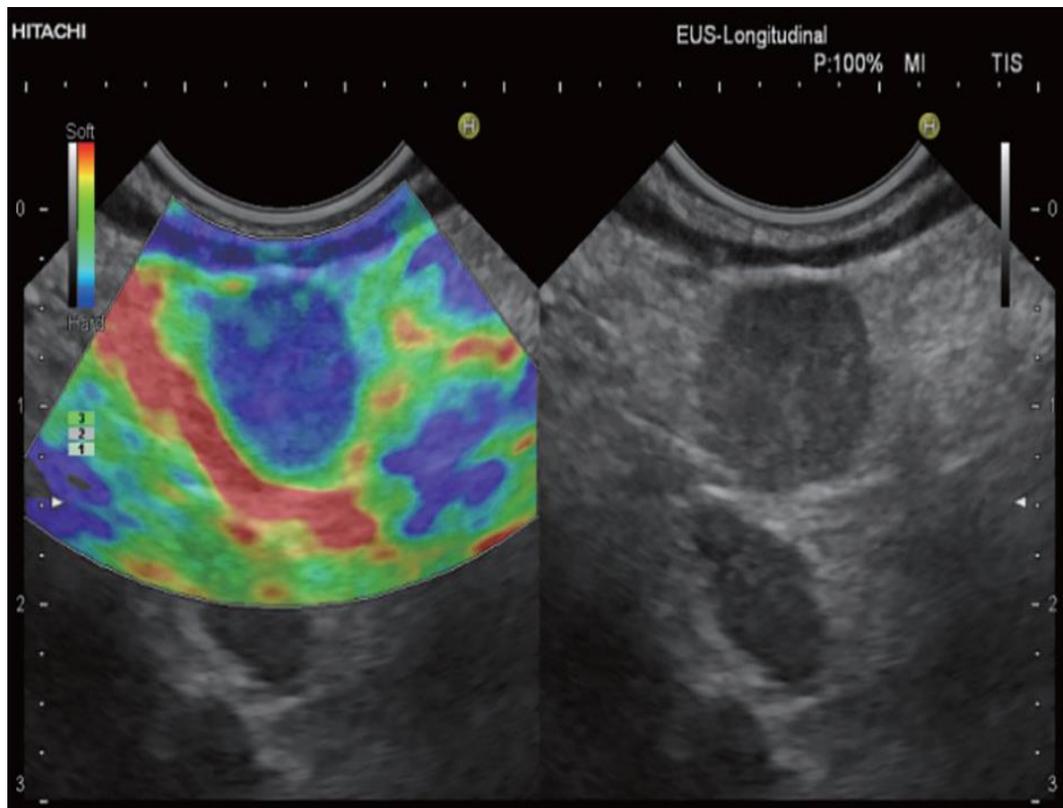


Imagen 3: Imagen de elastografía típica de un ganglio linfático maligno: se muestra un área homogénea con un patrón duro (predominantemente azul) correspondiente a metástasis linfática de un cáncer gástrico. Imagen extraída de Christoph F. Dietrich et al, Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. Endoscopic ultrasound 7Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3. (45)

3.2 El valor añadido de la elastografía en la estadificación ganglionar.

Es de gran importancia realizar una discriminación precisa entre las imágenes elastográficas de adenopatías benignas (reactivas) y malignas (metastásicas), para establecer un pronóstico y seleccionar un tratamiento adecuado en muchos tipos de cáncer (esófago, estómago, recto, pancreatobiliar y cáncer de pulmón). Imagen 4 y 5.

El estándar de oro para la determinación de malignidad en una adenopatía dentro de un estudio preoperatorio sigue siendo la realización de PAAF sobre las mismas, con una especificidad y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de cáncer de hasta el 100% (48).

La EUS-elastografía y recientemente también la EBUS-elastografía, aportan información adicional sobre la rigidez de los ganglios linfáticos, siendo clínicamente útil en la selección de las zonas más sospechosas para tomar muestras de tejido sobre ellas, especialmente en pacientes que presentan múltiples adenopatías con un alto valor predictivo positivo (VPP) (49-51) [Imagen 6 A y B], que junto con un alto valor predictivo negativo (VPN) podría reducir el número de biopsias (48).

En las adenopatías más pequeñas se pueden escapar la presencia de metástasis tanto en el diagnóstico ecográfico en modo B como tras realizar una PAAF asociada a ecografía endoscópica. Sin embargo, la elastografía puede detectar la presencia de metástasis relacionada con cambios circunscritos en la dureza del tejido, siendo útil en la delimitación de la infiltración maligna permitiendo así dirigir mejor la zona a realizar las punciones para el estudio anatómico patológico mediante ecografía endoscópica (52).

Además, una arquitectura elastográfica normal en adenopatías inflamatorias puede ser útil para demostrar una enfermedad inflamatoria benigna, por ejemplo, sarcoidosis (26).

La elastografía también puede ayudar en la orientación de la punción hacia la parte libre de necrosis de un ganglio linfático sospechoso cuando esta está presente (49). En los casos en los que la punción aspiración con aguja fina bajo

guía de ecografía endoscópica (EUS-PAAF) resultan negativos, o en situaciones donde este procedimiento no se considera útil o no es posible realizarlo (problemas técnicos, tejido maligno interpuesto o estructuras vasculares interpuestas), la EUS-elastografía puede ofrecer una alternativa para el diagnóstico diferencial (49).

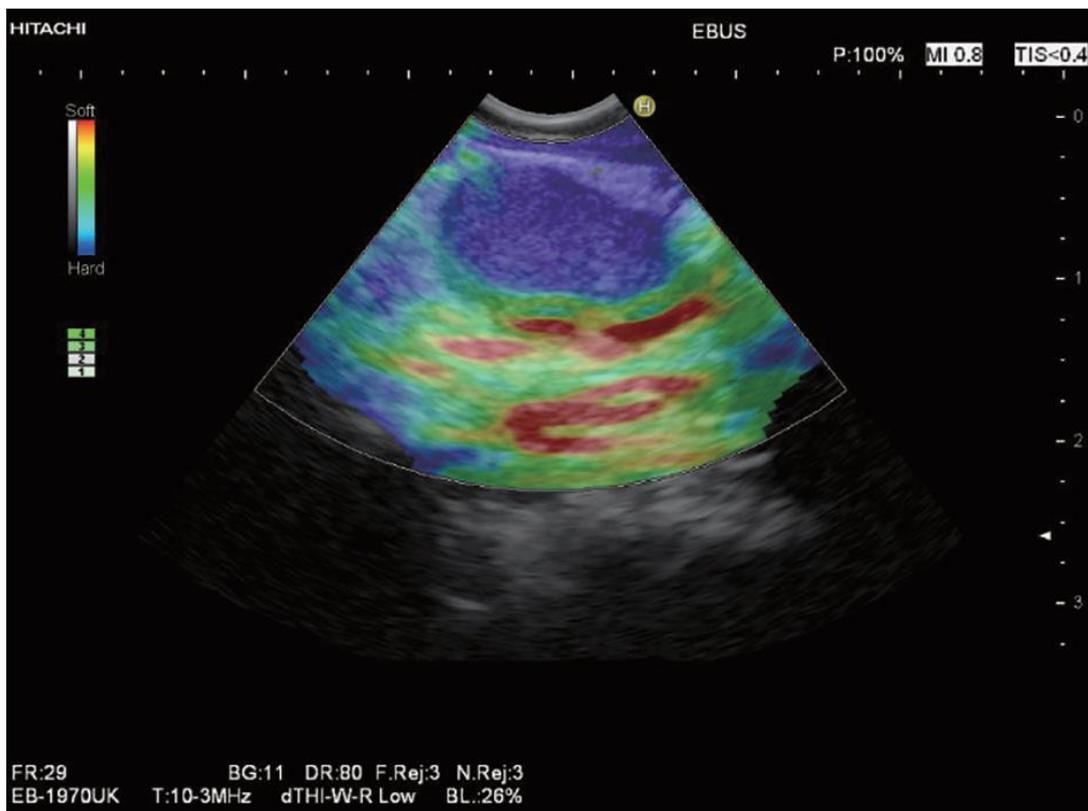


Imagen 4: Evaluación mediante elastografía de un ganglio linfático paraesofágico mediante EBUS en un paciente con cáncer de células escamosas de esófago estenosante. Se visualiza un área dura (azul oscuro-cian) debida a infiltración ganglionar por carcinoma escamoso. Imagen extraída de Christoph F. Dietrich et al, Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. Endoscopic ultrasound 7 Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3.

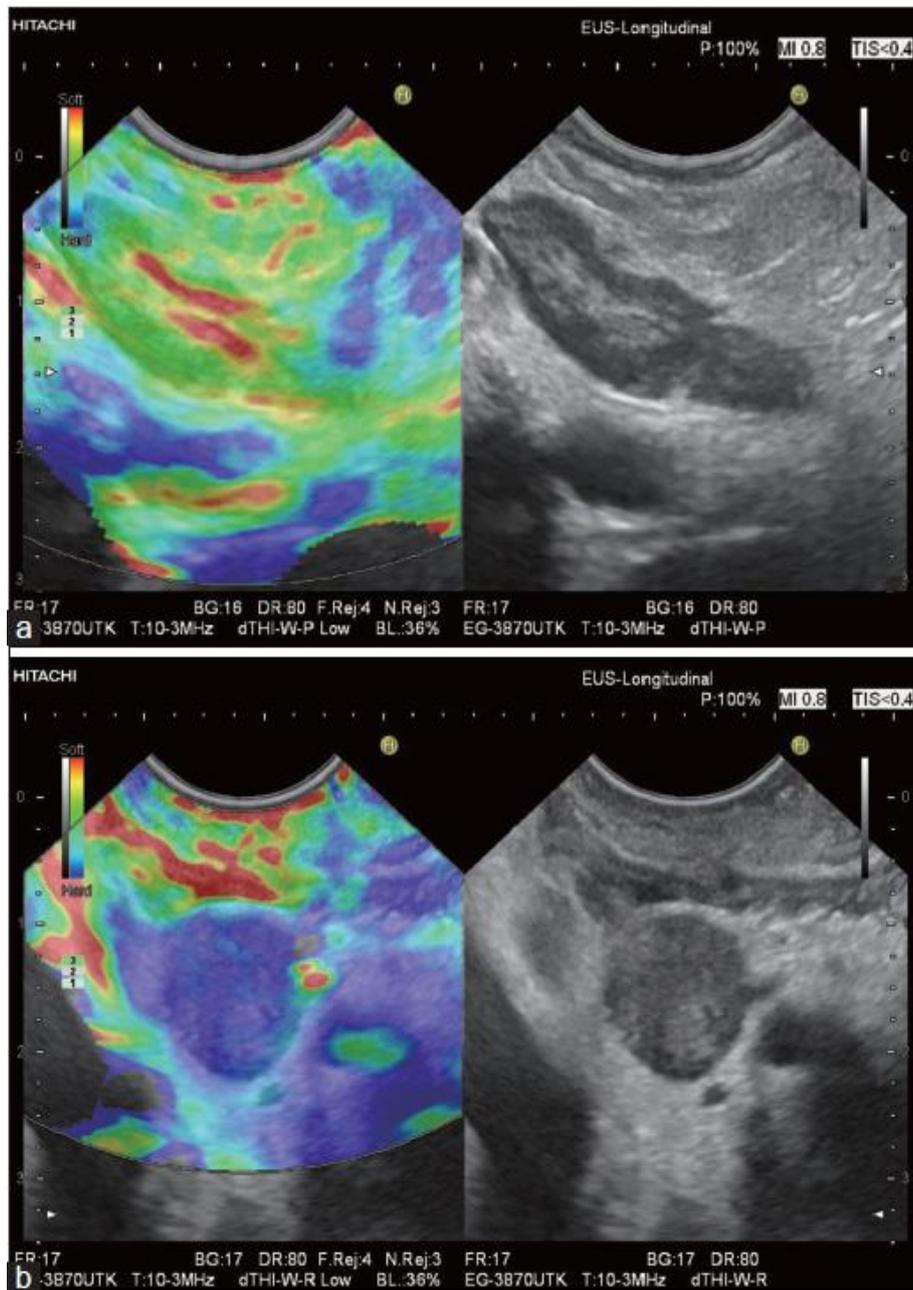


Imagen 5: Dos adenopatías periduodenales en un paciente con cáncer de páncreas: A) Adenopatía reactiva. Idéntica elasticidad comparada con tejido conectivo de alrededor (predominantemente verde). Estructuras hiliares en amarillo y rojo. B). Adenopatía metastásica. Redondeada y homogéneamente de mayor dureza (azul). Imagen extraída de Christoph F. Dietrich et al, Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. Endoscopic ultrasound 7Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3. (45)

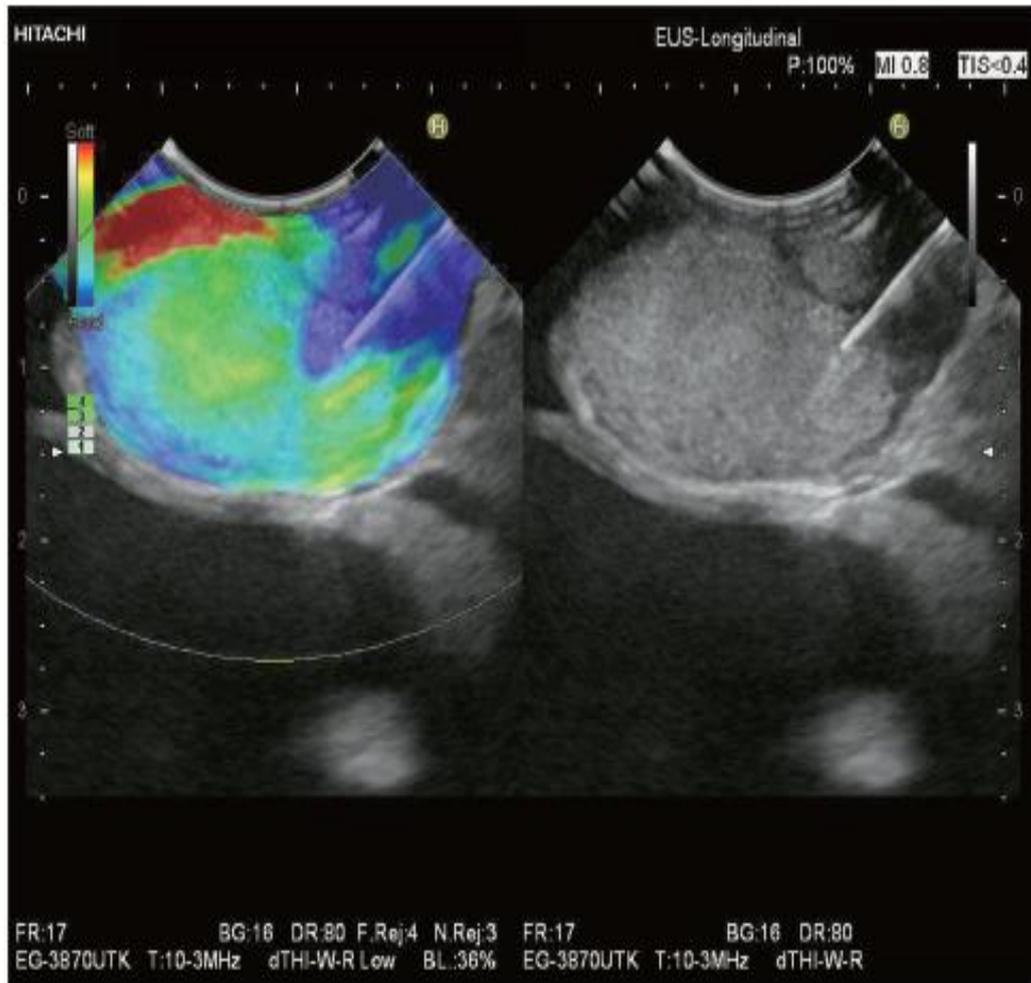


Imagen 6: EUS-PAAF en paciente con hepatocarcinoma conocido. Adenopatía mediastínica con un tejido predominantemente blando, y una pequeña área periférica de tejido de mayor dureza. Se realiza una PAAF sobre la zona de tejido de mayor dureza (predominio de color azul) con resultado anatomopatológicos de metástasis linfática de hepatocarcinoma (45).

4. EUS-ELASTOGRAFÍA EN LA DIFERENCIACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS MALIGNOS Y BENIGNOS. REVISIÓN LITERARIA.

La capacidad de la EUS-elastografía para diferenciar ganglios linfáticos benignos y malignos, se evaluó por primera vez por Giovannini et al en 2006, con una serie de 31 ganglios linfáticos en diferentes ubicaciones. El diagnóstico final se basó en los resultados anatomopatológicos obtenidos de la PAAF o biopsias quirúrgicas realizadas sobre las adenopatías. En este estudio se reporta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50% utilizando elastografía cualitativa mediante el análisis de una escala de colores, en la que definen el color azul para el tejido maligno, el color verde para el tejido fibroso, el amarillo para el tejido normal, y el rojo para la grasa. En este estudio se concluye la necesidad de mejorar la especificidad de la técnica, destacando los prometedores resultados de la EUS-elastografía para guiar el lugar de biopsia sobre el ganglio linfático a estudio (53).

En 2009, Giovannini et al., llevaron a cabo un estudio multicéntrico en el que se añade al anterior. Se evalúan un total de 101 ganglios linfáticos en 101 pacientes con diferentes tumores malignos conocidos. Se utiliza la misma pauta de elastografía que en el estudio anterior en tiempo real, y el resultado se compara con la clasificación basada en las imágenes de EUS en modo B, y el uso de la EUS-PAAF y / o biopsia quirúrgica como patrón de referencia. En este estudio reportan una mejor especificidad de 82,5%, en comparación con 50% obtenido en el primero. Además, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, y la precisión global de la EUS-elastografía fueron significativamente mejores que los respectivos parámetros obtenidos para las imágenes de la EUS en modo B (91,8%, 82,5%, 88,8%, 86,8% y 88,1% respectivamente, en comparación con 78,6%, 50,0%, 70,5%, 60,6% y 67,3%, respectivamente) [49].

Saftoiu et al., analizan si la EUS-elastografía puede diferenciar entre los ganglios linfáticos benignos y malignos mediante el uso de patrón cualitativo y cuantitativo de análisis de histogramas. Se incluyen un total de 31 pacientes de

forma prospectiva con adenopatías a nivel cervical, mediastínicas o abdominales, con un total de 42 ganglios linfáticos examinados. El patrón oro usado es la PAAF sobre el ganglio a estudio con una posterior verificación mediante biopsia quirúrgica de la misma o seguimiento. El análisis del patrón cualitativo mostró una alta sensibilidad (91,7%), especificidad (94,4%), y precisión (92,86%). Aun mejores resultados se obtienen mediante el uso de análisis cuantitativo con histogramas de frecuencia (sensibilidad, especificidad y exactitud de 95,8, 94,4 y 95,2%, respectivamente) [50].

Xu et al., evalúan la exactitud de la EUS-elastografía mediante la agrupación de los datos de los ensayos existentes. Se incluyeron siete estudios que incluyeron 368 pacientes con 431 ganglios linfáticos, y se realiza un metaanálisis. La sensibilidad reportada de la EUS-elastografía en el diagnóstico diferencial de los ganglios linfáticos benignos y malignos es del 88% (95% intervalo de confianza (IC) 0,83-0,92), y la especificidad es del 85% (IC del 95%, desde 0,79 hasta 0,89). En el análisis del subgrupo en el que se excluyen los valores atípicos la sensibilidad reportada es del 85% (IC del 95%, desde 0,79 hasta 0,90) y la especificidad del 91% (IC 95%, 0,85-0,95) [47].

Los datos más importantes de los estudios que evalúan el papel de la EUS-elastografía para la caracterización de los ganglios linfáticos se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. EUS-elastografía. Capacidad de diferenciar ganglios linfáticos malignos y benignos. *Tabla extraída de Christoph F. Dietrich et al, Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. Endoscopic ultrasound 7 Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3.(45)*

Estudio	Tipo de estudio	GL	S (%)	E (%)	VPP	VPN	Referencia*
Giovannini, Endoscopy 2006 (51)	Cualitativo	31	100	50	-	-	Citológico Quirúrgico
Saftoiu, Ultraschall 2006 (48)	Cualitativo-cuantitativo (cut-off ER=0.84)	42	91.7 95.8	94.4 94.4	95.7 95.8	89.5 94.4	Citológico Quirúrgico Seguimiento
Janssen, Endoscopy 2007 (49)	Cualitativo (3 patrones)	66	-	-	-	-	Histológico
Hirooka, GIE 2009 (Abstract) (52)	Cualitativo	55	96	89	-	-	-
Giovannini, WJG 2009 (47)	Cualitativo (5 patrones) Multicentrico	101	91.8	82.5	88.8	86.8	Citológico Quirúrgico
Knabe, Surg Endosc 2013 (53)	Cualitativo (5 patrones) Cuantitativo (píxeles azules)	40	100 88.9	64.1 86.7	75 87	-	Citológico/ Histológico
Larsen, Endoscopy 2012 (54)**	Cualitativo (5 patrones) Semicuantitativo SR (cut-off 4.5)	56	59 55	82 82	68 67	76 74	Quirúrgico
Xu, Gastrointestinal Endoscopy 2011 (45)	Metaanálisis	431	85	91	-	-	Histológico Quirúrgico Seguimiento
Paterson, WJG 2012 (55)	Cuantitativo (SR \geq 7.5)	53	83	96	95	86	Citológico
Izumo, Jpn J Clin Oncol 2014 (56)	Cualitativo (3 patrones)	75	100	92.3	94.6	100	Citológico

* Explicación de referencia, citología, histología: evaluación citológica y / o evaluación histológica del material obtenido mediante EUS-PAAF o EBUS-TBNA tras el examen elastográfico.

** El único estudio con referencia estándar de oro "patología quirúrgica" en una correlación entre el ganglio linfático por elastografía y la histología quirúrgica.

LN: ganglio linfático. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. S: sensibilidad. E: especificidad. ER: ratio de elasticidad. SR: strain ratio (índice de tensión).

4.1 Reproducibilidad de los resultados.

Una de las principales críticas de la EUS-elastografía es la variabilidad de las imágenes elastograficas y la dificultad de interpretación. El principal escollo de la EUS-elastografía es la incapacidad del endoscopista para controlar la compresión del tejido. Por lo general, no se requiere ninguna o una mínima presión para obtener una buena compresión de la pulsatilidad de los vasos abdominales (59). Los estudios han demostrado que la elastografía y el índice de tensión elastográfico en la evaluación de los ganglios linfáticos son viables y pueden ser reproducidos con buena concordancia entre observadores en estudios doble ciego (60).

El estudio de Giovannini et al., mostró una concordancia entre observadores satisfactoria. Se realiza un estudio interobservador, de una selección ciega de 15 videos de elastografía sobre ganglios linfáticos. Cada video es evaluado por 5 endoscopistas expertos en EUS-elastografía. El grado de concordancia entre 2 observadores se mide a través coeficiente Kappa. El estudio interobservador también evalúa el grado de concordancia entre dos observadores para clasificar el tejido examinado como benigno o maligno. Este acuerdo es

medido mediante el coeficiente Kappa de Cohen. El coeficiente kappa de la puntuación sonoelastografica es 0.519. El coeficiente kappa para la diferenciación entre los ganglios linfáticos benignos y malignos es 0.657 (49).

Larsen et al., realiza un estudio intra e interobservador para valorar la concordancia entra la ultrasonografía endoscópica y la EUS-elastografía en la evaluación de ganglios linfáticos en pacientes con antecedentes de tumores malignos del tracto gastrointestinal superior. El índice de tensión de la EUS-elastografía es utilizado para diferenciar entre ganglios linfáticos malignos y benignos. Se incluyen un total de 62 ganglios linfáticos en 62 pacientes, y los resultados citológicos de la EUS-PAAF se utilizan como valor de referencia. Los valores del coeficiente kappa (IC del 95%) es de 0.80 (0.55-1.00) para el EUS, 0.58 (0.34-0.82) para la EUS-elastografía, 0.58 (0,34 a 0,82) para la EUS-elastografía utilizando 5 patrones elastográficos diferentes, y 0.59 (0,36 a 0,84) para el índice de tensión de la EUS-elastografía utilizando un valor de corte de 3.81. (60).

Janssen et al (51) ponen a prueba la viabilidad de la elastografía en el estudio del mediastino posterior. Se comparan los patrones obtenidos mediante elastografía en el estudio de adenopatías con los resultados obtenidos mediante EUS-PAAF. Se estudian un total de 66 adenopatías (37 benignos y 29 malignos) examinadas en 50 pacientes consecutivos. Los resultados citológicos obtenidos tras la EUS-PAAF se utilizan como valor de referencia. La precisión resultante es de un 84.8% para adenopatías que mostraron un patrón azul correspondiente a tejido relativamente duro como marcador de malignidad, y del 87.9% para adenopatías que mostraron un patrón homogéneo (código de colores verde/amarilla) mostrando una rigidez de tejido intermedio, y que resultando benignas. Se realiza un estudio de correlación obteniendo un coeficiente kappa final de 0.84, que demostró una muy buena correlación.

5. EBUS-ELASTOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE GANGLIOS LINFÁTICOS MALIGNOS Y BENIGNOS. REVISIÓN LITERARIA.

Como se ha mencionado anteriormente una clasificación precisa de los ganglios linfáticos en benignos y malignos es importante para la estadificación del cáncer de pulmón. Los criterios ultrasonográficos morfológicos en modo B para la detección de ganglios linfáticos malignos durante la ultrasonografía endobronquial pueden ser útiles para la predicción de metástasis. Sin embargo, la concordancia inter e intraobservador no es lo suficientemente buena para la mayoría de los signos ultrasonográficos. Una alternativa podría ser la aplicación de la elastografía endosonográfica. En el estudio de adenopatías mediastínicas, la EBUS y la EUS elastografía son métodos complementarios, puesto que en combinación todas las estaciones mediastínicas e hiliares pueden ser visualizadas y estudiados.

Como se ha explicado, la elastografía proporciona información sobre la elasticidad o rigidez relativa de un tejido mediante imágenes en color, aprovechando la deformación de las estructuras causada por la compresión o las vibraciones, que permite clasificarlo como benigno o maligno.

Trosini-Désert V et al. (42), publican los resultados preliminares en el uso de la EBUS-elastografía y la primera evaluación de dicha técnica. En este estudio se recogen a todos los pacientes remitidos a su centro para la evaluación de linfadenopatías entre febrero y mayo de 2012, a los cuales se les realiza un EBUS-elastografía bajo anestesia general. Se evalúan un total de 10 pacientes y 13 áreas de ganglios linfáticos que miden entre 10-30 mm. El estudio elastográfico se realiza en tiempo real utilizando una máquina de ultrasonido (Hi-Vision Avius1; Hitachi Medical Systems, Kashiwa, Japón) acoplado con una sonda de ultrasonido endoscópico bronquial (videobroncoscopio EB1970; Pentax, Tokio, Japón). Se realiza un estudio de cada ganglio linfático mediante elastografía

cualitativa (codificación de colores) y mediante histogramas de frecuencia en la zona estudiada (figura 4). Se realiza PAAF mediante aguja de 22G (sono Tip1 EEB; MediGlobe, Rosenheim, Alemania) para confirmar los resultados anatomopatológicos sobre los ganglios linfáticos estudiados. Los 5 ganglios linfáticos que resultaron malignos tras el examen histológico, a su vez se asociaron con una disminución de la elasticidad, mostrando un patrón de color azul dominante, y una elasticidad entre 10 y 49 sobre el histograma, y más del 80% del tejido considerado como “duro” en la zona estudiada. No se identificaron células malignas en el análisis histológico de 8 ganglios linfáticos, que a su vez mostraron una elasticidad entre 55 y 167 en el análisis con histogramas, así como entre un 6-71% de zona dura en el área estudiada. Estos resultados se parecen razonablemente con los publicados con la EUS-elastografía a nivel gastrointestinal. Se concluye finalmente que la elastografía se puede realizar durante la ecografía endoscópica bronquial. El cartílago traqueobronquial no parece interferir durante la EBUS-elastografía. Los resultados preliminares sugieren que la elastografía podría mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecografía endoscópica bronquial, como ya se ha demostrado en la endoscopia digestiva.

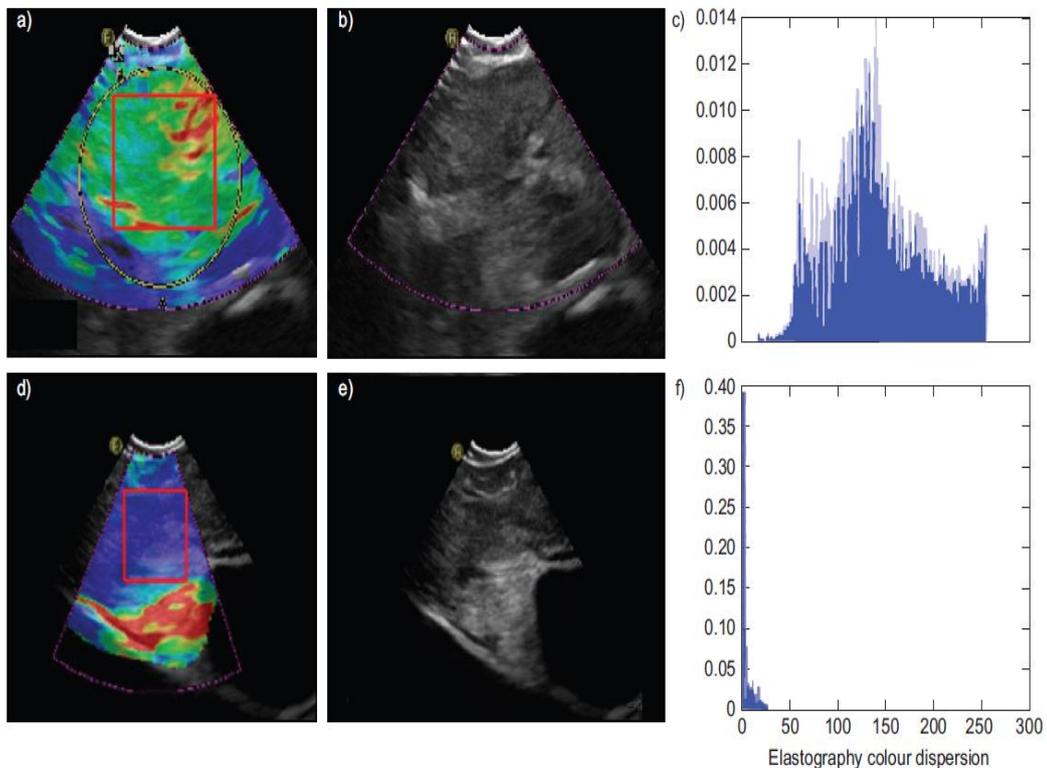


Figura 5. Ejemplos correspondientes a capturas de pantalla de la EBUS-elastografía, junto con los histogramas correspondientes que muestran la dispersión de color elastografía en la región de interés definida y también dan la media de elasticidad (0: codificado en azul; 255: codificada en rojo). a-c) Un nodo linfático benigno compresible (codificado como verde (a) y el histograma centrado alrededor de 150 (c), mientras que d-e) corresponde a un ganglio linfático maligno que parece menos compresible (codificado como azul (d) y el histograma es de alrededor de 20 de media colorimétrica (f)). (42)

Takehiro Izumo et al (59), publican posteriormente un estudio cuyo objetivo es evaluar la utilidad de la EBUS-elastografía en el estudio de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, para comparar los patrones elastográficos de los ganglios linfáticos con los resultados de las EBUS-TBNA. Se evalúan en total 75 ganglios linfáticos. Se utiliza un ecógrafo endobronquial con sonda convexa con un nuevo procesador que permitió evaluar los patrones elastográficos. Los ganglios linfáticos se clasifican en función de la distribución del color de la siguiente manera: Tipo 1, predominantemente no-azul (verde, amarillo y rojo);

Tipo 2, parte azul, parte no azul (verde, amarillo y rojo); Tipo 3, predominantemente azul. Los patrones elastográficos se comparan con los resultados patológicos finales de la EBUS-TBNA. En la evaluación patológica se obtienen 33 ganglios benignos y 42 malignos. Los ganglios linfáticos que son clasificados como Tipo 1 en la ecografía endobronquial elastografía resultan benignos en 24/24 (100%); para el tipo 2, 6/14 (46,9%) son benignos y 8/14 (57,1%) son malignos; y los clasificados como Tipo 3 son benignos en 2/37 (5,4%) y malignos en 35/37 (94,6%). En la clasificación de Tipo 1 como "benigno" y el Tipo 3 como "maligno", la sensibilidad, la especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y las tasas de diagnóstico de la enfermedad resultan en 100, 92.3, 94.6, 100 y 96.7%, respectivamente. Concluyen por lo tanto que la EBUS-elastografía es una técnica no invasiva que se puede realizar de forma fiable y que puede ser útil en la predicción de metástasis ganglionares durante la EBUS-TBNA.

Posteriormente, Haidong Huang et al., (61) realizan un estudio muy similar al previo, con una muestra total de 78 adenopatías. Se realiza EBUS-elastografía sobre todos ellos, clasificándolos en 3 tipos en función del patrón de color: Tipo 1, predominantemente no azul; Tipo 2, parte azul y no azul; Tipo 3, predominantemente no azul. Se utiliza como gold standar los resultados finales patológicos obtenidos tras la EBUS-TBNA. De las adenopatías clasificadas en Tipo 1, el 96.3% fueron benignas. De las clasificadas como Tipo 2, el 75% fueron benignos y el 25% fueron malignos. De las clasificadas como Tipo 3, el 87% fueron malignos. En la clasificación de Tipo 1 como "benigno" y el Tipo 3 como "maligno", la sensibilidad, la especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y las tasas de diagnóstico de la enfermedad resultan en 96%, 87%, 96%, 91%, respectivamente. Por lo que concluyen, al igual que en el estudio previo mencionado, que se trata de una técnica que puede ser útil en la clasificación de adenopatías benignas y malignas durante la realización de EBUS-TBNA.

Se publica en forma de nota clínica por Felipe Andreo García et al., (62) la experiencia inicial de su equipo en la técnica de la elastografía con ecobroncoscopio en el estudio de ganglios linfáticos mediastínicos. Presentan dos casos clínicos de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón. En el caso 1, se realiza una EBUS de estadiaje mediastínico, y se analiza mediante EBUS-elastografía dos adenopatías visualizadas en la región 7 (subcarinal). En uno de ellos, la imagen de la ecografía endobronquial convencional en modo B de escala de grises y en modo elastografía en tiempo real mediante muestra un ganglio linfático subcarinal benigno de 6,6 mm, visualizado como un área de rigidez intermedia (color verde). En el otro, la imagen de EBUS-elastografía muestra una adenopatía subcarinal maligna de 12,6 mm que se visualiza como un área dura (azul oscuro-cian) debida a infiltración ganglionar por carcinoma escamoso que se confirma tras la evaluación anatomopatológica. En el caso 2, se presenta un paciente con un nódulo pulmonar de 2 cm en el LSD sugestivo de neoformación pulmonar primaria, múltiples pequeños nódulos pulmonares bilaterales sugestivos de metástasis y múltiples adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño. Con el ecobroncoscopio se visualiza una adenopatía subcarinal de 20 mm que se punciona. El modo elastografía indicaba que la consistencia estaba marcadamente aumentada, mostraba una infiltración homogénea y completa de la adenopatía visualizándose un patrón homogéneo en azul oscuro-cian en dicha adenopatía. El diagnóstico final anatomopatológico fue metástasis de adenocarcinoma de pulmón.

Por lo tanto tras estos resultados se concluye en dicha nota clínica que la elastografía es una técnica de caracterización tisular viable durante la exploración ecobroncoscópica, y que podría ayudar a predecir la presencia de ganglios malignos y mejorar la toma de muestras, aunque se requiere la realización de estudios que evalúen la utilidad de la EBUS-elastografía en series amplias de pacientes.

A lo largo de los años 2015-2017, surgen estudios en los que se comienzan a evaluar series más amplias de pacientes, y donde se utilizan no solo datos

cualitativos de la elastografía a través de patrones de colores sino también cuantitativos mediante la determinación del índice de tensión o strain ratio mediante la EBUS-elastografía y se comparan los resultados obtenidos con los del EBUS estándar para la diferenciación de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos benignos y malignos.

Rozaman et al., (63) desarrollan un estudio cuyo objetivo es definir el valor diagnóstico de la relación de deformación de la elastografía endobronquial o strain ratio de los ganglios linfáticos mediastínicos en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. Los valores de los índices de tensión obtenidos mediante elastografía se comparan con las imágenes ecográficas en modo B de la EBUS y con sus diagnósticos finales citológicos tras la EBUS-TBNA. Se trata de un estudio prospectivo y unicéntrico incluyó a pacientes con indicación de biopsia y de estadificación del mediastino tras haber sido diagnosticados de cáncer de pulmón. Tanto la evaluación ecográfica en modo B mediante la EBUS como la medición de relación de deformación o strain ratio mediante la EBUS-elastografía se realizan antes de la EBUS-TBNA. En total se incluyen 33 pacientes con 80 nódulos linfáticos mediastínicos sospechosos. Se confirma infiltración 34 (42,5%) de los ganglios linfáticos. Se calcula el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (curva ROC) para strain ratio que resulta de 0,87 ($p < 0,0001$). Se determina un punto de corte de strain ratio ≥ 8 , con una capacidad de predecir malignidad del 86,25% (88,24% de sensibilidad, especificidad 84,78%, valor predictivo positivo 81,08%, valor predictivo negativo 90,70%). Se evidencia que la determinación del strain ratio es más precisa que las modalidades de la EBUS en modo B convencionales para diferenciar entre ganglios linfáticos benignos y malignos. Concluyen que este nuevo método puede reducir el número EBUS-TBNAs en el estudio de ganglios linfáticos mediastínicos y por lo tanto reducir la invasividad y el coste de la estadificación del mediastino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Un estudio muy similar es publicado por Hai-Yan He et al. (64), cuyo objetivo es investigar el valor diagnóstico de la EBUS-elastografía en el estudio

de metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares en los cánceres de pulmón. Se incluyen un total de 40 pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y se evalúan 68 ganglios linfáticos mediante EBUS-TBNA. La EBUS-elastografía sobre los ganglios linfáticos se realiza de forma previa a la punción de los mismos. La determinación anatomopatológica de los ganglios linfáticos malignos o benignos se usa como estándar de oro para el estudio. Si con la EBUS-TBNA no se obtiene un diagnóstico patológico formal de malignidad, los pacientes son derivados a un procedimiento quirúrgico. La comparación de la EBUS-elastografía y las características de la EBUS estándar se realizan entre ganglios linfáticos benignos y malignos. La clasificación cualitativa de los ganglios linfáticos mediante la determinación de diferentes patrones de colores y la determinación cuantitativa del índice de deformación o tensión mostraron diferencias significativas entre los ganglios linfáticos benignos y malignos ($P = 0,000$). La relación de deformación o strain ratio resulta más sensible y específica para la determinación de los ganglios linfáticos malignos que la clasificación en diferentes puntuaciones en función del patrón de color elastográfico obtenido o los criterios de clasificación utilizados en el EBUS estándar. Se determina una curva ROC para la relación de deformación o strain ratio que muestra un área bajo la curva de 0,933. El mejor punto de corte del strain ratio para diferenciar malignidad de los ganglios linfáticos es de 32,07. La relación de deformación presenta una sensibilidad del 88,1%, la especificidad del 80,8%, valor predictivo positivo de 88,1% y un valor predictivo negativo del 80,8% para distinguir ganglios linfáticos malignos de benignos. La precisión global de relación de deformación fue 85,3%. La relación de deformación o strain ratio de los ganglios linfáticos malignos y benignos muestra una correlación positiva con la clasificación de los mismos en diferentes puntuaciones en función del patrón de color elastográfico obtenido ($r = 0,561$, $p = 0,000$). Concluyen por lo tanto que la EBUS-elastografía puede predecir metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares en el cáncer de pulmón, y puede complementar la EBUS y ayudar a guiar los procedimientos de la EBUS-TBNA.

Takahiro Nakajima et al., (65) desarrollan un estudio similar con el mismo objetivo de los dos anteriores, evaluar la viabilidad y la utilidad de la EBUS-

elastografía para predecir y localizar ganglios linfáticos metastásicos durante la EBUS-TBNA. En este estudio, a diferencia de los dos anteriores, varía el método utilizado para el cálculo del índice de deformidad o strain ratio sobre los ganglios linfáticos. Los resultados consecutivos de la EBUS-elastografía sobre los ganglios linfáticos en los que se realiza EBUS-TBNA se recogen de forma prospectiva y se analizan de forma retrospectiva. Las imágenes elastográficas se adquieren como imágenes en JPEG y también los videos grabados del procedimiento. Se define un índice de rigidez (SAR o stiff area ratio) como el cociente entre el número de píxeles diferentes al azul en la zona seleccionada sobre la imagen manualmente como área de interés y el número de píxeles azules en el área de interés del ganglio linfático en esa misma área a estudio. Estos resultados son cotejados con el diagnóstico final patológico (Figura 5). Se evalúan un total de 49 ganglios linfáticos de 21 pacientes. 16 de estos ganglios resultan ganglios linfáticos metastásicos (metástasis de cáncer de pulmón 10 y 6 metástasis de tumores malignos extratorácica). El cálculo del índice de rigidez o SAR evidencia unos significativamente mayores para ganglios linfáticos metastásicos (0,478) que para los nódulos benignos (0,216; $p = 0,0002$). Utilizando un valor de corte de SAR de 0.311, se obtiene una sensibilidad y especificidad para predecir enfermedad ganglionar metastásica de 0.81 y 0.85, respectivamente. La zona rígida era histológicamente compatible con la distribución de metástasis en los ganglios linfáticos extirpados quirúrgicamente. Se concluye que el índice de rigidez o SAR es útil para predecir ganglios linfáticos metastásicos, pudiendo ser una guía eficaz para guiar la zona donde realizar las punciones.

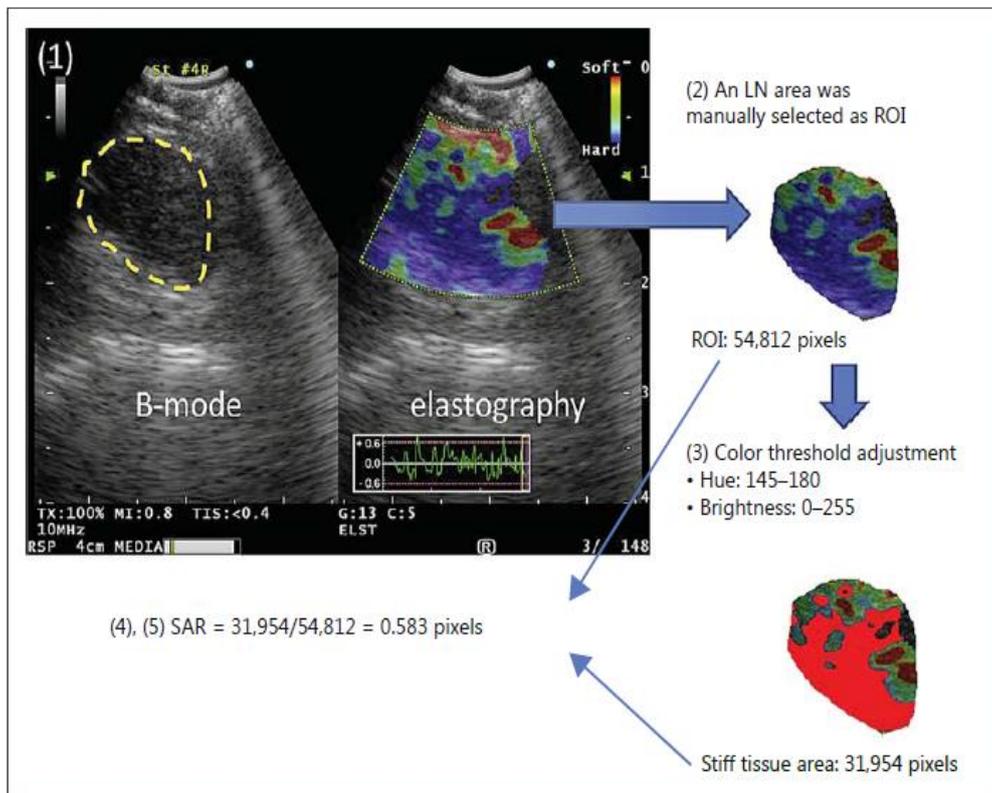


Figura 6. Cuantificación del índice de rigidez (SAR o stiff area ratio) usando una imagen en JPEG (65).

Jiayuan Sun et al (68); estudiaron la viabilidad de los datos cualitativos y cuantitativos de la EBUS-elastografía para diferenciar adenopatías benignas y malignas, durante las PAAF guiadas por EBUS. Realizaron un estudio prospectivo en el que todos los pacientes que requirieron estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas entre Enero y Febrero de 2014. Las adenopatías en este caso fueron seleccionadas en 5 patrones de colores denominados scores (Score 1, distribución suave con zonas mixtas verdes-amarillas-rojas; Score 2, patrón homogéneo predominantemente verde; Score 3, patrón intermedio, con zonas mixtas entre azul, verde, amarillo y rojo; Score 4, adenopatía con zonas de mayor dureza, con zonas de color mixtas entre azul y verde; Score 5, patrón homogéneo, predominantemente azul). Por otro lado, se analizan datos cuantitativos de la

elastografía, mediante el cálculo de la escala media de grises en el área a estudio (Figura 6). Para ello, las imágenes de las adenopatías a estudio, previamente seleccionadas de la EBUS-elastografía, se exportan a un software desarrollado por Matlab™. Este software puede transformar la imagen de los tres principales colores elastográficos (rojo-verde-azul) en una escala de grises, donde los valores varían desde el 255 (todo píxeles azules) hasta el 0 (todo píxeles rojos), contorneando posteriormente el área a estudio. Se calcula la escala de grises dentro de esa área a estudio. Se observó, que tanto el método cualitativo como el cuantitativo utilizado permitía diferenciar adenopatías benignas de malignas con una alta S, E, VPP, VPN y precisión (85.71, 81.82, 83.33, 84.38, y 83.82% vs 91.43, 72.73, 78.05, 88.89 y 82.35%). Por lo que concluyen que ambos métodos pueden ser útiles para describir la elastografía durante la ecografía endobronquial, en la diferenciación de adenopatías benignas y malignas.

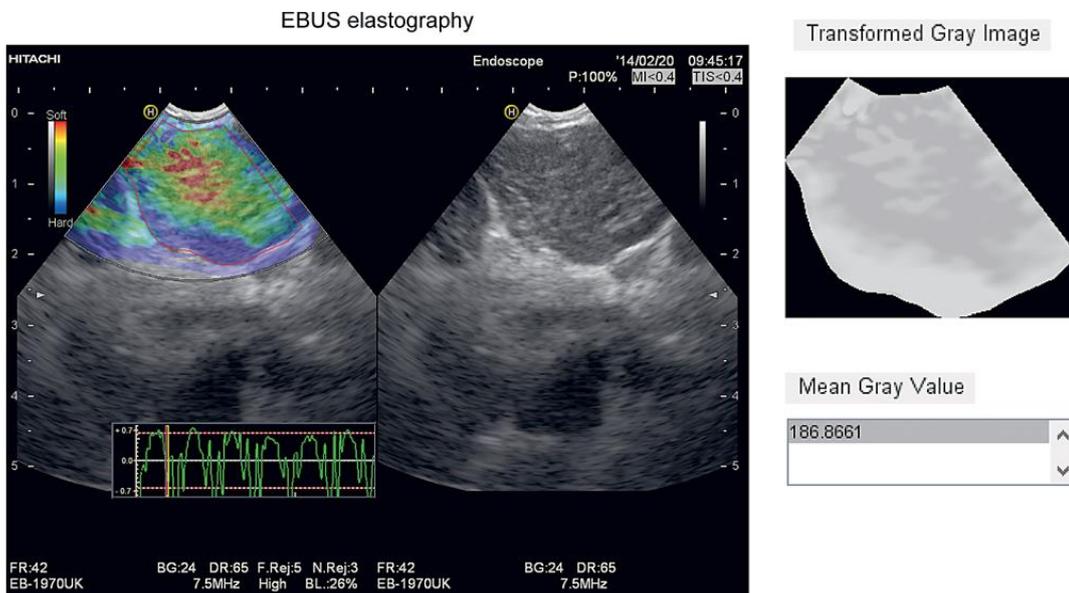


Figura 7. Captura de pantalla del software con la imagen elastográfica y el resultado del análisis cuantitativo mediante escala de grises (68).

Ye Gu et al (69), realizan un estudio donde comparan el análisis morfológico ecográfico en modo B y el análisis elastográfico, con los resultados patológicos de la EBUS-TBNA. Se analizan 133 ganglios linfáticos en 60 pacientes. La elastografía obtuvo la mayor área bajo la curva (AUC) (tipo 3 versus tipo 1: AUC, 0.825; IC 95% 0.707- 0.910) con una gran sensibilidad (100%) y una aceptable especificidad 65%. La combinación de los cuatro criterios (elastografía, heterogenicidad, tamaño y forma) mostró un odds ratio para malignidad de 9.44 (IC 95% 3.99 to 22.32 ($p < 0.0001$)). Este estudio prospectivo mostró que la elastografía era una técnica aceptable para la clasificación de adenopatías mediastínicas, especialmente en combinación con las imágenes ecográficas de la ecografía endobronquial.

He Haiyan et al (70), realizaron a 40 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón EBUS-elastografía como estadiaje mediastínico, antes de las EBUS-TBNA. Se compararon las características elastográficas de las adenopatías benignas y malignas, comparando la precisión diagnóstica en adenopatías malignas entre la elastografía y el EBUS convencional. Los indicadores de la ecografía en modo B del EBUS estándar en el diagnóstico de adenopatías malignas fueron ecogenicidad variable, presencia de bordes definidos, diámetro menor mayor a 1 cm (todos con valor- $p < 0.01$). Hubo diferencias significativas en el índice de elasticidad para la diferenciación de adenopatías benignas y malignas ($p < 0.01$). El índice de elasticidad fue más sensible y específico en la determinación nódulos malignos que los criterios ecográficos del EBUS estándar. En área bajo la curva fue máxima cuando el índice de elasticidad fue ≥ 2.5 . La especificidad, sensibilidad, VPP, VPN del índice de elasticidad fue 76.9%, 85.7%, 85.7% and 76.9% en la diferenciación de adenopatías benignas y malignas. La precisión global del índice de elasticidad fue 82.3%. La combinación del índice de elasticidad, y las características ecográficas mencionadas anteriormente, mostraron la mejor eficiencia. El área bajo la curva fue de 0.91 (S 84.6%, E 88%, VPP 90.2%, VPN 81%), con una precisión global de 86.8%. Concluyen así que la EBUS-elastografía puede diferenciar los ganglios linfáticos metastásicas en pacientes con cáncer de pulmón, siendo la precisión global de la elastografía en la

diferenciación de ganglios linfáticos mayor que los criterios ecográficos del EBUS estándar, mejorando cuando se combinan ambos.

II- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

La punción con aguja fina guiada por ecografía endobronquial, se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada por los neumólogos intervencionistas para el estudio de ganglios linfáticos intratorácicos. Con la ecografía en tiempo real se mejora la precisión y seguridad de las punciones de ganglios linfáticos. La EBUS tiene una precisión diagnóstica superior a las punciones transbronquiales a ciegas, siendo esta comparable con la de la mediastinoscopia intratorácica en la evaluación de ganglios linfáticos. Sin embargo, la predicción de la naturaleza del ganglio linfático a estudio ayudaría a los neumólogos a seleccionar ganglios linfáticos sospechosos de malignidad, reduciendo así el número de punciones innecesarias.

Como se ha mencionado anteriormente, los datos morfológicos ecográficos del EBUS permiten diferenciar adenopatías benignas y malignas, si se añade además modo Doppler al análisis ecográfico habitual, mejora la precisión en la diferenciación de ganglios linfáticos. Aunque algunos datos morfológicos ecográficos y del modo Doppler están presentes más en las adenopatías malignas que en las benignas, una combinación de ambos es necesaria para mejorar el rendimiento diagnóstico.

Los resultados preliminares de los estudios publicados hasta el momento justifican la creación de estudios a gran escala para describir con mayor precisión las características de funcionamiento de la EBUS-elastografía, con la necesidad de aportar nuevos datos sobre la determinación y el cálculo de datos cuantitativos objetivo de EBUS-elastografía para la diferenciación de ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares benignos o malignos.

Son muy pocos y muy recientes los estudios en los que se emplean datos cuantitativos elastográficos con resultados dispares entre los estudios (63-64, 67), aunque con resultados favorables en cuanto a la predicción de metástasis en los

ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares. La mayoría de los procesos inflamatorios no cambia la imagen elastografica sobre el ganglio linfático, mientras que la infiltración metastásica, causa inicialmente un endurecimiento inicialmente circunscrito y posteriormente difuso del ganglio linfático.

También sería interesante determinar si la elastografía podría mejorar la orientación de las EBUS-TBNAs en masas de ganglios linfáticos heterogéneas o limitar el número de punciones que se realizan, por la orientación principalmente de los ganglios linfáticos con mayor probabilidad de ser malignos, acortando el tiempo del procedimiento y evitando la aparición de falsos positivos.

Se precisan un mayor número de estudios prospectivos, randomizados, y multicéntricos, para confirmar la utilidad y el impacto clínico de la elastografía cualitativa y cuantitativa durante la realización de EBUS-elastografía. Existe una clara necesidad de continuar evaluando las diferencias en la distribución del patrón de color, al igual que otros datos cuantitativos como el strain ratio.

2. HIPÓTESIS

Se plantean las siguientes hipótesis para el desarrollo del presente trabajo de investigación:

La elastografía es una técnica de estudio tisular factible durante la realización de la ecografía endobronquial.

Los valores cualitativos y cuantitativos aportados por la elastografía asociada a la ecografía endobronquial permiten predecir y clasificar las adenopatías hiliares y mediastínicas sospechosas de malignidad.

Presenta poca variabilidad en el análisis de los valores cuantitativos aportado por la EBUS-elastografía.

Los datos elastográficos aportados sobre el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas permiten aumentar el rendimiento diagnóstico de la EBUS-elastografía frente al EBUS, mejorando la toma de muestras, reduciendo el número de punciones y de muestras no representativas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos principales.

1)-El primer objetivo principal consiste en valorar la capacidad de predicción de la elastografía como herramienta para el estudio y clasificación de adenopatías hiliares y mediastínicas sospechosas de malignidad, comparando con los resultados finales anatomopatológicos obtenidos. Para ello se analizan valores cualitativos elastográficos (patrones de colores), y valores cuantitativos (índice de tensión o strain ratio, dispersión del color mediante histogramas de frecuencia, y ratio de píxeles azules en la zona de la adenopatía a estudio). Se valora igualmente, el punto de corte óptimo para la presencia de malignidad de una adenopatía para los valores cuantitativos elastográficos.

2)-El segundo objetivo principal consiste en analizar la variabilidad de cada uno de los valores cuantitativos elastográficos.

3.2 Objetivos secundarios.

Como objetivo secundario, se valora el rendimiento diagnóstico del uso de la elastografía para el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas con resultado anatomopatológico de malignidad, durante la ecografía endobronquial frente al uso únicamente de la ecografía en modo B (EBUS) durante dicho procedimiento.

Para el estudio del rendimiento diagnóstico se va a valorar la utilidad de la elastografía junto al EBUS para evaluar las zonas de mayor dureza y por lo tanto las más sospechosas dentro de una adenopatía hilar o mediastínica. Se analiza si esto permite dirigir la zona de punción a través del EBUS, valorando a su vez la capacidad de la elastografía para reducir el número de resultados inconcluyentes o no diagnósticos, por no ser representativos de ganglio linfático y en consecuencia la repetición de nuevos procedimientos.

III- MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio analítico, en el que se recogen todos los pacientes que se someten a EBUS elastografía (con ecógrafo endobronquial PENTAX, EB 1970 UK®) para la evaluación de adenopatías hiliares y mediastínicas, por el equipo de Neumología intervencionista del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, incluyendo a todos los pacientes de forma prospectiva y consecutiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2016 y Octubre de 2017. Se comparan dos ramas de diagnóstico en el estudio de adenopatías (EBUS y EBUS-elastografía), siendo los pacientes asignados a uno u otro grupo aleatoriamente por bloques de cuatro.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que se le realice EBUS diagnóstico o de estadiaje conforme a las directrices y protocolo local.

2.1 Criterios de inclusión

Para ser elegible para participar en este estudio los sujetos deben cumplir todos los criterios siguientes:

- Pacientes en los que esté indicada un EBUS diagnóstico o de estadiaje.
- Estado físico ASA 1-3.

- 18 años de edad o más.
- Consentimiento informado del paciente firmado y fechado.

2.2 Criterios de exclusión

Se excluirá del estudio a los sujetos potenciales que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:

- Trastornos hemorrágicos no controlados.
- Indicación de uso de tratamiento anticoagulante (acenocumarol, warfarina, dosis terapéutica de heparinas de bajo peso molecular o clopidogrel), que no se pueda suspender para la realización de la técnica.
- Alergia conocida a la lidocaína y midazolam.
- Cardiopatía reciente y/o no controlada.
- Compromiso de las vías respiratorias superiores (p. ej., cáncer de cabeza y cuello concomitante o estenosis de las vías respiratorias centrales por cualquier motivo).
- Clasificación de la ASA igual o superior a 4.
- Embarazo.
- Incapacidad para dar el consentimiento.

3. TAMAÑO MUESTRAL

3.1 Universo

El universo teórico de este estudio está constituido por los 300.000 pacientes de referencia para el área II de salud del Sistema Murciano de Salud, así como los pacientes derivados para realización de ecografía endobronquial desde el resto de áreas sanitarias de la Región de Murcia, puesto que el Servicio de Neumología del Hospital Santa Lucía de Cartagena constituye un referente en esta técnica.

3.2-Muestra

El tamaño de la muestra es de conveniencia. Se recopilan todos los pacientes y las adenopatías analizadas disponibles en el periodo del estudio. Con el tamaño final de estudio, en torno a 100 adenopatías (aproximadamente 50 adenopatías por grupo), la precisión para la estimación de proporciones en cada grupo es del 7% y la precisión para la diferencia de proporciones entre grupos es del 10%. En consecuencia, se obtiene un poder en torno al 86% de detectar diferencias de proporciones de 30% entre grupos asumiendo un error tipo-I de 0.05.

4. MUESTRA FINAL

La muestra final incluye el número total de adenopatías estudiadas desde Mayo de 2016 hasta Octubre de 2017.

5. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En cuanto al método, se van a reclutar a todos los pacientes a los que se realiza ecografía endobronquial para la evaluación de adenopatías hiliares y mediastínicas, por el equipo de Neumología intervencionista del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, incluyendo a todos los pacientes de forma prospectiva.

Para la valoración de la realización del EBUS previamente se realiza un TAC multicorte de 1 mm. Las indicaciones para el estudio con EBUS de adenopatías mediastínicas e hiliares son: presencia en TAC de tórax de linfadenopatías, entendidas como ganglios linfáticos con diámetro de eje corto mayor a 10 mm, o una captación de 18-fluorodesoxiglucosa (SUV máximo > 2.5) en la tomografía por emisión de positrones (PET-TC).

Al incluirse EBUS de estadiaje mediastínico, se incluyen adenopatías subcentimétricas, que durante el procedimiento presentan un tamaño ecográfico de 0.6 cm.

Los pacientes serán aleatorizados por bloques de cuatro en dos grupos: en un primer grupo se utilizará ecografía endobronquial usando al mismo tiempo criterios morfológicos ecográficos en modo B junto con los diferentes patrones de elastografía, también se identificarán aquellas zonas de la adenopatía menos elásticas por elastografía para intentar elegir la zona de punción. En los pacientes clasificados en un segundo grupo se utilizará únicamente ecografía endobronquial con los criterios morfológicos ecográficos, previo a la punción.

Previamente a la realización del procedimiento se recoge el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes, habiéndose obtenido la aprobación para la realización de este estudio por parte del Comité de Ética de dicho hospital (Anexo 1 y 2).

Todos los datos de los pacientes y de las adenopatías, en cada uno de los grupos, se recogen mediante una hoja sencilla de recogida de datos (Anexo 3).

Todas las pruebas son realizadas por 3 broncoscopistas expertos, y llevadas a cabo en la sala de broncoscopia, con el paciente bajo sedación consciente, o bien en quirófano bajo anestesia general e intubación orotraqueal, según se trata de un procedimiento diagnóstico o de un estadiaje mediastínico, previa decisión por la unidad de intervencionismo.

A todos los pacientes se les realiza un EBUS, y se recogen las características ecográficas de las adenopatías estudiadas en modo B:

- Tamaño de la adenopatía.
- Forma de la adenopatía.
- Definición de los márgenes.
- Ecogenicidad.
- Presencia de signos de necrosis.

En el grupo de pacientes seleccionados para utilizar la elastografía en el mismo acto se extraen los siguientes datos:

1. Patrón elastográfico cualitativo, clasificados en 3 patrones diferentes:

- Tipo 1, Homogéneo verde: adenopatía con color predominantemente no azul, presentando una mayoría de color verde, con áreas de color amarillo y rojo.
- Tipo 2, Mixto: adenopatía con predominio de verde, presentando áreas focales azules.
- Tipo 3, Homogéneo azul: adenopatía con predominio de color de color azul.

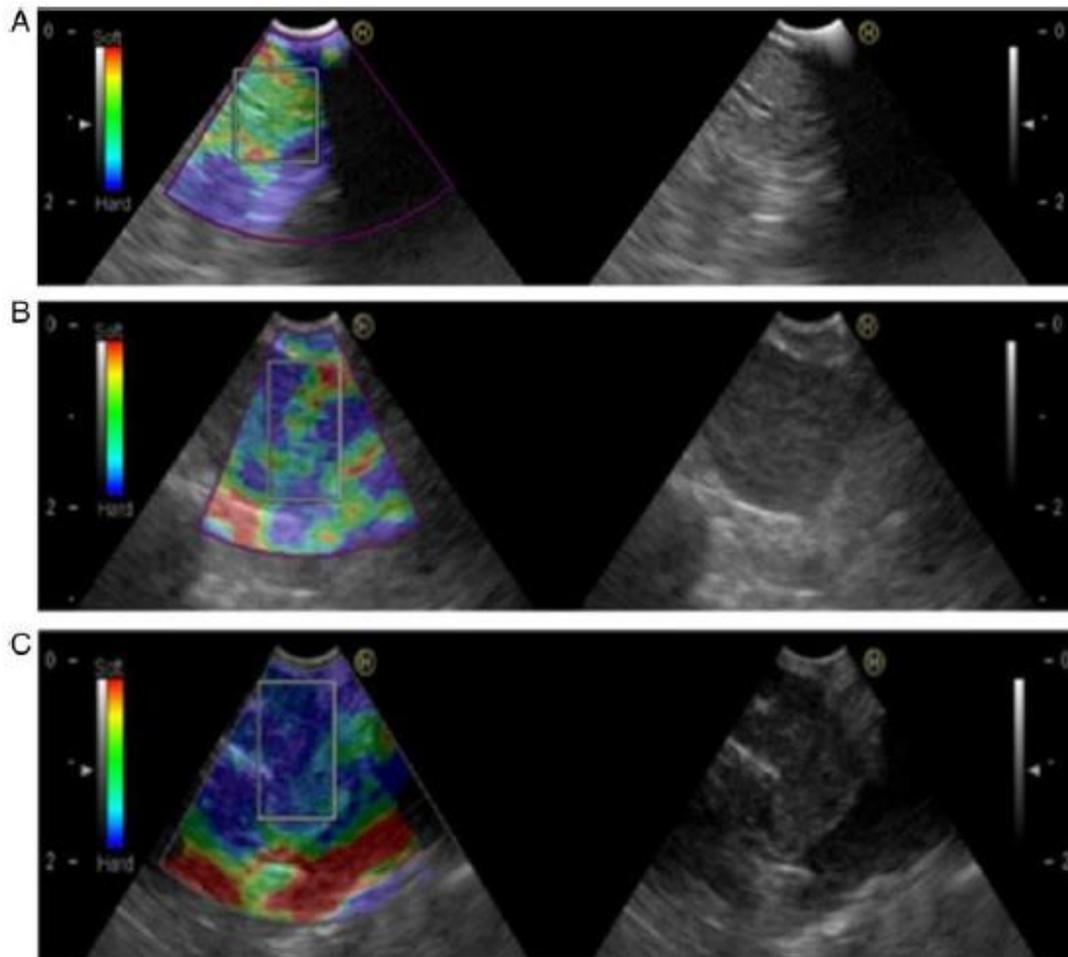


Imagen 7. Patrones de color obtenidos mediante EBUS-elastografía. 7A. La imagen de la izquierda se corresponde con una imagen de color elastografica obtenida mediante EBUS-elastografía de una adenopatía, con patrón de color tipo 1, donde se evidencia predominantemente color verde, con alguna área focal en amarillo y rojo. 7B. Imagen de EBUS-elastografía de una adenopatía con patrón de color elastográfico tipo 2, donde se evidencia predominantemente color verde, con áreas focales de color azul. 7C. Imagen de EBUS-elastografía de una adenopatía con patrón de color elastográfico tipo 3, donde se evidencia predominantemente el color azul. Al lado derecho, se observa la imagen en modo B ecográfico de esas mismas adenopatías.

2. Resultados elastografía cuantitativa. Se mide a través de las siguientes variables:

- Histogramas de frecuencia sobre la adenopatía a estudio:

Nos van a mostrar la dispersión del color de la elastografía en la región de interés dando una media de la elasticidad del tejido. De este modo el valor 0 esta codificado para el azul y el valor 255 esta codificado para el rojo. De forma que los tejidos más compresibles y por tanto sospechosos de benignidad mostraran histogramas centrados en valores más elevados con una media colorimétrica alta, y los tejidos menos compresibles y por lo tanto sospechosos de malignidad, histogramas centrados en valores más bajos con una media colorimétrica baja.

Se representan en gráficos donde el eje de las X muestra el rango de los valores de deformación en la región de medición o de interés, asignado mediante una escala de color desde 0 a 255 (imagen 7); y el eje de las Y representa la frecuencia de ocurrencia de los diferentes valores (es decir el número de pixeles que en la región de interés a estudio que tiene cada valor en particular).

- Cálculo del índice de tensión o strain ratio:

Cuantifica la rigidez comparando dos zonas del área estudiada, zona A (incluye la mayor superficie del área estudiada) y zona B (incluye la superficie de referencia del tejido adyacente normal). El cociente del área B entre el área A, nos va a dar la relación de tensión o strain ratio. Se realizarán igualmente 3 determinaciones, obteniendo por lo tanto 3 valores de strain ratio por cada adenopatía estudiada. (Imagen 8)

- Cálculo del ratio de pixeles azules:

Para ello, se cogen las densidades de color desde el 0 hasta el 49, que coinciden con las tonalidades más azules, correspondiéndose con el primer tercio de la distribución total del color que oscila desde el 0 hasta el 255. Se suman a continuación en cada área adenopática a estudio, el ratio de frecuencia en cada una de las densidades, siendo este el ratio final tomado para estudio. (Imagen 9).

Se realizan sobre la adenopatía a estudio, 3 determinaciones del patrón de color predominante, siendo finalmente elegido el valor más repetido (moda). Igualmente, se realizan 3 determinaciones tanto de los histogramas de frecuencia como del Strain ratio y del porcentaje de píxeles azules, en cada uno de los ganglios a estudio, tomando finalmente una media de las 3 determinaciones de cada ganglio.

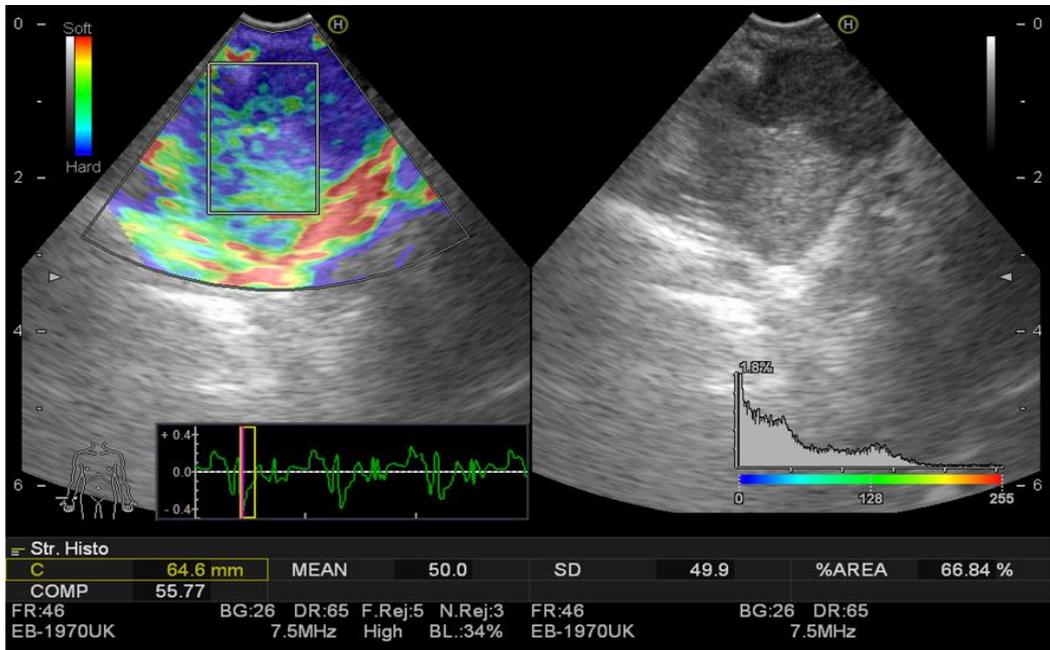


Imagen 8. Cálculo de la dispersión del color mediante histograma de frecuencias sobre la adenopatía a estudio. Se representa en el gráfico que aparece en la parte inferior derecha de la imagen, donde el eje de las X muestra el rango de los valores de deformación en la región de medición o de interés, asignado mediante una escala de color desde 0 a 255; y el eje de las Y representa la frecuencia de ocurrencia de los diferentes valores (es decir el número de píxeles que en la región de interés a estudio que tiene cada valor en particular). Te da como resultado un valor medio de dispersión del color, junto a su desviación estándar.

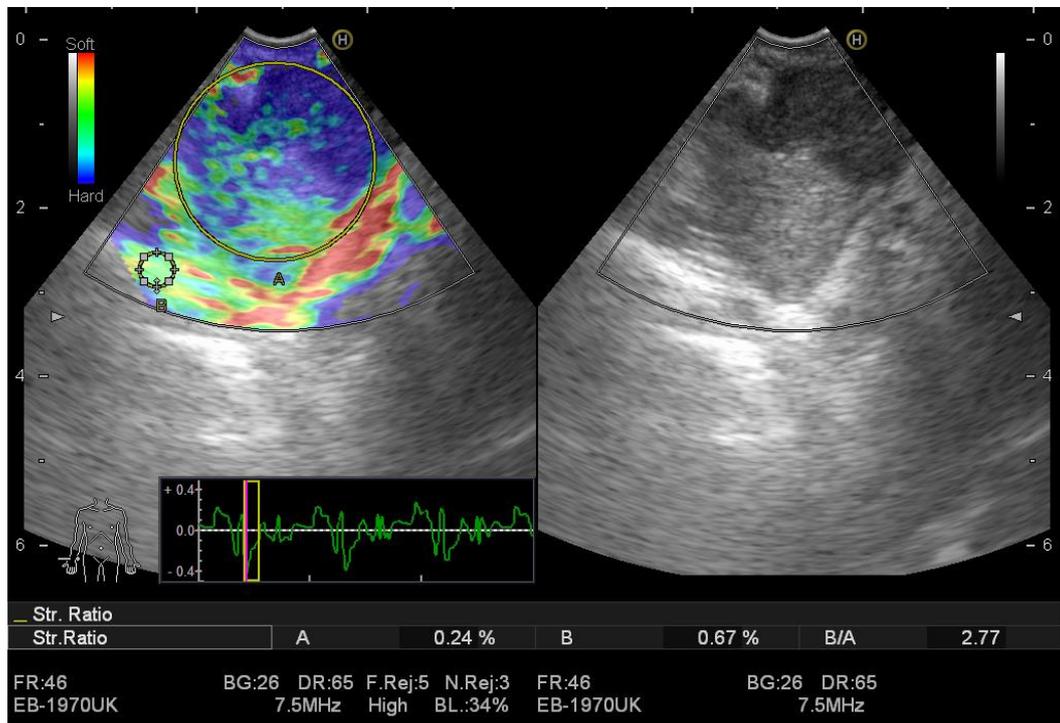


Imagen 9. Análisis del índice de elasticidad o strain ratio. Se Cuantifica la rigidez comparando dos zonas del área estudiada, zona A (incluye la mayor superficie del área adenopática a estudio) y zona B (incluye la superficie de referencia del tejido adyacente normal). El cociente del área B entre el área A, nos va a dar la relación de tensión o strain ratio.

		Density	Frequency	Ratio	Density	Frequency	Ratio
C	64.6 mm	0	49	0.000	25	148	0.856
A	2.50 cm ²	1	2881	16.668	26	168	0.972
MEAN	50.0	2	309	1.788	27	160	0.926
SD	49.9	3	259	1.498	28	145	0.839
%AREA	66.84 %	4	220	1.273	29	148	0.856
COMP	55.77	5	199	1.151	30	131	0.758
KURT	3.24	6	213	1.232	31	168	0.972
SKEW	1.03	7	195	1.128	32	149	0.862
CONT	90.44	8	171	0.989	33	134	0.775
ENT	3.21	9	216	1.250	34	137	0.793
IDM	0.28	10	191	1.105	35	151	0.874
ASM	0.02	11	190	1.099	36	136	0.787
CORR	0.98	12	180	1.041	37	154	0.891
		13	159	0.920	38	133	0.769
		14	153	0.885	39	156	0.903
		15	183	1.059	40	150	0.868
		16	141	0.816	41	144	0.833
		17	165	0.955	42	141	0.816
		18	185	1.070	43	164	0.949
		19	189	1.093	44	157	0.908
		20	140	0.810	45	145	0.839
		21	162	0.937	46	136	0.787
		22	150	0.868	47	127	0.735
		23	162	0.937	48	120	0.694
		24	156	0.903	49	119	0.688

Imagen 10. Cálculo sobre la adenopatía a estudio del ratio de pixeles azules. Se toman las densidades de color desde el 0 hasta el 49, que coinciden con las tonalidades más azules, correspondiéndose con el primer tercio de la distribución total del color que oscila desde el 0 hasta el 255. Se suman a continuación en cada área adenopática a estudio, el ratio de frecuencia en cada una de las densidades, siendo este el ratio final tomado para estudio.

Tras la realización de las medidas ecográficas y elastográficas, se realizará las PAAF de las adenopatías a estudio con la presencia de un anatomopatólogo en la zona de realización de la técnica (sala de broncoscopia o quirófano). El anatomopatólogo nos comunicará cuando tiene material suficiente para el diagnóstico sin conocer datos previos sobre la ecografía en modo B o datos de la elastografía, por lo que no se realizarán más punciones de dicha adenopatía. En

caso de que el anatomopatólogo tras 5 punciones no sea capaz de afirmar que el material obtenido es adecuado para realizar un diagnóstico final, se detendrá el procedimiento y no se realizarán más punciones de la adenopatía.

Se tomarán el número de punciones realizadas por cada adenopatía y los resultados de anatomía patológica clasificando los resultados como:

- Diagnóstico de malignidad.
- Otros diagnósticos.
- Muestra insuficiente para diagnóstico.
- Material no validado para diagnóstico (muestra hemática).
- Compatible con adenopatía normal.

6. VARIABLES

Se van a analizar las siguientes variables, recogidas previamente en una hoja de recogida de datos (anexo 3):

1. Variables demográficas:

- Sexo.
- Edad.
- Diagnóstico previo de malignidad.

2. Datos de la prueba:

- EBUS en sala de broncoscopia bajo sedación.
- EBUS en quirófano bajo anestesia general.
- EBUS diagnóstico.
- EBUS de estadiaje mediastínico.

3. Datos de la adenopatía a estudio:

- Región adenopática a estudio.
- Tamaño de la adenopatía en el TAC expresado en mm.
- Captación de la adenopatía en PET expresada en SUV máximo.

4. Datos morfológicos ecográficos de la adenopatía a estudio en modo B:

- Tamaño de la adenopatía en mm.
- Forma de la adenopatía: redondeada/ovalada.
- Definición de los márgenes: definidos/indefinidos.
- Ecogenicidad: homogénea/heterogénea.
- Presencia de signos de necrosis: SI/NO.

5. Datos elastografía cualitativa: Patrones elastográficos:

- Tipo 1, homogéneo verde.
- Tipo 2, mixto.
- Tipo 3, homogéneo azul.

6. Datos elastografía cuantitativa:

-Histogramas de frecuencia: dispersión del color expresada como media y desviación estándar.

-Resultado calculo relación de tensión o strain ratio.

-Ratio de Pixeles azules, en las densidades de color del 0 al 49.

7. Tiempo en realizar la técnica, tiempo por PAAF (minutos).

8. Resultados anatomopatologicos de la PAAF-EBUS.

9. N° de punciones realizadas.

10. N° de punciones realizadas, hasta obtener una muestra diagnostica de malignidad para el Patólogo presente durante el procedimiento.

7. CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Para la evaluación del objetivo principal, se estudia la clasificación de las adenopatías en patrones de color elastográficos, y los valores elastográficos cuantitativos como son los histogramas de frecuencia, el índice de tensión o strain ratio, y el porcentaje de pixeles azules en al área adenopática a estudio.

Por otro lado, se realiza un análisis de la variabilidad entre las medias de las muestras de diferentes adenopatías, y la variabilidad de las repeticiones en las determinaciones dentro de la misma adenopatía.

Para responder al objetivo secundario, se valoró la utilidad de la EBUS-elastografía para evaluar las zonas de mayor dureza y por lo tanto las más sospechosas dentro de una adenopatía hilar o mediastínica, seleccionando la mejor zona para realizar punciones. Se valoró a su vez la capacidad de la elastografía para reducir el número de muestras no significativas o no representativas de ganglio linfático, el número de falsos negativos y la repetición de nuevos procedimientos.

Se realizó un seguimiento a 6 meses de las adenopatías de ambos grupos que resultaron no representativas o benignas. El diagnóstico final en cada caso se estableció tras presentar cada uno de los resultados obtenidos inicialmente en un Comité multidisciplinar de Tumores Torácicos, en el cual están presentes facultativos especialistas en Neumología, Oncología Médica, Oncología Radioterapéutica, Anatomía Patológica y Radiología. Según las características de caso concreto, el seguimiento de las adenopatías se llevó a cabo mediante tres vías principales: 1) biopsias quirúrgicas tras realización de mediastinoscopia, 2) cambios en la captación (suv) del PET-TAC o bien 3) cambios radiológicos y de tamaño de las adenopatías por TAC de tórax. En otros casos, la decisión final de la afectación adenopática y el tratamiento a seguir fue determinada por el Comité multidisciplinar de Tumores Torácicos. Finalmente, se encontraron algunas adenopatías con resultado inicial de benignidad o sanas, en pacientes sin antecedentes personales de malignidad, no precisando seguimiento.

Finalmente se comparan los resultados del grupo de los pacientes en los que las adenopatías han sido estudiadas mediante EBUS-elastografía frente al grupo sin elastografía, comparando los resultados anatomopatológicos de las PAAF, y valorando si la realización previa de la elastografía mejora los resultados

obtenidos en las punciones y en el número de punciones necesarias para llegar al diagnóstico.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En cuanto al análisis estadístico, tras recoger a todos los pacientes de forma prospectiva, y ser clasificados al azar en ambos grupos, se recogen todos los datos y resultados en la hoja recogida de datos correspondiente, para ser posteriormente introducidos en el paquete de datos SPSS.

Las variables categóricas son resumidas como proporciones y las comparaciones de proporciones entre grupos se harán con el test exacto de Fisher por ser tamaños de muestra pequeños. Las comparaciones entre número esperado de un evento discreto se harán con modelos de Poisson. Las variables continuas serán resumidas con medianas y cuartiles y serán graficadas con gráficos de cajas ("box-plots"). Las comparaciones de estas variables entre grupos se harán con el test no-paramétrico de Wilcoxon. Para variables continuas calcularemos el área bajo la curva ROC (AUC) con su intervalo de confianza del 95% y los intervalos de sensibilidad y especificidad serán calculados en el punto de corte óptimo utilizando el método "bootstrap" con 2000 replicaciones. Las AUC de las distintas curvas serán comparadas dos a dos con el método Delong. Todos los análisis se han hecho con el software estadístico R versión 3.4.2 (c) y la librería pROC.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones éticas:

-Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital General Universitario Santa Lucía, y de la Universidad Católica de Murcia (UCAM).

-Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, octubre de 2005.

-Ley 15/1999 de 13 de diciembre. Protección de Datos de Carácter Personal.

-Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

-Ley 14/2007, sobre Investigación Biomédica.

-Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

IV- RESULTADOS

1. MUESTRA

Desde mayo del año 2016 hasta Octubre del año 2017, se incluyeron un total de 59 pacientes, de los que se analizaron 100 adenopatías mediante ecografía endobronquial. Se clasificaron en el grupo 1 (realización de EBUS), 32 pacientes, de los que se analizaron 57 adenopatías. Por otro lado, se clasificaron en el grupo 2 (realización de EBUS-elastografía), 27 pacientes, de los que se analizaron 43 adenopatías.

La asignación, como se menciona anteriormente en el apartado de material y métodos, se realiza mediante aleatorización por bloques de cuatro. Cuando se realiza este tipo de aleatorización, la diferencia máxima entre grupos es de 1. La diferencia mayor a 1 entre ambos grupos se debe a que se aleatorizaron más pacientes inicialmente, pero algunos de ellos fueron excluidos al no tratarse únicamente de adenopatías hiliares y mediastínicas a estudio, sino de masas sugerentes de origen neoplásico localizadas a nivel central que se estudian mediante ecografía endobronquial.

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

2.1 Características basales de la muestra en el grupo 1 (EBUS).

En el grupo 1, el 75 % fueron hombres y el 25% mujeres, con una edad media de 61 ± 9 años. El 59% de los pacientes presentaba un diagnóstico previo de malignidad, siendo el cáncer de pulmón el antecedente neoplásico más frecuente. El tiempo medio de realización del procedimiento fue de 31 ± 14 minutos. Ningún paciente presentó complicaciones derivadas del procedimiento.

La región adenopática más puncionada fue la subcarinal (7) seguida de la paratraqueal derecha (4R). El tamaño medio de las adenopatías estudiadas en el

TAC fue de 14.1 ± 6 mm y la captación media del PET (suv) fue de 4.7 ± 2.9 . En cuanto a los datos ecográficos obtenidos, se observó un tamaño medio de la adenopatía de 14.6 ± 5 mm.

El 46% de las adenopatías presentaban forma redondeada, con márgenes definidos en el 50%, ecogenicidad heterogénea en el 53%, e imágenes sugestivas de necrosis en un 10% de las mismas.

2.2 Características basales de la muestra en el grupo 2 (EBUS-ELASTOGRAFÍA).

En el grupo 2, el 59% fueron hombres y el 41% mujeres, con una edad media de 68 ± 10 años. El 59% de los pacientes presentaba un diagnóstico previo de malignidad, siendo al igual que el grupo 1 el cáncer de pulmón el antecedente neoplásico más frecuente, seguido del cáncer de colon. El tiempo medio de realización del procedimiento fue de 36 ± 21 minutos. Sólo presentó complicaciones un paciente, consistiendo en un neumomediastino resuelto.

Igual que en el grupo 1, la región adenopática más puncionada fue la subcarinal seguida de la paratraqueal derecha. El tamaño medio de las adenopatías estudiadas en el TAC fue de 14.8 ± 7 mm y la captación media del PET (suv) fue de 5.5 ± 3.6 .

En cuanto a los datos ecográficos obtenidos, se observó un tamaño medio de la adenopatía de 15 ± 6 mm. El 42% presentó forma redondeada, con márgenes definidos en el 72%, y ecogenicidad heterogénea en el 58%, con imágenes sugestivas de necrosis en un 10%.

Las características basales de los pacientes, los resultados obtenidos en las pruebas de imagen (TAC, PET) y los datos ecográficos del EBUS de ambos grupos se resumen a continuación en las tablas 3, 4, y 5 respectivamente.

En las tablas 6 y 7 además, se recoge la localización adenopática más frecuente en ambos grupos, y los resultados anatomopatológicos más frecuentes.

Tabla 3. Características basales de la muestra. Generalidades

Grupo	Muestra	Nº adenop	Sexo	Edad media (años)	Diagnóstico previo de malignidad	Antecedente de tumor más frecuente	Tiempo medio (mins)	Complicac
1	32	57	75%H 25%M	61±9	59%	Pulmón	31±14	No
2	27	43	59%H 41%M	68±10	59%	Pulmón	36±21	1 neumomed. resuelto

Tabla 4. Características basales de la muestra: localización y datos de imágenes complementarias

Grupo	Región adenopática más frecuente	Tamaño medio de la adenopatía en TAC (mm)	Captación media de la adenopatía en PET (suv)
1	7 4R	14.1±6 mm	4.7±2.9
2	7 4R	14.8±7 mm	5.5±3.6

Tabla 5. Características basales de la muestra: Datos ecográfico de las adenopatías obtenidos de la realización de la EBUS

Grupo	Tamaño medio	Forma redondeada	Márgenes definidos	Ecogenicidad heterogénea	Presencia de signos de necrosis
1	14.6±5	46%	50%	53%	10%
2	15±6	42%	72%	58%	10%

Tabla 6. Regiones adenopáticas analizadas en ambos grupos

Localización grupo 1 (EBUS)	Número
Paratraqueal alta (2R)	3
Paratraqueal baja (4R,4L)	10
Subcarinal (7)	21
Hiliar (10R,10L)	4
Interlobar (11R, 11L)	19
Localización grupo 2 (EBUS-elastografía)	Número
Paratraqueal alta (2R)	0
Paratraqueal baja (4R,4L)	13
Subcarinal (7)	14
Hiliar (10R,10L)	2
Interlobar (11R, 11L)	14

Tabla 7. Resultados anatomopatológicos más frecuentes.

Resultados AP grupo 1 (EBUS)	Número
Malignos	9
Carcinoma escamoso celular	2
Adenocarcinoma	2
Carcinoma de células pequeñas	1
Carcinoma poco diferenciados	2
Metástasis de tumores poco diferenciados	2
Benignos	36

Resultados AP grupo 2 (EBUS-Elastografía)	Número
Malignos	18
Carcinoma escamoso	0
Adenocarcinoma	12
Carcinoma de células pequeñas	3
Carcinoma neuroendocrino	1
Carcinoma pobremente diferenciado	1
Metástasis de tumores de diferente localización	1
Benignos	24

3. VARIABLES ELASTOGRÁFICAS ANALIZADAS EN EL GRUPO 2 (EBUS-ELASTOGRAFÍA).

En el grupo de pacientes de EBUS-elastografía, se procedió a analizar una serie de valores elastográficos cualitativos y cuantitativos.

3.1 Análisis de las variables cualitativos. Patrones de color elastográficos.

Se clasificaron las adenopatías estudiadas en este grupo en 3 patrones elastográficos en función del mapa de color mostrado. Del total de 43 adenopatías analizadas solamente una fue no representativa. De las otras 42 adenopatías, 5 se clasificaron en patrón predominantemente no azul (patrón 1), 22 se clasificaron en patrón mixto con presencia de zonas rojas, verdes y azules (patrón 2), y 15 se clasificaron en patrón predominantemente azul (patrón 3).

Se realizó un análisis comparando las adenopatías con patrón 3 de color, frente a las demás (patrón de color 1 y 2) (tabla 8). De las adenopatías clasificadas como patrón 3 de color, el 73% presentaron infiltración maligna, y el 27% se correspondieron con patología ganglionar benigna o ganglio sano. En cuanto a las adenopatías no clasificadas como patrón 3, el 8% presentaron infiltración maligna y el 92% se correspondieron con resultado patológico de benignidad o bien se trató de un ganglio sano normal. El test exacto de Fisher resultó en una asociación estadísticamente significativa entre las adenopatías con resultado final de malignidad y presentar un patrón predominantemente azul

(Tipo 3) ($p = 0.00004$). En nuestra muestra, la clasificación mediante adenopatías presenta una sensibilidad del 73%, especificidad del 92%, VPN 81%, VPP 86%.

Tabla 8. Comparación entre grupos mediante el Test exacto de Fisher, para mostrar la relación entre las adenopatías malignas y el patrón de color que presentan.

Resultado AP simplificado	Patrón de color 1 y 2	Patrón 3
Adenopatía maligna	5 (27%)	13 (73%)
Ganglio normal o adenopatía benigna	22 (92%)	2 (8%)

El test exacto de Fisher da un p-valor = 0.00004

Por otro lado, se analizó la probabilidad de presentar un resultado final de infiltración maligna de la adenopatía, dependiendo del patrón de color elastográfico que presentara dicha adenopatía (Tabla 9). Se evidenció que en la muestra analizada, presentar un patrón de color homogéneo azul (patrón 3) se correspondía con una probabilidad de presentar infiltración maligna de un 86.7% (p -valor de 0.00004), y presentar un patrón de color mixto entre azul, verde y rojo (patrón 2) se correspondía con una probabilidad de casi un 23% de presentar infiltración maligna (p -valor 0.01). La probabilidad observada de presentar infiltración maligna en aquellas adenopatías con patrón homogéneo verde (patrón 1) fue del 0%, sin embargo no se alcanza una significación estadística adecuada (P -valor 0.06).

Tabla 9. Análisis mediante Test exacto de Fisher de la probabilidad de presentar un resultado final de infiltración maligna de la adenopatía, dependiendo del patrón de color elastográfico que presente dicha adenopatía.

Patrón de color elastográfico	N	Adenopatías con infiltración maligna	Probabilidad de malignidad	Intervalo de confianza 95%	P-valor
Patrón 1	5	0	0%	0% -52.2%	0.06004
Patrón 2	22	5	22.7%	7.8% -45.4%	0.01162
Patrón 3	15	13	86.7%	59.5% -98.3%	0.00004
Total	42	18	42.9%	27.7% - 59%	0.0003

El test exacto de Fisher para toda la tabla un p-valor = 0.00003

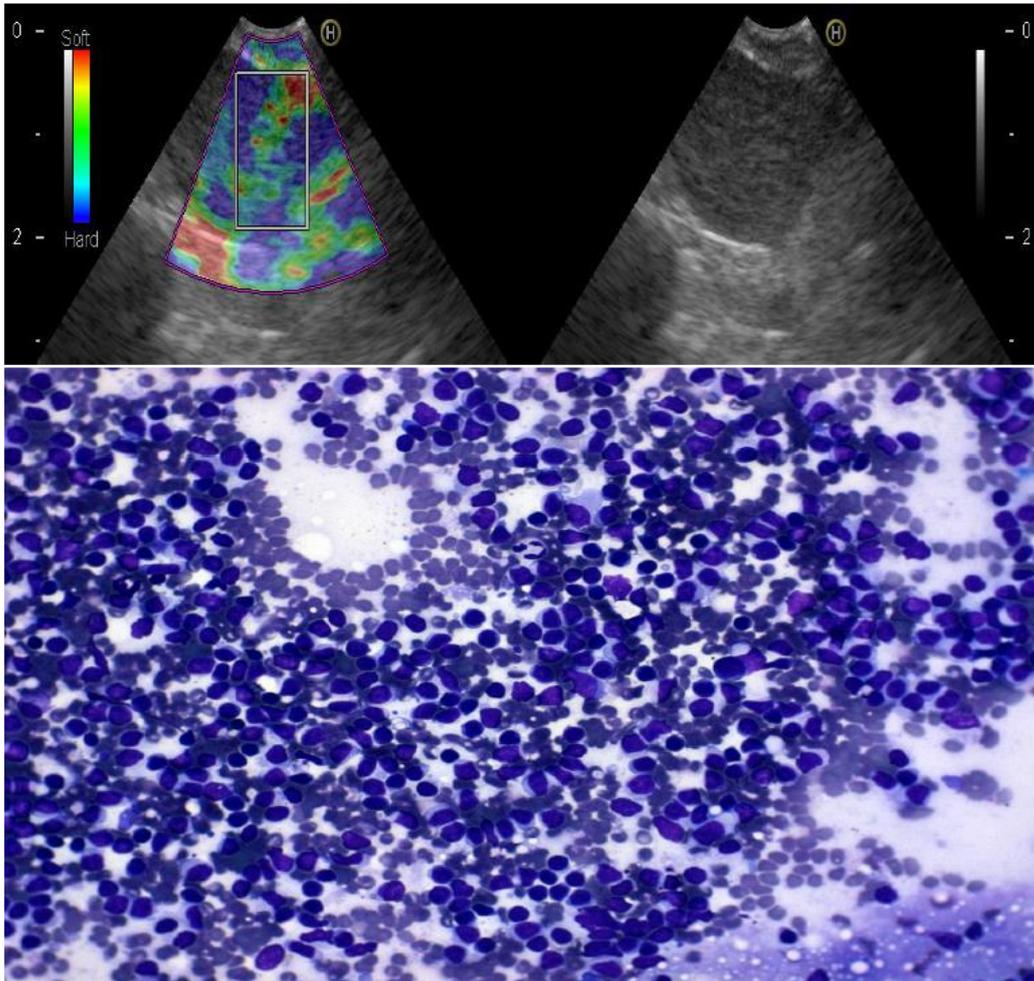


Imagen 11. Relación de patrón ecográfico, elastográfico y análisis histológico de una adenopatía benigna. En la parte superior de la imagen, se observa una adenopatía clasificada como patrón de color tipo 2, al presentar un patrón de color mixto entre el rojo, amarillo, verde y azul. Esta adenopatía se corresponde en la parte inferior de la imagen, tras su análisis histológico, con un frotis con células en sábana, no cohesivas, constituida por linfocitos pequeños, maduros, algunas células plasmáticas y algún blasto linfoide sobre fondo hemático. No se observan células neoplásicas. x40 Tinción rápida de Diff Quick.

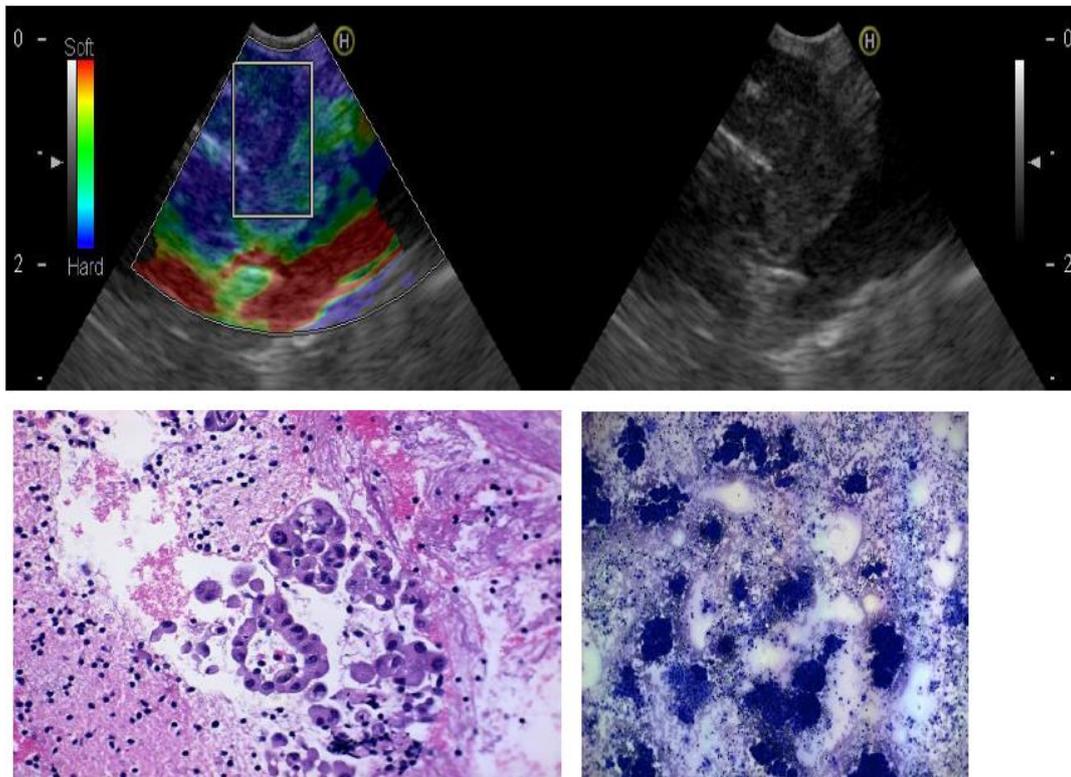


Imagen 12. Relación de patrón ecográfico, elastográfico y análisis histológico de una adenopatía maligna. En la parte superior de la imagen, se observa una adenopatía clasificada en patrón de color 3 elastográfico, al presentar un patrón de color con un predominante color azul. Esta adenopatía, se corresponde en la parte inferior de la imagen tras su análisis histológico, con un frotis muy celular (celularidad tumoral) constituido por grupos celulares cohesivos y alguna célula suelta atípica. Los grupos son tridimensionales formando bolas celulares compactas de células grandes atípicas. x10 Tinción rápida de Diff Quick. Se ha realizado bloque celular observándose células atípicas y algunas estructuras glandulares atípicas. Bloque celular con Hematoxilina-Eosina. x40.

3.2 Análisis de las variables cuantitativas.

También se analizó si existen diferencias significativas en los valores cuantitativos aportados por la elastografía (histograma de frecuencia, ratio de pixeles azules y strain ratio) entre las adenopatías con resultado

anatomopatológico de ganglio sano o benigno y aquellas con resultado de malignidad (Tabla 10, Figura 7-9).

Se evidenció que efectivamente aquellas adenopatías con resultado final de malignidad presentaban una menor dispersión del color que las adenopatías sanas o benignas. La media de dispersión del color en adenopatías con infiltración maligna fue de 48.8 frente a 94.8 en las adenopatías sanas o benignas ($p = 0.00013$ en el test de rangos de Wilcoxon).

Se observó un mayor ratio de pixeles azules en las adenopatías malignas frente a las sanas o benignas (66% frente a 32.5%, con un valor- $p = 0.00005$ para el test de rangos de Wilcoxon).

En cuanto al análisis del índice de elasticidad o strain ratio se observó un ratio medio de 7.1 en las adenopatías con resultado anatomopatológico de malignidad, frente a un ratio medio de menor valor, 2.48 en las adenopatías con resultado de benignidad o clasificadas como ganglios sanos ($p = 0.005$ en el test de rangos de Wilcoxon).

Tabla 10- Análisis de diferencias en los valores cuantitativos aportados por la elastografía (histograma de frecuencia, ratio de pixeles azules y strain ratio) entre las adenopatías con resultado anatomopatológico de ganglio sano o benigno y aquellas con resultado de malignidad.

Resultado AP simplificado	Histogramas de frecuencia	Porcentaje de pixeles azules	Índice de elasticidad o strain ratio
Adenopatía Maligna (mediana)	48.83333	66.00000	7.116667
Ganglio sano o adenopatía benigna (mediana)	94.88333	32.50000	2.486667
P-valor	0.00013	0.00005	0.004950

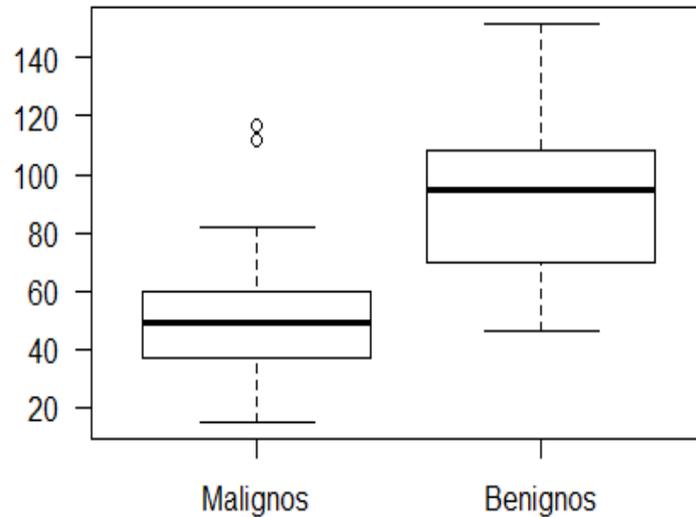


Figura 8. Gráfico de cajas para la comparación de resultados medios de la dispersión del color mediante los histogramas de frecuencias determinados en las adenopatías malignas y en las benignas o sanas. La media de dispersión del color en adenopatías con infiltración maligna es de 48.8 frente a 94.8 en las adenopatías sanas o benignas ($p = 0.00013$ en el test de rangos de Wilcoxon).

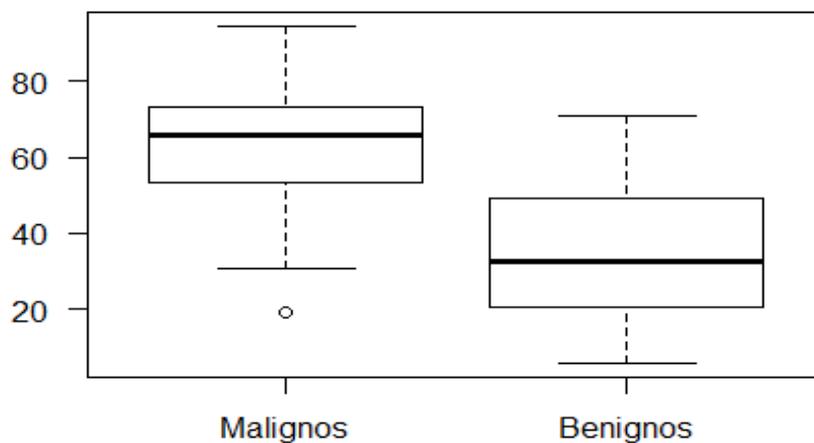


Figura 9. Gráfico de cajas donde se muestra la comparación de resultados medios de porcentaje de píxeles azules determinados en las adenopatías malignas y en las benignas o sanas. Se observa un mayor ratio de píxeles azules en las adenopatías malignas frente a las sanas o benignas (66% frente a 32.5%, con un valor- $p = 0.00005$ para el test de rangos de Wilcoxon).

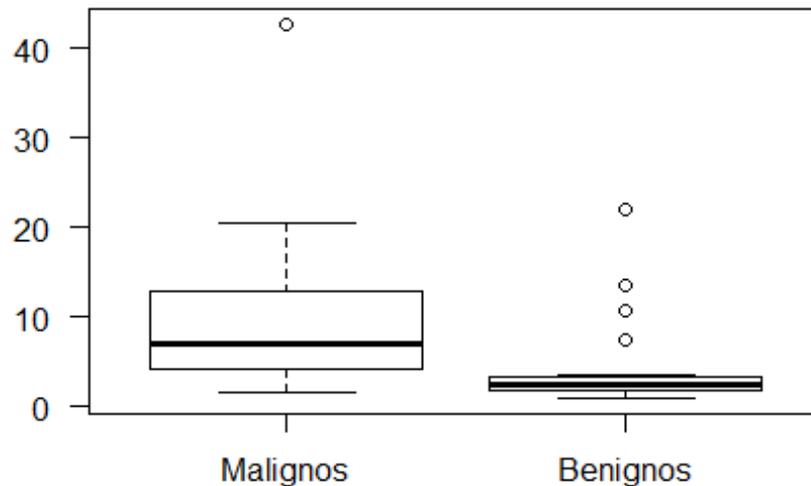


Figura 10. Gráfico de cajas donde se muestra la comparación de resultados medios índices de elasticidad o strain ratios determinados en las adenopatías malignas y en las benignas o sanas. Se observa un ratio medio de 7.1 en las adenopatías con resultado anatomopatológico de malignidad, frente a un ratio medio de menor valor, 2.48 en las adenopatías con resultado de benignidad o clasificadas como ganglios sanos ($p = 0.005$ en el test de rangos de Wilcoxon).

Se analizó el área bajo la curva para las siguientes variables, en las adenopatías con resultado patológico de malignidad: tamaño medio de la adenopatía en la ecografía en modo B del EBUS, tamaño medio de la adenopatía en el TAC, captación media de la adenopatía en el PET, dispersión del color media en los histogramas de frecuencias, ratio de píxeles azules e índice de elasticidad o strain ratio (Figura 10). Se obtuvo un punto corte en el que se observaba mayor precisión para distinguir malignidad de benignidad en las adenopatías a estudio. Se obtuvo un valor de 4 para el strain ratio, 61 para la dispersión media del color en los histogramas de frecuencias, y 52 para el ratio de píxeles azules. Las áreas bajo la curva de las curvas ROC para estos valores, fueron de 0.75 para el strain ratio o índice de elasticidad, 0.83 para la dispersión del color mediante los histogramas de frecuencias; y 0.87 para el ratio de píxeles azules.

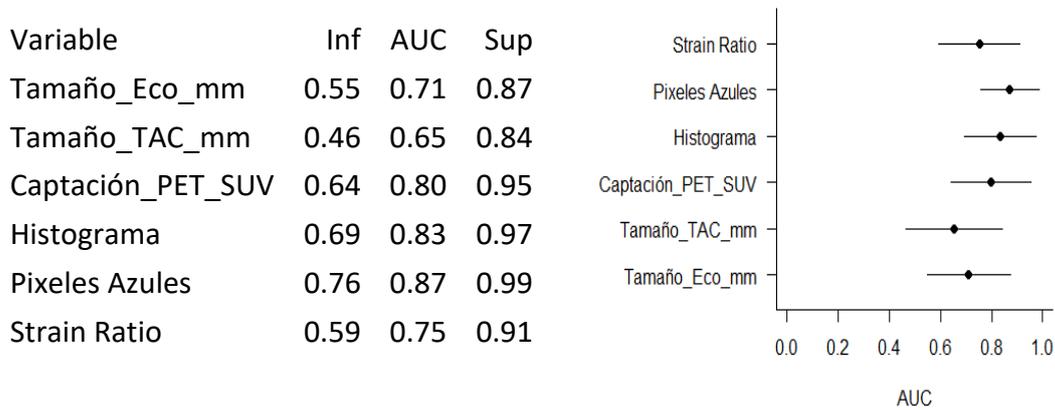


Figura 11. Representación gráfica de los resultados de las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC para el tamaño medio de la adenopatía en la ecografía en modo B del EBUS, tamaño medio de la adenopatía en el TAC, captación media de la adenopatía en el PET, dispersión del color media en los histogramas de frecuencias, ratio de pixeles azules e índice de elasticidad o strain ratio, en las adenopatías con resultado patológico de malignidad. Las áreas bajo la curva de las curvas ROC para estos valores, son de 0.75 para el strain ratio o índice de elasticidad, 0.83 para la dispersión del color mediante los histogramas de frecuencias; y 0.87 para el ratio de pixeles azules.

3.3 Análisis de la variabilidad de las variables elastográficas.

Se procedió a realizar un análisis de la variabilidad de los diferentes valores cuantitativos aportados por la elastografía (Tabla 11). Se tuvo en cuenta que cada variable (histogramas de frecuencias, ratio de pixeles azules y strain ratio) tiene dos fuentes de variación: por un lado, se calculó la variación entre las muestras (es decir, entre sus medias), lo cual se calcula mediante la desviación típica de las muestras. Por otro lado, se realizó un análisis de las variaciones en las medidas repetidas alrededor de la media de las muestras. Esto último se

calcula mediante la desviación típica de las repeticiones de las muestras. El coeficiente de determinación, mide cuanta variabilidad de la variable se debe a las diferencias entre muestras, el resto hasta el 100%, se debe a la variabilidad en las repeticiones.

En el caso de los histogramas de frecuencia, las medias entre muestras (adenopatías) variaron en torno a 53.7 unidades. Pero dentro de la misma adenopatía las repeticiones en las medidas del histograma de frecuencias variaron en torno a 16.1 unidades. El 91.8% de la variabilidad de los histogramas de frecuencias que se hacen en el hospital se debió a que proceden de diferentes adenopatías y sólo el 8.2% se debió a variabilidad en las repeticiones dentro de la misma adenopatía.

En el caso del ratio de pixeles azules, las medias entre las adenopatías variaron en torno a 38 unidades, pero dentro de la misma adenopatía las repeticiones de las medidas del ratio de pixeles azules variaron en torno a 12 unidades. El 90.6% de la variabilidad del ratio de pixeles azules se debió a la procedencia de diferentes adenopatías, y sólo el 9.4% a la variabilidad en las repeticiones de las tomas de dicha medida en la misma adenopatía.

En el caso del strain ratio, las medias entre las adenopatías variaron en torno a 13 unidades, pero dentro de la misma adenopatía las repeticiones de las medidas del strain ratio variaron 8 unidades. El 69.2% de la variabilidad del strain ratio se debió a la procedencia de diferentes adenopatías, y el 30.8% a la variabilidad en las repeticiones de las tomas de dicha medida en la misma adenopatía.

En cuanto a la probabilidad de ser consistente en cuanto al patrón de color elastográfico definido en cada adenopatía, en cada una de las tomas realizadas por el mismo observador fue del 66% (IC 95% 49% al 80%). Se calcula

además la probabilidad de que la coincidencia en los patrones de color sea debida al azar, con un valor-p para la hipótesis nula de que la probabilidad de coincidir es por azar de 0.00001.

Tabla 11. Análisis de la variabilidad de los valores cualitativos elastográficos.

	Variación entre muestras de adenopatías (desviación típica)	Variación entre las repeticiones de las medidas de cada adenopatía (desviación típica de las repeticiones de las muestras)	Coefficiente de determinación	1-Coefficiente de determinación
Histograma de frecuencia	53.7	16.1	91.8%	8.2%
Ratio de pixels azules	38	12.2	90.6%	9.4%
Strain Ratio	13	8.7	69.2%	30.8%

4. ANALISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS.

Por otro lado, se realizó un análisis comparativo entre grupos de los resultados anatomopatológicos obtenidos tras realizar las PAAF guiadas por EBUS, de las adenopatías clasificadas en el grupo 1, y guiadas por EBUS-elastografía en el grupo 2 (tabla 12).

Tabla 12. Comparación de resultados de anatomía patológica de las PAAF guiadas por EBUS en el grupo 1, y guiadas por EBUS-elastografía en el grupo 2.

Resultado AP simplificado	Grupo 1 (EBUS)	Grupo 2 (EBUS-elastografía)	P-valor
No representativas de GL	12 (21%)	1 (2.3%)	0.001
Adenopatía maligna	9 (15.8%)	18 (41.9%)	0.005
Ganglio normal o adenopatía benigna	36 (63%)	24 (55.8%)	0.84

En el grupo 2, se evidenció un menor número de muestras finales no diagnósticas, por no ser representativas de ganglio linfáticos, al presentar una celularidad linfoide muy escasa (< 5 campos 100X con 100 linfocitos), (21% vs 2.3%, con valor-P 0.001).

En el grupo 2, también se evidenció un mayor número de resultados anatomopatológicos positivos para células malignas, frente al grupo 1, (42% vs 15.5%, con valor-P 0.005).

Se realizó una comparación entre ambos grupos, del número de punciones que realiza el broncoscopista hasta que el patólogo presente en la sala refiere que la punción obtenida de la adenopatía a estudio, se encuentra claramente infiltrada por células malignas. Para ello, se compararon las adenopatías con resultado final de malignidad en ambos grupos, y se observó que existe una tendencia a precisar un menor número de punciones en el grupo de EBUS elastografía (2.1 vs 1.67, p-valor 0.4), aunque no se alcanzó significación estadística.

Se comparó, entre ambos grupos, la proporción de adenopatías que precisó más de una punción para llegar al diagnóstico de infiltración maligna (Figura 11). En el grupo 1 (EBUS) el 57% de los pacientes precisaron más de una punción, frente a sólo un 23% en el caso del grupo 2 (EBUS-elastografía). El test exacto de Fisher para la diferencia de proporciones dio un p-valor de 0.1.

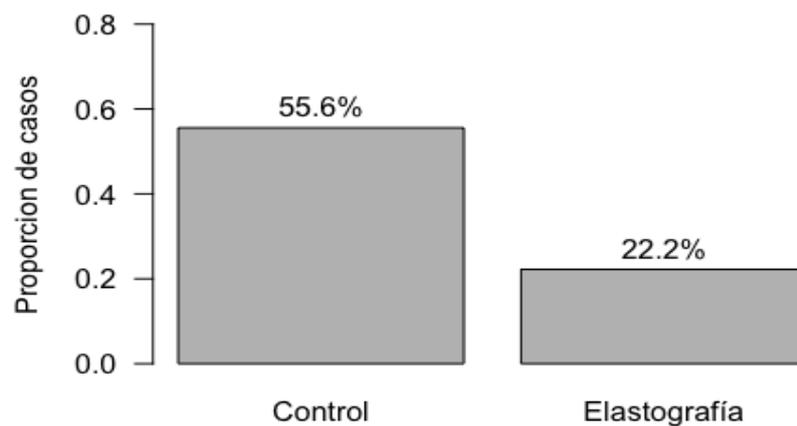


Figura 12. Proporción de adenopatías malignas que precisaron más de una punción para llegar a un diagnóstico anatomopatológico de malignidad en el grupo control (grupo 1 o EBUS) y en el grupo 2 (EBUS-elastografía). En el grupo 1 (control) (EBUS) el 57% de los pacientes precisaron más de una punción, frente a sólo un 23% en el caso del grupo 2

(EBUS-elastografía). El test exacto de Fisher para la diferencia de proporciones dio un p-valor de 0.1.

Se realizó un seguimiento a 6 meses de aquellas adenopatías con resultado inicial de benignidad o no representativas (Tabla 13). Según las características de caso concreto, el seguimiento de las adenopatías se llevó a cabo mediante tres vías principales: 1) biopsias quirúrgicas tras realización de mediastinoscopia, 2) cambios en la captación (suv) del PET-TAC o bien 3) cambios radiológicos y de tamaño de las adenopatías por TAC de tórax. En otros casos, la decisión final de la afectación adenopática y el tratamiento a seguir fue determinada por el Comité multidisciplinar de Tumores Torácicos. Finalmente, se encontraron algunas adenopatías con resultado inicial de benignidad o sanas, en pacientes sin antecedentes personales de malignidad, no precisando seguimiento. Algunas adenopatías, concretamente 9 en el grupo 1 y 3 en el grupo 2, pertenecieron a pacientes que precisaron de otras pruebas (PAAF o BAG guiadas por TAC, punciones mediante navegación electromagnética, etc) para establecer un diagnóstico final.

Tabla 13. Métodos de seguimiento a los 6 meses en adenopatías con resultado inicial de benignidad o sanas, o bien no representativas e inconcluyentes.

Grupo	Cirugía	PET	TAC	Decisión final multidisciplinar en Comité de tumores	No seguimiento por no presentar antecedente de malignidad
1	16 41%	12 30.7%	5 12.8%	5 12.8%	1 2.5%
2	4 18.2%	4 18.2%	9 41%	4 18.2%	1 4.5%

Se observó que del total de adenopatías no representativas del grupo 1 (EBUS), un 58 % fueron finalmente adenopatías malignas, y un 41.6% adenopatías benignas o sanas (Tabla 14).

De las clasificadas inicialmente como benignas o sanas, un 8% fueron falsos negativos. Se observó en este grupo una S 47%, E 87%, VPP 100%, VPN 92%. En el grupo 2 (EBUS-elastografía), la única adenopatía no representativa fue finalmente benigna, y de las clasificadas como benignas o sanas, una de ellas (4%) fue finalmente un resultado falso negativo. Se observó finalmente una S 95%, E 96%, VPP 100%, VPN 96% (Tabla 14 y 15).

Tabla 14. Resultado final evolutivo de las adenopatías estudiadas en el grupo 1 (EBUS).

		Diagnóstico final tras el seguimiento a 6 meses		
Diagnóstico inicial anatomopatológico		<i>Malignas</i>	<i>Benignas</i>	Total
	<i>Malignas</i>	9 (100%)	0 (0%)	9
	<i>No representativas</i>	7 (58%)	5 (41.6%)	12
	<i>Benignas o sanas</i>	3 (8%)	33 (92%)	36
Total		19	38	57

Tabla 15. Resultado final evolutivo de las adenopatías estudiadas en el grupo 2 (EBUS-elastografía).

		Diagnóstico final tras el seguimiento a 6 meses		
Diagnóstico inicial anatomopatológico		<i>Malignas</i>	<i>Benignas</i>	Total
	<i>Malignas</i>	18 (100%)	0 (0%)	18
	<i>No representativas</i>	0 (0%)	1 (100%)	1
	<i>Benignas o sanas</i>	1 (4%)	23 (96%)	24
Total		19	24	43

Se realizó una comparación entre los VPP y VPN así como entre la S y E obtenida en ambos grupos (Tablas 16 y 17). Se evidenció una mayor sensibilidad en el grupo de elastografía frente al EBUS, con diferencias estadísticamente significativas (96% vs 47%, valor-p: 0.03).

Tabla 16. Comparación entre ambos grupos de valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

<i>Diagnóstico inicial AP</i>	<i>Técnica</i>	<i>(A) Total</i>	<i>(B) Diagnóstico final de malignidad a los 6 meses</i>	<i>VPP (B/A)</i>	<i>95%IC</i>
<i>Maligno</i>	EBUS	9	9	100%	(66% to 100%)
	Elastografía	18	18	100%	(81% to 100%)
<hr/>					
<i>Diagnóstico Inicial AP</i>	<i>Técnica</i>	<i>(A) Total</i>	<i>(B) Diagnóstico final de benignidad a los 6 meses</i>	<i>VPN (B/A)</i>	<i>95%IC</i>
<i>No representativas/ Benigna</i>	EBUS	36	33	92%	(76% to 98%)
	Elastografía	24	23	96%	(79% to 100%)
Comparación de VPN entre las dos técnicas: valor-p =				0.64	

Tabla 17. Comparación de sensibilidad y especificidad entre ambos grupos

<i>Diagnóstico final tras el seguimiento a los 6 meses</i>	<i>Técnica</i>	<i>(A) Total</i>	<i>(B) Resultado inicial AP de malignidad</i>	<i>Sen. (B/A)</i>	<i>95%IC</i>
<i>Maligno</i>	EBUS	19	9	47%	(24% to 71%)
	Elastografía	19	18	95%	(74% to 100%)
Comparación de Sensibilidad entre técnicas: valor-p=				0.03	
<i>Diagnóstico final tras el seguimiento a los 6 meses</i>	<i>Técnica</i>	<i>(A) Total</i>	<i>(B) Resultado inicial AP de NO-malignidad</i>	<i>Esp. (B/A)</i>	<i>95%IC</i>
<i>Benigno</i>	EBUS	38	33	87%	(72% to 96%)
	Elastografía	24	23	96%	(79% to 100%)

V- DISCUSIÓN

La elastografía aplicada junto a la ecografía endobronquial, surge en los últimos años, como método diagnóstico basado en poder predecir metástasis en ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos en función de la elasticidad y dureza de los tejidos de los mismos.

Son muy pocos los artículos publicados en la actualidad en los que se exponen los resultados iniciales en el uso de esta nueva tecnología aplicada a la ecografía endobronquial (59-71).

Nuestros datos confirmaron que la elastografía en tiempo real durante la EBUS puede ser técnicamente aplicable en el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas sin interposición de los cartílagos traqueales. Basándonos en nuestros resultados elastográficos, en el grupo de pacientes sometidos a esta técnica, se pudo afirmar que aquellas adenopatías que presentan un patrón de color predominantemente azul se asociaban significativamente con resultado anatomopatológico de malignidad. De las adenopatías clasificadas como patrón 3 de color, el 73% presentaron infiltración maligna, y el 27% se correspondieron con patología ganglionar benigna o ganglio sano. En cuanto a las adenopatías no clasificadas como patrón 3, el 8% presentaron infiltración maligna y el 92% se correspondieron con resultado patológico de benignidad o bien se trató de un ganglio sano normal. El test exacto de Fisher resultó en una asociación estadísticamente significativa entre las adenopatías con resultado final de malignidad y presentar un patrón predominantemente azul (Tipo 3) ($p = 0.00004$), con una S 73%, E 92%, VPN 81%, VPP 86%. Además, en nuestra muestra, cuando se evidenciaba un patrón homogéneo azul, nos indicaba una probabilidad de malignidad de la adenopatía de casi un 87%.

Los resultados preliminares de estudios como el publicado por Trosini-Desert et al, en forma de carta al director en *European Respiratory Journal* (42), evalúa mediante EBUS-elastografía 13 ganglios linfáticos. El estudio se lleva a cabo mediante elastografía cualitativa (mapa de colores) y mediante histogramas

de frecuencia de la zona estudiada. Se realiza PAAF mediante aguja de 22G para confirmar estudio de los ganglios linfáticos. Se observa como aquellas adenopatías con menor dispersión del color en los histogramas de frecuencia y por tanto menor deformidad y mayor dureza se correspondieron finalmente con resultados anatomopatológicos de malignidad.

Izumo et al, publican así mismo, otro trabajo en el que se analiza la utilidad de la elastografía durante la ecografía endobronquial para la diferenciación de ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares usando elastografía cualitativa (59). Los resultados se compararon con los resultados finales citopatológicos de las punciones con aguja fina guiados con ecografía. Se observa de este modo, que aquellas adenopatías clasificadas como tipo 1 de color, predominantemente verde/amarillo, se correspondieron en el 100% de los casos con benignidad según los resultados finales anatomopatológicos. Aquellas clasificadas como tipo 3, con color predominantemente azul, se correspondieron en el 94.6% con adenopatías malignas.

Más recientemente, en Julio de 2017, Haidong Huang et al (61), publican su estudio, en el que al igual que en los dos casos previos, analizan la utilidad de la elastografía asociada a la ecografía endobronquial en el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas a través del análisis de los patrones de colores elastográficos de la adenopatías. Como en los dos casos anteriores comparan los resultados obtenidos con los finales anatomopatológicos de las PAAF de las adenopatías estudiadas. En este trabajo, se evalúan un total de 78 ganglios linfáticos, 45 son clasificados como benignos y 33 son clasificados como malignos. En cuanto a la clasificación en patrones de colores elastográficos, como en los casos anteriores mencionados se simplifican en 3 tipos. De los clasificados como tipo 1 (predominantemente no azul), 26/27 (96.3%) resultaron benignos, de los clasificados como tipo 2 mixto entre rojo, verde, y azul), 15/20 (75%) fueron benignos, y 5/20(25%) fueron malignos. De los clasificados en tipo 3 (predominantemente azul), 4/31 (12.9%) fueron benignos, y 27/31 (87.1%) fueron malignos. Clasificando Tipo 1 como benigno y Tipo 3 como maligno, la

sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, y la precisión fue respectivamente del 96.43%, 86.67%, 87.10%, 96.30%, 91.38%, respectivamente.

Los valores obtenidos en este estudio, en el análisis del patrón de colores elastográficos, son algo inferiores a los publicados en el trabajo de Haidong Huang et al (61). Esto puede ser explicado en parte, porque en su estudio se realizó un análisis comparativo entre las adenopatías con patrón 1 de color y patrón 3 de color, obviando las adenopatías mixtas que presentaron un patrón 2 de color, el cual como hemos observado en este estudio, y en los previos publicados, puede estar presente tanto en adenopatías malignas como benignas. En nuestro estudio, en el grupo de pacientes a los que se les aplicó elastografía, sólo una de las adenopatías se clasificó en patrón 1 de color, por lo que para realizar el análisis, se compararon adenopatías con patrón 1 y 2 frente a las adenopatías con patrón 3, lo que supone un detrimento en S, E, VPP y VPN, al acoger todas las adenopatías con patrón mixto de color. Se observó, sin embargo, una fuerte asociación estadística entre el resultado anatomopatológico de malignidad y la presentación adenopática de patrón homogéneo azul de color elastográfico.

Por otro lado, los datos cuantitativos analizados como la medición de la dispersión del color mediante histogramas de frecuencias, el ratio de píxeles azules y la determinación del índice de tensión o strain ratio, ayudan junto con el patrón de color elastográfico, en la predicción de la presencia o ausencia de metástasis linfáticas.

Según nuestros resultados, la dispersión del color de la adenopatía determinado a través de los histogramas de frecuencia, se asoció significativamente con la presencia de infiltración maligna, de forma que disminuía la dispersión del color en las adenopatías malignas. En el caso del ratio de píxeles azules, se observó un aumento del mismo en las adenopatías malignas

frente a las benignas. Igualmente, se evidenció un mayor índice de tensión en las adenopatías con infiltración maligna de forma significativa, frente a las sanas o benignas, siendo el strain ratio medio de 7.1 en las adenopatías malignas.

Ales Rozaman et al (63), publicaron un estudio en el que reclutaron de forma prospectiva a pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, que precisaban estadificación hilar y mediastínica realizando determinaciones del índice de tensión o strain ratio previo a la realización de la punción aspiración con aguja fina. Se analizaron 80 ganglios linfáticos, confirmándose infiltración maligna en el 42% de los mismos. El área bajo la curva para el strain ratio fue de 0.87 ($p < 0,0001$), siendo el valor de strain ratio ≥ 8 , en el que se obtiene mayor precisión, S, E, VPP, VPN (86,25%, S 88,24%, E 84.78%, VPP 81%, VPN 90%). Concluyen que la determinación del strain ratio es más precisa que los datos ecográficos en modo B del EBUS, pudiendo permitir este nuevo método, reducir el número de punciones guiadas por EBUS de las adenopatías, reduciendo la invasividad y el gasto en la estadificación mediastínica de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico.

Hai-Yan He et al (64), también describieron las diferencias que obtuvieron en el strain ratio para las adenopatías malignas y benignas ($p 0,000$). El área bajo la curva para el strain ratio fue de 0.93, siendo el punto de corte en el que se obtienen mejores resultados para la diferenciación de adenopatía el de 32.07 (S 88%, E 80%, VPP 88%, VPN 80%, precisión 85%). El strain ratio fue más sensible y específico para la determinación de ganglios linfáticos malignos que la clasificación basada en patrones de colores elastográficos o en datos ecográficos del modo B de la ecografía endobronquial.

Sin embargo, más recientemente, Korrunguang y Boonsarngsuk (67) publicaron un artículo en el que demostraron que los ganglios linfáticos malignos analizados, presentaban mayor strain ratio significativamente, que los ganglios benignos (73.5 vs 1.29, $P = 0.001$), y concluyeron que presentar un strain ratio

mayor a 2.5, y un patrón de color diferente al tipo 1, presentaba similar rendimiento diagnóstico en la diferenciación de ganglios linfáticos malignos y benignos (S, 100% vs 100%; E, 70.8% vs 66.7%; VPP, 93.2% vs 92.3%; VPN, 100% vs 100%).

En nuestro trabajo, se evidenció que el valor de corte de strain ratio de 3.9 era el que se correspondía con mayor S y E (95% y 96% respectivamente) para la diferenciación de adenopatías malignas y benignas.

Honghai Ma et al (71), publican recientemente un estudio donde se evalúa de forma semicuantitativa la distribución del color de las imágenes elastográficas de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares (LN), y se explora su utilidad para ayudar a diferenciar las adenopatías malignas y benignas para los pacientes con cáncer de pulmón. Se realizó un análisis prospectivo de los pacientes que se sometieron a estadificación mediastínica preoperatoria de cáncer de pulmón sospechoso por EBUS-TBNA. Se analiza la distribución del color de la elastografía de cada adenopatía y se calcula la proporción de color azul (BCP). Los patrones elastográficos de las adenopatías se compararon con los resultados patológicos EBUS-TBNA finales. Se calcularon las áreas bajo la curva de las curvas ROC para evaluar el valor de diagnóstico de la proporción de color azul. Se analizaron en total 79 ganglios linfáticos. La proporción de color azul promedio en adenopatías malignas fue notablemente más alto que en las benignas (57.1% versus 30.8%, $P < 0.001$). El área bajo la curva ROC (AUC) para la proporción de color azul fue de 0,86 (IC del 95%: 0,78-0,94). El mejor corte de la proporción de color azul para diferenciar entre adenopatías benignas y malignas se determinó como 36.7%. Los 16 ganglios (20.3%) con una proporción de color azul menor al 27.9% fueron diagnosticados como tejidos benignos. Este estudio sugiere que la elastografía es una técnica factible que puede ayudar de manera segura a predecir la metástasis de adenopatías durante EBUS-TBNA. Establecen un claro valor de corte de proporción de color azul para ayudar a definir los ganglios positivos y negativos.

Al igual que en este último estudio mencionado, en el nuestro también analizamos la proporción de color azul, definida como ratio de píxeles azules en nuestro estudio. Al igual que en el caso anterior, nosotros observamos una mayor proporción de color azul de forma significativa en las adenopatías malignas frente a las benignas (66% frente a 32.5%, con un valor-p = 0.016 para el test de rangos de Wilcoxon). A demás establecemos un valor de corte en 52% como valor de ratio de píxeles azules para determinar una adenopatía como maligna.

Ye-Feng Chen et al (72), publican en Octubre de 2018 un meta-análisis para evaluar la sensibilidad y la especificidad de la elastografía por ecografía endobronquial en el diagnóstico de los ganglios linfáticos intratorácicos. Se incluyeron para su análisis publicaciones anteriores al 1 de octubre de 2017. Siete estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos. La S, E, VPP y VPN y el odds ratio de diagnóstico fueron 0,93 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,85 a 0,97), 0,85 (IC del 95%, 0,78 a 0,90), 6,3 (IC del 95%, 4,2 a 9,2), 0,08 (95% CI, 0,04 a 0,18) y 74 (95% CI, 33 a 168), respectivamente. El área bajo la curva ROC fue de 0,93 (IC del 95%, 0,91 a 0,95). Por lo que concluyen la EBUS-elastografía es una técnica con alta sensibilidad y especificidad, y con un buen rendimiento diagnóstico en el estudio de ganglios intratorácicos.

La información adicional cualitativa y cuantitativa aportada por la elastografía ayuda en la práctica clínica, durante la realización de la ecografía endobronquial, permitiendo seleccionar las adenopatías altamente sospechosas de malignidad. Ayuda a elegir la zona a puncionar en el ganglio linfático, pudiendo por lo tanto dirigir la punción a la zona más afecta (más rígida y menos elástica) de la adenopatía a estudio, pudiendo reducir el número de punciones. Como se observa en los resultados, al realizar un análisis comparativo entre el grupo 1 (EBUS) y el grupo 2 (EBUS-elastografía) de las adenopatías que precisaron más de una punción para llegar a un diagnóstico anatomopatológico de malignidad, vemos una tendencia a precisar un menor número de punciones cuando utilizamos elastografía (23% vs 57%, p-valor 0.1).

La cuestión de la variabilidad observada en el procedimiento del cálculo de valores cuantitativos elastográficos, surge cada vez más frecuentemente dentro del campo de la neumología intervencionista, conforme se va obteniendo más experiencia y resultados en esta técnica. En este trabajo se ha mostrado cómo la variabilidad de los histogramas de frecuencias y del ratio de píxeles azules es inferior al 10% (entre las determinaciones realizadas de estos valores dentro de la misma adenopatía), siendo el strain ratio la variable cuantitativa que más variabilidad muestra entre sus determinaciones en una misma adenopatía, siendo de un 30.8%.

Que el strain ratio es una variable susceptible de presentar gran variabilidad, se deja entrever al realizar una revisión bibliográfica sobre los artículos de EBUS-elastografía para el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas publicados hasta el momento, en los que se realiza un análisis de dicha variable. Como hemos mencionado anteriormente, Ales Rozaman et al (63), obtiene un valor de corte de strain ratio ≥ 8 en la diferenciación de adenopatías malignas y benignas, correspondiéndose este valor con una mayor S, E, VPP, VPN. Sin embargo, Hai-Yan He et al (64), obtienen dicho punto de corte en 32.07, mucho mayor al previo. Korrunguang y Boonsarngsuk (67), marcan este punto de corte en ≥ 2.5 . En nuestro caso, el valor de corte donde se obtuvo mejor S, E, VPP y VPN se estableció en 3.9, con un valor medio de strain ratio de 7.

Por otro lado, Sun et al (68) seleccionaron un nuevo método, mediante cálculo de la escala media de grises en el área a estudio, para describir la rigidez de las lesiones diana. Nakajima y sus colegas (65) introdujeron un nuevo algoritmo en el que no utilizan el strain ratio, sino que definen un índice de rigidez (SAR o stiff area ratio) como el cociente entre el número de píxeles diferentes al azul en la zona seleccionada sobre la imagen manualmente como área de interés y el número de píxeles azules en el área de interés del ganglio linfático en esa misma área a estudio.

Todavía no está claro si el análisis cuantitativo es mejor que el análisis

cualitativo a través de los patrones de color elastográficos. En el estudio de He et al (64), el método cuantitativo de la relación de tensión (strain ratio) mostró un mejor rendimiento diagnóstico que el método de clasificación cualitativa mediante patrones de color de la elastografía. En el metaanálisis de Ye-Feng Chen et al (72), el análisis de los patrones de color mostró una buena especificidad en comparación con el método cuantitativo, y no hubo diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad entre esos subgrupos.

En ningún artículo publicado hasta la fecha, se había determinado la variabilidad de la propia técnica elastográfica, y como observamos es mínima en el caso de los histogramas de frecuencias y el ratio de píxeles azules, lo que apoya los resultados estadísticos y comparativos obtenidos en cuanto a la utilidad de estas variables en la diferenciación de adenopatías malignas y benignas.

En cuanto al análisis comparativo entre ambos grupos, con el fin de evaluar el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas (EBUS y EBUS-elastografía), se evidenció que la asociación de elastografía a la ecografía endobronquial redujo el número de muestras no diagnósticas o no representativas y a su vez aumentó el número de punciones con resultado patológico de malignidad, mejorando por tanto el rendimiento diagnóstico de la técnica. Se observó igualmente, que partiendo en ambas técnicas de una alta especificidad, la suma de la elastografía al EBUS aumentaba significativamente la sensibilidad de la prueba.

Sin embargo, debemos ser cautos a la hora de exponer estos resultados iniciales, puesto que llama especialmente la atención la baja sensibilidad del EBUS obtenida en nuestro estudio, con un alto porcentaje de muestras insuficientes para el diagnóstico por no ser representativas de ganglio linfático (21%), de las cuales hasta el 58% fueron finalmente malignas en el seguimiento realizado a los 6 meses.

Esto no se corresponde con lo publicado en los últimos años sobre el rendimiento diagnóstico de la ecografía endobronquial para el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas (10, 24). En un estudio prospectivo de Herth et al (11), en el que se analizaron un total de 502 ganglios linfáticos, se mostró que las PAAF guiadas por EBUS mostraban una S del 94%, E del 100%, VPP 100% y VPN del 11%. Posteriormente, este mismo autor (24), llevó a cabo un estudio sobre 124 pacientes, donde analiza el rendimiento diagnóstico de EBUS-TBNA en la re-estadificación, mostrando una S del 76%, E del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 20%. La EBUS-TBNA es una técnica segura, muy sensible y específica para la identificación de invasión neoplásica de los ganglios mediastínicos e hiliares en pacientes con sospecha o certeza de cáncer de pulmón. Los valores de S obtenidos son superiores al 85% en todos los estudios y la E y VPP son del 100%. Sin embargo, la tasa de falsos negativos objetivada en algunos estudios pone de manifiesto la necesidad de confirmar los resultados negativos mediante otras técnicas u procedimientos quirúrgicos, siendo esta la verdadera esperanza de la elastografía añadida a la ecografía endobronquial.

Creemos que nuestros resultados pueden ser debidos en primer lugar, al pequeño tamaño muestral analizado y que, aunque las diferencias observadas entre grupos no son debidas al azar dada la alta asociación estadística obtenida, probablemente si aumentásemos el tamaño muestral habría una tendencia a igualarse la sensibilidad en ambos grupos.

Por otro lado, se revisaron las características basales de las muestras de ambos grupo por si hubiese diferencias significativas entre grupos, que explicaran los resultados observados, no obteniéndose diferencias significativas en cuanto a tamaño medio en TAC captación en PET, o tamaño medio ecográfico. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la cantidad de EBUS de estadiaje o diagnósticos realizados.

Revisamos igualmente, si el tamaño adenopático podría ser una causa de las diferencias observadas entre grupos. Se revisan todas las adenopatías de cada grupo con tamaño inferior a 10 mm. Se evidencia un mayor número de adenopatías de tamaño < 10 mm con resultado patológico no diagnóstico (no representativas) en el grupo 1 (EBUS), en total 12; frente al grupo 2 (EBUS-elastografía), en total 5, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (Test exacto de Fisher 0.28, con $p > 0.05$).

Por otro lado, se analiza la relación entre presentar tamaño inferior a 10 mm y presentar resultado patológico no representativo. De las 17 adenopatías de ambos grupos, 4 son no representativas, 1 maligna y 12 benignas, por lo que no parece explicarse con la muestra y datos presentados, que exista una relación entre presentar un tamaño pequeño y tener un resultado patológico de no representatividad en ambos grupos.

Se analiza en concreto en el Grupo 1, si existe una relación entre presentar tamaño inferior a 10 mm y presentar un resultado patológico no significativo, hallando mediante test exacto de Fisher que no existen tales diferencias con la muestra actual ($p = 0.4$).

Por lo tanto, aunque se observa una mayor proporción de adenopatías subcentimétricas en el Grupo 1 (EBUS), con la muestra adenopática actual no se puede afirmar con rotundidad que esta sea la causa absoluta de que exista un mayor porcentaje de muestras no representativas. Por lo que seguimos planteando que hacen falta estudios con un tamaño muestral mayor, para poder confirmar estos datos, y estudiar como se comporta la elastografía en adenopatías subcentimétricas.

También se reanalizaron las regiones de las adenopatías con resultado no representativo en ambos grupos, con el fin de determinar si había alguna región adenopática en concreto donde se obtuviesen más muestras no representativas

(Tabla 18). La región adenopática que presentó mayor número de muestras no representativas fue la región interlobar. En cuanto al tamaño, se observan 4 adenopatías subcentimétricas en el grupo 1, frente a 8 adenopatías con tamaño igual o superior a 10 mm. En el grupo 2, la única adenopatía no representativa presentó un tamaño superior a 10 mm.

Tabla 18. Región adenopática, tamaño ecográfico, resultados patológico y estadificación de las adenopatías no diagnósticas o no representativas de ambos grupos.

Localización adenopatías NO REPRESENTATIVAS Grupo 1 (EBUS)	Número de adenopatías afectadas	Tamaño ecográfico (diámetro mayor expresado en mm)	Resultado AP	TNM final
Paratraqueal alta (2L)	1	30 mm	Adenocarcinoma	IIIB
Paratraqueal baja (4R)	2	15 mm 6 mm	Ca epidermoide Benigno	IIIB
Subcarinal (7)	3	15 mm 10 mm 13 mm	Adenocarcinoma Carcinoma escamoso Carcinoma epidermoide orofaríngeo	IIIA IV
Hiliar (10L)	1	11 mm	Adenocarcinoma	IIIA
Interlobar (11R)	2	9.6 mm	Adenocarcinoma	IV

		16 mm	Ca epidermoide	IIA
Interlobar (11L)	3	12 mm	Ca epidermoide	IIIB
		8 mm	Ca escamoso	IV
		9 mm	Adenocarcinoma	IA
Localización adenopatías NO REPRESENTATIVAS Grupo 2 (EBUS-elastografía)	Número de adenopatías afectadas	Tamaño ecográfico (diámetro mayor expresado en mm)	Resultados AP	TNM final
4R	1	13 mm	Adenocarcinoma	IA

Esta disparidad en los datos del EBUS (grupo 1) obtenidos frente a los publicados en los últimos años en la literatura científica, nos hace inclinarnos a no aceptar los datos comparativos entre grupos como válidos actualmente, hasta no disponer de datos extraídos de estudios con mayor tamaño muestral.

El tamaño muestral es por lo tanto una de las mayores limitaciones del estudio. Por otro lado, se han analizado datos tales como el patrón de color elastográfico, que son datos cualitativos y subjetivos limitados a la interpretación de un solo observador, limitación que se intenta solventar con el análisis añadido de los datos cuantitativos aportados por la elastografía. En cuanto al seguimiento realizado de las adenopatías benignas o no representativas, no en todos los casos se ha realizado un análisis histológico de las mismas tras una linfadenectomía quirúrgica, sino que se llevó a cabo en los casos particularmente indicados y siempre haciendo un seguimiento según la decisión final tomada por un comité

multidisciplinar. Este hecho, junto a la limitación en el tamaño muestral, puede explicar muy probablemente la baja sensibilidad obtenida en el grupo 1 (EBUS). De hecho, es un dato muy destacable, que de las 16 adenopatías benignas o no representativas de las que se realizó a lo largo del seguimiento biopsia quirúrgica mediante análisis histológico por linfadenectomía, sólo 1 no representativa y una adenopatía clasificada inicialmente como benigna resultaron finalmente malignas.

VI- CONCLUSIONES

1)- La elastografía asociada a EBUS es una técnica no invasiva que puede ser realizada de forma segura. Los cartílagos endobronquiales no parecen interferir con el proceso, pudiendo obtener imágenes fijas de elastografía, adecuadas para el análisis de elasticidad, que se corresponde con el resultado patológico de las punciones. Es una herramienta diagnóstica de estudio tisular factible durante la realización de EBUS, capaz de predecir la presencia de infiltración maligna ganglionar. La predicción de metástasis linfáticas durante la realización de EBUS-elastografía puede ser de ayuda a la hora de seleccionar aquellas adenopatías altamente sospechosas que deben ser evaluados con prioridad.

2)- Los datos cualitativos aportados por la elastografía muestran una escasa variabilidad (inferior al 10%) en las repeticiones dentro de la misma adenopatía, siendo el índice de tensión o elasticidad el parámetro elastográfico más variable (en torno al 30%) en las determinaciones repetidas dentro de la misma adenopatía. La variabilidad del índice de tensión viene observándose en los diferentes estudios publicados fecha tanto en el uso de las elastografía junto a la ecografía endoscópica digestiva como en su uso junto a la ecografía endoscópica endobronquial, por lo que requerirá de futuros investigaciones más amplias que determinen el análisis de dicho valor.

3)- Este nuevo método puede ayudar a la hora de guiar las PAAF realizadas mediante EBUS-elastografía, con una tendencia a precisar un menor número de punciones, pudiendo mejorar la toma de muestras y por tanto el rendimiento diagnóstico en su uso junto a la ecografía endobronquial. Sin embargo, estos son datos iniciales que precisan ser confirmados con un mayor número de estudios prospectivos y multicéntricos, que evalúen la utilidad de la elastografía en series amplias de pacientes.

VII- FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Como se ha venido desarrollando a lo largo de este trabajo, la elastografía tiene el potencial de mejorar el rendimiento diagnóstico de la punción guiada por EBUS al discriminar entre los ganglios benignos y malignos. Podría ser también útil en la identificación de las áreas malignas de las adenopatías con afectación heterogénea pudiendo dirigir la punción hacia estas áreas.

En el acceso traqueobronquial se ha planteado la posibilidad de que la técnica pudiera estar limitada por la consistencia y la superficie irregular de los cartílagos y la dificultad en la compresión con el extremo distal del ecobroncoscopio, habiéndose comprobado que se trata de una técnica totalmente factible, correspondiéndose las imágenes fijas de la elastografía de cada una de las adenopatías analizadas, con los resultados finales anatomopatológicos.

Esta nueva tecnología puede ser útil durante la estadificación ganglionar mediastínica, simplificando el procedimiento y número de ganglios analizados durante el mismo. Seguramente, surgirán en los próximos años nuevos estudios que abordarán la utilidad de la elastografía en la estadificación ganglionar mediastínica e hilar, incluyendo el rendimiento de la técnica en la evaluación de ganglios subcentimétricos, así como la estandarización de los parámetros cuantitativos elastográficos en la diferenciación de adenopatías, pudiéndose mejorar aún más la evaluación mediastínica mínimamente invasiva.

VIII- BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrán Morell. Guía Pneumológica. Pautas, exploraciones complementarias y datos en medicina respiratoria. 2018. 10ª Edición impresa.
2. J. Sánchez de Cos et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011. 47 (9): 454-465.
3. F.D. Sheski, P.N. Mathur. Endobronchial ultrasound Chest, 133 (2008), pp. 264-270 Medline.
4. J. Pérez Izquierdo. Ecobroncoscopia. Medicina respiratoria 2014, 7 (1): 9-21.
5. Agusti C. Mediastinoscopia: ¿Una especie en peligro de extinción?. Arch Bronconeumol 2007; 43:475-76.
6. Herth F, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. An experience in 242 patients. Chest. 2003;123:604-7.
7. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. Chest. 2004;125:322-5.
8. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. Chest. 2004;126:122-8.
9. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine needle aspiration for mediastinal staging. Eur Respir J. 2005;25:416-21.
10. Plat G, Pierard P, Haller A, Hutsebaut J, Faber J, Dusart M, et al. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes. Eur Respir J. 2006;27:276-81.

11. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61:795–8.
12. Bauwens O, Dusart M, Pierard P, Faber J, Priqoqine T, Duysinx B, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2008; 61:356–61.
13. Yasufuku K, Nakajima T, Waddell T, Keshavjee S, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for differentiating N0 versus N1 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1756–60.
14. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132 Suppl 3:202s–20s.
15. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. 2008;133:887–91.
16. Gu P, Zhao Y, Jiang L, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:1389–96.
17. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009;64:757–62.
18. Varela-Lema, Fernández-Villar A, Ruano-Rivano A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;33:1156–64.

19. Turnoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer* 2009; 63: 45-49.
20. Nakajima T, Yasufuku K, Iyoda A, et al. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration: crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1485-1490.
21. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997 Jun; 111 (6): 1718-23.
22. Rossell Antoni. Ecobroncoscopia. Indicaciones de la ecobroncoscopia radial y lineal. *ICG Marge, SL.* 23-26.
23. Nakajima T. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 985-8.
24. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt Rk et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3346-3350.
25. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax.* 2008;63:360-5.
26. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2007;132:1298-304.

27. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2007;29:1182–6.
28. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology*. 2007;12:863–8.
29. Diette GB, White P, Terry P, Jenckes M, Rosenthal D, Rubin HR. Utility of onsite cytopathology assessment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy. *Chest*. 2000;117:1186–90. 19
30. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Louw M, Wright CA, Brundyn K, et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. *Respiration*. 2005;72:182–8.
31. Bolliger CT, Herth FJF, May PH, Miyasawa T, Beamis JF. Clinical chest ultrasound: From the ICU to the bronchoscopy suite. *Progress in Respiratory research*, 37. Basel, Switzerland: Karger AG; 2009. pp. 147–59.
32. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003;123:1693-717.
33. Sanz-Santos J, Andreo F, Serra P, et al. The role of endobronchial ultrasound in Central Early Lung Cancer. *Thoracic Cancer* 2012;3:139-144.
34. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, et al. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 1999; 115:1500-6.
35. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ltrasound-guided transbronchial needle aspiration

for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 2010;138:641–7.

36. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1009–14.

37. Barr RG. U S Elastography: Applications in tumors. In: Luna A, editor. *Functional Imaging in Oncology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 459-88.

38. Cui XW, Jensen C, Saftoiu A, et al. New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World J Gastroenterol* 2013;19:4850-60.

39. Dietrich CF. Elastography Applications. *Endo Heute* 2011;24: 177-212.

40. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41:1126-47.

41. Rana SS, Vilmann P. Endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis: A pictorial review. *Endosc Ultrasound* 2015;4:10-4.

42. Trosini-Desert V, Jeny F, Taillade L, et al. Bronchial endoscopic ultrasound elastography: preliminary feasibility data. *Eur Respir Journal* 2013;41:477.

43. Tsuyoshi Shiina, Naotaka Nitta, Makoto Yamakawa, Naotaka Nitta, Makotto Yamakawa, Ei Ueno. Real-time Tissue Elasticity Imaging using the Combined Autocorrelation Method. *MEDIX suppl.*2007.

44. Dietrich CF. Elastography Applications. *Endo Heute* 2011;24: 177-212.

45. Christoph F. Dietrich, Christian Jenssen, Paolo G. Arcidiacono, Xin-Wu Cui, Marc Giovannini, Michael Hocke, Julio Iglesias-Garcia, Adrian Saftoiu, Siyu Sun, Liliana Chiorean. Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation. *Endoscopic ultrasound* 7Jul-Sep 2015/Vol 4/Issue 3.
46. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, *et al.* EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238-53.
47. Xu W, Shi J, Zeng X, *et al.* EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1001-9.
48. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology — An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:743-59.
49. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, *et al.* Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009;15:1587-93.
50. Saftoiu A, Vilmann P, Hassan H, *et al.* Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterisation and differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Ultraschall Med* 2006;27:535-42.
51. Janssen J, Dietrich CF, Will U, *et al.* Endosonographic elastography in the diagnosis of mediastinal lymph nodes. *Endoscopy* 2007;39: 952-7.
52. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology — An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:743-59.

53. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, *et al.* Endoscopic ultrasound elastography: The first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006;38:344-8.
54. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, *et al.* Diagnosis of involvement of hepatoduodenal ligament and lymphnodes using EUS-elastography in the cases of biliary malignancies [Abstract]. *Gastrointest Endosc* 2009;69:AB240.
55. Knabe M, Gunter E, Ell C, *et al.* Can EUS elastography improve lymph node staging in esophageal cancer? *Surg Endosc* 2013;27:1196-202.
56. Larsen MH, Frstrup C, Hansen TP, *et al.* Endoscopic ultrasound, endoscopic sonoelastography, and strain ratio evaluation of lymph nodes with histology as gold standard. *Endoscopy* 2012;44:759-66.
57. Paterson S, Duthie F, Stanley AJ. Endoscopic ultrasound-guided elastography in the nodal staging of oesophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18:889-95.
58. Arcidiacono PG. Endoscopic ultrasound elastography. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:48-67.
59. Izumo T, Sasada S, Chavez C, *et al.* Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:956-62.
60. Larsen MH, Frstrup CW, Mortensen MB. Intra- and interobserver agreement of endoscopic sonoelastography in the evaluation of lymph nodes. *Ultraschall Med* 2011;32:E45-50.
61. Haidong Haung, Zhiang Huang, Qin Wng, Xinan Wang, Yuchao Dong, Wei Zhang, Paul Zarogoulidis, Yan-Gao Man, Wolfgang Hohenforst Schmidt,

Chong Bai. Effectiveness of the Bening and Malignant Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes by Endobronchial Ultrasound Elastography. *Journal of Cancer* 2017; 8 (10): 1843-1848.

62. F. Andreo García et al. Experiencia inicial con elastografía en tiempo real mediante ecobroncoscopio en la evaluación de ganglios linfáticos mediastínicos. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51(2):e8–e11.

63. Ales Rozman, Mateja Marc Malovrh, Katja Adamic, Tjasa Subic, Viljem Kovac, Matjaz Flezar. *Radiol Oncol* 2015; 49(4): 334-340. . Endobronchial ultrasound elastography strain ratio for mediastinal lymph node diagnosis.

64. Hai-Yan He, Mao Huang, Jie Zhu, Hang Ma, Xue-Dong Lyu. Endobronchial Ultrasound Elastography for Diagnosing Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. *Chinese Medical Journal.* October 20, 2015. Volume 128. Issue 20.

65. Takahiro Nakajima, Terunaga Inage, Yuuki Sata, Junichi Morimoto, Tetsuzo Tagaw, Hidemi Suzuki, Takekazu Iwata, Shigetoshi Yoshida, Yukio Nakatani, Ichiro Yoshino. Elastography for Predicting and Localizing Nodal Metastases during Endobronchial Ultrasound. *Respiration* 2015;90:499–506 DOI: 10.1159/000441798.

66. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, et al. Realtime endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007;12(6):863-8.

67. P. Korrungruang, V. Boonsarngsuk. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography for the differentiation of benign and malignant intrathoracic lymph nodes. *Respirology* (2017) 22, 972–977.

68. Jiayuan Sun, Xiaoxuan Zheng, Xiaowei Mao, Lei Wang, Hongkai Xiong, Felix J.F. Herth, Baohui Han. Endobronchial Ultrasound Elastography for

Evaluation of Intrathoracic Lymph Nodes: A Pilot Study. *Respiration* 2017;93:327–338.

69. Ye Gu, Hong Shi, Chunxia Su, Xiaoxia Chen, Shijia Zhang, Wei Li, Fengying Wu, Guanghui Gao, Hao Wang, Haiqing Chu, Caicun Zhou, Fei Zhou and Shengxiang Ren. The role of endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No.51), pp: 89194-89202.

70. He Haiyan, LU. . Xuedong, MA Hang, ZHU Jie, HUANG Mao. Value of endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph node metastasis in lung cancer. *J Cent South Univ (Med Sci)* 2016, 41(1).

71. Honghai Ma, Zhou An, Pinghui Xia, Jinlin Cao, Qiqi Gao, Guoping Ren, Xing Xue, Xianhua Wang, Zhehao He , Jian Hu. Semi-quantitative Analysis of EBUS Elastography as a Feasible Approach in Diagnosing Mediastinal and Hilar Lymph Nodes of Lung Cancer Patients. *Scientific reports*. 2018 8:3571 | DOI:10.1038/s41598-018-22006-4.

72. Ye-Feng Chen, Xiao-Wei Mao, Yu-Jun Zhang, Chun-Yi Zhang, Yue-Fang Yu, E Qin, Xing Chen, and Ju-Xin Shen. Endobronchial Ultrasound Elastography Differentiates Intrathoracic Lymph Nodes: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;106:1251–7.

IX- ANEXOS

ANEXO 1. Documento acreditativo del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santa Lucía de Cartagena.



D^a LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sta. M^a del Rosell, Área II y Área VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud,

CERTIFICA:

Que este Comité ha revisado la documentación referente al trabajo de investigación: **"Rendimiento de la Punción aspiración con aguja fina tras la realización de elastografía junto a ecografía endobronquial para la evaluación de adenopatías hiliares y mediastínicas"** y **acepta** que este trabajo se realice en el Área II de Salud por **D^a María Hernández Roca** como investigadora principal.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a 28 marzo de 2017.



Fdo. D^a Laly Gómez Sannicolás



ANEXO 2. Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado.

HOJA INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Objetivo

El objetivo principal de este estudio es ver si el uso de una técnica novedosa como es la elastografía para el estudio de adenopatías hiliares y mediastínicas, mejora el rendimiento en el diagnóstico y estadiaje de su enfermedad.

Participación voluntaria

Usted es libre de participar o no en el estudio y su decisión no afectará en la atención médica que recibirá, que será idéntica, en cualquier caso.

Beneficios y riesgos esperados

Usted no tendrá ningún beneficio directo por participar en el estudio.

Para realización de la elastografía se empleará el mismo instrumental que para la realización del EBUS y el mismo protocolo, solo es necesario un tiempo no mayor a 5 min para la medición de los datos.

Confidencialidad

Si usted decide participar en el estudio debe saber que algunos datos recogidos durante su hospitalización pueden ser incorporados a una base de datos para su posterior análisis. Todos sus datos serán tratados de forma anónima.

Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando de forma correcta.

Durante la realización del estudio, usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos ante el investigador, tal como establecen el Real Decreto 1720/2007 y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“RENDIMIENTO DE LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA TRAS LA REALIZACIÓN DE ELASTOGRAFÍA EN LA ULTRANOSOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL PARA LA EVALUACIÓN DE ADENOPATÍAS HILIARES Y MEDISTINICAS”.

Yo _____(Nombre y apellidos de la paciente)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo los objetivos del estudio, así como las condiciones en que se llevará a cabo.

He hablado con el Dr/dra _____

ANEXO 3. Hoja de recogida de datos Grupo 1.**Variables demográficas**

NHC		
SEXO	HOMBRE	MUJER
EDAD		
Dx PREVIO MALIGNIDAD	SÍ	NO
ESPECIFICAR		

Datos de la prueba

EBUS EN SALA DE BRONCOSCOPIO BAJO SEDACIÓN	
EBUS EN QUIRÓFANO BAJO ANESTESIA GENERAL	
EBUS DIAGNÓSTICO	
EBUS DE ESTADIAJE MEDIASTÍNICO	

Datos de la adenopatía a estudio y datos morfológicos ecográficos en modo B

Nº	Región	Tamaño TAC (mm)	Captación PET (SUV)	Tamaño eco (mm)	Datos ecográficos				Punción positiva	
					Forma *	Definición márgenes **	Ecogenicidad ***	Necrosis ****		Nº punciones
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

*Forma: redondeada = 1; ovalada = 2; 3=polilobulada.

** Definición: 1 = definidos; 2 = indefinidos.

***Ecogenicidad: 1 = homogénea; 2 = heterogénea.

****Necrosis: 1 = sí; 2 = no.

Tiempo total de la exploración (desde introducción del EBUS hasta su extracción)

minutos

Resultados

Nº	Resultado AP *	Resultado quirúrgico
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

**Resultado AP:*

- 1: *Lesión maligna. Poner tipo: carcinoma (Adenocarcinoma, Carcinoma epidermoide, Carcinoma de célula pequeña, carcinoma de células grandes), sarcoma, linfoma.*
- 2: *Lesión benigna. Añadir tipo.*
- 3: *Otros diagnósticos.*
- 4: *Ganglio linfático de características normales.*
- 5: *Muestra no válida para el diagnóstico.*

Complicaciones inmediatas

COMPLICACIONES		TIPO
Sí		
No		

ANEXO 4. Hoja de recogida de datos Grupo 2.**Variables demográficas**

NHC		
SEXO	HOMBRE	MUJER
EDAD		
Dx PREVIO MALIGNIDAD	SÍ	NO
ESPECIFICAR		

Datos de la prueba

EBUS EN SALA DE BRONCSCOPIO BAJO SEDACIÓN	
EBUS EN QUIRÓFANO BAJO ANESTESIA GENERAL	
EBUS DIAGNÓSTICO	
EBUS DE ESTADIAJE MEDIASTÍNICO	

Datos de la adenopatía a estudio y datos morfológicos ecográficos en modo B

N°	Región	Tamaño TAC (mm)	Captación PET (SUV máx)	Datos ecográficos				
				Tamaño eco (mm)	Forma *	Definición márgenes **	Ecogenicidad ***	Necrosis ****
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

***Forma:** redondeada = 1; ovalada = 2.

** **Definición:** 1 = definidos; 2 = indefinidos.

*****Ecogenicidad:** 1 = homogénea; 2 = heterogénea.

******Necrosis:** 1 = sí; 2 = no.

Datos elastografía

Número	Elastografía cualitativa. Patrón *			Elastografía cuantitativa. Histograma: media \pm DE			% píxeles azules			Elastografía cuantitativa. Strain ratio			Nº de punciones	Punción positiva
	P1	P2	P3	H1	H2	H3	1	2	3	SR 1	SR 2	SR 3		
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														

**Patrón: 1 = homogéneo verde; 2 = mixto; 3 = homogéneo azul.*

Tiempo total desde la exploración (desde introducción del EBUS hasta su extracción)

minutos

Resultados

Nº	Resultado AP *	Resultado quirúrgico
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

**Resultado AP:*

- 1: *Lesión maligna. Poner tipo: carcinoma (Adenocarcinoma, Carcinoma epidermoide, Carcinoma de célula pequeña, carcinoma de células grandes), sarcoma, linfoma.*
- 2: *Lesión benigna. Añadir tipo.*
- 3: *Otros diagnosticos.*
- 4: *Ganglio linfático de características normales.*
- 5: *Muestra no válida para el diagnostico.*

Complicaciones inmediatas

COMPLICACIONES		TIPO
Sí		
No		

