



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL CON
CONTRASTE
EN LA PATOLOGÍA INFLAMATORIA DIGESTIVA**

Memoria presentada por Tomás Ripollés González

para optar al grado de Doctor

Programa de Doctorado en Medicina

Valencia marzo 2014

Departament de Medicina

Universitat de València

Tesis Doctoral dirigida por Eduardo Moreno Osset y José Vilar Samper



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

EDUARDO MORENO OSSET, Profesor titular del Departamento de Medicina por la Universidad de Valencia y JOSÉ VILAR SAMPER, Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia.

HACEMOS CONSTAR:

Que la memoria titulada “Utilidad diagnóstica de la ecografía abdominal con contraste en la patología inflamatoria digestiva” presentada por TOMÁS RIPOLLÉS GONZÁLEZ para optar al grado de Doctor se ha realizado bajo nuestra dirección, y al considerarla concluida, autorizamos su presentación para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos firmamos la presente.

Valencia, marzo de 2014

Dr. Eduardo Moreno Osset

Dr. José Vilar Semper

Directores de la tesis

Quiero dar mi agradecimiento a todas las personas que de una manera u otra han colaborado en la realización de esta tesis, especialmente a Eduardo Moreno, mi director de tesis, por su apoyo y sus estimulantes ideas, y a José María (Chema) Paredes, por su iniciativa y ayuda que han hecho posible la realización de dos de los trabajos que conforman esta tesis y otros muchos en los que hemos colaborado.

a María Jesús, por su constante apoyo

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN	1
1. Enfermedad de Crohn	3
1.1. Conceptos generales	3
1.2. Valoración de la actividad inflamatoria	8
1.2.1. Valoración clínico-biológica	10
1.2.2. Valoración endoscópica	11
1.2.3. Valoración mediante técnicas de imagen	19
1.2.3.1 Ecografía	19
1.2.3.2 Enterografía por Tomografía Computarizada	19
1.2.3.3 Enterografía por Resonancia Magnética	22
1.3. Valoración de complicaciones	25
1.3.1. Colonoscopia	27
1.3.2. Técnicas de Imagen	28
1.4. Importancia del estudio de piezas quirúrgicas	31
2. Pancreatitis aguda	37
2.1. Conceptos generales	37
2.2. Diagnóstico de necrosis pancreática	41
3. Utilización de la ecografía en la valoración de la patología inflamatoria digestiva	48

3.1. Ecografía modo B y Doppler color en la enfermedad de Crohn	48
3.1.1. Técnica	49
3.1.2. Hallazgos ecográficos	52
3.1.3. Evaluación ecográfica de la actividad inflamatoria	60
3.2. Ecografía modo B en la pancreatitis aguda	61
4. Ecografía abdominal con Contraste	63
4.1. Conceptos generales	63
4.2. Contrastes Ecográficos e Intestino	71
4.3. Contrastes Ecográficos y Páncreas	76
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	81
1. Hipótesis de trabajo	83
2. Objetivos concretos del estudio	87
PUBLICACIONES	89
1. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced ultrasound with severity at endoscopy	91
2. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis	129

3. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis	169
DISCUSIÓN GENERAL	197
RESUMEN GENERAL	209
CONCLUSIONES	217
BIBLIOGRAFÍA GENERAL	221

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades digestivas de base inflamatoria ocupan un lugar importante en la práctica clínica. Estas enfermedades pueden tener un carácter agudo o crónico, evolucionando en este último supuesto con fases de actividad inflamatoria y fases de quiescencia.

En el órgano digestivo afectado por un proceso inflamatorio tiene lugar el desarrollo de los fenómenos básicos que caracterizan a la reacción inflamatoria, que se produce en respuesta a sustancias liberadas durante la inflamación (mediadores de la inflamación) o como consecuencia de los procesos de reparación del daño orgánico que acontece durante la inflamación o del carácter crónico del proceso. Los fenómenos más característicos de la inflamación aguda consisten en vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular lo que lleva a la formación de edema (exudado) y al reclutamiento y activación de leucocitos; asimismo, en el lugar de la reacción inflamatoria puede producirse un acúmulo de tejido fibroso cuando la inflamación aguda cesa y ha sido intensa o se ha producido en un tejido con capacidad regenerativa escasa o cuando la inflamación tiene un carácter crónico. En la inflamación aguda hay un aumento del calibre y flujo de los vasos que provoca hiperemia por la abertura de los lechos capilares inducida por mediadores, mientras que en la inflamación crónica puede activarse la angiogénesis en un intento de reparación. Todos estos fenómenos originan cambios en el órgano afecto, los cuales

constituyen signos cuya detección forma la base del diagnóstico de muchas de estas enfermedades digestivas; entre estos signos destacan la hiperemia, friabilidad, ulceración, aumento del tamaño del órgano afecto y lesiones residuales producidas por la fibrosis del órgano (Kumar, 2010).

La ecografía abdominal con contraste (EAC) es una nueva técnica que ofrece información de la microvascularización de los órganos intra-abdominales (hígado, páncreas, asas intestinales,...) y de los tejidos que los rodean, lo que hace que pueda ser considerada una técnica adecuada para valorar los procesos inflamatorios.

Entre los trastornos digestivos inflamatorios cuya valoración clínica podría verse beneficiada de la aplicación de la EAC se encuentran dos trastornos inflamatorios de gran relevancia clínica: la enfermedad de Crohn (EC), proceso inflamatorio crónico, y la pancreatitis aguda (PA), proceso inflamatorio agudo. Ambas enfermedades afectan con frecuencia a pacientes jóvenes y requieren múltiples controles de imagen. La colonoscopia (técnica de referencia en el diagnóstico y seguimiento de la EC) tiene los inconvenientes de necesitar una preparación intestinal previa, ser invasiva, limitarse a la evaluación de la mucosa y sólo de los segmentos intestinales accesibles y además, ser mal tolerada por los pacientes. La tomografía computarizada (TC) es la técnica de imagen de elección en la evaluación de

la PA y en algunos hospitales también de la EC. El principal problema de la TC es el riesgo de la exposición a la radiación asociado a la necesidad de múltiples estudios de seguimiento, particularmente en pacientes jóvenes. Las características de la ecografía (no invasividad, ausencia de radiación, bajo coste, disponibilidad) hacen que en ocasiones pueda ser preferible a otras técnicas (TC, resonancia magnética [RM], colonoscopia) para valorar la patología inflamatoria abdominal.

El interés clínico del presente trabajo radica en la posibilidad de confirmar que la EAC es una técnica válida para evaluar el grado de inflamación de la pared intestinal en la EC o el grado de necrosis pancreática en la PA, derivándose de este hecho la posibilidad de poderla utilizar en el diagnóstico y, especialmente, en el seguimiento de ambas enfermedades, como técnica alternativa a otras técnicas más agresivas o invasivas o de mayor coste como la colonoscopia, la TC o la RM.

1. ENFERMEDAD DE CROHN

1.1. CONCEPTOS GENERALES

La EC es un proceso complejo de causa desconocida que habitualmente afecta al colon e íleon terminal, pero que puede interesar a

cualquier segmento intestinal, desde la boca hasta el ano. La EC es una patología muy heterogénea, con una amplia variación interindividual en términos de tipo y severidad de síntomas, aparición de complicaciones y respuesta al tratamiento médico. La heterogeneidad clínica depende fundamentalmente de la localización, la extensión y el tipo de lesiones intestinales, así como del comportamiento clínico o subtipo: inflamatorio, estenosante o fistulizante (Stange et al, 2006; Van Assche et al, 2010). Los pacientes con EC pueden ser clasificados de acuerdo a diferentes variables, incluyendo los síntomas clínicos, la respuesta a los medicamentos (fundamentalmente a los esteroides), las alteraciones analíticas sugestivas de inflamación activa o los cambios anatómicos valorados bien por endoscopia o por técnicas de imagen (Van Assche et al, 2010).

La EC puede adoptar diferentes fenotipos que han sido establecidos en sucesivos sistemas de clasificación. En 1998 la clasificación de Viena identificó tres subgrupos de pacientes en base al comportamiento y evolución de la enfermedad: B1, puramente inflamatorio (no estenosante, no fistulizante); B2, fibrostenosante; y B3, penetrante o fistulizante (Gasche et al, 2000). La mayoría de pacientes con EC (80%) tienen un fenotipo inflamatorio en el momento del diagnóstico. La clasificación de los subtipos requiere información segura sobre la presencia de ulceración, edema, estenosis, y formación de fístulas o abscesos; esta información es

aportada por las diferentes técnicas endoscópicas o de imagen. Posteriormente, en 2006, la clasificación de Montreal tuvo en cuenta para la definición del fenotipo de la EC además del comportamiento de la enfermedad, la edad de comienzo de la misma y la localización del proceso (*Tabla 1*) (Satsangi et al, 2006).

Tabla 1: Criterios de definición del fenotipo de la Enfermedad de Crohn según la clasificación de Montreal.

<i>Edad de comienzo</i>	<i>Localización</i>	Tipo
≤ 16 años (A1)	Ileal (L1)	No estenosante
		No penetrante (B1)
17-40 años (A2)	Colónico (L2)	Estenosante (B2)
> 40 años (A3)	Ileocolónico (L3)	Penetrante (B3)
	Tracto gastrointestinal superior sólo (L4)	+ “ p ” si enfermedad perianal
<p>L4 es un modificador que puede ser añadido a L1, L2 o L3, si hay afectación GI concomitante</p>		

Durante el transcurso de la enfermedad se ha observado que hasta un 50% de los pacientes con subtipo inflamatorio progresan hacia formas estenosantes o fistulizantes (Louis et al, 2001; Cosnes et al, 2002). Sin embargo, la localización de la enfermedad se mantiene estable en la mayoría

de pacientes (85%) (Louis et al, 2001). En la actualidad se considera que la historia natural de la EC consiste en un proceso dinámico que conduce a un daño intestinal irreversible en la gran mayoría de los pacientes (Pariente et al, 2011).

El curso clínico de la enfermedad está influenciado por factores como la edad al diagnóstico, factores de riesgo (incluyendo apendicectomía previa, historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal o consumo de tabaco), aceptación personal de la enfermedad o el estilo de vida. Un ataque temprano de EC o una historia familiar puede asociarse a un curso más agresivo, lesiones más extensas y menor respuesta a los corticoides o los fármacos inmunomoduladores (Biancone et al, 2002).

La EC es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica caracterizada por episodios alternantes de actividad inflamatoria y periodos de remisión. Hasta hace poco tiempo el objetivo del tratamiento médico en los pacientes con EC incluía el control de los síntomas, la prevención de complicaciones y la mejoría de la calidad de vida (Sandborn et al, 2002). Sin embargo, a pesar de una respuesta clínicamente favorable con alivio de los síntomas, muchos pacientes sufren recaídas con los tratamientos clásicos (salazopirina, corticoides, antibióticos,..), recaídas que son atribuidas a la persistencia de actividad inflamatoria histológica subclínica (Lichtenstein et

al, 2002). En los últimos años, la introducción de nuevos y potentes agentes terapéuticos tales como los fármacos inmunomoduladores o los llamados fármacos biológicos, capaces de controlar eficazmente la inflamación intestinal, ha motivado un cambio significativo de la estrategia terapéutica en los pacientes con enfermedad moderada o severa (Hanauer et al, 2009). La utilización de estas nuevas drogas ha llevado a redefinir los objetivos terapéuticos, cambiando desde el simple control de los síntomas a inducir la curación de las lesiones más severas, con la consiguiente prevención de la progresión del daño estructural intestinal, hecho frecuente en la evolución natural de la enfermedad cuando los pacientes son tratados con los fármacos clásicos (D'Haens et al, 2009).

Por tanto, con el objetivo de planificar un tratamiento adecuado, especialmente en los pacientes sintomáticos y los que llevan tratamiento con inmunosupresores o con terapia biológica, se requiere una valoración repetida de la actividad inflamatoria y la gravedad de la enfermedad, así como un control de las complicaciones transmurales (abscesos, fístulas, estenosis) que pueden producirse en su curso evolutivo (Stange et al, 2006). Para este fin, la colonoscopia es la técnica de referencia, pero al ser una técnica invasiva no puede ser aplicada de forma repetida; además, no proporciona información de algunas complicaciones transmurales. En cuanto a las técnicas de imagen empleadas para la evaluación de los

pacientes con EC, la más utilizada en muchos hospitales es la TC; sin embargo, dado que la EC se diagnostica típicamente en adultos jóvenes y presenta un curso clínico crónico recurrente, los pacientes deben someterse a múltiples estudios de imagen a lo largo de la vida, por tanto la aplicación de esta técnica se ve limitada porque conlleva un importante riesgo de exposición acumulada de radiación ionizante (Jaffe et al, 2007).

Por otra parte, en pacientes con EC y síntomas refractarios, con el fin de indicar el tratamiento óptimo, es importante diferenciar si las lesiones son predominantemente inflamatorias o predominantemente fibrosas. La colonoscopia sólo puede evaluar la mucosa, por lo que no es una técnica completamente adecuada para esta diferenciación. Las técnicas de imagen, al ser capaces de valorar la pared intestinal en todo su espesor, serían las pruebas más idóneas para este fin; sin embargo, su valor diagnóstico actual no está bien establecido al no disponer de un estándar de oro que permita estimar su rendimiento. En este sentido, el procedimiento que puede ser considerado el estándar de oro para evaluar la capacidad de las pruebas de imagen en la distinción de la naturaleza inflamatoria o fibrosa de las lesiones intestinales de la EC es el examen histológico de las piezas quirúrgicas, ya que ofrece información precisa tanto de la extensión transmural de la enfermedad como de la naturaleza (inflamatoria o fibrosa) de la afectación mural (Chiorean et al, 2007; Adler et al, 2011).

El primer hallazgo macroscópico de la EC es la úlcera aftosa de la mucosa, que histológicamente corresponde a la ulceración de un folículo linfoide de la mucosa (Hamilton y Morson, 1985). Las úlceras aftosas progresan a ulceración franca, de forma que en fases avanzadas se producen úlceras lineales y transversales extensas. La confluencia de ulceraciones en combinación con la mucosa residual edematosa forman el aspecto típico “en empedrado” (Carbo et al, 2013). La inflamación es transmural afectando a todo el grosor de la pared intestinal, con cambios más importantes en la submucosa, extendiéndose dentro del mesenterio y los ganglios linfáticos adyacentes (Herlinger y Caroline, 2000). La ulceración transmural lleva a la formación de fisuras profundas o trayectos peri-intestinales ciegos y al desarrollo de fístulas y abscesos, dando lugar también a cambios en la grasa mesentérica adyacente, fenómeno denominado proliferación fibrograsa (Carbo et al, 2013). Los hallazgos clásicos de la EC avanzada incluyen engrosamiento de pared, proliferación fibrograsa, estenosis, empedrado, úlceras longitudinales, fisuras y fístulas. El patrón de afectación discontinua, donde pueden verse segmentos intestinales sanos alternando con segmentos afectados, es patognomónico de la EC.

Las principales complicaciones en la EC incluyen las lesiones penetrantes y la lesiones estenosantes. El riesgo de desarrollar una fístula durante la vida de un paciente con EC está entre el 20 y el 40% (Schwartz et

al, 2002). Las fisuras y las fístulas son características de la EC y ambas lesiones, junto con los abscesos, son un marcador de actividad inflamatoria grave (Van Assche et al, 2010). En el caso de cirugía de las lesiones inflamatorias, no es infrecuente que la pieza de resección incluya varias asas adyacentes adheridas a una masa inflamatoria, donde puede ser difícil identificar los trayectos fistulosos. Las estenosis se definen como zonas localizadas de estrechamiento permanente de la luz intestinal con dilatación pre-estenótica. Las estenosis en la EC ocurren en un 12-54% de los pacientes (Lahat y Chowars, 2007). Tanto las lesiones estenosantes como las penetrantes están asociadas con mayor morbilidad y empeoramiento de la calidad de vida.

1.2. VALORACION DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

La expresión clínica de las fases de actividad de la EC depende de la localización y extensión de la inflamación, el grado de inflamación en cada localización, las consecuencias de la afectación transmural (fístulas, abscesos, estenosis fibróticas o inflamatorias) y de los diferentes efectos sistémicos debidos a la disrupción de la barrera intestinal.

La actividad inflamatoria de la enfermedad puede medirse de diferentes formas: en base a datos clínicos o pruebas de laboratorio o con

datos macroscópicos, valorados bien por endoscopia o por pruebas de imagen. Una técnica diagnóstica ideal en la EC debería permitir la detección de actividad,, poder distinguir entre lesiones leves y severas con alta seguridad y detectar las complicaciones entéricas.

Además de medir la actividad inflamatoria, también es importante categorizar la gravedad de las lesiones, dado que la presencia o persistencia de ulceraciones tiene implicaciones en el curso de la enfermedad y en la tasa de cirugías (Allez et al, 2002). Las lesiones graves en la EC incluyen ulceraciones y lesiones penetrantes, existiendo 3 grados posibles de gravedad: 1, ausencia de lesiones; 2, lesiones inflamatorias sin ulceración; 3, ulceraciones superficiales o profundas (Van Assche et al, 2010).

1.2.1. Valoración clínico-biológica

La valoración de la actividad clínica depende de un grupo heterogéneo de variables como son los síntomas y signos de la enfermedad, la alteración de la calidad de vida y los parámetros de laboratorio que supuestamente reflejan actividad inflamatoria.

Durante muchos años, el control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad ha sido lo que ha determinado las decisiones terapéuticas

clínicas y la investigación farmacológica en la EC. La intensificación del tratamiento, aumentando las dosis o introduciendo una droga diferente, se ha basado en la presencia de síntomas, tales como diarrea, dolor abdominal, empeoramiento del estado general o la presencia de manifestaciones extra-abdominales asociadas con la actividad inflamatoria (Sandborn et al, 2002). Para monitorizar clínicamente la actividad inflamatoria, especialmente en ensayos clínicos terapéuticos, los consensos clínicos recomiendan utilizar el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn o CDAI (del inglés: *Crohn's Disease Activity Index*) (Best et al, 1976). El CDAI incluye 8 parámetros, cada uno con un peso propio: número de deposiciones líquidas, dolor abdominal, estado general, manifestaciones extra-intestinales, empleo de fármacos antidiarreicos, masa abdominal, hematocrito y peso corporal; los tres primeros parámetros se evalúan mediante un diario clínico cumplimentado durante 7 días, sumando el valor obtenido de cada variable (*Tabla 2*). Un valor del CDAI >150 puntos define EC activa (CDAI entre 150 y 220, brote leve; 220-450, brote moderado; >450, brote severo), mientras que valores <150 puntos indican remisión; por otra parte, una reducción de 100 puntos en dos evaluaciones consecutivas definen una respuesta parcial (Pallone et al, 1981; Van Assche et al, 2010). Hay que tener en cuenta que algunos de los parámetros evaluados en el CDAI están abiertos a una interpretación subjetiva (dolor abdominal o estado general) y, por tanto, es un índice que

no refleja necesariamente los hallazgos endoscópicos o histológicos de la enfermedad (Colombel et al, 2010) pero que se emplea porque, como se ha comentado más arriba, el objetivo principal del tratamiento con fármacos clásicos no es la curación de la enfermedad sino el control de la sintomatología (Sandborn et al, 2002). A pesar de una respuesta clínicamente favorable inicial con alivio de los síntomas, muchos pacientes bajo tratamiento convencional tienen recaídas que son atribuidas a la persistencia de actividad inflamatoria histológica (Lichtenstein et al, 2006).

La evidencia científica indica que los síntomas clínicos, incluso si son moderados o severos (CDAI>220), no son específicos de presencia de lesiones inflamatorias. En varios ensayos se ha visto que hasta un 18% de pacientes con síntomas clínicos moderados o severos no tienen lesiones significativas en la colonoscopia (Colombel et al, 2010; Hanauer et al, 2002). También se ha demostrado que pacientes con EC en remisión clínica pueden tener lesiones ulcerativas en la colonoscopia (Allez et al, 2002; Solberg et al, 2007). Todo esto hace recomendable que los tratamientos se ajusten (tanto intensificación como disminución) basándose no sólo en los síntomas, sino también en medidas objetivas de la actividad de la enfermedad.

Tabla 2: Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)

Días:	1	2	3	4	5	6	7	x	Total
Número deposiciones blandas o líquidas								2	
Dolor abdominal: (0 = no; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = intenso)								5	
Estado general: (0 = bueno; 1 = aceptable; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = terrible)								7	
Síntomas asociados: Dolor articular Dolor/enrojecimiento ocular Lesiones cutáneas Lesiones perianales Fiebre								20	
Consumo de antidiarreicos: (0 = no; 1 = sí)								30	
Masa abdominal: (0 = no; 1 = dudosa; 2 = sí)								10	
Hematocrito: Hombre 47%/Mujer 42% - Valor actual								6	
Peso Corporal= Peso estándar = Porcentaje por debajo del peso estándar								1	
TOTAL									

Por otra parte, tras la introducción de los fármacos inmunomoduladores (azatioprina y metotrexate) y, especialmente, de la terapia biológica (anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral), se ha propuesto como objetivo del tratamiento la curación endoscópica de la mucosa, ya que se ha demostrado su asociación con una tasa menor de ingresos y cirugías (Vermeire et al, 2007; Frøslie et al, 2007; Schnitzler et al, 2009).

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, barato y fácilmente disponible, que se correlaciona moderadamente bien con la actividad clínica, endoscópica e histológica (Solem et al, 2005). Sin embargo, no es específico de la EC y además, no se han validado valores de corte que indiquen actividad o remisión de la enfermedad (Papay et al, 2013).

1.2.2. Valoración endoscópica

La colonoscopia sigue siendo la técnica de referencia tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la EC, valorando la actividad, la gravedad y la extensión de la enfermedad.

Para evaluar la gravedad de la inflamación endoscópica existen varios índices que fueron desarrollados inicialmente en ensayos clínicos

diseñados para valorar la eficacia de nuevos medicamentos, siendo utilizados en la actualidad de forma rutinaria en la práctica clínica. El Índice Endoscópico de Gravedad de la EC o CDEIS (del inglés, *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*), está basado en el reconocimiento de lesiones elementales (úlceras superficiales o úlceras profundas), que se valoran mediante el porcentaje de superficie afectada y superficie ulcerada de forma separada en cinco segmentos (íleon, colon derecho, colon trasverso, colon izquierdo y sigma, y recto) (Mary y Modigliani, 1989). Este índice es considerado como el de referencia para cuantificar la gravedad endoscópica, pero debido a su complejidad apenas se usa en la práctica clínica. Por esta razón, se ha propuesto un índice simplificado o SES-CD (del inglés, *Simplified Endoscopy Score for Crohn's Disease*), con muy buena correlación con el CDEIS (Daperno et al, 2004), donde se valoran 4 variables endoscópicas: úlceras, proporción de superficie cubierta por úlceras, proporción de superficie con cualquier otra lesión y estenosis (*Tabla 3*) con los siguientes grados: grado normal, ausencia de lesiones; grado leve, lesiones aftosas con mucosa normal entre ellas o estenosis no obstructiva; grado moderado, aftas difusas; grado grave, inflamación difusa con úlceras de gran tamaño (>2cm), nódulos o estenosis con incapacidad de intubación del íleon terminal. El índice se calcula de forma separada con valores de 0 a 12 en cada uno de los 5 segmentos ileocolónicos, con valores entre 0 y 52,

correspondiendo los mayores valores con mayor severidad. El SES-CD tiene gran correlación con el CDEIS y también con los síntomas del paciente (Sipponen et al, 2010).

Tabla 3: Definiciones del Índice Endoscópico Simplificado para la enfermedad de Crohn (SES-CD).

<i>Valores del Índice Endoscópico Simplificado (SES-CD)</i>				
Variable	0	1	2	3
Tamaño úlceras	no	Úlceras aftosas (0,1-0,5cm)	Grandes úlceras (0,5-2cm)	Úlceras muy grandes (>2cm)
Superficie ulcerada	no	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	Ningún segmento afectado	<50%	50-75%	>75%
Presencia de estenosis	no	Única, franqueable	Múltiples, franqueables	Infranqueable

En los pacientes previamente operados con resección ileocolónica se utiliza el índice de Rutgeerts para determinar la gravedad endoscópica de la enfermedad en la anastomosis y el íleon neoterminal (Rutgeerts et al, 1990); este índice establece 4 grados de lesión: grado 0, sin lesiones; grado 1, menos de 5 aftas con mucosa normal entre las lesiones; grado 2, más de 5 aftas con mucosa normal entre las lesiones o lesiones confinadas a la

anastomosis; grado 3, ileítis difusa; grado 4, ileítis difusa con úlceras grandes, nódulos o estenosis.

La exploración endoscópica, a pesar de su valor establecido para valorar la actividad y gravedad de la enfermedad, tiene limitaciones inherentes a la técnica. Es invasiva y mal aceptada por el paciente lo que condiciona un escaso cumplimiento por parte del mismo, por lo que no puede realizarse repetidamente. Necesita una limpieza intestinal intensa y molesta y la intubación del íleon terminal sólo puede ser completada en el 80% de los pacientes, bien por razones técnicas o por la actividad de la enfermedad (Landi et al, 1992). Además, no puede ser empleada para la valoración de los segmentos proximales de intestino delgado. Estas razones han motivado que en los últimos años se haya incrementado el uso de técnicas de imagen alternativas, como la ecografía, la TC o la RM que permiten la cuantificación de la actividad inflamatoria tanto en el colon como en el intestino delgado. Además, la ecografía y la RM, por no utilizar radiación ionizante, pueden ser utilizadas de forma repetida en la monitorización del tratamiento de los pacientes con EC.

1.2.3. Valoración mediante técnicas de imagen

1.2.3.1 Ecografía

La valoración de la actividad inflamatoria mediante ecografía, al ser el motivo del presente trabajo, se analizará más adelante en un apartado específico.

1.2.3.2. Enterografía por Tomografía Computarizada

La enterografía por TC o entero-TC requiere un equipo de TC multidetector con obtención rápida de imágenes, la ingesta de grandes cantidades de contraste entérico neutro hipodenso y la inyección de contraste intravenoso (IV). El contraste oral se utiliza para distender la luz intestinal y además por su baja densidad permite evaluar el realce de la pared tras la inyección IV de contraste. El realce de la pared puede ser evaluado cualitativamente, realce o no realce, o puede medirse la densidad mural en unidades Hounsfield (UH). El realce de la pared puede ser homogéneo o estratificado, y en este último caso sólo de la capa mucosa o bien de la mucosa y la serosa. Los signos en TC relacionados con la actividad inflamatoria son el engrosamiento de la pared, el realce mural estratificado,

el grado de realce parietal con el contraste (más de 109 UH = 90% sensibilidad comparado con ileoscopia), la hipervascularización mesentérica y la densidad aumentada de la grasa perientérica (Hara y Swartz, 2009). Según una reciente revisión sistemática de la literatura la sensibilidad de la TC para la detección de actividad de la enfermedad en el íleon terminal varía entre el 60% y el 95% en los diferentes estudios publicados, con especificidades que oscilan entre el 50% y el 100% (Panés et al, 2011). La sensibilidad promedio global es del 81% y la especificidad promedio global del 88% (Panés et al, 2011).

Se han observado correlaciones significativas entre la gravedad de las lesiones endoscópicas y la intensidad de diversos cambios en la TC, incluyendo el engrosamiento de la pared, el realce mural estratificado en forma de capas, la hipervascularización mesentérica (*figura 1*) o la presencia de realce de las adenopatías (Hassan et al, 2003; Bodily et al, 2006; Chiorean et al, 2007).

Las ventajas de la entero-TC son: rapidez en la realización del estudio, facilidad en la interpretación de las imágenes tanto para el radiólogo como para el clínico o el cirujano, alta precisión diagnóstica para la detección de lesiones murales y extramurales y posibilidad de realizar reconstrucciones multiplanares de alta calidad. El inconveniente principal es el empleo de

radiación, hecho que desaconseja utilizar la TC en una patología crónica como la EC, que afecta a pacientes jóvenes y requiere múltiples estudios.

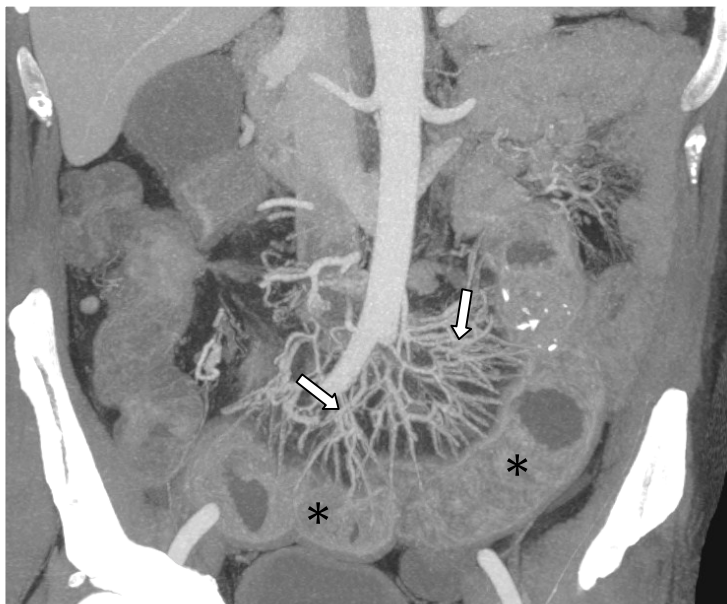


Figura 1: mujer de 28 años con enfermedad de Crohn con CDAI de 240. Reconstrucción multiplanar coronal de enterografía por Tomografía Computarizada tras inyección de contraste intravenoso que muestra signos de actividad inflamatoria como engrosamiento de varias asas de intestino delgado pélvico (*) y aumento de la vascularización mesentérica (flechas) conocido como el signo del peine.

1.2.3.3. Enterografía por Resonancia Magnética

La enterografía por RM o entero-RM es una técnica que no utiliza radiación ionizante. Como en la entero-TC, la valoración de las asas intestinales mediante RM requiere la distensión adecuada de la luz intestinal (para evitar las asas colapsadas que pueden ocultar o aparentar lesiones) con la ingesta de 1-1,5 litros de contraste oral no absorbible. Para la valoración adecuada del colon algunos autores recomiendan la utilización adicional de un enema de agua de 1 litro (Rimola et al, 2009). Los estudios de entero-RM incluyen secuencias potenciadas en T2 y en T1, sin y tras la administración de contraste IV (Gadolinio), que permiten analizar los diferentes hallazgos de la EC.

La actividad inflamatoria de la enfermedad desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por la presencia de úlceras superficiales y profundas, la inflamación transmural de todas las capas parietales con formación de granulomas y el engrosamiento mural. Los signos de la entero-RM relacionados con la actividad inflamatoria de la enfermedad son: la presencia de úlceras visualizadas como trayectos murales o irregularidades de la superficie interna, engrosamiento de la pared, el realce parietal tras inyección de Gadolinio tanto si se limita a la mucosa como si interesa también la muscular y serosa (signo de la diana) (*figura 2*), el edema de la

pared intestinal visualizado en secuencias potenciadas en T2, la hipervascularización mesentérica (signo del peine), la presencia de fístulas o de abscesos y el realce de las adenopatías mesentéricas (Sinha et al, 2010; Rimola et al, 2012).

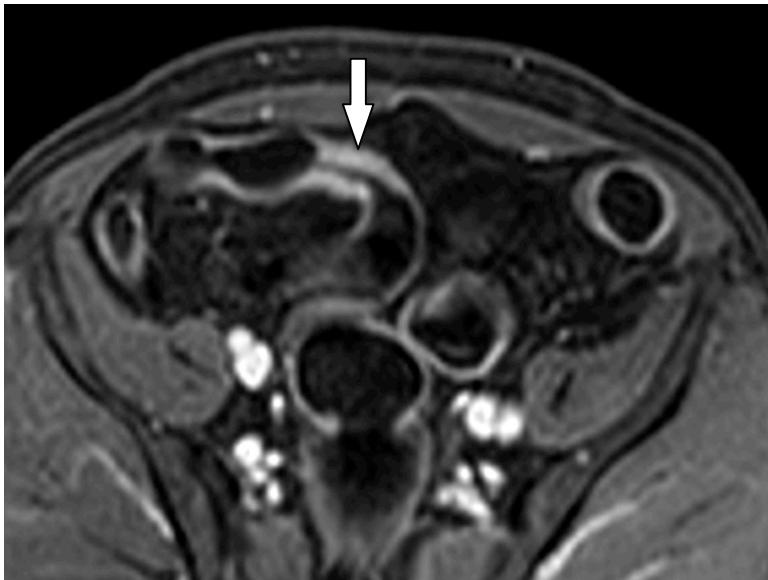


Figura 2: hombre de 49 años con enfermedad de Crohn conocida. Imagen axial de enterografía por Resonancia Magnética potenciada en T1 con supresión grasa tras inyección intravenosa de Gadolinio que muestra un segmento ileal con engrosamiento e intenso realce homogéneo de la pared (flecha blanca) como signos de actividad inflamatoria. La luz intestinal del segmento afectado está disminuida.

En una revisión sistemática reciente se analizó la precisión de 16 estudios de entero-RM publicados hasta ese momento para evaluar la

actividad inflamatoria de la enfermedad en el íleon terminal y/o el colon comparando con la ileocolonoscopy, observando que los resultados combinados de los estudios en que se analizó por paciente mostraron una sensibilidad del 80% y una especificidad de 82%, mientras que los resultados combinados de los estudios que proporcionaron esa información en base al análisis por segmentos intestinales mostraron una sensibilidad de 70% y una especificidad de 89% (Panés et al, 2011).

En la misma revisión sistemática se analizaron los estudios que evaluaron la exactitud de la entero-RM en la estimación de la gravedad de la enfermedad en el colon y el íleon distal comparando con la ileocolonoscopy, mostrando una buena correlación de la entero-RM con los hallazgos endoscópicos de gravedad (Panés et al, 2011). La entero-RM permite diferenciar con seguridad los pacientes con gravedad leve-moderada de los casos graves. La evaluación cualitativa (presencia o ausencia de un signo determinado) de la entero-RM en la evaluación de la gravedad de la enfermedad incluye hallazgos como realce mural de contraste, edema mural, engrosamiento de la pared, úlceras, presencia de patrón de realce en capas y restricción (hiperintensidad) en las secuencias de difusión. Los estudios publicados han mostrado buena correlación entre la gravedad de la enfermedad evaluada por entero-RM y mediante el CDEIS ($r = 0,80$) (Rimola et al, 2009).

Las ventajas de la entero-RM son: gran precisión diagnóstica de las imágenes obtenidas (si se realiza bien la técnica) para la detección de lesiones murales y extramurales, posibilidad de reevaluar las imágenes, alta resolución de los datos de imagen obtenidos que permiten realizar reconstrucciones multiplanares de alta calidad y la no utilización de radiación, de gran importancia en pacientes jóvenes que necesitan ser reevaluados con frecuencia. Los inconvenientes son: excesiva duración de la prueba, incomodidad para el paciente, el precio elevado y la limitada accesibilidad.

1.3. VALORACIÓN DE COMPLICACIONES

El curso clínico de la EC se caracteriza por el desarrollo de dos tipos de complicaciones, las estenosis y las llamadas complicaciones transmurales, que incluyen las fístulas y los abscesos. La detección y evaluación de estas complicaciones son requisitos importantes para la planificación y la monitorización de los tratamientos así como para la clasificación de los pacientes en ensayos clínicos (Gasche et al, 2000). Todas las complicaciones son una causa frecuente de indicación de cirugía (Maconi et al, 2003).

Las estenosis son zonas localizadas de estrechamiento constante de la luz intestinal con dilatación pre-estenótica. Son la causa más frecuente de

cirugía (Sarrazin y Wilson, 1996). La mayoría de estenosis están localizadas en el íleon (80%), siendo menos frecuentes las duodenales o las colónicas (5% y 5-17%, respectivamente) (Cosnes et al, 2002). La prevalencia de estenosis aumenta con la duración de la enfermedad (Lahat y Chowers, 2007).

La penetración profunda de las úlceras y “*sinus tracts*”, que pueden extenderse a través de todo el espesor de la pared del intestino, puede causar fisuras, que son tractos lineales que van desde el intestino hasta un extremo ciego mesentérico (Carbo et al, 2013). Las fisuras son precursoras de la enfermedad fistulizante, considerándose fístulas cuando hay una comunicación anormal entre dos órganos internos o entre un órgano y la pared abdominal (Maconi et al, 2006; Rimola et al, 2011). La fístula más frecuente es la ileocólica, afectando a la válvula ileocecal, el ciego o el colon ascendente. Menos frecuentes son las fístulas entre íleon y otras estructuras como el sigma, íleon, vejiga o vagina. Fisuras y fístulas pueden complicarse con la formación de masas inflamatorias, bien flemones sólidos o bien abscesos, en el caso de que se licúe el contenido y exista una pared definida fibroinflamatoria (Sarrazin y Wilson, 1996). Tanto los “*sinus tracts*” como las fisuras o las fístulas son señas de identidad de la EC. Su presencia es también un marcador de actividad severa (Van Assche et al, 2010).

1.3.1. Colonoscopia

Las estenosis del colon o del íleon terminal están dentro del alcance del colonoscopio; sin embargo, esta técnica no puede explorar las estenosis de localización más proximal. La mayor ventaja de la endoscopia es la visualización directa de la estenosis y la posibilidad de obtener biopsias, ayudando por tanto a la diferenciación entre fibrosis o inflamación como causa de la obstrucción, además de descartar neoplasia o enfermedades infecciosas (Lahat y Chowers, 2007).

La colonoscopia puede encontrar en ocasiones úlceras de gran tamaño y profundas, que pueden tener fisuras entre ellas, que con frecuencia penetran a través de toda la pared intestinal (transmurales) y son responsables de la formación de fístulas, perforaciones y abscesos (Alonso y Vázquez, 2008). Aunque no existen datos comparativos con cirugía u otras técnicas de imagen, se cree que la tasa de detección de complicaciones transmurales (fístulas o abscesos) de la colonoscopia es baja (Panés et al, 2011).

1.3.2 Técnicas de Imagen

La valoración de las complicaciones mediante ecografía, al ser el motivo del presente trabajo, se analizará más adelante en un apartado específico.

La exactitud diagnóstica de la entero-TC o la entero-RM para el diagnóstico de estenosis es muy alta, siempre que la exploración se realice con una distensión adecuada de la luz intestinal tras la ingesta oral de líquido y/o la administración de un enema. La sensibilidad de la entero-TC para la detección de estenosis oscila entre el 85% y el 93% siendo su especificidad del 99% (Chiorean et al, 2007; Panés et al, 2001); por su parte, la entero-RM muestra una sensibilidad que varía entre el 75% y el 100% y una especificidad situada entre el 91% y el 100% (Panés et al, 2011)

Las lesiones fistulizantes se caracterizan por extensiones lineales que realzan tras la administración de contraste intravenoso, que a veces pueden tener contenido líquido, lo que facilita su identificación en las secuencias T2 en la entero-RM (*figura 3*). La precisión de la entero-TC o la entero-RM para la detección de lesiones fistulizantes es alta, con una sensibilidad que oscila del 71% al 100%, y una especificidad del 93% al 100% (Martínez et al, 2009; Panés et al, 2011).

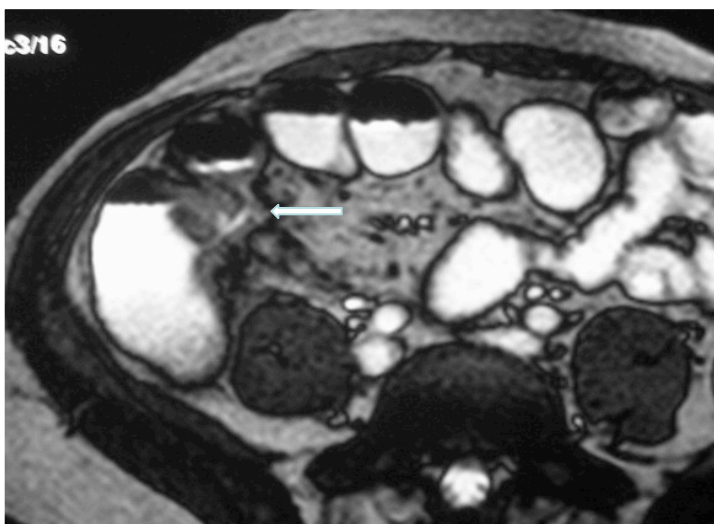


Figura 3: paciente varón de 36 años con enfermedad de Crohn con reactantes de fase aguda aumentados. Corte trasversal de enterografía por Resonancia Magnética potenciada en T2 donde se puede ver un trayecto fistuloso hiperintenso entero-enteral (flecha blanca).

Los abscesos pueden ser reconocidos por su contenido líquido y el realce de su pared con el contraste IV, asociándose a veces con la presencia de fístulas o con masas inflamatorias flemonosas sólidas; también pueden contener gas en su interior (*figura 4*). En la histología se ve una colección central de inflamación aguda densa con desechos celulares con una pared gruesa fibroinflamatoria. Tanto la TC como la RM tienen una exactitud diagnóstica alta para la detección de abscesos intraabdominales, con una sensibilidad global de ambas técnicas del 84-86% y una especificidad del 93-97% (Panés et al, 2011; Rimola et al, 2012).

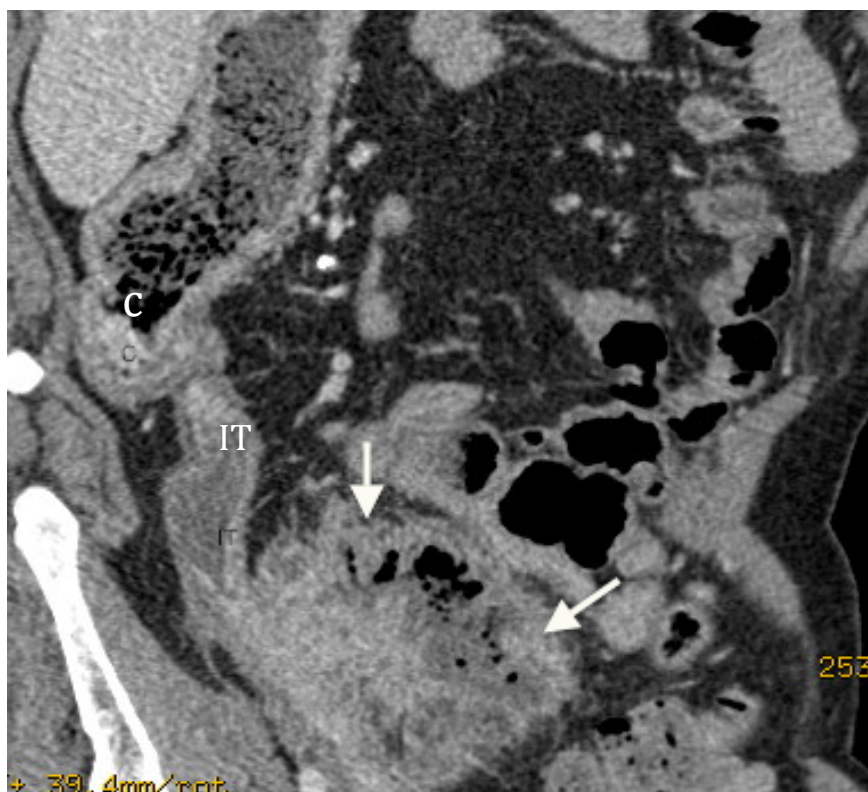


Figura 4: paciente con enfermedad de Crohn conocida que acude por fiebre y dolor en fosa ilíaca derecha. Tomografía Computarizada con contraste intravenoso con reconstrucción coronal multiplanar que muestra engrosamiento de las paredes del íleon terminal (IT) y ciego (C), así como una colección con gas mal definida en fosa ilíaca derecha (flechas blancas).

1.4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE PIEZAS QUIRÚRGICAS

En el curso de la EC, el proceso inflamatorio activo progresivamente conduce a la cicatrización fibrótica de la pared intestinal. Las estenosis fibróticas, macroscópicamente muestran engrosamiento de la pared con pocos signos mucosos de inflamación micro o macroscópicos (ausencia de edema, úlceras, eritema o inflamación aguda). Microscópicamente la submucosa está engrosada debido a la fibrosis con depósito de fibras colágenas. La pared también está engrosada por hipertrofia de las fibras musculares, tanto de la muscular mucosa como de la muscular propia (Rimola et al, 2012). En los últimos estadios, hay poco edema submucoso y los vasos capilares de la submucosa son finos y escasos como consecuencia de su compresión por la fibrosis. En cambio, las estenosis inflamatorias tienen signos macroscópicos de inflamación activa (edema, eritema, úlceras) y en el examen histológico hay edema submucoso y numerosos vasos ectásicos (Herlinger y Caroline, 2000; Rimola et al, 2012).

Las opciones de tratamiento de las estenosis se basan en la diferenciación entre las lesiones predominantemente inflamatorias y las predominantemente fibróticas. Los pacientes con estenosis inflamatorias pueden ser manejados potencialmente con tratamiento médico conservador, mientras que los pacientes con lesiones predominantemente fibrosas,

especialmente si se asocian a síntomas obstructivos, pueden necesitar dilatación endoscópica con balón o resección quirúrgica intestinal (Lahat y Chowars, 2007; Van Assche et al, 2004).

La localización anatómica y la longitud de los segmentos intestinales afectados pueden determinarse con precisión con métodos de imagen como la ecografía, la entero-TC o la entero-RM (Parente et al, 2004; Panés et al, 2011; Bodily et al, 2006; Siddiki et al, 2009; Rimola et al, 2009). Se ha publicado que existe buena correlación entre todas las técnicas de imagen y la gravedad endoscópica (Parente et al, 2004; Panés et al, 2011). Sin embargo, la endoscopia sólo puede proporcionar información de la mucosa intestinal y exclusivamente de los segmentos intestinales accesibles por ileocolonoscopia o gastroscopia. Idealmente, debido a las limitaciones de la endoscopia, el estándar de oro para la evaluación del rendimiento diagnóstico de las técnicas de imagen debería ser el análisis histopatológico de piezas quirúrgicas, ya que incluye la valoración tanto de la enfermedad mural como de la extramural. El análisis histológico de las piezas de resección intestinal es esencial para determinar la actividad y la naturaleza de la afectación en la EC porque las lesiones activas a menudo son transmurales y en la etiología de la estenosis desempeñan un papel importante muchos factores que no pueden ser evaluados en las biopsias

endoscópicas por su naturaleza superficial, tales como el edema submucoso, la infiltración celular y la fibrosis.

Existen varias escalas histológicas de inflamación o de fibrosis utilizadas en diferentes publicaciones en el estudio de piezas quirúrgicas. La escala de Borley et al (2000) es la más utilizada para evaluar el grado de inflamación (Tabla 4). Esta puntuación inflamatoria aguda asigna de 0 a 3 puntos a los grados de inflamación de la mucosa, el edema y la cantidad de la infiltración neutrofílica, y de 0 a 4 puntos a la profundidad de la infiltración neutrofílica, hasta un máximo de 13 puntos (entre 0 y 13).

Tabla 4: Valoración de la inflamación aguda según escala de Borley.

Ulceración mucosa	Edema	Infiltración neutrofílica		Puntuación
		Profundidad	Grado o cantidad	
Ninguna	No	No	No aumento	0
Sólo úlceras aftosas, <7mm Ø	Leve	Mucosa	Leve (0-25% neutrófilos)	1
Úlceras lineales	Moderado	Submucosa	Moderado (25-50%)	2
Úlceras grandes o confluentes	Severo	Muscular propia	Marcado (>50%)	3
		Serosa o grasa		4

Por otra parte, la fibroestenosis suele evaluarse mediante la escala de Chiorean modificada (Chiorean et al, 2007). Este sistema de puntuación se basa en la evaluación de la presencia y grado de estenosis, el grado de fibrosis de la submucosa, la presencia de hiperplasia de la muscular, la existencia de fibrosis transmural y la conservación o la pérdida de la estructura de capas del intestino, clasificando los segmentos en 4 grados (de 0 a 3) de fibroestenosis (*Tabla 5*).

Tabla 5: Valoración de la fibroestenosis según escala modificada de Chiorean.

Grado fibroestenosis	Anatomía Patológica
Ninguno (0)	Ausencia o mínima fibrosis limitada a mucosa (<25%)
Leve (1)	Fibrosis submucosa e hiperplasia muscular <50% conservación de capas, estenosis leve
Moderado (2)	Fibrosis submucosa e hiperplasia muscular >50%
Severo (3)	Fibrosis transmural masiva, borramiento de las capas, estenosis severa

Hasta el momento sólo existen dos estudios, ambos con diseño retrospectivo, que hayan comparado los signos de la TC con los hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas para valorar su eficacia en la

caracterización de la naturaleza (inflamatoria o fibrótica) de las lesiones intestinales estenóticas de la EC. En el estudio de Chiorean et al (2007), los hallazgos asociados con la inflamación fueron el grosor de la pared, la hipervascularización mesentérica o signo del peine, el realce de la mucosa y las adenopatías, mientras que el grado histológico de fibroestenosis se asoció a la presencia y severidad de la estenosis. En el estudio de Adler et al (2001), los signos relacionados con inflamación fueron idénticos a los observados en el estudio de Chiorean añadiéndose la presencia de mayor densidad de la grasa perientérica. Sin embargo, no se encontró ningún signo asociado a la presencia de tejido fibroso en la estenosis.

La entero-RM puede potencialmente aportar información acerca de la naturaleza predominante de la estenosis. Según los resultados del estudio de Zappa et al (2011), los signos que indican predominio de componente inflamatorio serían el grosor de pared, el realce intenso en fases tardías o el realce estratificado, el edema mural visualizado en secuencias potenciadas en T2, la presencia del signo del peine por hipervascularización mesentérica, los cambios inflamatorios perientéricos y la presencia de fístulas o abscesos. En el estudio de Punwani et al (2009), sólo se encontró asociación entre inflamación y grosor de la pared, la señal parietal aumentada en secuencias potenciadas en T2 (que representa el edema mural) y el realce estratificado. Según Rimola et al (2012) la presencia de realce escaso tras administración

de Gadolinio intravenoso se relaciona con la naturaleza predominantemente fibrótica de la estenosis, mientras que las ulceraciones se asocian con el componente inflamatorio en la pieza histológica.

Sin embargo, en algunos de los segmentos intestinales la estenosis es mixta, con presencia de una mezcla de hallazgos inflamatorios y fibróticos (Zappa et al, 2011; Adler et al, 2011). También puede ocurrir en ocasiones que en una misma estenosis coexistan zonas con predominio fibroso con otras áreas con signos inflamatorios. Por tanto, algunos autores sugieren que la aplicación exclusiva de criterios de imagen para la detección de actividad inflamatoria aguda puede no ser totalmente fiable a la hora de tomar decisiones terapéuticas (Zappa et al, 2011; Adler et al, 2011).

Existen pocos estudios que hayan comparado los hallazgos ecográficos con el análisis de las piezas quirúrgicas. En el trabajo de Kratzer et al (2002) se analizó la utilidad del Doppler color realizado con contraste ecográfico (CE) en la diferenciación entre estenosis hiper e hipovascularizadas en 9 pacientes, concluyendo que el CE es efectivo en el reconocimiento de las estenosis cicatriciales hipovascularizadas. En el estudio de Girlich et al (2011) realizado con CE se observó que el tiempo transcurrido desde el inicio de la visualización del contraste hasta el pico del

realce podía diferenciar fibrosis de inflamación, ya que en las estenosis fibróticas era mayor.

2. PANCREATITIS AGUDA

2.1. CONCEPTOS GENERALES

La PA es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con un curso clínico variable, que va desde formas leves a situaciones graves, incluso mortales. La PA puede ser subdividida en dos tipos (Bradley, 1993). La mayoría de los pacientes con PA (aproximadamente el 80-85%) tienen la forma edematosa, una enfermedad autolimitada caracterizada por un curso leve, con mínimos efectos locales y sistémicos, con baja morbilidad y nula mortalidad. En el 15-20% de los casos se desarrolla la forma necrotizante, que tiene un curso clínico severo y puede alcanzar tasas de mortalidad del 15-25% de los pacientes, especialmente cuando asocia infección secundaria (Bradley, 1993; Bollen et al, 2007; Banks y Freeman, 2013).

Sin embargo, la dicotomía entre PA leve versus severa tiene limitaciones ya que la enfermedad severa comprende subgrupos con diferente pronóstico. Tanto en la práctica clínica como en la investigación es importante clasificar de forma precisa la gravedad de la PA (Dellinger et al, 2012; Banks y Freeman, 2013). En la práctica clínica, la división por subgrupos es útil para monitorizar el curso de la enfermedad y para apoyar

la toma de decisiones clínicas. En la investigación clínica, también es fundamental para hacer un reclutamiento preciso en los ensayos clínicos y poder realizar una comparación válida entre subgrupos de pacientes.

La nueva clasificación multidisciplinaria internacional define la gravedad de la PA basándose en factores locales o sistémicos (Withcomb, 2006; Dellinger et al, 2012). El determinante local de gravedad de la PA es el desarrollo de necrosis a nivel del parénquima pancreático y/o de los tejidos peripancreáticos, originando la forma de PA necrotizante. El término necrosis pancreática (NP) indica la presencia de áreas focales o difusas de tejido no viable localizado sólo en parénquima pancreático, en el páncreas y tejidos peripancreáticos, o solamente en tejidos peripancreáticos (Dellinger et al, 2012). El determinante sistémico de gravedad es la presencia de fallo orgánico, que según la literatura debe ser valorado en tres órganos, cardiovascular, renal y respiratorio (Petrov et al, 2012). El fallo orgánico puede ser transitorio, si dura menos de 48 horas, o permanente, si el fallo en el mismo órgano es evidente durante 48 horas o más (Dellinger et al, 2012).

La clasificación revisada de Atlanta distingue una fase precoz (primera semana) en que los parámetros clínicos determinan el tratamiento y una fase tardía (a partir de una semana) en que el tratamiento se basa en parámetros clínicos y criterios morfológicos definidos en la TC (Delrue et al,

2010; Thoeni, 2012). La primera fase se caracteriza por los efectos sistémicos del llamado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), provocado por la inflamación pancreática local (Banks y Freeman, 2013). En esta fase, la necesidad de tratamiento viene determinada por la presencia y la duración del fallo orgánico causado por el SRIS (Banks y Freeman, 2006); las complicaciones locales, aunque pueden ya estar presentes en esta fase, no son determinantes en la gravedad. El 50% de la mortalidad ocurre en este período y es consecuencia del fallo multiorgánico (Bollen et al, 2007; Lytras et al, 2008). La segunda fase se caracteriza por el desarrollo de las complicaciones locales y sistémicas, dependiendo la gravedad de la cantidad de necrosis intra y/o extrapancreática así como de la infección de la misma, con posible progresión a sepsis severa, fallo multiorgánico y muerte. En esta fase la información aportada por las técnicas de imagen debe añadirse a los criterios clínicos, ya que ofrecen una información significativa que condiciona el manejo de la enfermedad, tanto en el diagnóstico como en la identificación de las complicaciones locales, sirviendo de guía para las intervenciones terapéuticas (Bollen et al, 2007).

Es muy importante la descripción precisa de las colecciones pancreáticas ya que el tratamiento depende del tipo de colección. La clasificación actual distingue las colecciones que están compuestas sólo de líquido de las colecciones que proceden de la necrosis y por tanto tienen

componente sólido (aunque también pueden contener cantidades variables de líquido). La llamada colección líquida aguda peripancreática y el pseudoquiste pancreático (se forma a partir de las 4 semanas y tiene cápsula) aparecen en la PA edematosa y contienen sólo líquido. La colección necrótica aguda y la necrosis encapsulada (no se desarrolla antes de las 4 semanas y está rodeada de una cápsula identificable radiológicamente) son complicaciones de la necrosis pancreática y/o peripancreática (Thoeni, 2012; Zaheer et al, 2012). Además, cualquier tipo de colección debe ser clasificada como estéril o infectada.

Hay varios factores relacionados con la PA necrotizante que determinan su curso clínico y por ende, están asociados con la morbimortalidad de la enfermedad y con alta incidencia de fallo orgánico. Estos factores son: 1) la extensión de la NP, 2) la presencia de necrosis grasa extraperitoneal y 3) la infección de la necrosis pancreática (Isenmann et al, 1999; Lankisch et al, 1999; Garg et al, 2005; Banks et al, 2013). Observaciones clínicas y experimentales han demostrado que el desarrollo de NP en pacientes con PA se asocia a un incremento de complicaciones locales (colecciones estériles o infectadas) y sistémicas asociadas, incluyendo sepsis y fallo orgánico, con aumento del riesgo de mortalidad comparado con los pacientes con pancreatitis edematosa (Lankisch et al, 2003). La mayoría de pacientes que desarrollan fallo multiorgánico con PA

tienen NP en la TC (Beger et al, 1997; Bollen et al, 2007; Zaheer et al, 2012) y, además, la mayoría de pacientes con NP tienen fallo de al menos un órgano (Zaheer et al, 2012). Sin embargo, en la práctica diaria es importante saber que gravedad clínica y hallazgos morfológicos de imagen pueden no correlacionarse directamente (Bollen et al, 2007; Dellinger et al, 2012). Algunos estudios han demostrado que la NP es predictiva de mortalidad sólo cuando se asocia a fallo orgánico (Lankisch et al, 2000).

2.2. DIAGNOSTICO DE NECROSIS PANCREATICA

En la actualidad, la TC con contraste IV se considera la técnica de referencia para el diagnóstico y la estratificación de la PA (W UK, 2005; Thoeni, 2012). La TC permite la detección de NP y de las colecciones abdominales, hallazgos de imagen que se relacionan con la morbimortalidad de estos pacientes (Balthazar et al, 1990; Balthazar, 2002; Bollen et al, 2007). La utilización de una escala radiológica desarrollada por Balthazar et al (1990) permite diferenciar entre formas leves, moderadas o severas de PA (*Tabla 6*). Este sistema numérico de clasificación denominado Índice de Gravedad por TC (IGTC) se calcula evaluando de forma combinada la inflamación del páncreas y de la región peripancreática, junto con la presencia de colecciones y la extensión de la NP. Para calcular el IGTC es

necesaria la inyección de contraste intravenoso (IV), ya que es imprescindible para la evaluación de la presencia de necrosis pancreática y/o peripancreática. Un IGTC entre 0 y 3 se considera pancreatitis leve, entre 4 y 6 moderada y de 7 a 10 pancreatitis grave.

Tabla 6: Evaluación de la gravedad de la pancreatitis aguda mediante TC según la clasificación de Balthazar -el índice de gravedad según TC (IGTC) se calcula sumando los puntos del grado de PA por TC y los puntos del porcentaje de necrosis pancreática-.

Descripción del páncreas	Grado de PA según TC	Nº de puntos asignado al grado de PA según TC
Normal	A	0
Aumento focal o difuso	B	1
Alteración grasa peripancreática	C	2
Colección única	D	3
Dos o más colecciones	E	4
Porcentaje de páncreas con necrosis		Nº puntos asignado por % necrosis
	0	0
	<30%	2
	30-50%	4
	>50%	6

El IGTC tiene correlación con la morbilidad y mortalidad de los pacientes y, por tanto, puede aportar información pronóstica importante al clínico (Balthazar, 2002). En el estudio de Balthazar et al (1990) los pacientes con IGTC entre 0 y 3 tuvieron 3% de mortalidad y 8% de morbilidad, contrastando con los pacientes con un índice de gravedad de 7 a 10 que mostraron 17% de mortalidad y 92% de tasa de morbilidad. Aunque algunos autores cuestionan la validez del IGTC como herramienta pronóstica de gravedad, los resultados han sido confirmados por numerosos estudios posteriores (Bollen et al, 2007; Delrue et al, 2012).

En la PA leve o forma edematosa, la microcirculación pancreática está intacta y tras la inyección IV de contraste iodado toda la glándula pancreática realza homogéneamente (*figura 5*). La PA necrotizante se caracteriza por la disrupción de la microcirculación observándose ausencia de realce de las áreas desvitalizadas (*figura 6*). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia y cantidad de necrosis pancreática y/o peripancreática puede no definirse bien durante los primeros 5 días de la evolución de la PA porque el empeoramiento de la perfusión pancreática es progresivo; este hecho explica que un estudio de TC realizado antes de los 5-7 días del ingreso pueda infravalorar la presencia de necrosis (Banks y Freeman, 2013).



Figura 5: pancreatitis aguda edematosa en un hombre de 60 años con dolor epigástrico agudo. Tomografía Computarizada con contraste intravenoso obtenido a las 72 horas después del ingreso que muestra realce homogéneo de todo el páncreas, sin áreas de necrosis. Presencia de líquido peripancreático (flechas) y líquido libre. Índice de gravedad por Tomografía Computarizada = 4.

Hay pacientes en los que no se puede administrar contraste IV en la TC, bien por insuficiencia renal o por alergia y, por tanto, no se puede valorar adecuadamente la presencia de NP. Tampoco puede realizarse la técnica en algunos casos por embarazo o por no poder trasladar al enfermo (pacientes inestables ingresados en Unidades de Medicina Intensiva).

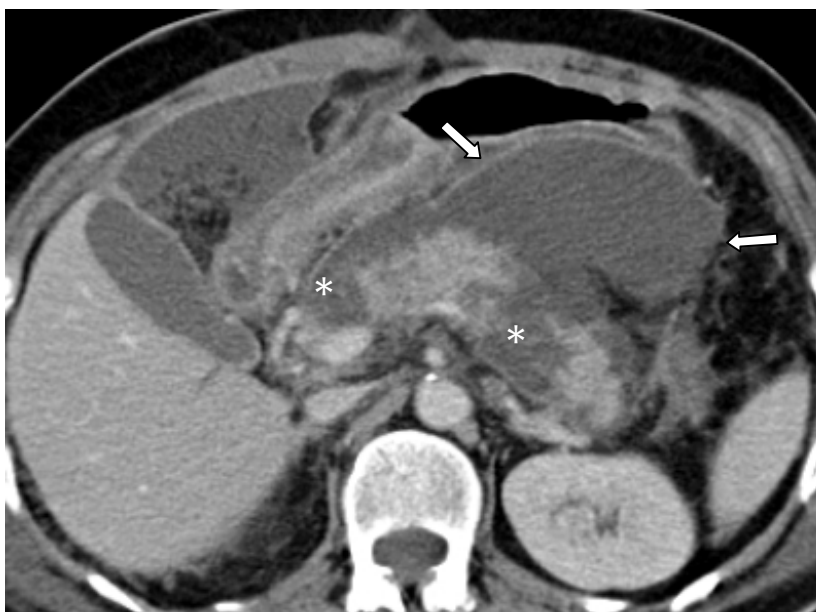


Figura 6: mujer de 55 años con pancreatitis aguda grave. Tomografía Computarizada con contraste intravenoso realizado a los 5 días del comienzo del cuadro que muestra ausencia de realce en varias zonas parcheadas (cabeza y cuerpo) del páncreas por necrosis (*). Nótese la colección situada en saco menor, entre cuerpo gástrico y páncreas (flechas).

Además, para algunos autores, la utilización de contraste intravenoso, necesario para la valoración de la NP, incrementa el riesgo de toxicidad renal (especialmente en pacientes deshidratados o con distress respiratorio). También se han publicado estudios que aseguran que el contraste IV puede agravar el curso de la PA (Delrue et al, 2012). Por último, hay una recomendación general de que la petición de estudios de TC debe

hacerse de forma juiciosa en pacientes jóvenes y en las enfermedades no tumorales, como es el caso de la PA, por el riesgo de radiación acumulada.

El uso de sistemas de gradación multifactorial basados en datos clínicos y/o analíticos para predecir la gravedad en las PA fue introducido por la reunión de Atlanta de 1992. Es habitual en los 3 primeros días del ingreso de un paciente con PA recoger marcadores de gravedad como los criterios de Ranson, de Glasgow o los criterios APACHE II (Lankisch et al, 2001; Dellinger et al, 2012). Un grado ≥ 3 de Ranson o ≥ 8 de APACHE II predice clínicamente gravedad. Estos sistemas fueron utilizados durante años cuando aún no se había reconocido la importancia del fallo orgánico en la PA. Estos marcadores para predecir gravedad calculados dentro de las primeras 24-72 horas tienen un valor limitado para predecir el desarrollo de NP, fallo orgánico persistente o muerte. Estos parámetros tampoco pueden ser utilizados para decidir a qué pacientes se debe realizar un estudio de TC (Lankisch et al, 2001). Actualmente para valorar la presencia de fallo orgánico durante la primera semana del proceso se utiliza el sistema de gradación modificado de Marshall, que evalúa el fallo en el sistema respiratorio, cardiovascular y/o renal (Marshall et al, 1995). Los umbrales que determinan fallo orgánico son, la necesidad de un agente inotrópico para el fallo cardiovascular, creatinina ≥ 2 mg/dl en el fallo renal y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

≤300mmHg en el respiratorio (Dellinger et al, 2012). Este método de gradación tiene la ventaja de ser simple, aplicable a cualquier centro y capacidad para estratificar la gravedad de forma fácil y objetiva, además de poder calcularse al ingreso y repetirse diariamente (Banks et al, 2013).

Para la detección de los casos graves también se han utilizado otras técnicas de imagen con un perfil más seguro que la TC, como la RM o la gammagrafía con leucocitos marcados (Arvanitakis et al, 2004; Moreno-Osset et al, 2005; Bollen et al, 2007). Se ha demostrado que estas técnicas de imagen son tan precisas como la TC en el diagnóstico de la NP y la estratificación de la gravedad de la PA, evitando la exposición a la radiación y los medios de contraste yodados. Sin embargo, RM y gammagrafía son técnicas con menor disponibilidad en los hospitales, tiempo largo de obtención de imágenes (que puede ser intolerable para pacientes en estado grave) y además difíciles de utilizar en pacientes ingresados en las Unidades de Medicina Intensiva (Merkle y Görich, 2002). El gadolinio utilizado como contraste en la RM también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

La valoración de la PA mediante ecografía, al ser el motivo del presente trabajo, se analizará más adelante en un apartado específico.

3. UTILIZACIÓN DE LA ECOGRAFÍA EN LA VALORACIÓN DE LA PATOLOGÍA INFLAMATORIA DIGESTIVA

La ecografía es una de las técnicas de imagen más usadas en la práctica clínica, especialmente por tener características tales como posibilidad de evaluar al paciente en tiempo real, no emplear radiación, excelente aceptación del paciente, gran disponibilidad y la buena relación coste-beneficio.

3.1. ECOGRAFIA MODO B Y DOPPLER COLOR EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Previamente a la inyección del contraste ecográfico se debe explorar la cavidad abdominal con la ecografía en escala de grises, localizando los segmentos intestinales patológicos y los hallazgos asociados, que incluye la valoración de estenosis y complicaciones transmurales, tales como fístulas o abscesos.

Durante muchos años se consideró que el gas intraluminal y los movimientos de la pared intestinal impedían la valoración ecográfica de las asas intestinales por ecografía. Esto ocurre con frecuencia en las asas intestinales normales, sin embargo el intestino patológico se caracteriza por contener escasa cantidad de gas intraluminal, mostrar una motilidad reducida y tener una pared engrosada y rígida; todos estos hechos se

combinan de forma que permiten una valoración ecográfica adecuada de los segmentos afectados en la mayoría de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Otra de las limitaciones clásicas de la ecografía es su aplicación en pacientes obesos; sin embargo, la mayoría de los pacientes con EII son delgados, lo cual favorece su empleo y permite la valoración e interpretación de los hallazgos.

3.1.1. Técnica

Para poder realizar adecuadamente ecografías del tubo digestivo son necesarios varios requisitos. En primer lugar, hay que considerar que la ecografía es una técnica que requiere habilidad y cierta experiencia, cualidades que se consiguen con entrenamiento previo; existe una curva de aprendizaje, explicando que se obtengan mejores resultados a medida que aumenta la experiencia. Por otra parte, es necesario realizar la exploración con una técnica meticulosa y dedicándole tiempo; la ecografía intestinal no es la simple ecografía efectuada para medir el tamaño de los riñones o para detectar la presencia de litiasis. Otro aspecto fundamental para obtener un buen rendimiento de la técnica es la utilización de sondas de alta frecuencia; se puede realizar un examen general inicial de la cavidad abdominal con sondas convex de 3-5MHz, pero para un examen detallado de las asas

intestinales y de los tejidos adyacentes es imprescindible el empleo de sondas convexas o lineales de mayor frecuencia (>5MHz) porque valoran con mayor resolución la pared intestinal.

Puylaert describió en 1986 la técnica de “compresión gradual” para el estudio de pacientes con dolor en FID y sospecha de apendicitis aguda. La técnica consiste en incrementar de forma progresiva la presión con el transductor para desplazar el gas intestinal y disminuir la distancia entre el transductor y el área de interés, hecho que posibilita el empleo de las sondas de alta frecuencia que tienen menor penetración pero mayor resolución. La realización de la ecografía en ayunas facilita el examen porque disminuye el gas, pero no hay necesidad de otra preparación especial. Algunos autores (Pallotta et al, 2005) utilizan grandes cantidades (1000-1500ml) de solución isotónica no absorbible por vía oral para distender mejor la luz intestinal, pero esta práctica aunque mejora significativamente los resultados, alarga excesivamente el tiempo de exploración, por lo que no se utiliza de forma rutinaria. Por otra parte, Bru et al (2001) describieron la ecografía con enema de suero fisiológico para evaluar la afectación del colon. En las mujeres, la ecografía transvaginal es ideal para valorar la afectación del rectosigma y las asas intestinales pélvicas.

La sistemática de exploración de las asas intestinales es variable según la publicación que se consulte, pero debe ser hecha de forma ordenada y meticulosa para no dejar de examinar ningún segmento intestinal. Para una evaluación completa cada segmento patológico del colon o intestino delgado debe ser explorado tanto transversal como longitudinalmente.

La ecografía Doppler color permite visualizar los vasos macroscópicos de la pared del asa intestinal. Estos vasos son de pequeño tamaño y se caracterizan por tener flujo lento y velocidades bajas. Si queremos evaluar la vascularización de las asas debemos tener optimizados los parámetros Doppler color del equipo ecográfico con la máxima sensibilidad. Se deben utilizar programas con la persistencia del color al máximo, el filtro bajo (aproximadamente 50 Hz) y escalas de velocidad bajas. La ganancia de color debe estar ajustada para maximizar la visualización de los vasos, evitando los artefactos de ruido de color. Es aconsejable utilizar un programa especial previamente ajustado y evitar modificar estos parámetros durante la exploración para disminuir la variabilidad en la interpretación del grado de vascularización. Para medir la intensidad de la vascularización de la pared del asa se utiliza una escala semicuantitativa: flujo ausente (grado 0), flujo débil (grado 1) o flujo fácilmente visible (grado 2) (Neye et al, 2004).

3.1.2. Hallazgos ecográficos

El estudio ecográfico de la cavidad abdominal debe comenzar con un examen en modo B (escala de grises) para detectar los segmentos intestinales que tengan la pared engrosada, determinando la distribución y la longitud de los segmentos afectados. Otros parámetros que deben analizarse son la alteración de la grasa regional, las complicaciones transmurales (fístulas o abscesos) o la presencia de estenosis y dilataciones. La utilización del Doppler color es un complemento de la ecografía modo B con el que se puede evaluar el tamaño y número de vasos macroscópicos parietales, parámetro que refleja el grado de inflamación (Ripollés y Martínez, 2007).

La pared del intestino normal tiene una estructura en capas, variando su morfología durante el examen ecográfico como consecuencia de su actividad motora. En condiciones ideales se pueden distinguir hasta 5 capas en la pared (*figura 7*) (Kimmey et al, 1989). El grosor de la pared normal, medido desde la línea central de la luz intestinal hasta la serosa, debe ser menor de 3 mm (Fraquelli et al, 2005).

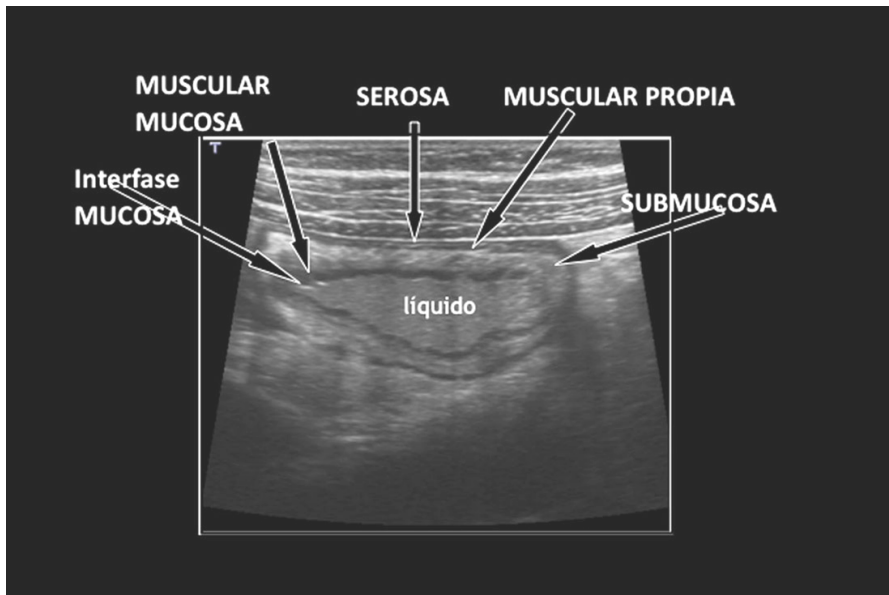


Figura 7: Corte transversal de un asa intestinal en ecografía modo B de un paciente varón de 26 años con enfermedad de Crohn. Con un transductor de alta resolución se pueden identificar en la pared 5 capas concéntricas.

El diagnóstico de EII en ecografía se basa fundamentalmente en la detección de un engrosamiento de la pared $>3\text{mm}$ de un segmento intestinal (*figura 8*) (Hortshuis et al, 2008). Además del grosor de la pared también debe analizarse la persistencia o pérdida de la estructura de capas de la pared, si la afectación es continua o discontinua, la simetría o asimetría del engrosamiento y el grado de compresibilidad del asa.

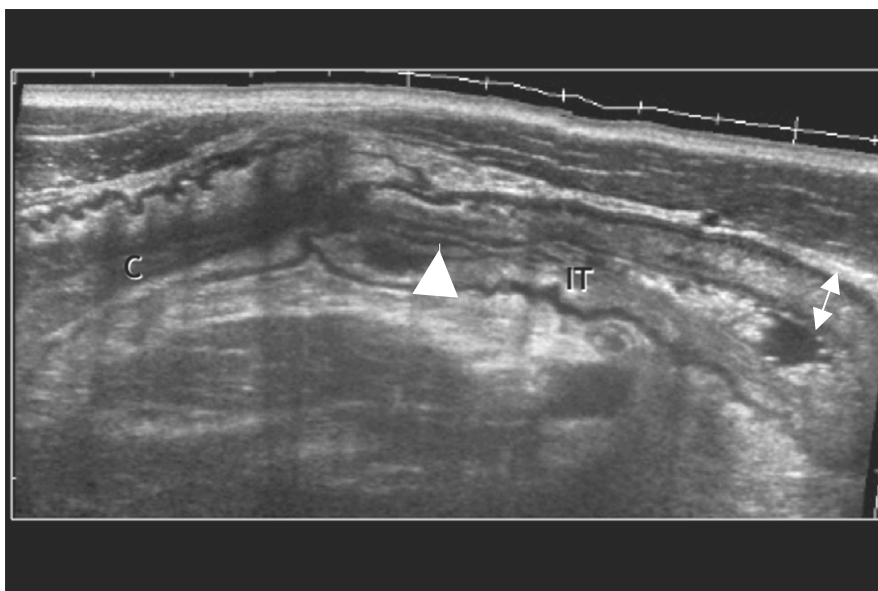


Figura 8: Hombre de 23 años con enfermedad de Crohn conocida. Reconstrucción longitudinal del ciego (C) e íleon terminal (IT) engrosados (>3mm). La flecha blanca marca el grosor de la pared del IT. Línea ecogénica central (punta de flecha) que corresponde a la superficie mucosa. Los valores máximos de sensibilidad de la ecografía corresponden a zonas de fácil acceso, como la afectación ileocecal.

La ecografía, al igual que otras técnicas seccionales de imagen, no detecta habitualmente los cambios mucosos superficiales de la enfermedad. Sin embargo, en ocasiones pueden observarse en el seno de la pared engrosada imágenes ecogénicas producidas por úlceras, visibles como puntos o líneas ecogénicas fijas y constantes en la pared durante los movimientos del asa. Las úlceras lineales pueden penetrar profundamente en la pared para formar “*sinus tracts*” o fisuras, que inicialmente son

intramurales, pero que pueden extenderse extramuralmente como tractos hipoecoicos fuera de la serosa en el tejido adyacente a las asas inflamadas (*Figura 9*) (Di Mizio et al, 2004). Las fisuras pueden finalizar abruptamente en el mesenterio (ciegas) o formando una masa inflamatoria.

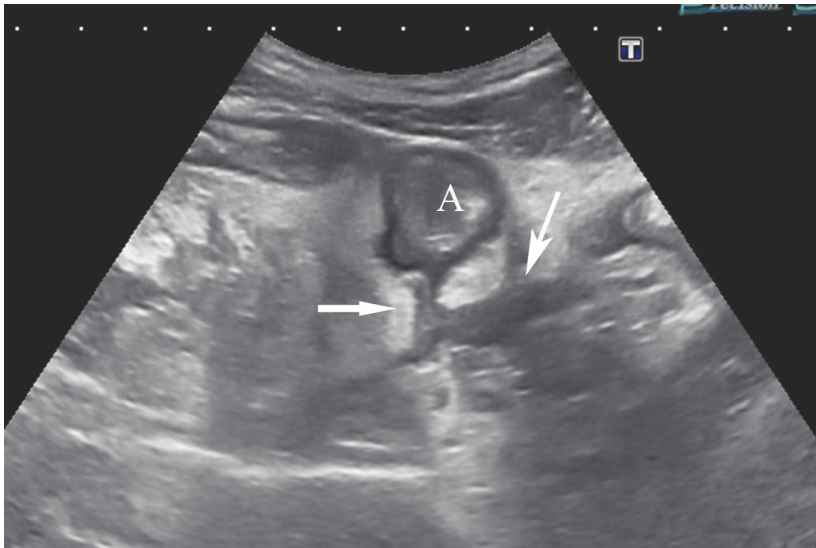


Figura 9: Paciente varón de 33 años con reagudización de la enfermedad de Crohn. Corte trasversal de un asa de intestino delgado (A) que muestra las paredes engrosadas y la grasa mesentérica inflamada atravesada por tractos hipoecoicos ciegos que representan fisuras (flechas).

La diferenciación entre fisura y fístula es meramente académica ya que tienen el mismo comportamiento biológico. El término fístula implica una comunicación entre órganos cubiertos por epitelio o con la piel; las fístulas pueden producirse con otras asas intestinales (fístula enteroenteral),

sobre todo entre íleon y ciego (*Figura 10*), o con estructuras adyacentes como vejiga (fístula enterovesical), pared abdominal (fístula enterocutánea) o músculo psoas (fístula retroperitoneal) (Maconi et al, 2003). Cuando las fisuras o las fístulas contienen burbujas de gas en el interior se identifican como líneas ecogénicas en la grasa mesentérica.

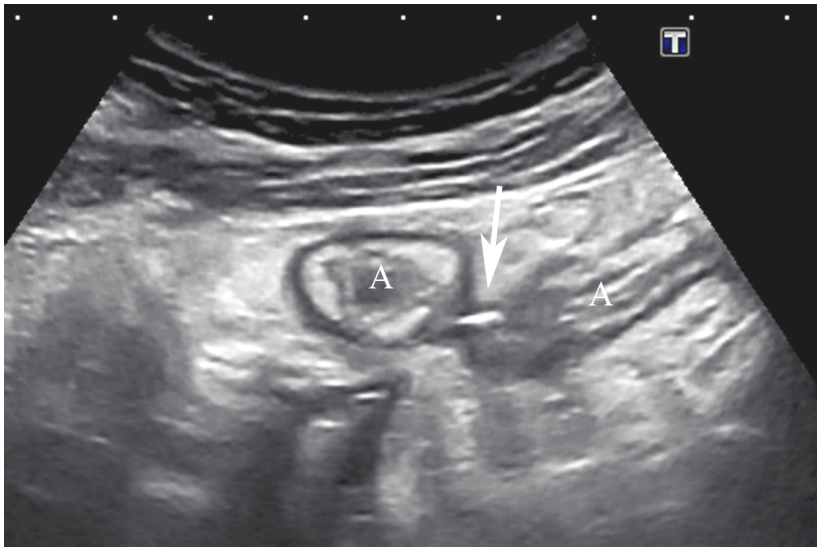


Figura 10: Mujer de 19 años con enfermedad de Crohn subtipo fistulizante. Fístula enteroentérica visualizada como tracto con burbujas de gas ecogénicas (flecha) comunicando dos asas intestinales engrosadas adyacentes (A).

Como consecuencia de las “perforaciones cubiertas” producidas por las fisuras o las fístulas se desarrollan masas inflamatorias mal delimitadas o flemones en el mesenterio cercano al asa intestinal, masas que pueden contener en su interior colecciones líquidas o abscesos. La diferenciación entre flemón y absceso tiene importantes implicaciones en el manejo del paciente, ya que los abscesos pueden requerir drenaje percutáneo o quirúrgico mientras que los flemones normalmente responden al tratamiento médico.

Los flemones se ven en la ecografía como masas hipoeoicas mal definidas y los abscesos como colecciones bien definidas hipoeoicas o quísticas, con pared gruesa, con contenido complejo interno, que puede tener zonas ecogénicas por gas (*figura 11*) (Sarrazin y Wilson, 1996). Cuando los abscesos tienen abundante gas son difíciles de detectar. El uso del modo Doppler color nos ayuda a diferenciarlos ya que los flemones tienen flujo interno mientras que en los abscesos no se detecta flujo en el interior y sólo se detectan vasos en la periferia de la masa (Parente et al, 2004; Maconi et al, 2006).

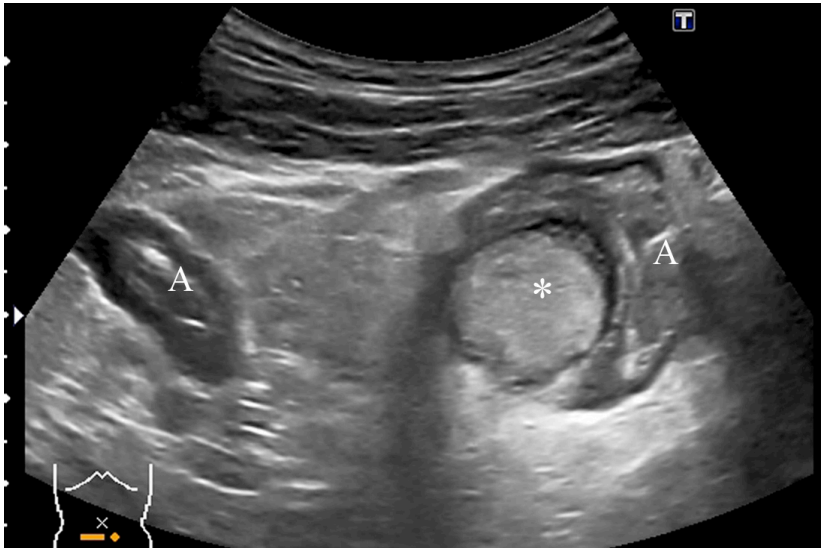


Figura 11: Hombre de 55 años con fiebre y dolor en fosa ilíaca derecha. Ecografía en modo B realizada en urgencias que muestra una colección abdominal detectada como masa ecogénica bien delimitada (*) desplazando a un asa intestinal que tiene la pared engrosada (A). La ileocolonoscopia demostró afectación del íleon terminal por enfermedad de Crohn.

Los segmentos estenóticos se observan como segmentos intestinales de pared engrosada, con luz disminuida de calibre, fija y ecogénica, acompañándose de dilatación e hiperperistalsis de las asas proximales (*Figura 12*). La ecografía Doppler color ayuda a diferenciar entre las estenosis inflamatorias hipervasculares y las fibróticas con escasa vascularización (Kratzer et al, 2002). La ecografía tiene ventajas sobre la TC, ya que no emplea radiación ionizante y no es invasiva, y sobre la RM porque es más barata, más disponible, el tiempo de exploración es más corto y,

sobre todo, porque es muy bien tolerada por el paciente por lo que se puede realizar de forma repetida en el seguimiento.

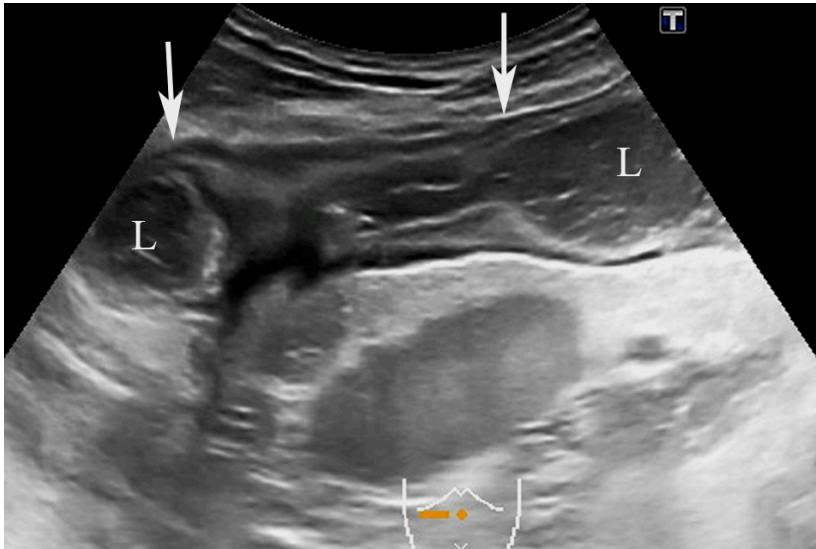


Figura 12: mujer de 28 años con enfermedad de Crohn con estenosis ileal (entre flechas) detectada en ecografía modo B. Corte longitudinal del segmento estenótico, con dilatación pre y postestenótica (L), en un paciente con varias estenosis.

Está firmemente establecido que en pacientes con EC, la ecografía modo-B puede ayudar en la evaluación de la localización y de la extensión del segmento intestinal afectado, del patrón de manifestación de la enfermedad (pérdida de la estructura normal de las capas intestinales, valor del grosor de la pared intestinal) y de la posible afectación mesentérica. Asimismo, la ecografía proporciona información de la presencia de

complicaciones como abscesos, fístulas y estenosis (Maconi et al, 2003; Parente et al, 2004).

3.1.3. Evaluación ecográfica de la actividad inflamatoria:

La relación entre la vascularización parietal evaluada con el Doppler color y la actividad inflamatoria clínica o analítica es controvertida en la literatura publicada. Varios estudios han mostrado correlación significativa entre la vascularización de la pared intestinal y la actividad clínica medida con el CDAI (Spalinger et al, 2000; Esteban et al, 2001)) o la actividad biológica medida mediante la determinación de la concentración plasmática de la PCR. La hiperemia es un hallazgo frecuente en pacientes con CDAI alto (sensibilidad >93%) o con PCR elevada, pero muchos pacientes asintomáticos también muestran hiperemia de forma que la especificidad de esta variable es baja, alrededor del 45% (Martínez et al, 2009).

Sin embargo, la literatura muestra que existe correlación entre los parámetros ecográficos y la actividad inflamatoria endoscópica o histológica. Tanto el grosor de la pared como el grado Doppler color son parámetros con correlación significativa positiva con el grado de actividad endoscópica (Neye et al, 2004). La presencia de complicaciones transmurales, fístulas o abscesos, también indican actividad inflamatoria. Según Panés et al (2011), en una revisión sistemática de la literatura, en base a 6 estudios revisados

de la literatura, la sensibilidad de la ecografía para la detección de actividad de la enfermedad osciló entre el 63 y el 100% (en conjunto, 85%), y la especificidad entre 77 y 100% (en conjunto, 91%). En el estudio de Neye H et al (2004) se observó una alta concordancia del Doppler color parietal con el grado de actividad en la ileocolonoscopía, con correlación exacta del grado de actividad en el 67% de los segmentos y una diferencia de un solo grado en el 31% de los segmentos, obteniéndose los mejores resultados en colon descendente. También se ha demostrado correlación entre la vascularización del íleon medida con el Doppler color y la actividad inflamatoria detectada histológicamente (Drews et al, 2009).

3.2. ECOGRAFIA MODO B EN LA PANCREATITIS AGUDA

El interés clínico primario de la evaluación ecográfica de los pacientes con PA se dirige a la valoración de la vesícula biliar en busca de colelitiasis y la de los conductos biliares para descartar dilatación de la vía y/o la presencia de coledocolitiasis (Bollen y Freeman, 2007). Sin embargo, la evaluación del páncreas y los tejidos peripancreáticos aporta información adicional en la mayoría de los casos.

El páncreas suele estar agrandado en muchos casos y la ecogenicidad de la glándula en general está disminuida, aunque puede ser normal o estar

aumentada. Los cambios pueden ser focales o afectar a toda la glándula (Finstad et al, 2005). Los cambios inflamatorios peripancreáticos se pueden encontrar alrededor del páncreas, en el saco menor, mesocolon trasverso o en espacios pararrenales derecho e izquierdo y típicamente son hipoecoicos o anecoicos (*figura 13*). También pueden ser detectadas en relación con la PA colecciones localizadas con efecto masa (Bollen y Freeman, 2007).

La presencia de necrosis no puede deducirse del aspecto hipo, iso o hiperecoico ecográfico de la glándula, siendo necesaria la utilización de contraste (Rickes et al, 2006a; Bollen y Freeman, 2007).

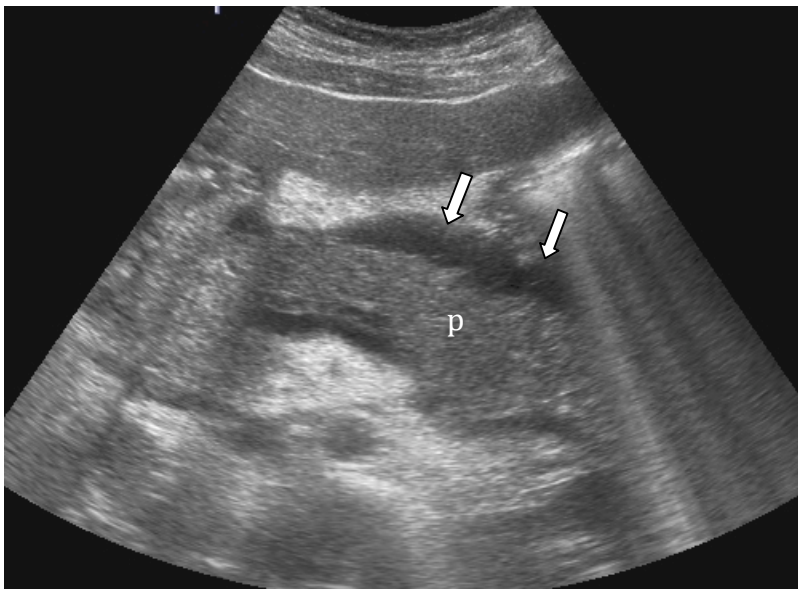


Figura 13: corte transversal ecográfico del páncreas de una mujer de 33 años con pancreatitis aguda. Páncreas (p) de tamaño y ecoestructura normal, con pequeña colección anecoica (flechas) anterior al cuerpo pancreático.

4. ECOGRAFÍA ABDOMINAL CON CONTRASTE

4.1. CONCEPTOS GENERALES

Con el desarrollo de nuevas tecnologías, la ecografía modo B puede aportar imágenes anatómicas de alta resolución y mediante el modo Doppler color ofrecer información detallada del flujo sanguíneo macroscópico. Sin embargo, cuando se compara con otras técnicas seccionales de imagen, como la TC o la RM, la ecografía en modo B o en escala de grises ha sido considerada como inferior ya que no puede dar información de la microcirculación. Por tanto, en la práctica clínica muchos pacientes requieren la realización de TC o RM con contraste.

Los medios de contraste ecográficos intravenosos (CE) han sido introducidos recientemente en la práctica clínica y han abierto nuevas perspectivas a la ecografía. Estos contrastes permiten el examen de la microvascularización de múltiples órganos abdominales como hígado, riñón, páncreas, intestino o bazo, de forma similar a la TC o la RM. Actualmente, su aplicación más extendida es la detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas o de otros órganos sólidos. La lista de sus posibles aplicaciones y beneficios potenciales es numerosa y, además, el hecho de que se sigan publicando nuevos usos indica que la técnica no está totalmente explotada (*Tabla 7*) (Claudon et al, 2008).

Tabla 7: Indicaciones más frecuentes del contraste ecográfico

Hígado	Detección y caracterización de lesiones focales Monitorización de tratamiento local ablativo
Riñón	Detección y caracterización de lesiones focales Monitorización de tratamiento local ablativo Valoración de reflujo vesicoureteral
Páncreas	Detección y caracterización de lesiones focales Evaluación de pancreatitis aguda
Trauma abdominal	Detección de lesiones en vísceras sólidas
Bazo	Detección y caracterización de lesiones focales Diagnóstico de infartos esplénicos
Intestino	Actividad de la enfermedad Valoración de abscesos
Testículo	Estudio de torsión, infartos, tumores, trauma, o inflamación
Vascular	Diagnóstico de fugas aneurismáticas
Vesícula y vía biliar	Detección de tumores Colecistitis agudas
Vejiga y vías urinarias	Caracterización de masas murales Estadificación tumores vesicales
Trasplante renal	Estudio vascularización
Ginecología	Caracterización masas anexiales Estudio vascular miomas uterinos
Tumores sólidos	Valoración respuesta tratamiento antiangiogénico

La EAC consiste de dos elementos básicos, uno es el CE que se administra al paciente y el otro es la técnica específica de contraste instalada en el equipo ecográfico que es lo que permite ver el contraste inyectado (Ripollés y Puig, 2009). Los CE son sustancias exógenas que se administran en el torrente sanguíneo para realzar las señales ecográficas. Todos los agentes de contraste contienen microburbujas rellenas de gas con un diámetro de 2-6 μ m, envueltos por una cubierta compuesta de diferentes lípidos o polímeros. Los CE son medios de contraste exclusivamente intravasculares que aumentan la señal ecográfica, actuando como trazadores del flujo sanguíneo y por tanto, son útiles para realzar la ecogenicidad de la sangre y la evaluación del flujo sanguíneo en los vasos.

Existen dos tipos de CE: los de primera generación que están rellenos de gas, son denominados ecopotenciadores (por ejemplo, SHU508, Levovist[®]), porque son sustancias que potencian la señal Doppler color. Actualmente no se usan en la práctica clínica. Los de segunda generación (por ejemplo, BR-1, Sonovue[®]) están rellenos de gases diferentes al aire. Son verdaderos contrastes con comportamiento similar a los empleados en TC o RM. El diámetro medio de las burbujas de los CE de segunda generación es < de 8 μ m lo que garantiza que pasen a través de la circulación pulmonar y cardíaca cuando el contraste se inyecta por una vía periférica

(Brannigan et al, 2004). La estabilidad y persistencia de las microburbujas en la circulación periférica está incrementada por el alto peso molecular y la baja solubilidad en agua de los gases empleados. El gas de las microburbujas es exhalado por los pulmones después de 10-15 minutos de la inyección cuando el gas difunde a través de la fina cubierta que lo recubre (Ripollés y Puig, 2009). Las microburbujas de los CE tienen el mismo tamaño que los glóbulos rojos, por este motivo no pueden pasar a través del endotelio vascular hacia el intersticio; por tanto, a diferencia de los contrastes empleados en TC o RM, los CE son completamente intravasculares.

Los CE disponibles en la actualidad son los llamados de segunda generación, formados por microburbujas de gas estabilizadas por diversas sustancias, que aumentan la señal ecográfica. Sin embargo, este aumento de señal es difícil de discernir del tejido circundante cuando se usa la ecografía convencional en modo B, de manera que la visualización de las microburbujas después de la inyección del CE requiere tener instalados en el ecógrafo programas de imagen específicos para el contraste que permitan aumentar la diferencia entre la señal que llega de las microburbujas y la señal que procede de los tejidos (Claudon et al, 2008). Cuando las burbujas están en un campo de ultrasonidos tienen oscilaciones de tamaño, que son mucho mayores que las del tejido normal que apenas se comprime. A una presión determinada este movimiento es asimétrico, ya que las

microburbujas tienden a contraerse menos en la fase de compresión de la onda de ultrasonidos que expandirse en la fase de rarefacción. Esta respuesta no lineal es el sonido emitido por las burbujas y genera señales o frecuencias que difieren de las frecuencias transmitidas por el transductor y también de las emitidas por los tejidos (Brannigan et al, 2004). Estas frecuencias son múltiplos de la frecuencia transmitida o fundamental y son llamadas frecuencias armónicas (2, 3, 4, veces la frecuencia fundamental; por ejemplo, el segundo armónico es el doble de la fundamental) y pueden ser detectadas por el equipo de ultrasonidos. Los armónicos procedentes de la respuesta no-lineal de las microburbujas son los responsables de la imagen del CE y son selectivamente detectadas por las técnicas específicas de contraste que permiten discriminarlos de la señal lineal procedente de los tejidos (Ripolles y Puig, 2009). La mayoría de equipos utilizan la técnica de inversión de pulsos que suprime las señales lineales procedentes de los tejidos y potencia la recepción de la respuesta no-lineal (armónicos) de las microburbujas.

Otro aspecto importante para la valoración de la respuesta no-lineal de las microburbujas es el índice mecánico (IM) utilizado. El IM es la fuerza con que las ondas de ultrasonidos comprimen las microburbujas. La utilización de IM bajos (<0.2) minimiza la rotura de burbujas y permite mantener un número suficiente de burbujas para la evaluación continua del

realce en tiempo real durante varios minutos (Brannigan et al, 2004). Los IM bajos provocan armónicos sólo en las microburbujas (apenas hay respuesta de los tejidos normales, que son estimulados por IM más altos); por esto, antes de la inyección del contraste partimos de una imagen inicial casi negra porque se anula la señal de los tejidos normales. Tras la inyección del contraste, la imagen visualizada corresponderá casi totalmente a la respuesta de las microburbujas distribuidas en los órganos evaluados con el transductor.

El CE utilizado en España es SonoVue®, de Laboratorios Bracco, un CE de segunda generación, formado con burbujas de hexafluoruro de azufre estabilizadas con una cubierta de fosfolípidos. El CE es inyectado en bolos de 2.4 ml por una vía venosa periférica a través de un catéter de 20 G, seguido de la inyección de 10 ml de solución salina normal (0.9% ClNa). El realce de los tejidos se puede valorar subjetivamente (valoración visual cualitativa) o se puede medir objetivamente mediante análisis de curvas brillo-tiempo (valoración cuantitativa), con medidas del realce durante un tiempo determinado en una región de interés (ROI; del inglés: *region of interest*) seleccionada manualmente (*Figura 14*).

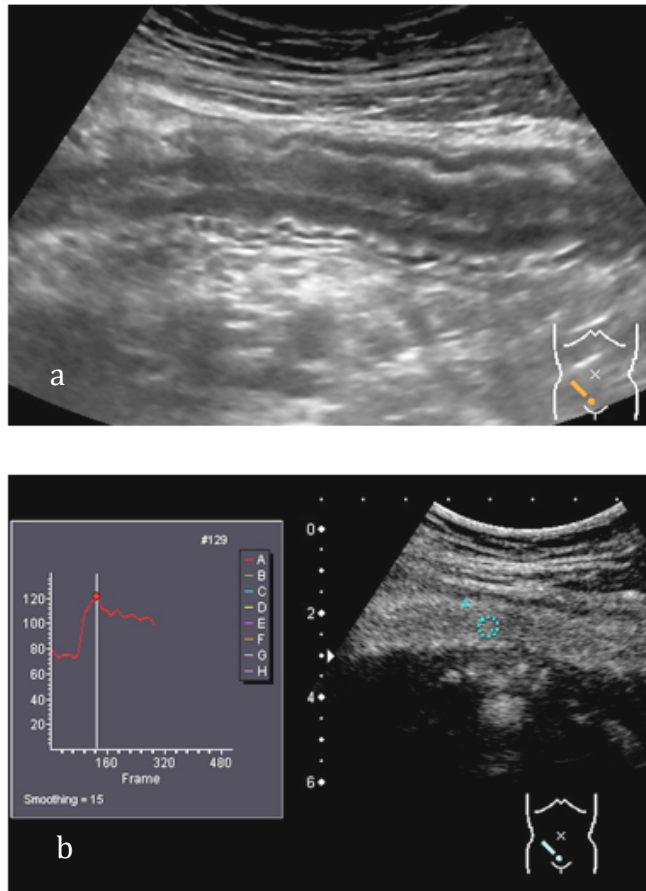


Figura 14: evaluación cuantitativa del realce parietal en paciente varón de 25 años con enfermedad de Crohn: a) Imagen longitudinal ecográfica en modo B del íleon terminal que presenta las paredes engrosadas, con preservación de la estructura de capas. b) Imagen longitudinal en modo contraste. Medida del realce de la pared tras inyección de contraste ecográfico en una región de interés (ROI) definida manualmente (A), obteniendo una curva brillo-tiempo en un periodo de 40 segundos.

Los CE son muy seguros, con una incidencia de efectos adversos muy baja (0-5%) (Piscaglia y Bolondi, 2006). Las reacciones graves (disnea, hipotensión, bradicardia o shock) se han descrito en 1:10.000 casos. Las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que con los contrastes utilizados en TC o RM, con una tasa aproximada del 0.001% (Claudon et al, 2008). Otra ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, lo que permite su utilización en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos colaterales suelen ser leves (cefalea, náuseas, vómitos, mareos, alteración del sentido gustativo, sensación de calor, parestesias, eritema cutáneo, escozor) y autolimitados. Excepcionalmente se han descrito muertes por el uso de CE, aunque en la mayoría de los casos los pacientes presentaban un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardíacas mayores, que pudo contribuir al desenlace fatal; por este motivo, el hexafluoruro de azufre (SonoVue®) está contraindicado en el síndrome coronario agudo reciente y en la miocardiopatía isquémica inestable, en la insuficiencia cardíaca aguda y en los trastornos graves del ritmo cardíaco.

4.2. CONTRASTES ECOGRAFICOS E INTESTINO

Estudios angiográficos han demostrado que en los segmentos intestinales afectados por EC activa está aumentado el número y el calibre de los vasos macroscópicos que los irrigan (Lunderquist y Knutsson, 1967). Por otra parte, varios estudios histológicos han mostrado que de forma precoz en la EC activa se desarrolla neovascularización en la pared del asa intestinal enferma (Thornton y Solomon, 2002). La densidad microvascular, medida como el número de vasos y la media del diámetro de los vasos por campo, está significativamente incrementada en la lámina propia y la submucosa de los segmentos inflamados de los pacientes con EC comparado con los segmentos no inflamados de EC y los segmentos de mucosa control normales (Danese et al, 2006). La activación de la angiogénesis en la pared de las asas intestinales es lo que permite que con los medios de contraste empleados en las técnicas seccionales de imagen (hexafluoruro de azufre [ecografía], yodo [TC] o gadolinio [RM]) se pueda estudiar la microvascularización parietal.

El Doppler color se ha utilizado para evaluar la hipervascularización de la pared de las asas intestinales inflamadas. Sin embargo, su resolución para los vasos pequeños es limitada, ya que como se ha dicho anteriormente, los cambios que detecta probablemente estén en los vasos macroscópicos de

la pared. El uso de agentes de CE ha mejorado la exactitud de la ecografía Doppler en la evaluación de la vascularización de la pared intestinal en pacientes con EC ya que el CE valora la microvascularización parietal (di Sabatino et al, 2002; Robotti et al, 2004) con una resolución de contraste de imagen similar a la de la TC o la RM (Pauls et al, 2006). Además, las técnicas de cuantificación, mediante programas informáticos adecuados, permiten mediciones objetivas de la vascularización de la pared intestinal tras inyección del agente de CE (Pauls et al, 2006; Kratzer et al, 2005), por lo que podrían ser útiles en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.

En la exploración con EAC se realiza inicialmente un examen ecográfico en modo B con el que se selecciona el segmento o segmentos intestinales que queremos evaluar con el CE. Si se utilizan sondas convexas de 3-6 MHz se inyecta 1.2-2.4ml de CE, pero si se emplean sondas convexas de mayor frecuencia (7-10MHz) se inyecta el contenido completo del vial (4.8ml). Aproximadamente, a los 15-20 segundos de la inyección del CE se observa realce de la pared del asa intestinal afectada (Kratzer et al, 2005). Si queremos obtener curvas de brillo-tiempo debemos permanecer fijos visualizando continuamente el mismo segmento intestinal. Tras la inyección del CE se pueden observar varios tipos de realce de la pared: el patrón 1 corresponde al realce homogéneo de toda la pared, en el patrón 2 se observa

realce sólo de las capas internas (sin realce de la muscular propia), el patrón 3 presenta realce sólo de la submucosa y en el patrón 4 hay realce débil o ausencia de realce (*figura 15*) (Serra et al, 2007).

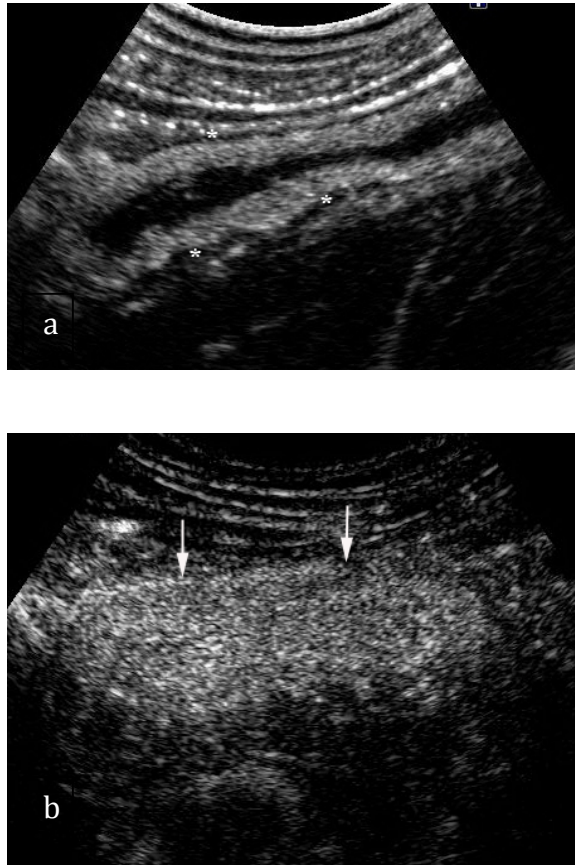


Figura 15: patrones de realce intestinal. Ecografía post-contraste de dos pacientes con enfermedad de Crohn conocida. a) Tras inyección de contraste ecográfico se observa intenso realce de la capa interna e intermedia, con ausencia de realce de la muscularis propia (capa externa hipoecoica) (*), correspondiente al patrón 2. b) La ecografía con contraste muestra realce completo y homogéneo de toda la pared intestinal (patrón 1), desde la mucosa hasta la serosa (flechas).

Además, el contraste tiene otras ventajas respecto al Doppler color: el análisis de las curvas brillo-tiempo es más reproducible que la medición semicuantitativa o subjetiva del número de vasos, no depende del ecógrafo que utilicemos y por último, los artefactos de movimiento causados por las contracciones de la pared o los desplazamientos del contenido intestinal no impiden la evaluación del realce parietal como ocurre con el Doppler color (Schlottmann et al, 2005; Ripollés et al, 2011).

En varios estudios se ha observado mayor correlación entre el CDAI y el realce del asa tras inyección de contraste que con el grado de hiperemia medido con Doppler color (Robotti et al, 2004; Serra et al, 2007). En el trabajo de Serra et al (2007) se observó que el patrón de realce de la pared del asa tras la inyección de CE permitía discriminar entre pacientes activos o inactivos según el CDAI. Considerando como activos los pacientes con realce intenso, observado como realce completo de la pared o realce de las capas internas (mucosa y submucosa), se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 81% y 63%, respectivamente, para distinguir entre enfermedad activa e inactiva. En el trabajo de Migaleddu et al (2009), la EAC mostró mejores resultados en la detección de actividad endoscópica que el grosor o el grado de hiperemia de la pared, con una sensibilidad y especificidad de 93,5% y 93,7%, respectivamente.

También se ha demostrado que la hiperemia residual evaluada con el CE puede identificar pacientes con remisión histológica incompleta que refleja inflamación subclínica, con mayor predisposición a recaídas (Robotti et al, 2004). Los pacientes con enfermedad quiescente tras tratamiento médico en los que persiste hiperemia o realce parietal tras inyección de CE, presentan mayor riesgo de recaída clínica o cirugía a medio plazo.

Las técnicas cuantitativas en la EAC pueden medir cambios en el realce mural que reflejan la respuesta a la terapia en el seguimiento de la enfermedad inflamatoria. Se ha demostrado que existe una reducción significativa del realce en los pacientes con respuesta clínica a tratamientos biológicos (Quaia et al, 2009). Sin embargo, hasta el momento no existen estudios que demuestren que esta valoración añade información adicional a la aportada por la ecografía Doppler color.

Por último, la EAC es extremadamente útil para distinguir si una masa inflamatoria es un flemón sólido o un absceso (Ripollés et al, 2009), ya que los flemones muestran realce dentro de la masa mientras que los abscesos muestran realce sólo en la pared. Además, el CE ayuda a definir mejor el tamaño real del absceso, y por tanto, en ocasiones puede ayudar a decidir si se realiza drenaje percutáneo o quirúrgico del absceso o si se instaura sólo tratamiento médico (Ripollés et al, 2009).

4.3. CONTRASTES ECOGRÁFICOS Y PÁNCREAS

El páncreas es un órgano muy perfundido cuyo aporte vascular es completamente arterial, por lo que el parénquima normal se contrasta de forma homogénea prácticamente coincidiendo con el realce de la aorta (15–20s). El parenquimograma es más precoz y más corto que el del hígado por la ausencia de aporte venoso; después de la fase arterial hay un lavado progresivo del medio de contraste con pérdida de la ecogenicidad de la glándula (D'Onofrio et al, 2007b). Este hecho determina que las lesiones hipo o avasculares (zonas de necrosis, tumores quísticos) se vean mejor que las vasculares (tumores neuroendocrinos).

En las PA en ecografía modo B se pueden ver áreas hipoecoicas mal definidas que pueden corresponder tanto a pancreatitis focales como a zonas de necrosis. Tras inyección de CE las zonas de necrosis se comportan como áreas hipoperfundidas y las pancreatitis focales como áreas hiperperfundidas (*figura 16*) (D'Onofrio et al, 2007b).

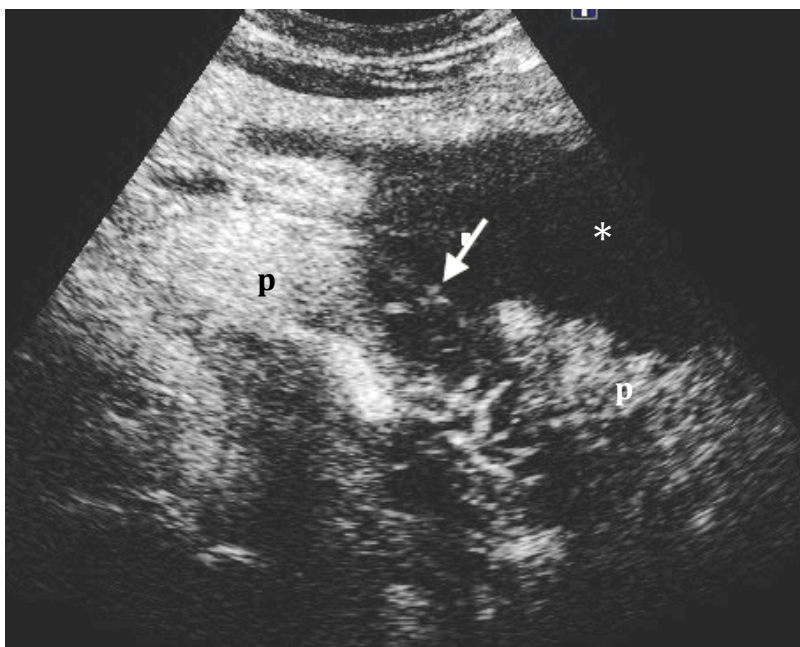


Figura 16: mujer de 45 años con pancreatitis aguda. Tras inyección de contraste ecográfico se visualiza realce intenso de la glándula pancreática (p), excepto en una zona del cuerpo con ausencia de realce (flecha) en relación a necrosis pancreática focal. Se observa también área sin realce anterior al cuerpo pancreático correspondiente a una colección peripancreática (*).

El estudio de Rickes et al (2006a) incluyó prospectivamente a 31 pacientes con PA, comparando los hallazgos del CE con la TC y de ambas técnicas con la morbilidad y la mortalidad. Tomando a la TC como técnica de referencia, la EAC tuvo una sensibilidad de 82% y especificidad de 89% para detectar PA severa (grado de Balthazar D o E, y/o zonas de necrosis), con detección del 100% de las necrosis diagnosticadas con la TC, concluyendo que esta técnica es comparable a la TC.

En la EAC el adenocarcinoma permanece hipoeoico en todas las fases por la intensa reacción desmoplásica con baja densidad vascular (Rickes et al, 2006b). La mayoría de tumores pancreáticos endocrinos no funcionantes son grandes y muestran en la EAC un realce intenso y rápido en fase arterial, permitiendo su diferenciación con el adenocarcinoma (Malagó et al, 2007).

Una de las contribuciones más importantes de la EAC en el páncreas es su capacidad para diferenciar entre pseudoquistes o las necrosis encapsuladas y los tumores quísticos: pseudoquistes y necrosis encapsuladas son avasculares y por tanto tras la inyección de CE no muestran realce, independientemente de su contenido interno en la ecografía basal (D'Onofrio et al, 2007b). A veces si la colección por PA es reciente puede verse realce de la cápsula. La exactitud para diferenciar una colección por PA de una neoplasia quística esta cercana al 100%. Por el contrario, la detección de microvasos o realce de los septos o los nódulos es típico de los tumores quísticos (*figura 17*).

En el estudio de D'Onofrio et al (2007a) realizado en 33 pacientes con lesiones pancreáticas quísticas mayores de 15 mm, utilizando como patrón de referencia los hallazgos patológicos quirúrgicos, la EAC detectó el 93% de los septos intralesionales y el 75% de los nódulos, sin diferencias

significativas con la RM. Sin embargo, como ocurre con otras técnicas de imagen, la EAC no puede distinguir entre tumores benignos y malignos.

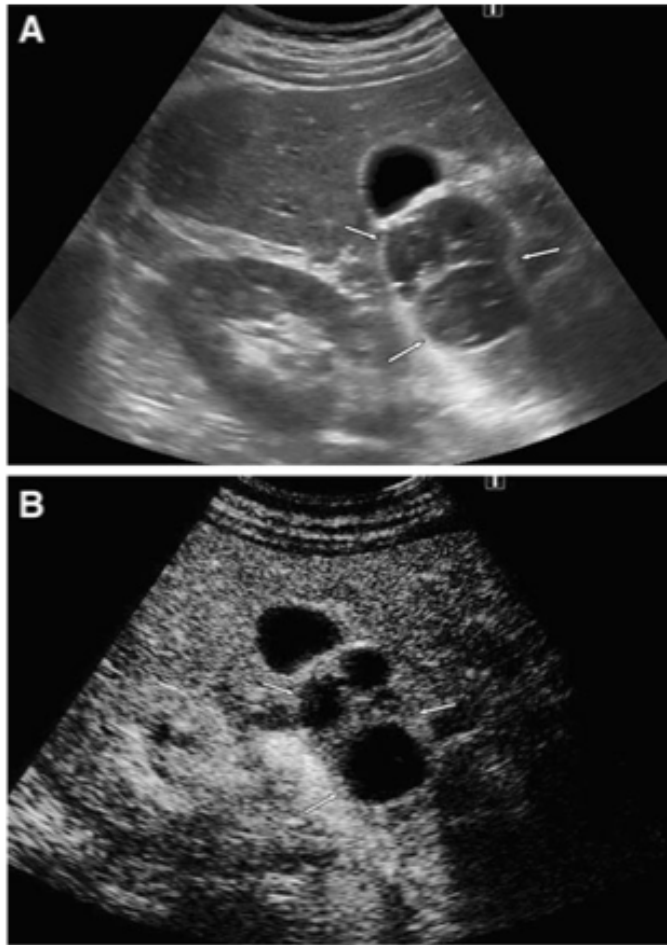


Figura 17: Paciente de 55 años con cistoadenocarcinoma mucinoso de páncreas. A) la ecografía basal muestra una masa hipoecoica en la cabeza del páncreas (flecha). B) la ecografía con contraste revela una masa fundamentalmente quística con realce de los tabiques fibróticos (flechas).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con EC, especialmente los tratados con terapia biológica, requieren la valoración repetida de la actividad inflamatoria y de la gravedad de la enfermedad, para monitorizar el tratamiento. Para este fin, la colonoscopia es la técnica de referencia, pero es una técnica invasiva y por tanto no puede realizarse repetidamente. Las técnicas de imagen utilizadas con este objetivo son la TC y la RM; sin embargo, la utilización de la primera es desaconsejable porque emplea radiación y la segunda es poco accesible y cara.

Por otra parte, en pacientes con EC y síntomas refractarios, la diferenciación entre lesiones inflamatorias y fibrosas es importante con el fin de indicar el tratamiento óptimo. En general, los pacientes con lesiones inflamatorias graves se benefician del tratamiento médico, mientras que los pacientes con lesiones inflamatorias moderadas o sin inflamación asociadas a síntomas obstructivos, pueden necesitar cirugía. La colonoscopia no es una técnica completamente adecuada para la diferenciación entre lesiones inflamatorias y fibrosas ya que sólo puede evaluar la mucosa. El estándar de oro para esta diferenciación es el examen histológico de las piezas quirúrgicas ya que informa tanto de la extensión transmural de la enfermedad como de la naturaleza (inflamatoria o fibrosa) de la afectación.

En la práctica diaria lógicamente esto no es factible. Por tanto, son necesarios estudios que comparen los hallazgos de las piezas quirúrgicas y los de las técnicas de imagen seccionales (TC, RM o ecografía), técnicas capaces de evaluar la afectación transmural y la extensión extramural de la enfermedad, para establecer su valor diagnóstico en la caracterización de las lesiones intestinales, como técnicas complementarias a la colonoscopia.

La TC se considera el patrón de referencia para el diagnóstico y la estratificación de la PA, ya que permite la detección de zonas de necrosis pancreática y de colecciones abdominales, hallazgos de imagen relacionados con la morbimortalidad del proceso. Sin embargo, en la práctica clínica existen pacientes con PA en los que la técnica no puede aplicarse porque no es posible administrar contraste, bien por insuficiencia renal o alergia, o porque no se pueden trasladar (pacientes inestables de UCI).

Las características no invasivas de la ecografía, así como la no utilización de radiación, junto con la capacidad de la EAC de examinar la microvascularización de la pared intestinal o de la glándula pancreática, hacen que esta técnica teóricamente pueda ser utilizada en la valoración de procesos inflamatorios como la EC o la PA y que pueda ser aplicada de forma repetida para el control evolutivo de los pacientes. Este último extremo es de una gran relevancia clínica ya que tanto la EC como la PA son

enfermedades que afectan con frecuencia a pacientes jóvenes y requieren múltiples controles que con las actuales técnicas de valoración (endoscopia, TC, RM) se ven muy limitados. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la EAC en este escenario todavía no ha sido establecido con precisión.

La HIPÓTESIS del presente trabajo es que el análisis de las imágenes obtenidas tras la inyección de contraste ecográfico permite la evaluación del grado de inflamación de la pared intestinal o del grado de necrosis pancreática, por lo que la ecografía abdominal con contraste puede ser una técnica alternativa a la colonoscopia, la TC y/o la RM para la evaluación clínica de los pacientes con enfermedad de Crohn y pancreatitis aguda.

OBJETIVOS CONCRETOS DEL ESTUDIO

Para aceptar/rechazar la hipótesis propuesta, se plantean los siguientes objetivos concretos:

1.- Evaluar la eficacia de la valoración de la vascularización parietal con el contraste ecográfico como técnica para medir la actividad inflamatoria de la enfermedad de Crohn, comparando los resultados de la ecografía abdominal con contraste con los obtenidos mediante endoscopia, técnica utilizada como patrón de referencia.

2.- Evaluar la utilidad de la ecografía abdominal con contraste para la caracterización de la naturaleza (inflamatoria o fibrótica) de las lesiones estenóticas intestinales de la EC, comparando los resultados de la ecografía con los hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas, obtenidas en pacientes con EC intervenidos quirúrgicamente, como patrón de referencia.

3.- Determinar el valor diagnóstico del contraste ecográfico en la detección de necrosis pancreática comparando los resultados obtenidos con la ecografía abdominal con contraste con los obtenidos con la TC como el estándar de referencia y correlacionar los hallazgos de la ecografía abdominal con contraste con la evolución clínica de la enfermedad.

El desarrollo de los proyectos encaminados a alcanzar estos tres objetivos se exponen a continuación, en las siguientes tres publicaciones:

1. Crohn's disease: correlation of findings at contrast-enhanced ultrasound with severity at endoscopy.

Radiology 2009 Oct; 253(1): 241-248.

2. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis.

Journal of Crohn's Colitis 2013 Mar; 7(2):120-128.

3. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis.

Eur Radiol 2010 Oct; 20(10): 2518-2523.

PUBLICACIONES

**1. CROHN DISEASE: CORRELATION OF FINDINGS AT CONTRAST-
ENHANCED ULTRASOUND WITH SEVERITY AT ENDOSCOPY**

Tomás Ripollés, María Jesús Martínez, José María Paredes*, Esther Blanc,
Lucía Flors, Fructuoso Delgado.

Department of Radiology and Gastroenterology*,

Hospital Universitario Dr Peset,

90 Gaspar Aguilar Avenue, 46017 Valencia, Spain.

Radiology 2009 Oct; 253(1): 241-248.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effectiveness of visualization of vascularization at contrast material-enhanced ultrasonography (CEUS) for assessment of the activity of Crohn disease, with severity grade determined at endoscopy as the reference standard.

Materials and Methods: Ethics committee approval and written informed consent were obtained. Sixty-one patients (age range, 21-67 years; median age, 36 years) who had Crohn disease underwent both colonoscopy and ultrasonography, including color Doppler and CEUS with a second generation agent contrast, prospectively. To assess the vascularization of the involved bowel loop in a region expected to be seen at colonoscopy, the contrast agent uptake was measured by using quantitative analysis of the enhancement in regions of interest (ROI). Quantitative measurement of contrast enhancement was assessed as the increase in wall brightness with respect to the baseline brightness before contrast injection. Results were compared with the severity grade determined at endoscopy by using the area under the receiver operating characteristic curves (ROC) and logistic regression analysis.

Results: Colonoscopy showed inflammatory lesions in 53 patients (mild disease in 7 patients; moderate disease in 12; and severe disease in 34

patients). Bowel wall thickness and grade at color Doppler US ($P=.019$ and $P=.002$, respectively) correlated with severity grade at endoscopy. The contrast enhancement of the bowel wall in patients with active disease at endoscopy was markedly increased in comparison with enhancement in patients with inactive disease ($P<.001$). Multivariate logistic regression analysis revealed that an increase in wall brightness was a significant and independent variable predictive of severity grade at endoscopy. A threshold brightness value of percentage of increase of 46% had a sensitivity and specificity of 96% and 73%, respectively, in the prediction of moderate or severe grade for inflammation at endoscopy.

Conclusion: Quantitative measurements of bowel enhancement obtained by using contrast-enhanced US correlate with severity grade determined at endoscopy. Contrast-enhanced US could be a useful technique to monitor the activity of Crohn disease.

Advances in knowledge

- Quantitative measurements of bowel enhancement obtained by using contrast material-enhanced US correlate with severity grade determined at endoscopy
 - Increase in wall brightness at contrast-enhanced US is an independent variable that is predictive of severity grade at endoscopy, regardless of mural thickness or color grade at color Doppler US
-

Implications for Patient Care

- Contrast-enhanced US can be an alternative to colonoscopy in the setting of Crohn disease
 - Contrast-enhanced US could be a useful technique to monitor the activity of Crohn disease, as well as to measure the effectiveness of newer therapies
-

Introduction

Crohn disease is a chronic inflammatory disease characterized by episodes of inflammation alternating with periods of remission. Symptomatic patients require repeated assessment of inflammatory activity and possible transmural complications in order to plan proper treatment (1).

The Crohn's disease activity index or CDAI, an index that is based on the subjective condition of the patient, is recommended by gastroenterologists to monitor activity in therapeutic trials (2) because, traditionally, the principal goal of the treatment has been symptom control. Relapses are attributed to the persistence of inflammatory activity despite an apparent favorable clinical response with relief of symptoms (3). After the introduction of immunomodulators (azathioprine and methotrexate) and especially biologic therapy (monoclonal anti-tumor necrosis factor α antibodies), endoscopic mucosal healing has been proposed to be the treatment goal, because mucosal healing is associated with a decrease in rates of hospitalization and surgery (4,5). Endoscopic examination is invasive and unpleasant, with poor patient compliance, so it cannot be performed repeatedly. Furthermore, it cannot be used to assess proximal

segments of small bowel. Therefore, objective and reproducible alternative techniques to measure inflammatory activity are needed.

In previous studies, both bowel wall thickness determined by using sonography (US) and vascularity within the diseased bowel wall assessed by using color Doppler US have been shown to correlate with clinical activity indexes (6,7) and endoscopic activity (8,9) in Crohn's disease. Likewise, bowel wall thickness and colour Doppler in the wall have been used to evaluate the response to classical medical treatments (10,11).

Researchers in histologic studies have demonstrated that neovascularization of the bowel wall is an early pathological change that occurs in patients with active Crohn disease (12,13). The activation of angiogenesis is the basis for visualization of inflamed bowel walls by using imaging methods employing intravenous contrast agents. The use of echo-contrast agents has improved the accuracy of Doppler US in evaluating bowel wall vascularization in patients with Crohn's disease (14,15). Contrast material-enhanced US (CEUS) is a new technique that combines second-generation US contrast-enhancing agents with low-mechanical-index real-time harmonic US. This method permits real-time visualization of the small vessels in the diseased bowel wall, with image contrast resolution similar to that with computed tomography (CT) and magnetic resonance

(MR) imaging (16). Quantification techniques, using appropriate software, permit objective measurements of bowel wall vascularity with contrast-enhancing agents (16,17), which could be useful in follow-up and assessment of treatment response.

The **aim** of our study was to evaluate prospectively the effectiveness of visualization of vascularization at contrast-enhanced US for assessment of the activity of Crohn disease, with severity grade determined at endoscopy as the reference standard.

Materials and methods

Patients and Design

During an 18-month period (between January 1, 2007 and July 1, 2008) all patients who were known to have or were suspected of having Crohn disease and were routinely scheduled to undergo colonoscopy were referred also to undergo a US examination, which included contrast-enhanced US of the intestinal wall. Patients underwent both CEUS and colonoscopy within a 30 day period. In the interval between CEUS and colonoscopy the treatment did not change in these patients. All patients were being treated in the Department of Gastroenterology of Hospital Universitario Dr Peset, Valencia, Spain. The indications for colonoscopy were (a) surveillance to detect inflammatory lesions after 6-12 months of surgical treatment (n=36), (b) to establish the extent and severity grade of lesions in clinically suspected exacerbation of disease activity during medical treatment (n=13) and (c) to confirm diagnosis of Crohn disease (n=12). US examinations were performed as part of clinical care in all cases, but contrast-enhanced US examinations were performed as part of this research study. Patients who were younger than 18 years, were pregnant, and had general contraindications for US contrast media were excluded.

A total of 61 patients met the inclusion criteria. Ethics committee approval and written informed consent of the patients were obtained before contrast-enhanced US examination. Mean interval between colonoscopy and contrast-enhanced US was 11 days (median, 5 days; range, 1-30 days). Of the 61 patients, 32 were men and 29 were women, with a mean age of 39 years and a range of 21-67 years (median, 36 years). Thirty-six patients had had previous ileocecal or ileal resection. There was no significant difference in age distribution between men (mean age, 42 years; median age, 40 years; range, 22-67 years) and women (mean age, 36 years; median age, 34 years; range, 21-58 years).

Ultrasonographic examination

US examinations were performed by using a US unit (Aplio 80; Toshiba, Tokyo, Japan), initially with a 3-6 MHz convex-array transducer and then, for a detailed examination, with a 6-10 MHz probe. Patients were examined following an overnight fasting period, with no special bowel preparation. Two radiologists (M.J.M., T.R.), with at least 10 years of experience in US of intestinal bowel diseases and 2 years of experience in contrast-enhanced US, performed the examinations. The radiologists were unaware of the patient's endoscopic findings, but had been informed about the diagnosis of Crohn disease, as well as of any previous surgical resection.

Each patient underwent abdominal US specifically for the intestine, beginning with an initial grey-scale examination in order to assess the following factors: location of the affected intestinal segment or segments; measurement of the wall thickness; and detection of complications, such as fistulas or abscesses.

Bowel wall vascularity determined by color Doppler US was then evaluated at the maximum thickened bowel segments. A special preset optimized for slow flow detection was used in each patient and was kept constant for all examinations. According to previously published data (18), vascularity was subjectively assigned a grade as follows: grade 0, absent; grade 1, barely visible; grade 2, moderate; and grade 3, marked.

Contrast-enhanced US (CEUS)

Patients were examined with a 3-4 MHz convex probe in the wideband contrast harmonic mode (pulse inversion with the same US unit mentioned before) at low mechanical index ($MI < 0.10$). The second generation echo-signal enhancer (SonoVue®; Bracco, Milan, Italy) was injected as a bolus in units of 1.2ml through a three-way 20 gauge catheter into an antecubital vein. This injection was immediately followed by injection of 10ml of normal saline solution (0.9% NaCl). For each examination, a recording was begun a few seconds before the intravenous

administration of the contrast agent, and continuous imaging was performed for 40 seconds. A range between one and four 1.2-mL boluses of contrast agent was used for each patient, depending on the number of involved bowel segments.

The thickest bowel segment or segments, which were limited to the regions that could be visualized at colonoscopy and were usually the terminal ileum or any other segment of the colon, were chosen to be used in the quantitative analysis of the contrast enhancement. The radiologist defined one or two bowel segments to be used in the quantitative analysis for each patient. To assess the vascularization of the involved bowel loop, the contrast agent uptake during a period of 40 seconds was measured by using quantitative analysis of the brightness in regions of interest (ROI) localized in the most echogenic zone of the intestinal wall by using the software installed in the system of the US unit. The software automatically obtained a brightness-time curve (*Figure 1*).

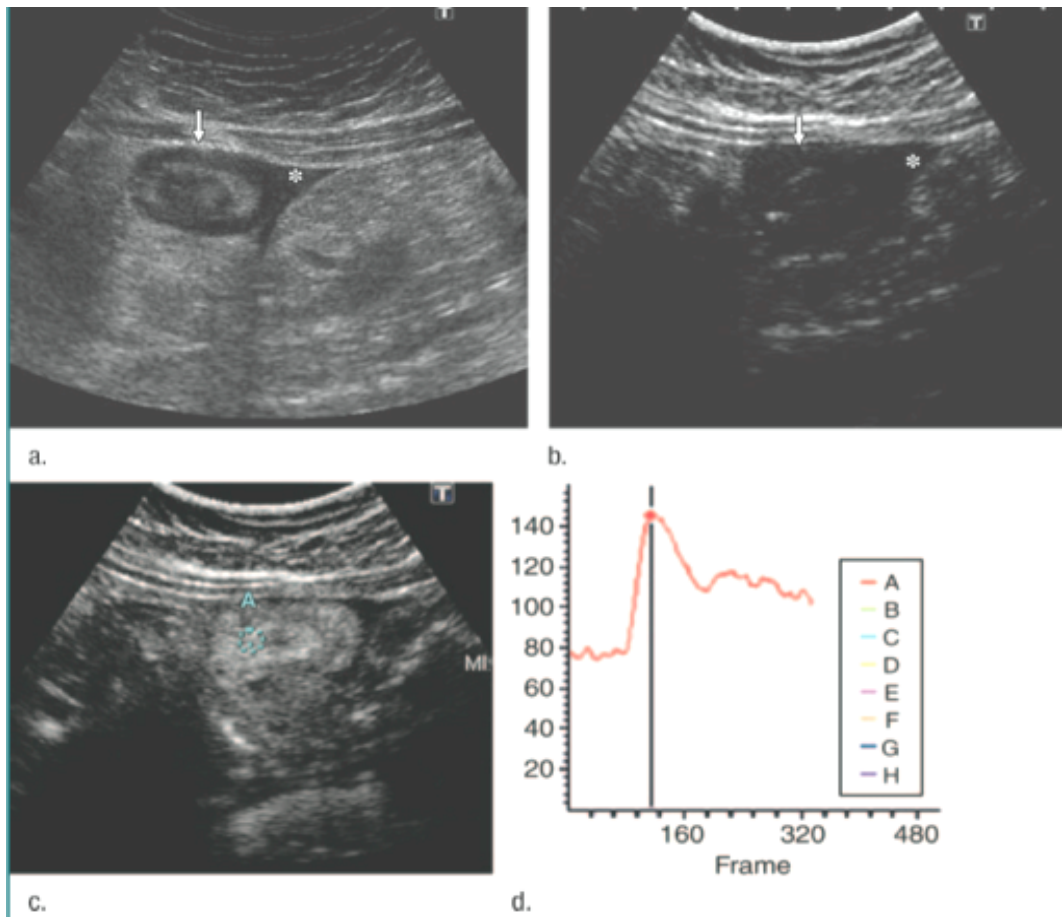


Figure 1: (a-c) US images in 41-year old man with severe disease in terminal ileum determined at endoscopy. Transverse US images (a) of affected intestinal segment (arrow) and (b) in contrast-specific mode with signal almost completely suppressed by software, before contrast agent administration. (*)=Free intraperitoneal fluid. (c) Transverse US image shows bowel wall enhancement after second-generation contrast agent injection. A=ROI in bowel wall. (d) Graph shows measurement of bowel wall vascularity in manually defined ROI; brightness-time curve was obtained during 40 seconds. In this case, percentage of increase of enhancement was 87%, (baseline value, 77; maximum value, 144).

The manually defined area of the ROI was variable in each patient, depending on the thickness of the wall, but had to be at least 2cm². Quantitative measurement of contrast enhancement was assessed as the difference between the baseline brightness before contrast agent injection, B_{pre} , and the value of maximum enhancement, or brightness after contrast agent injection, B_{post} . This quantitative measurement was considered as the absolute change of vascularity during the examined period and was interpreted to represent the vascularity of the small-bowel wall. However, since the absolute change can vary according to machine type, gain settings, and examiner, we also calculated the percentage of increase in wall brightness by using the following formula: $[(\text{brightness postcontrast} - \text{brightness precontrast}) \times 100] / \text{brightness precontrast}$, and we used this formula for data analysis.

Endoscopy

The endoscopic findings were compared in the same segment selected for the sonographic evaluation in each patient. The endoscopist assigned grades to severity at endoscopy according to the score of Rutgeerts et al (19) in patients who had previously undergone surgery. For the other patients, they assigned grades to severity according to the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (ES-CD) as stipulated by Daperno et

al (20), as follows: no lesions (normal grade); aphthous lesions with normal mucosa between them or nonobstructing stenosis (mild grade); diffuse aphtes (moderate grade); or diffuse inflammation with large ulcers (>2cm), nodules or stricture with inability to intubate the terminal ileum (severe grade). For the purpose of statistical analysis, normal and mild grade at endoscopy were grouped and were considered as inactive disease, and moderate and severe grades at endoscopy were considered as active disease. The endoscopic findings were compared only in one of the segments selected for the US evaluation in each patient. In patients in whom two segments were evaluated by using both contrast-enhanced US and colonoscopy, the more enhancing segment was chosen for analysis.

Statistical analysis

Radiologic findings of specific B-mode, color Doppler and contrast-enhanced US (mural thickening, grade at color Doppler US, mural enhancement) were compared with endoscopic findings, by using endoscopy as the reference standard.

A descriptive analysis of the data was carried out to characterize the study patients. For this purpose the mean and SD were used for continuous quantitative variables and the absolute frequency and percentage for discrete variables.

For univariate analysis, the Student t-test was applied for comparing continuous variables and the Fisher exact test was applied for contrasting categorical variables. Spearman rank correlation was calculated to measure the relationship between US parameters. A two-tailed *P* value of less than 0.05 was considered to indicate a significant difference.

The accuracy of the percentage of increase in wall brightness in the discrimination between active and inactive disease was evaluated by using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC).

An ROC curve was constructed to determine the best cutoff US enhancement value for predicting inflammatory activity. The best cutoff value was determined, while balancing the best sensitivity with the lowest false-positive rate.

Sensitivity (S), specificity (E), the positive predictive value (PPV) and the negative predictive value (NPV) were evaluated, with 95% confidence intervals (CIs), by means of the best cutoff value of the increase in wall brightness.

To determine whether mural thickness, grade at color Doppler US, and wall brightness were important predictors of severity grade at endoscopy, a multivariate logistic regression model was developed. The backward conditional selection method was used to determine the sequence

of models for identifying which variables stay versus which leave the model, with a threshold probability level of .05 and .1 for entry and removal, respectively. Odds ratio and 95% confidence intervals, which were based on the multivariate logistic regression model estimates, were determined.

Statistical analysis was performed by using software (SPSS, - Statistical Package for the Social Sciences-, version 15.0.1 for Windows; SPSS, Chicago Ill).

Results

Disease severity, as determined from colonoscopy, was as follows: no disease in eight patients (13%), mild disease in seven (11%) patients, moderate disease in 12 (20%), and severe disease in 34 (56%) patients. Severity at endoscopy was assigned a grade in the ileum in 47 patients (in the terminal ileum in 18, in the neoterminal ileum in six, and in an anastomosis in 23), and in the colon in 14 patients (in the yuxta-anastomotic colon in four, in the cecum in seven, and in the sigmoid colon in three).

Mural thickness, severity grade at color Doppler US, and enhancement

There was a significant difference between severity grade at endoscopy (inactive vs active disease) with respect to mural thickness and grade at color Doppler US ($P=.019$ and $P=.002$, respectively) (*Table 1*).

Percentage of increase in contrast enhancement of the bowel wall in patients with active disease determined at endoscopy was significantly increased in comparison with the value in patients with inactive disease (*Figure 2, Figure E1 y E2 online*) (*Table 1*).

Table 1: Relationship between US Findings and Severity Grade at Endoscopy.

		All (n=61)	Inactive disease (n=15)	Active disease (n=46)	<i>p</i> value
Mural thickness (mm)*		5.75 (± 2.15) [2-11]	4.53 (± 2.35)	6.15 (± 1.98)	0,019
Severity at color Doppler US #	grade 0/1	32	14	18	0,002
	grade 2/3	29	1	28	
Quantitative contrast enhancement measurement					
Absolute increase *		54 (± 23) [0-110]	31 (± 22)	61 (± 18)	<0,001
Percentage of increase*		79 (± 41) [0-183]	40 (± 33)	91 (± 35)	<0,001

*Data are the means \pm standard deviations. Numbers in parentheses are the ranges, except where otherwise indicated.

#Data are numbers of patients.

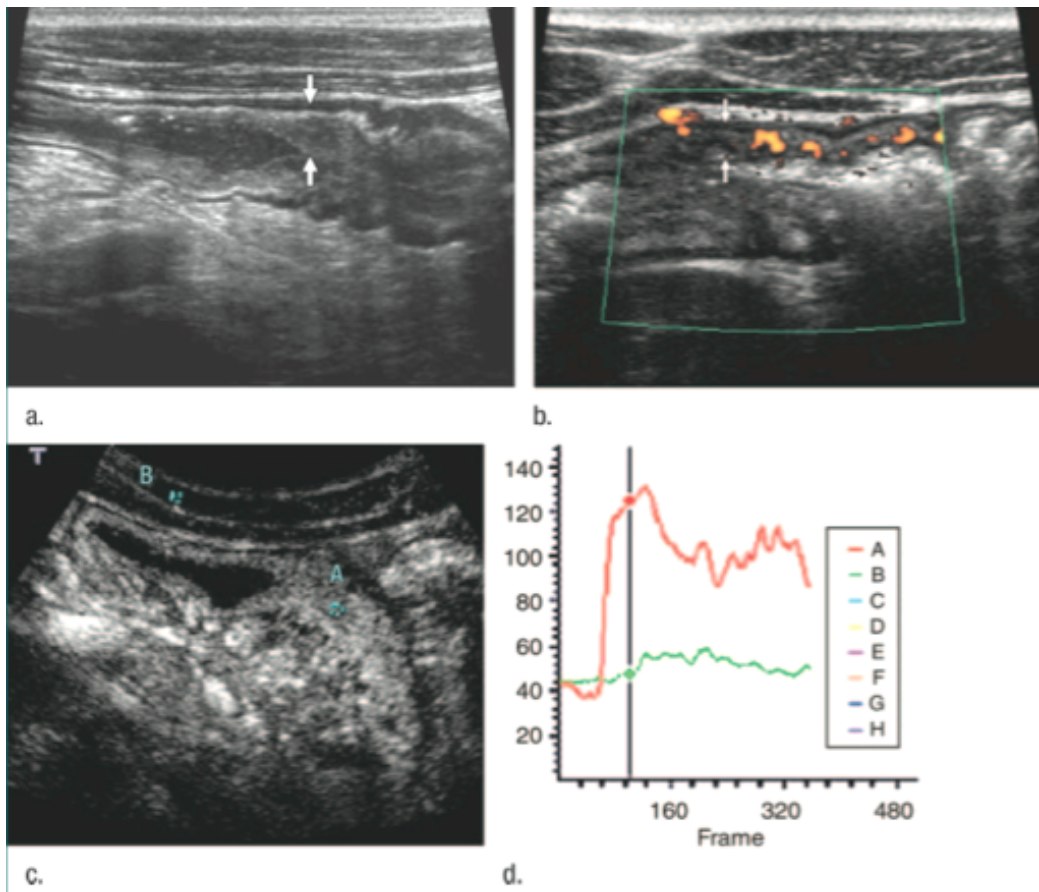


Figure 2: (a-c) Longitudinal US images in 38-year old man with severe disease in terminal ileum determined at endoscopy. (a) Long-axis US view of terminal ileum shows thickening (7mm) of wall (arrows) with preserved bowel layers. (b) Color Doppler US image of same loop as in a shows moderate vascularity (grade 2) (arrows). (c) Contrast-enhanced US image obtained 20 seconds after contrast agent administration depicts enhancement of internal layers of wall (arrows). (A: ROI placed in bowel wall, B: ROI in subcutaneous fat). (d) Brightness-time curve. Percentage of increase of enhancement in wall brightness was 257%. ROI in subcutaneous fat proves that there is no artificial increase in brightness.

Comparative analysis between the accuracy of the contrast enhancement (90%) and mural thickness (79%) or grade at color Doppler US (69%) showed that contrast enhancement could be used to classify severity significantly better than could the other two variables ($P \leq .001$).

Sonographic parameters, both mural thickness and grade at color Doppler US were significantly correlated ($r=0.498$ and $r=0.602$, respectively) with the percentage of increase in wall brightness, according to the Spearman rank correlation ($P < .001$).

Multivariate logistic regression analysis revealed that an increase in wall brightness was a significant and independent variable predictive of severity grade at endoscopy, regardless of the mural thickness or grade at color Doppler US (*Table 2*). The values for the likelihood (-2 log likelihood) that these variables were associated with prediction of severity grade were 37.88, 38.40, and 38.70 in steps 1, 2, and 3, respectively. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic test provided a χ^2 of 0.129 ($P = .937$) and 0 ($P > .99$) in step 1 and 2, respectively, indicating that the prediction with the model does not significantly differ from the observed value.

Table 2: Results of Multivariate Logistic Regression Analyses of Factors for Prediction of Severity Grade at Endoscopy.

Factors	Logistic Regression Coefficient	Standard Error	Wald Test	P Value	Odds Ratio	95% Confidence Interval of Odds Ratio
Step 1						
Grade at color Doppler US	0.82	1.02	0.65	.421	2.28	0.31, 16.93
Mural thickness	-1.16	1.62	0.51	.475	0.31	0.01, 7.52
Wall brightness	4.25	1.18	12.91	<.001	70.24	6.91, 714.38
Constant	-1.32	1.07	1.53	.216	0.27	...
Step 2						
Grade at color Doppler US	0.52	0.93	0.31	.578	1.68	0.27, 10.52
Wall brightness	3.89	0.98	15.71	<.001	48.95	7.15, 335.16
Constant	-1.89	0.85	4.89	.027	0.15	...
Step 3						
Wall brightness	4.10	0.93	19.49	<.001	60.50*	9.79, 373.91*
Constant	-1.70	0.77	4.92	.027	0.18	...

* Significant predictor of severity grade at endoscopy.

ROC Analysis

Results of the ROC analysis for the performance of percentage of increase in wall brightness are shown in *Figure 3*.

From the ROC curves of the contrast enhancement measures, the optimal cutoff values for prediction of activity at endoscopy were extracted. At a threshold value of 46% for the percentage of increase of brightness, only two patients with activity at endoscopy (grade 2 or 3) had an increase below this threshold level. The two cases with false-negative results were in patients with recurrent disease. Values for the estimated performance of the best brightness threshold values are shown in *Table 3*.

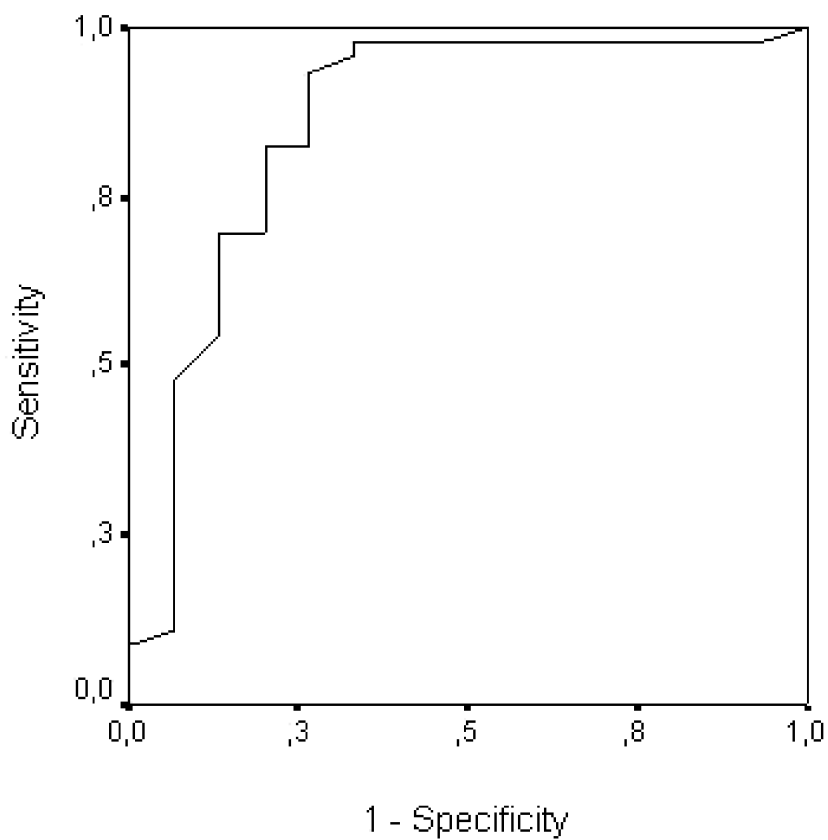


Figure 3: ROC curve for performance of percentage of increase in wall brightness in prediction of active disease at endoscopy. Mean area under the ROC curve was 0.846 ± 0.066 (range 0.716-0.975) ($P < .0001$).

Table 3: Performance of US findings in prediction of severity grade at endoscopy.

	Wall Thickness*	Grade at color Doppler US (0/1 or 2/3)	Percentage of increase (threshold of 46)
Sensitivity	42/46 (91%) [80-97]	28/46 (61%) [46-74]	44/46 (96%) [85-99]
Specificity	6/15 (40%) [20-64]	14/15 (93%) [70-99]	11/15 (73%) [48-89]
Accuracy	48/61 (79%) [67-87]	42/61 (69%) [56-79]	55/61 (90%) [80-95]
PPV	42/51 (82%) [70-90]	28/29 (97%) [83-99]	44/48 (92%) [80-97]
NPV	6/10 (60%) [31-83]	14/32 (44%) [28-61]	11/13 (85%) [58-96]
Odds Ratio†	7 [2-30]	22 [3-180]	60 [10-374]

Note.—Except where otherwise indicated, data are the number of cases used to calculate the percentages. Numbers in parentheses are percentages, and numbers in square brackets are the 95% confidence intervals.

* Thickness of more than 3 mm.

† Numbers in parentheses are the 95% confidence intervals.

Figure 4 shows the scatterplot of percentage of increase in wall brightness versus four grades of severity at endoscopy. All patients with normal findings at colonoscopy had values of percentage of increase less

than 46%. All cases with false-positive results corresponded with cases of mild disease at the endoscopic examination.

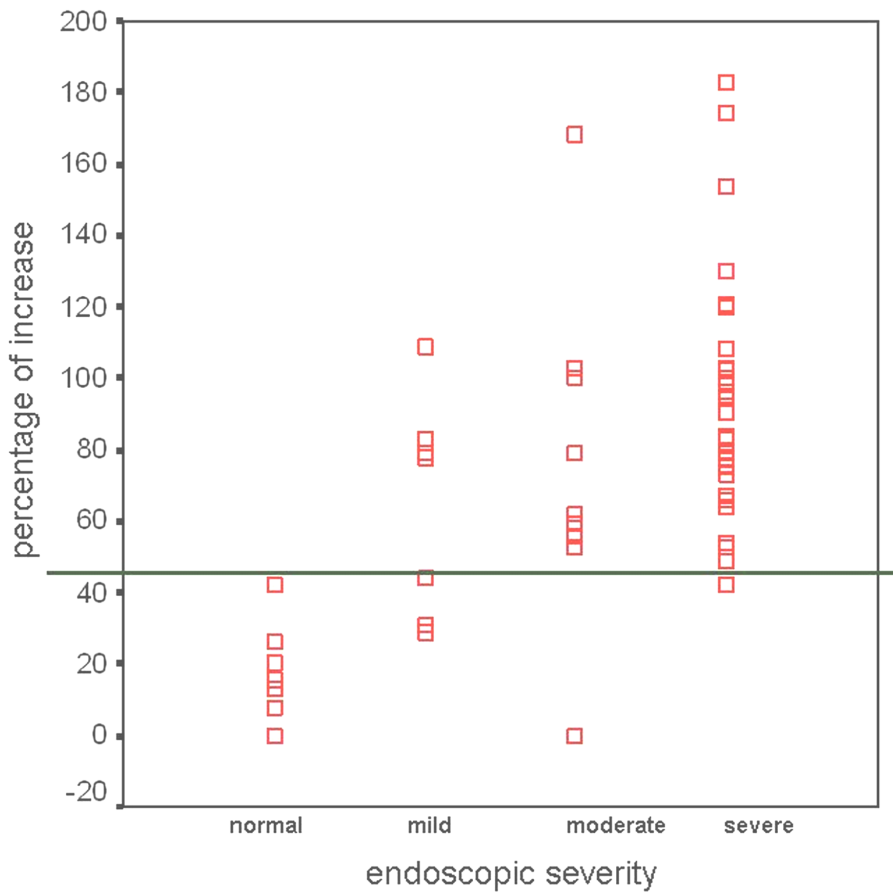


Figure 4: Scatterplot of percentage of increase in wall brightness versus four grades of severity at endoscopy in 61 patients who underwent colonoscopy. All patients with normal results at colonoscopy had values of percentage of increase less than 46%.

Only nine of 61 patients evaluated had mural thickness 3mm or smaller at US. Four of these nine patients had active disease at endoscopy. These four patients had a percentage increase of enhancement higher than 46% at contrast-enhanced US (*Figure E2 online*).

There was no significant difference in severity grades at endoscopy or percentage of increase in wall brightness between patients with and patients without previous intestinal resection ($P=.27$ and $.22$, respectively; Fisher's exact test).

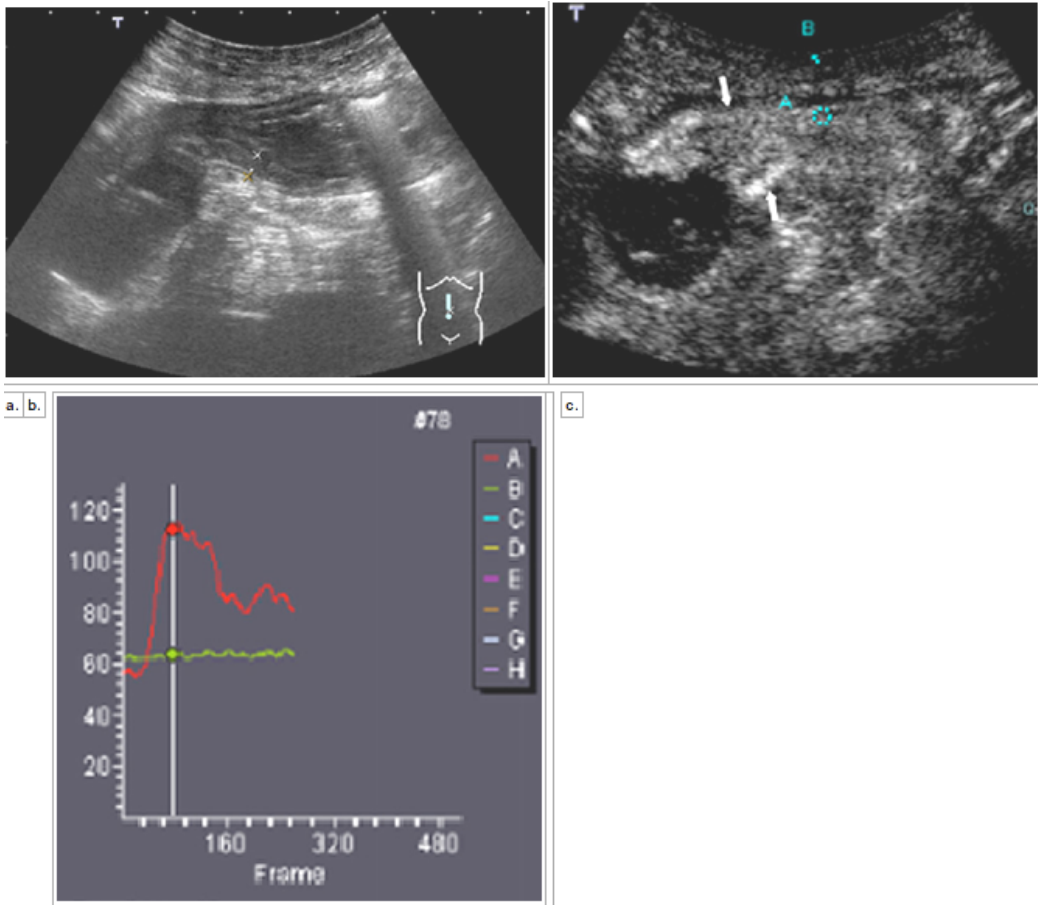


Figure E1: (a,b) Longitudinal ultrasonographic (US) images of abdomen in 36-year old man with previous ileocolonic resection, severe grade disease in the ileum at endoscopy, and disease-free cecum at ileocolonoscopy. **(a)** B-mode US image demonstrates ileocolonic anastomosis with thickened neoterminal ileum (6mm). Wall thickness is indicated with calipers. Colon is normal. Position of transducer is depicted at lower right on image. **(b)** Contrast material-enhanced US image obtained 18 seconds after contrast agent administration shows enhancement of internal layers of the neoterminal ileum (arrows) with absence of enhancement in colonic segment of anastomosis. A = region of interest (ROI) in bowel wall, B = ROI in subcutaneous fat. **(c)** Corresponding brightness-time curve shows percentage of increase of enhancement of 102%.

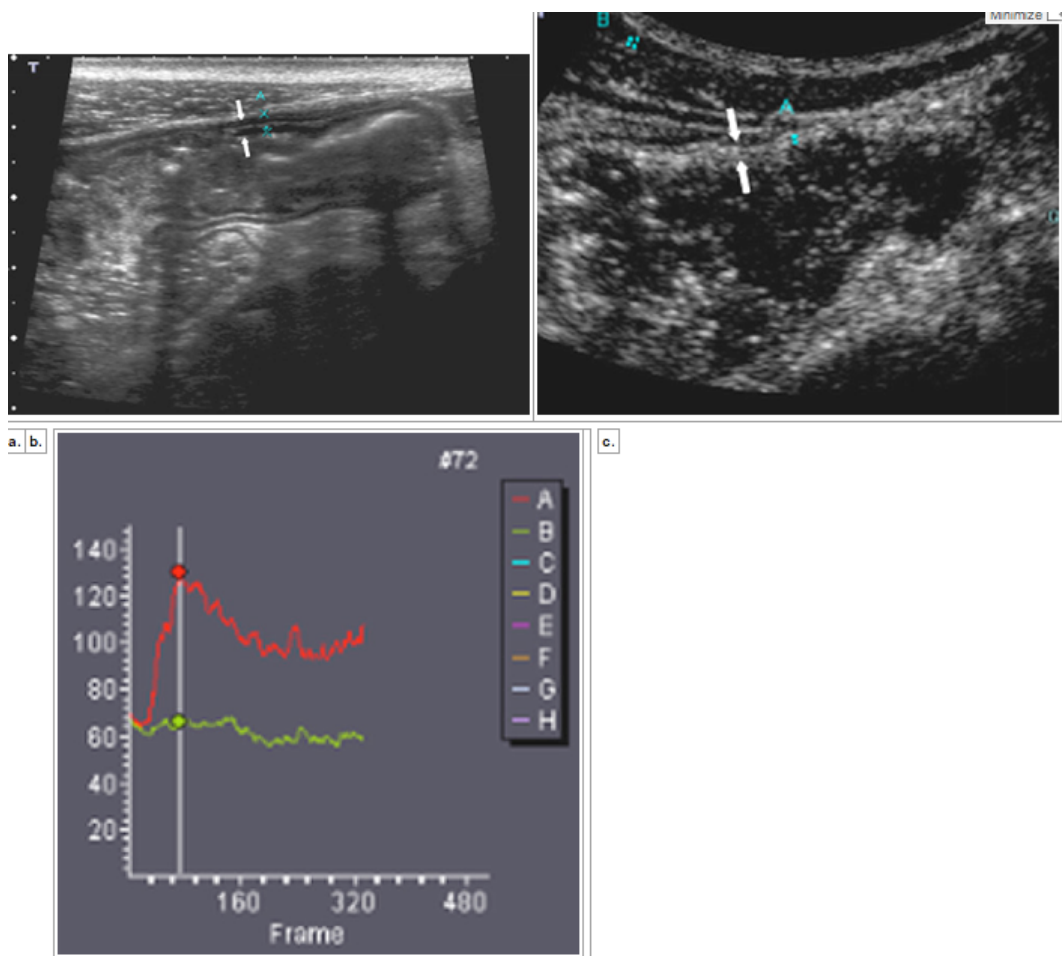


Figure E2: (a, b) Longitudinal US images of abdomen in 41-year old man with previous ileocolonic resection and moderate grade disease in neoterminal ileum at endoscopy. (a) Long-axis US view of ileocolonic anastomosis shows normal wall thickness (marked with calipers) of the neoterminal ileum (arrows). A = ROI in bowel wall. (b) Contrast-enhanced US image shows homogeneous enhancement of wall (arrows). A = ROI in bowel wall. B = ROI in subcutaneous fat. (c) Corresponding brightness-time curve shows that percentage of increase of enhancement of neoterminal ileum wall was 94%. Quantitative measurement of contrast enhancement with contrast-enhanced US is possible even with normal bowel wall.

Discussion

CT is widely used in many hospitals to evaluate patients with Crohn disease. However, Crohn disease is typically diagnosed in young adults with a chronic relapsing course, so patients may undergo multiple imaging studies during their life-time, with an important risk of exposure to cumulative ionizing radiation (21). The results of a recent meta-analysis indicated that there were no significant differences in diagnostic accuracy among CT, MR imaging and US (22). For optimal evaluation of the efficiency of treatment in a routine clinical setting, the same patient will be monitored frequently; therefore, the monitoring technique should be noninvasive, without ionizing radiation and, above all, patient-friendly.

US has several advantages over other imaging modalities: it is a non-invasive, non-ionizing imaging modality and it is well tolerated and accepted by patients, so it can be performed repeatedly. However, it is operator dependent. In patients with Crohn disease, US can aid in the evaluation of the localization and the length of the affected intestinal segment, of the pattern of disease manifestation (loss of the normal bowel layers , measurement of bowel wall thickness), and of possible mesenteric involvement. It also provides information on possible complications, such as

abscesses, fistulas and stenosis (23,24). Conventional US is always a prerequisite for application of color Doppler and contrast-enhanced US.

Our results show that quantitative measurements of enhancement at CEUS correlate with the inflammatory activity as shown by severity grade at endoscopy. In our 61 patients, we found that the contrast enhancement of the bowel wall in patients with active disease at endoscopy was significantly increased in comparison with the normal bowel wall at endoscopy ($P<.001$). The percentage of increased enhancement was significantly associated with active inflammatory disease at endoscopy, with an odds ratio of 60. Moreover, ROC analysis showed that enhancement at contrast-enhanced US was predictive of the presence of inflammatory activity at endoscopy, with an area under the ROC curve of 0.858.

The other sonographic parameters we evaluated, such as bowel wall thickness and grade at color Doppler US, also showed significant correlation with severity at endoscopy ($P=.019$ and $P=.002$, respectively). However, multivariate logistic regression analysis revealed that an increase in wall brightness was a significant and independent variable that was predictive of severity at endoscopy, regardless of the mural thickness or severity grade at color Doppler US. After we determined that enhancement at contrast-enhanced US was an independent variable in the prediction of active disease,

ROC analysis was performed to assess the performance of quantitative enhancement values. With use of the threshold value of 46% for the percentage of enhancement increase, contrast-enhanced US had a sensitivity of 96% for identification of patients with inflammatory activity measured with endoscopy. With use of this threshold value, two patients were falsely considered to have normal results: one with moderate disease and one with severe disease at endoscopy. These two patients with false-negative results had postsurgical recurrence. In these cases, it is possible that US did not depict postoperative recurrence or that a different intestinal segment was evaluated. It should be noted that there were no cases with false-positive results in patients with normal findings at endoscopy. All false-positive diagnoses with measurement of enhancement increase corresponded with cases of mild disease at endoscopic examination.

Our results agree with results of previous CT or MR imaging studies that have showed that inflammatory activity has the best correlation with mural enhancement after contrast agent injection rather than with the assessed bowel wall thickness (25,26). On the other hand, prior studies have shown correlation between signal enhancement at contrast-enhanced US and MR imaging (16), confirming that both techniques are capable of aiding objective evaluation of the increase in vascularization of the bowel wall.

To our knowledge, this is the first study in which results at contrast-enhanced US were compared with severity grade at endoscopy. In a previous study, Serra et al compared semiquantitative US enhancement with clinical activity, measured by using the CDAI index (27). These authors considered the patients only with abundant bowel wall enhancement (including either complete enhancement of the bowel wall or enhancement of the inner layers) to have active disease, and they achieved a sensitivity and specificity of 81% and 63% respectively, in distinguishing active from inactive disease. In our opinion, one important problem of the perfusion pattern evaluation is the subjective character of this evaluation. Quantitative measurements of bowel enhancement by using quantitative analysis of brightness in regions of interest (ROI) are more objective, which could be important for the monitoring of medical treatments.

Our results confirm that quantitative measurement of bowel wall vascularity correlates with the semiquantitative scale of severity at color Doppler US ($r=.602$; $P<.001$) (17). Quantitative mural enhancement, besides having a better correlation with endoscopy than grades at color Doppler US, has several advantages: curves of brightness-time analysis should be more reliable than semiquantitative measurements of the number of vessels, and motion artifacts produced by peristalsis or intestinal contents do not impair contrast-enhanced US to the same degree as they impair color Doppler US.

Even if the ROI cannot be continuously placed over a defined area because of motion of the intestinal wall, it is possible to analyze the contrast enhancement from individual images.

Our study had several limitations. First, all patients had Crohn disease, introducing a strong recruitment and interpretation bias. Second, many patients had undergone ileocolonic resection. Although this fact did not seem to affect our results, it could have led to another bias. In addition, because we compared our results only with the results at colonoscopy, we did not assess more proximal small-bowel lesions. We assessed only a single bowel loop at US, and this region might not have corresponded to the region assessed at colonoscopy. Cases of false-positive or false-negative results could arise from US measurements localized in bowel segments different from bowel segments seen at colonoscopy.

Another limitation was that we did not evaluate interobserver variability in regard to the selection of the most enhancing zone of the intestinal wall where the ROI was placed to measure the increase of enhancement in the maximum thickened intestinal segment. The selection of the ROI to measure the contrast enhancement depended on the radiologist, potentially introducing interobserver variability. Finally, we performed all the examinations with the same machine. Studies in which

quantitative measurements obtained with the software package of the different commercial US equipment are compared should be performed. Agreement among results obtained with different scanners is essential if contrast-enhanced US is to be used in day-to-day clinical practice. However, this factor is not as important in monitoring treatment because patients can be evaluated by the same radiologist by using the same machine.

In conclusion, we suggest that quantitative measurements of bowel enhancement by using contrast-enhanced US may be an alternative to measurements with colonoscopy in the setting of Crohn disease because of its capability for aiding discrimination between active and inactive disease determined at endoscopy. This is specially important when the disease affects the terminal ileum and proximal segments of small bowel, because of the frequent inability to introduce the colonoscope in these intestinal segments. CEUS could be a useful technique to monitor the activity of Crohn disease as well as to measure the effectiveness of newer therapies.

REFERENCES:

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European Crohn's and Colitis organization (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55:1-15.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:512-530.
3. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130:940-987.
4. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Altering the natural history of Crohn's disease: evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:3-12.
5. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133:412-422.

6. Spalinguer J, Patriquin H, Miron MC, et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000; 217:787-91.
7. Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *Eur Radiol* 2001; 11:1423-1428.
8. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Dette S, Ruck P, Stern M. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med* 2002; 21:375-382.
9. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis* 2004; 22:67-72.
10. Ruess L, Nussbaum AR, Bulas D, et al. Inflammatory bowel disease in children and young adults: correlation of sonographic and clinical parameters during treatment. *AJR* 2000; 175:79-84.
11. Ripollés T, Martínez MJ and Barrachina M. Crohn's disease and color Doppler sonography: response to treatment and its relationship with long-term prognosis. *J Clin Ultrasound* 2008; 36:267-272.

12. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al: Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 2:1057-1062.
13. Thornton M and Solomon MJ. Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17:287-297.
14. Di Sabatino A, Fulle I, Ciccocioppo R, et al. Doppler enhancement after intravenous levovist injection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:251-257.
15. Robotti D, Cammarota T, Deboni P, Sarno A, Astegiano M. Activity of Crohn disease: value of color-power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2004; 29:648-52.
16. Pauls S, Gabelmann A, Schmidt SA, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16:2410-2417.
17. Kratzer W, Schmidt SA, Mittrach Ch, et al. Contrast-enhanced wideband harmonic imaging ultrasound (SonoVue): A new technique for quantifying bowel wall vascularity in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:985-991.

18. Patriquin HB, Garcier JM, Lafortune M, et al. Appendicitis in children and young adults: Doppler sonographic-pathologic correlation. *AJR* 1996; 166:629-633.
19. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99:956-963.
20. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:505-12.
21. Jaffe TA, Gaca AM, Delaney S, et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdominopelvic MDCT in Crohn's disease. *AJR* 2007; 189:1015-1022.
22. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, and Stoker J. Inflammatory Bowel Disease Diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Meta-analysis of Prospective Studies. *Radiology* 2008; 247:64-79.
23. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G, Porro GB. Modern imaging of Crohn's disease using bowel Ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:452-461

24. Ripollés T and Martínez-Pérez MJ. Ultrasound, CT and MRI in Crohn's disease. *Radiologia* 2007; 49(2):97-108.
25. Low RN, Sebrechts AR, Politoske DA, et al. Crohn disease with endoscopic correlation: single-shot fast spin-echo and gadolinium-enhanced fat-suppressed spoiled gradient-echo MR imaging. *Radiology* 2002; 222:652-660.
26. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, et al. Crohn disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography. Correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006; 238:505-516.
27. Serra C, Menozzi G, Morselli AM, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol* 2007; 62:114-121.

2. EFFECTIVENESS OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND FOR CHARACTERISATION OF INTESTINAL INFLAMMATION IN CROHN'S DISEASE: A COMPARISON WITH SURGICAL HISTOPATHOLOGY ANALYSIS.

Tomás Ripollés, Nuria Rausell#, José María Paredes*, Enrique Grau&,

María Jesús Martínez, José Vizuete.

Department of Radiology, Pathology#, Gastroenterology* and Surgery&.

Hospital Universitario Dr Peset,

90 Gaspar Aguilar Avenue, 46017 Valencia, Spain.

Journal of Crohn's Colitis 2013 Mar; 7(2):120-128.

Abstract

Background: differentiation between predominantly inflammatory versus fibrous-predominant lesions is particularly important in order to decide the optimal therapy in patients with refractory symptoms in Crohn's disease (CD).

Objective: The purpose of this investigation was to evaluate the accuracy of several US parameters, especially of contrast-enhanced US, for evaluation of mural inflammation in CD, with histopathology as the reference.

Materials and Methods: Preoperative ultrasound examination, including contrast-enhanced ultrasound (CEUS), was performed in 25 consecutive patients with Crohn's disease undergoing elective bowel resection. Ultrasound variables, such as wall thickness, transmural complications, colour Doppler grade, quantitative analysis of the enhancement and the presence and severity of strictures, were prospectively evaluated and compared with the histopathology results. Histopathology grading of acute inflammation using the acute inflammatory score and the degree of fibrostenosis was performed in each segment and the results were compared with all the every US variables as well as with a

previously defined ultrasound score system for inflammatory and fibrostenotic changes.

Results: 28 segments were analysed. In pathology analysis there were 12 predominantly inflammatory segments, 9 predominantly fibrostenotic and 7 compound lesions. When the pathology score was dichotomised into two groups (inflammatory and fibrostenotic) the number of stenoses correctly classified by US was 23 out 28, with a substantial agreement ($kappa=0.632$). There was a good correlation between the sonographic and pathology scores, both inflammation (Spearman's, $r = 0.53$) and fibrostenosis (Spearman's, $r = 0.50$). Transmural complications, colour Doppler grade and percentage of increase in contrast enhancement were significantly associated with the pathology inflammatory score ($p=0.018$, $p=0.036$ and $p=0.005$, respectively). There was a significantly negative association between the colour Doppler grade and the pathologic fibrostenotic score.

Conclusions: Ultrasound, including CEUS, can be a useful tool for distinguishing inflammatory from fibrostenotic lesions in CD. This information can be useful in the management of CD.

Keywords:

Crohn's disease; Contrast-enhanced ultrasound; Pathology;
Inflammation; Ultrasound.

Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease characterised by episodes of inflammation alternating with periods of remission. Therefore, it requires periodic assessment of the inflammatory activity and possible transmural complications in order to plan a proper treatment [1]. However, in CD there is a known discrepancy between characteristics of the lesions and disease course.

In patients with CD, the inflammatory processes active over the course of the disease leads to fibrotic scarring transformation of the intestinal wall. Stenosis occurs in 12-54% of CD patients [2]. Treatment options are based on the differentiation between inflammatory versus fibrous-predominant lesions [3]. Patients with inflammatory lesions can potentially be managed with conservative medical treatment, while patients with fibrous-predominant lesions, especially if associated with obstructive symptoms, may need endoscopic balloon dilatation or surgery [2,3].

The anatomic location and length of the affected intestinal segments can be precisely determined with imaging methods such as ultrasonography, CT-enterography or MRI-enterography [4-8]. A good correlation between all these imaging techniques and the endoscopic severity has been previously demonstrated [5], but endoscopy can only provide information

about the intestinal mucosa, and exclusively in the bowel segments that are accessible by terminal ileoscopy. The transmural extent of the disease has to be evaluated in surgical specimens, because many other factors, such as submucosal oedema, cellular infiltration and fibrosis play a role in the aetiology of the stenosis.

High-resolution bowel ultrasound has emerged as an alternative imaging technique for the diagnosis and follow-up of patients with CD, being as accurate as CT and MR for detecting intramural and extramural extension of the disease [5,9].

US has advantages over CT, being free of ionising radiation and non-invasive, and over MRI because it is well tolerated and easily repeatable in follow-ups.

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a new technique that involves intravenous administration of an ultrasound contrast agent with real-time examination, providing an accurate depiction of the bowel wall microvasculature and the perienteric tissues. The introduction of imaging quantification techniques enables an objective quantitative measurement of the enhancement [10].

Several studies have shown that US can play a role in the assessment of CD activity. Previous studies have shown good correlation between

several ultrasound findings -for example, mural thickness, colour Doppler grade or contrast enhancement- and clinical or biological scores or with endoscopic findings [11-17].

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of several US parameters, especially contrast-enhanced US, for the characterisation of parietal inflammation in intestinal segments with CD, with histopathology as the reference method.

Materials and methods

Patients

Consecutive patients who met the inclusion criteria between October 2007 and March 2010 were included in this prospective study.

Inclusion criteria were: a) patients with endoscopic and histologically confirmed Crohn's disease with elective surgery for small bowel or colon CD. The local CD Committee, made up of gastroenterologists, surgeons, and radiologists, indicated elective surgery when medical treatment had failed. b) Ultrasound examination, including colour Doppler and CEUS, within a 60 day period before surgery.

The local Ethics Committee of our hospital approved the study protocol.

Ultrasonographic examination

US examinations were performed in each patient after the decision to operate. Real-time ultrasound was performed using a Toshiba Aplio 80 (Toshiba, Tokyo, Japan) initially employing a 3-6 MHz convex-array transducer and then a 6-10 MHz probe for a detailed examination.

Each patient underwent abdominal US specifically for the intestine, beginning with an initial grey-scale. Bowel wall vascularity by colour

Doppler US with a special preset optimised for slow flow detection was then evaluated. The intensity of the colour Doppler flow was subjectively graded as absent (grade 0), barely-visible vascularity (grade 1), moderate vascularity (grade 2) and marked vascularity (grade 3).

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)

Patients were examined with a 3-4 MHz convex probe in wideband harmonic contrast mode (pulse inversion-Toshiba Aplio) at low MI (MI<0.10). The second generation echo-signal enhancer SonoVue® (Bracco, Milan, Italy) was injected as a bolus in units of 1.2 ml through a three-way 20-gauge catheter into an antecubital vein, followed immediately by injection of 10 ml of normal saline solution (0.9% NaCl).

To assess the vascularisation of the involved bowel loop, the contrast uptake was measured over a period of 40s by means of quantitative analysis of the brightness in regions of interest (ROI) located in the intestinal wall using the software installed in the Aplio 80 system. The software automatically obtains a brightness-time curve (**Fig. 1**).

Quantitative measurement of contrast enhancement was assessed as the difference between the baseline brightness before contrast injection and

the maximal post-contrast or “peak” brightness value. This was considered to be the absolute change of vascularity and was interpreted as the vascularity of the small bowel wall. However, since the absolute change can vary according to the machine type, gain settings and examiner, we calculated the percentage of increase in wall brightness by using the following formula: $[(\text{brightness post-contrast} - \text{brightness pre-contrast}) \times 100] / \text{brightness pre-contrast}$, and this was used for data analysis. We also evaluated the “time-to-peak” in each patient, a parameter which represents the time elapsed between the injection of the contrast agent to its maximum peak.

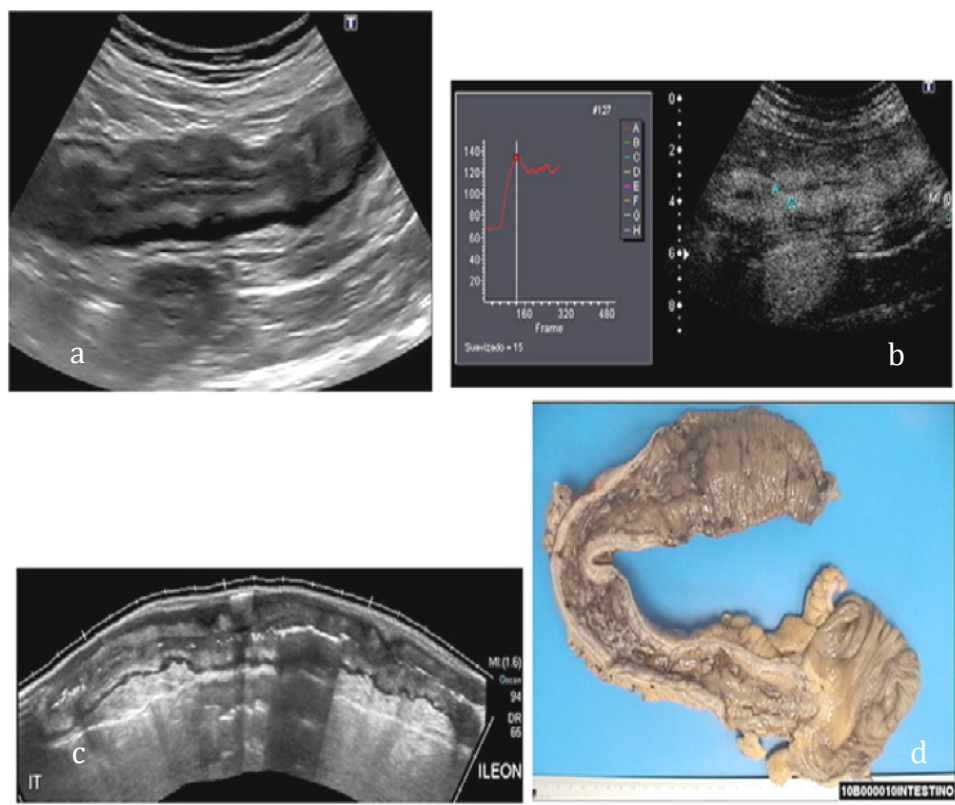


Figure 1: US images in 43-year old woman with severe ileal stenosis. a) Longitudinal US scan of the intestinal thickened segment before contrast agent. b) Measurement of bowel wall vascularity, after second generation contrast agent injection, in a manually defined ROI, obtaining the brightness-time curves over a period of 40 seconds. In this case, absolute and percentage of increase of enhancement were 64 and 93%, respectively (baseline value 69, maximum value 133). c) Longitudinal US compound scan of the surgical specimen. d) Photograph of the divided gross specimen confirms the presence of mural thickening of a long ileal segment with congested mucosa, eroded appearance and abundant linear ulcers that tend to converge over the entire surface. This lesion was scored as sonographic

inflammation (3/3) and fibrostenosis (0/2). Pathology score was inflammation (8/13) and fibrostenosis (1/3).

Image evaluation

Ultrasound variables, such as wall thickness, parietal stratification, transmural complications (fistula or abscesses), colour Doppler grade, quantitative analysis of the enhancement and the presence, length and severity of strictures, were prospectively evaluated and reported on a standardised form at the end of the US examination. The variables analysed are displayed in *Table 1*. The threshold brightness values of percentage of contrast enhancement were chosen on the basis of our results in the ROC curve and values previously published [17].

Table 1: Sonographic variables used to score the inflammatory and fibrostenotic features in the intestinal segments examined.

Sonographic variables*
Wall thickness (mm)
Inflammation
Loss of stratification
Transmural complications
Lymphadenopathy
Color Doppler grade 2 or 3
Contrast enhancement >46%
Fibrostenosis
Stenosis
Prestenotic dilation
Color Doppler grade 0 or 1
Contrast enhancement <46%

* All findings were evaluated subjectively as mild or severe. Transmural complications or contrast enhancement >65% were considered as severe.

Table 2: Score system for inflammatory and fibrostenotic changes of Crohn's disease lesions based on sonography.

Sonography	
Inflammation (score)	
Absent (0)	No findings
Mild (1)	1 or 2 positive findings, any severe features
Moderate (2)	>2 positive findings, any severe
Severe (3)	≥3 positive findings, at least one severe
Fibrostenosis (score)	
Absent (0)	No findings
Mild/moderate (1)	1 or 2 positive findings, any severe features
Severe (2)	≥2 positive findings, at least one severe or proximal dilation

* Findings are described in Table 1.

An ultrasound score of the maximum severity of inflammation (between 0 and 3) or fibrostenosis (between 0 and 2) of the each stenotic bowel segment based on an adaptation of the CT score developed by Chiorean et al [18] was retrospectively assessed on the basis of the presence and severity of ultrasound abnormalities shown in *Table 2*. The lesions were classified as predominantly fibrostenotic if the fibrostenotic score was 2 or if there was ≥ 1 difference from the inflammatory score, predominantly inflammatory if the inflammatory score was 3 or there was ≥ 1 on the fibrostenotic score, and compound lesions when the fibrostenotic and the inflammatory score were similar.

Histopathology Analysis

Within 2 h after surgical resection we perform a sonographic exam of the fresh specimen (Figs 1c and 2). This exam was used to locate anatomic landmarks such as the ileocecal valve and identify any abnormal finding, as stenosis, fistulae or abscesses, that were visible on the specimen ultrasound exam. Using the annotated ultrasound images and the macroscopic analysis of the specimen by the pathologist, the radiologist and pathologist reached a consensus regarding the location of the sample. Histological slices were obtained at the identified locations for subsequent analysis.

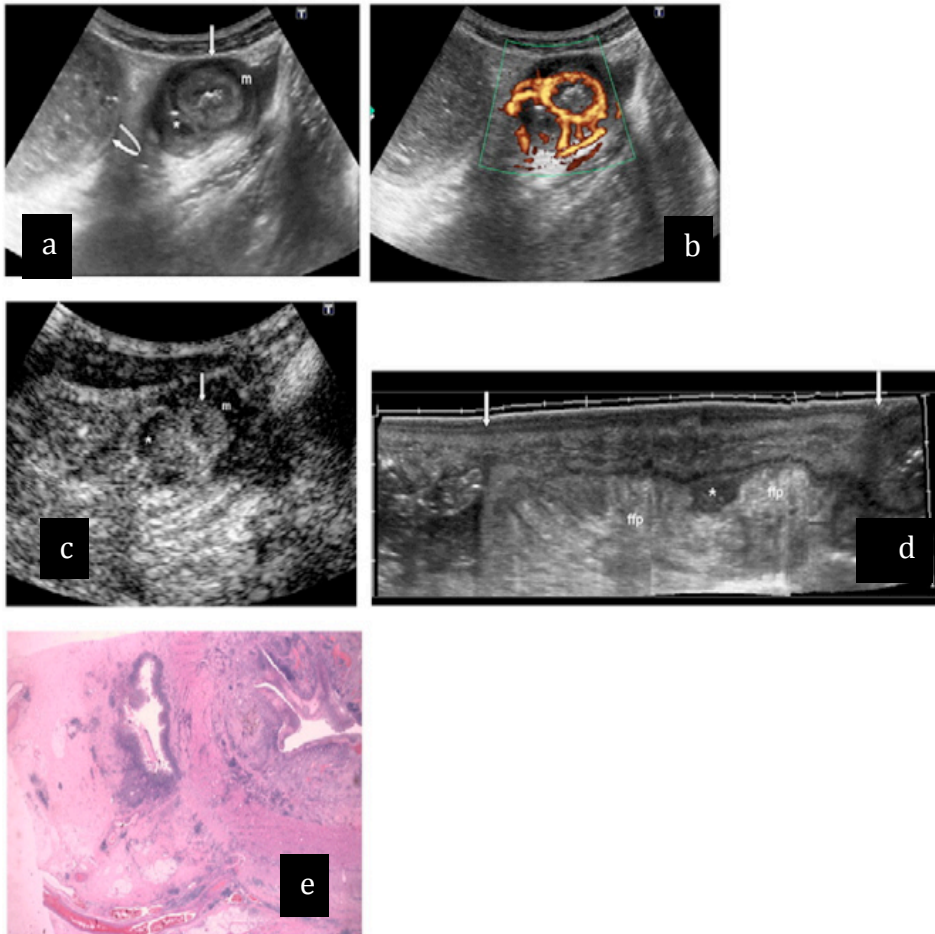


Figure 2: 37 year-old man with CD recurrence of the neoterminal ileum and obstructive symptoms. a) Axial sonographic scan shows mural thickening of the neoterminal ileum (arrow) associated with dilated proximal loop (curved arrow). A small abscess (*) is seen adjacent to the bowel loop. Hypoechoic muscularis propria layer (m). b) Colour Doppler US image shows mural hyperemia grade 3. c) Post-contrast image (CEUS) 20 s after contrast injection shows intense enhancement of the inner layers of the wall (arrow), with absence of contrast in the muscularis propria (m) or into the abscess (*). d) Longitudinal US scan of the surgical specimen depicts clearly the stenosis and localizes the small abscess (*) into the echogenic

fibrofatty proliferation (ffp). e) Microscopic view of a transversal section at the level of the abscess shows inflammatory changes in the mucosa and an abscess in the wall.

Acute inflammation was assessed by the pathologist in each slice according to the Borley *et al.* method. This acute inflammatory score assigns up to a maximum of 13 on the basis of grades of mucosal inflammation, oedema and quantity and depth of neutrophilic infiltration (between 0 and 13) [19]. Fibrostenosis was graded using a modification of the Chiorean *et al.* method [18]. This scoring system is based on the evaluation of the presence and grade of stricture, submucosal fibrosis, muscular hyperplasia, transmural fibrosis and structural layers of the bowel (between 0 and 2) [18]. We subdivided fibrostenosis Chiorean grade 1 into mild (1) and moderate (2); mild grade (1) was considered when submucosal fibrosis and muscular hyperplasia were less than 50%, and moderate grade (2) when greater than 50%; both, mild and moderate grade had conserved layers. Severe fibrostenosis or grade 3 was reserved for cases with massive transmural fibrosis and effacement of normal layers.

Lesions were classified as predominantly fibrostenotic if the fibrostenosis score was >1, predominantly inflammatory if the

inflammatory score was ≥ 5 , and compound lesions if the fibrostenosis score was >1 and the inflammatory score was ≥ 5 .

Statistical analysis:

The correlation between the ultrasound findings and pathologic variables (inflammation and fibrostenosis according to the score system previously defined) was analysed using the Mantel-Haenszel χ^2 test and Spearman rank correlation coefficient. The correlation between CD pathological inflammation score and fibrosis score were estimated using Spearman rank correlation coefficient.

The agreement between ultrasound and pathology scores was calculated by using the Cohen's *k* coefficient. A *k* value of 0-0.20 indicates slight agreement; 0.21-0.40 fair agreement; 0.41-0.60 moderate agreement; 0.61-0.80 substantial agreement; and 0.81-1 almost perfect agreement.

The accuracy of the how the percentage of increase in wall brightness discriminated between inflammation and non-inflammation was evaluated by using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. A ROC curve was constructed to determine the best US enhancement cutoff value for predicting inflammatory activity. The best cutoff value was

determined while balancing the best sensitivity with the lowest false-positive rate. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were evaluated, with 95% confidence intervals by means of the best cutoff value of the increase in wall brightness.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15.0.1. for Windows (SPSS, Chicago, Ill) was used to describe and analyse the data, considering values of $p < 0.05$ as significant.

Results

Over a 30-month period, 25 consecutive patients coming from a single centre satisfied the inclusion criteria; median age: 37.3 years (range: 21-64). The main demographic characteristics of the 25 patients included in the study are shown in *Table 3*. Five patients (18%) had previous Crohn's-related surgeries. In the pathologic analysis there were 28 affected bowel segments, one segment in 22 patients and two segments in 3 patients (ileum and colon). Indications for surgery were: 15 bowel obstruction, 7 refractory nonobstructive disease and 3 perforating disease. The median time interval between ultrasound and surgery was 34.5 ± 17.3 days (range: 10-59), 40% less of a month. In many cases, surgery was delayed mainly due to the hospital waiting lists. Patient treatments were not modified during the period elapsed between the US assessment and surgery.

Table 3: Demographic characteristics of the 25 patients who had surgery for Crohn's disease.

Variables		Number of patients (%)
Age	Mean years (\pm SD)	37.3 (\pm 11.7)
Gender	Women	10 (40%)
	Men	15 (60%)
Duration of the disease	Mean months	77 (1-222)
Location of the segment evaluated (n=28)	Small bowel (Ileum)	19 (67%)
	Colon	3 (11%)
	Anastomosis	6 (22%)
Treatment at the time of surgery	No treatment	1 (4%)
	Steroids	3 (12%)
	Steroids + Immunomodulators	8 (32%)
	Steroids + anti-TNF	3 (12%)
	Steroids + Immunomodulators + anti-TNF	4 (16%)
	Immunomodulators + anti-TNF	6 (24%)

The pathological inflammatory score was inversely correlated with the fibrosis score ($r = -0.537$, $p=0.03$). Only seven out of 28 segments had both a high grade of inflammation (≥ 5) and fibrosis (>1).

Acute inflammatory scores of the evaluated bowel segments by the pathologist ranged from 1 to 11, with a score of 5.68 ± 2.9 (mean \pm SD). Nineteen segments had an inflammatory score ≥ 5 . The associations between individual ultrasound variables and the pathological inflammation and fibrostenosis scores are shown in *Table 4*. There was a significant association between transmural complications, colour Doppler grade or

percentage of contrast enhancement and pathologic inflammation score (Mantel-Haenszel χ^2 test p values 0.018, 0.036 and 0.005, respectively). The fibrostenosis score for the evaluated bowel segments ranged from 0 to 3, with a score of 1.5 ± 0.69 (mean \pm SD). Fifteen segments had a fibrostenosis score >1 . The colour Doppler grade had a significant negative association with the fibrostenotic score (Mantel-Haenszel χ^2 test p value 0.002). There was an association trend between the presence of stenosis, prestenotic dilatation or “time-to-peak” and fibrostenotic score (p values of 0.071, 0.056 and 0.068, respectively).

Table 4: Mantel-Haenszel χ^2 association analysis between sonographic variables and pathology inflammation (0-13) and fibrostenosis (0-3) scores.

Sonographic variables	Pathology Inflammation score (p value)	Pathology Fibrostenosis score (p value)
Wall thickness (mm)	0.229	0.802
Length of stenosis	0.809	0.373
Loss of stratification	0.444	0.474
Transmural complications	0.018	0.413
Color Doppler grade	0.036	0.002
Contrast enhancement %	0.005	0.09
Time-to-peak	0.124	0.068
Stenosis (yes/no)	0.417	0.071
Prestenotic dilatation	0.086	0.056

The Spearman rank correlation coefficients with significant associations between ultrasound variables and the pathology scores were: correlation between transmural complications and inflammatory score ($r =$

0.464, $p=0.01$), and between percentage of contrast enhancement and inflammatory score ($r = 0.539$, $p=0.003$). There was a significantly negative association between colour Doppler grade or “time-to-peak” and the pathology fibrostenotic score ($r = -0.584$, $p=0.001$ and $r = -0.505$, $p=0.006$, respectively).

The distribution of inflammatory and fibrostenosis scores for the lesions evaluated by pathology were: 12 (44%) predominantly inflammatory lesions, 9 (32%) predominantly fibrostenotic and 7 (25%) compound lesions. In the statistical analysis, the pathologist classified the lesions in the bowel segments into only two groups: inflammatory or fibrostenotic, with 15 (54%) inflammatory lesions and 13 (46%) fibrostenosis.

The bowel segments were classified by ultrasound as predominantly inflammatory lesions in 15 cases (54%), predominantly fibrotic in 6 (21%) and compound in 7 (25%). The associations and correlations between ultrasound and pathology scores are shown in *Table 5*. When the stenoses were classified into three groups (inflammatory, compound and fibrostenotic) the number of stenoses correctly classified by US were 19 out of 28 and the agreement between US and pathology scores was moderate ($kappa=0.497$). When the pathology score was dichotomised into two

groups (inflammatory or fibrostenotic) the number of stenosis correctly classified were 23 out of 28 bowel segments, with a substantial agreement between US and pathology scores ($kappa=0.632$). All the 15 bowel segments diagnosed as inflammatory in the pathology score had an inflammatory ultrasound score. However, 5 out of 13 bowel segments diagnosed as fibrostenotic by the pathologic analysis were considered inflammatory by the ultrasound score (*Fig. 3*) (*Table 6*). 4 out of these 5 sonographically misinterpreted segments categorised as fibrostenotic in the pathological analysis also had a high inflammatory score (>5). Using the ultrasound scores, we obtained a sensitivity, specificity and accuracy for detecting inflammation of 100%, 61.5% and 82.1%, respectively, with a PPV and NPV of 75% and 100%, respectively. When the inflammatory histological score was dichotomised as none/mild versus moderate/severe, the accuracy of ultrasound reached 82.1% (95% CI 64.4-92.1), with 81.8% of sensitivity, 83.3% of specificity, 94.7% of PPV and 55.6% of NPV.

Table 5: Mantel-Haenszel χ^2 association analysis and Spearman's rank correlation coefficient between sonographic and pathology scores.

	Mantel-Haenszel χ^2 test (<i>p</i> value)	Spearman correlation rho (<i>p</i> value)
Inflammation (0-13)	0,002	0,532 (0,004)
Fibrostenosis (0-2)	0,012	0,497 (0,007)
Score (Fibrous, compound or inflammatory)	0,0004	0,695 (0,0001)
Score (Fibrous or inflammatory)	0,0004	0,679 (<0,0001)

Table 6: Relationship between dichotomized pathology and sonographic score of the surgical specimens: 2 x 2 contingency table.

		Pathology score	
		fibrostenosis	inflammatory
Sonographic score	fibrostenosis	8	0
	inflammatory	5	15
Total		13 (46%)	15 (54%)

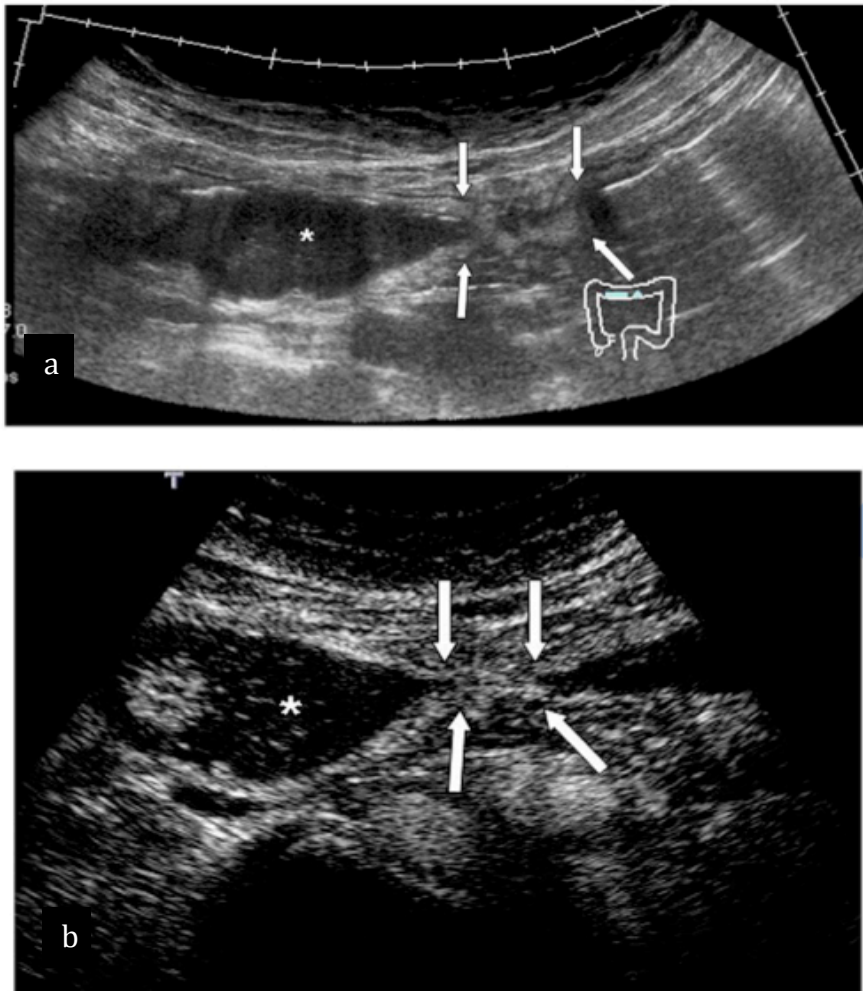


Figure 3: 22-year old woman with severe stenosis of the colon. a) B-mode US scan demonstrates a luminal stenosis located in the transverse colon (arrows) with severe dilatation of the proximal bowel (*). The stenosis showed colour Doppler grade 0 (not shown). b) Post-contrast image after contrast agent shows scarce enhancement of the bowel wall of the stenotic segment (arrows). Percentage of increase of enhancement was 29%. This lesion was scored as sonographic inflammation grade 0/3 and fibrostenosis grade 2/2. Pathology score was inflammation grade 2/13 and fibrostenosis grade 2/3.

The percentage of increase in contrast enhancement of the bowel wall in patients with inflammatory lesions (82.07 ± 17.36) was significantly greater in comparison with that of patients with fibrotic lesions (63.08 ± 28.01) ($p=0.03$). The ROC curve for performance of percentage of increase in wall brightness as a predictor of inflammation showed a mean area under the ROC curve of 0.844 ± 0.086 (range, 0.675–1.012) ($p=0.002$). We extracted from the ROC curves of the contrast enhancement measurements the optimal cutoff value for predicting inflammatory activity at the pathology score. With the use of a threshold value of 65% for the percentage of enhancement increase, contrast-enhanced US had a sensitivity of 93% (95%CI 66-99), specificity of 69% (95%CI 39-90) and accuracy of 82% (95%CI 62-93) for differentiating between inflammatory and fibrostenotic bowel lesions, with PPV of 78% and NPV of 90%. Six out of 15 patients with grade 2 or 3 pathologic fibrosis had a percentage of enhancement increase >65 . In 5 out of these 6 patients the inflammation score was ≥ 5 . Mean “time-to-peak” was 21.8 ± 4.6 s (range: 15-31), without significant differences between inflammatory and fibrostenotic bowel lesions.

The elapsed time since diagnosis of CD to surgery was 77.4 ± 65.4 months (range 1-222 months). The correlation between disease chronicity

(in months) and contrast enhancement was not significant (correlation coefficient, 0.13, $p = 0.51$).

A total of 11 abdominal fistulae and 9 abscesses in 14 intestinal segments were found in the surgical or in the pathological specimen reports. All the transmural complications except one fistula were visualised on US. Eleven out of the 14 segments (78.5%) with transmural complications (fistulas or abscesses) had a high grade (≥ 5) of inflammation in the pathology score. Six out of the 14 segments (42.8%) also had a high grade (>1) of fibrostenosis in the pathology score. Among the 11 patients with abdominal fistulae, only 3 (27%) had sonographic signs of obstruction.

There was no significant correlation between treatment of patients (with anti-TNF versus other treatments) and the ultrasound or pathology score (χ^2 Fisher exact test, p values 0.41 and 0.705, respectively). There was no statistically significant difference in grade of inflammation or pathologic score between patients with and patients without treatment with steroids (p values 0.947 and 0.319, respectively). There was no statistically significant difference in the degree of inflammation or pathological score between the different location of the involved segments (ileum, colon or anastomosis) (p values 0.996 and 0.885, respectively). There was no significant relationship between the time interval from the ultrasound

exams to surgery and the pathology score correlation for either inflammatory or fibrostenosis (Mann-Whitney test, p values 0.192 and 0.982, respectively).

Discussion:

Previous studies have shown that B-mode ultrasonography, colour Doppler and CEUS correlate with inflammatory activity based on endoscopic activity in CD [11-17]. Vascularity within the diseased bowel wall assessed by colour Doppler detects only macrovascularisation and the hallmark of active CD is the new proliferation of microvessels [20]. It has been shown that CEUS can detect these small vessels: quantitative measurements of enhancement at CEUS [17] or semi-quantitative evaluation [16] have shown a good correlation with inflammatory activity as shown by endoscopy. Other techniques, like CT or MRI, have demonstrated that a greater degree of mural enhancement is seen when inflammatory activity increases [5,7,21]. However, a histological analysis of intestinal specimens is necessary to evaluate CD activity because the inflammation and fibrosis in CD are often transmural, including fistulas or abscesses and deep neutrophilic infiltration, and therefore cannot be properly evaluated by endoscopy.

Identification of inflammation is important because it can potentially be managed using conservative medical therapy, while the presence of fibrosis requires surgical therapy [2,3]. Our results show that several sonographic variables were significantly associated with the inflammatory activity shown at histology, including transmural complications, colour

Doppler grade and quantitative measurements of enhancement at CEUS. In our study, patients with inflammatory lesions had a greater increase in contrast enhancement of the bowel wall in comparison with patients with fibrotic lesions. This finding is in keeping with previous CT or MRI-based reports in surgical specimens, as in our study [18,22]. Zappa *et al.* [22] showed a greater degree of wall enhancement on delayed T1-weighted sequences in patients with a moderate or severely-active CD inflammatory score than in patients with non-active score. Moreover, in our series using a value of 65% of percentage of enhancement increase, CEUS had a sensitivity of 93% and accuracy of 82% for differentiating between inflammatory and fibrostenotic bowel lesions.

US showed excellent accuracy for the detection of transmural complications (sensitivity and specificity of 95% and 100%, respectively), similar to the results of previous studies [23-26], confirming the usefulness of the US to detect fistulas and abscesses. Moreover, our results agree with those of previous studies confirming that the presence of fistulas or abscesses is significantly associated with histologic inflammation [22]. There was probably a bias in our results because people included in the study represent a subgroup of patients that need surgery and therefore have more severe inflammatory bowel disease. On the other hand, high grade of fibrostenosis in our series was found in 42.8% of the segments with

transmural complications, confirming that fistula or abscesses can develop over time transmural fibrosis.

Several authors have found that mural thickness increases with acute inflammation assessed in surgical specimens [18,22,27]. However, no relationship was found in our study between wall thickness and acute inflammation. This is not surprising given that a thickened bowel wall can represent inflammation or fibrosis; furthermore, chronic fibrosis and acute inflammation may coexist. In fact, 25% of the bowel segments assessed in this study had high levels of inflammation and fibrosis.

An important aspect of our study was the ability to evaluate the accuracy of ultrasound imaging for fibrostenotic lesions. The severity of fibrosis cannot be evaluated with the endoscopic biopsies because biopsies are not deep enough to assess the pathologic changes that occur especially in the submucosa and *muscularis propria*. In our study, there was a strong negative correlation between colour Doppler grade and the pathological fibrostenosis score; the higher the fibrostenosis score, the lower the degree of colour Doppler. Other parameters, including wall thickness, prestenotic dilatation, length of stenosis, “time-to-peak” or contrast enhancement, showed no correlation with the scoring. Other authors have reported similar

results regarding the wall thickness or contrast enhancement using CT or MRI [18,27].

To our knowledge, only one previous study has compared CEUS and surgical pathological findings [28]. As in the study of Girlich *et al.* [28] we found a negative correlation between the “time-to-peak” and the pathological fibrostenotic score, although without significant differences. This result suggests that the time-taken to reach -peak enhancement is lengthened as the fibrosis increases. However, in contrast to our results, these authors could not find any relationship between percentage of contrast enhancement and pathological scoring. This discrepancy could be explained because their pathological score mixed chronic and acute inflammation.

In this study, we also used an ultrasound scoring system to evaluate the bowel segments with CD and we found that there were high correlations between ultrasound scores and pathologic inflammatory or fibrostenotic scores (Spearman’s $r=0.69$ and 0.68 , respectively, $p<0.0001$). The ultrasound score detected inflammation in all the segments categorised as inflammatory in the pathological analysis (100% of sensitivity), while 5 of 13 with fibrosis were classified as inflammatory in the ultrasound score (specificity of 61.5%). Interestingly, 4 out of these 5 segments misclassified

by ultrasound also had high-grade inflammation in the pathological analysis. In our opinion, this fact suggests that in cases where both components are present in the same intestinal segment, ultrasound detects the inflammation accurately (transmural complications, colour Doppler, contrast enhancement) but has difficulty identifying the fibrotic component, which is a possible limitation of the ultrasound examination.

Patients receiving tumour necrosis factor antibody (anti-TNF) treatment between imaging studies (MRI) and surgery were excluded in a previous study [22] because it has been published that rapid anti-TNF-induced tissue healing may result in excess scar tissue leading to an increased risk of intestinal stenosis or obstructive events [29]. However, data from the observational TREAT Registry and ACCENT I study have not confirmed this relationship [30,31]. Moreover, no significant correlation was found in our study between treatment of patients (with anti-TNF versus other treatments) and the ultrasound or pathology score.

Limitations of our study include a small number of cases (n=25), though this number is reasonable coming from a single-centre. Second, probably there was a bias due to the inclusion criteria since people included in the study represent a group with more severe inflammatory bowel disease. Third, ultrasound scores were retrospectively evaluated. Although

the heterogeneity of the tested CD population and the involved segments included in our study could have led to another bias, this fact did not seem to affect our results. Finally, we performed all the examinations with the same machine and so far no studies have analysed if quantitative measurements of the enhancement obtained with different commercial US equipments are comparable.

In conclusion, ultrasonography including CEUS is a promising tool for distinguish inflammatory from fibrostenotic lesions in CD. Using a sonographic score system, it is possible to differentiate both kinds of lesions with high sensitivity and accuracy. Transmural complications, colour Doppler grade and percentage of increase in contrast enhancement correlate with histologic inflammation markers, while colour Doppler grade is associated with pathological features of fibrostenosis. This information can be useful in the management of CD as well as to measure the effectiveness of newer therapies.

Acknowledgements:

The authors thank Juan José de la Cruz for the statistical analysis of the data.

Bibliography

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (suppl 1):i1-i15.
2. Lahat A, Chowers Y. The patient with recurrent (sub) obstruction due to Crohn's disease. *Best Practice and research Clinical Gastroenterology* 2007;21:427-444.
3. Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:55-60.
4. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G, Bianchi G. Modern imaging of Crohn's disease using bowel US. *Inflamm Bowel Dis* 2004, 10:452-461.
5. Panés J, Bouzas R, Chaparro M et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125-145.
6. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, et al. Crohn's Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography--correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006; 238(2):505-16.

7. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:113-121.
8. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic Resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:1113-1120.
9. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247:64-79.
10. Pauls S, Gabelmann A, Schmidt SA, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16:2410-2417.
11. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000; 217:787-91.
12. Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *Eur Radiol* 2001; 11:1423-1428.
13. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Dette S, Ruck P, Stern M. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic

findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med* 2002; 21:375-382.

14. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis* 2004; 22:67-72.

15. Serra C, Menozzi G, Morselli AM, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol* 2007; 62: 114-121.

16. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 43-61.

17. Ripollés T, Martínez-Perez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn's disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with endoscopic severity at endoscopy: *Radiology* 2009; 253:241-248.

18. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 2541-2550.

19. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP, Warren BF. The relationship between inflammatory and serosal connective tissue changes in ileal

Crohn's disease: evidence for a possible causative link. *J Pathol* 2000; 190(2):196-202.

20. Thornton M and Solomon MJ. Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17:287-297

21. Sempere JGA, Martínez-Sanjuán V, Medina E, et al. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 2005; 184:1829-1835.

22. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, et al. Which Magnetic Resonance Imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:984-993.

23. Gasche C, Moser G, Turetschek K, Schober E, Moeschl P, Oberhuber G. Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut* 1999; 44:112-117.

24. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1545-1555.

25. Martinez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's

disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009; 34:141-148.

26. Pallotta N, Vincli G, Montesani Ch, et al. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: a prospective comparative study versus intraoperative findings. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Mar 21. doi: 10.1002/ibd.21678. [Epub ahead of print].

27. Punwani S, Rodríguez-Justo M, Bainbridge A, et al. Mural inflammation in Crohn's Disease: Location-matched histologic validation of MR Imaging features. *Radiology* 2009; 252:712-720.

28. Girlich C, Jung M, Huber E, et al. Comparison between preoperative quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and operative macroscopic findings and results of histopathological scoring in Crohn's disease. *Ultraschall in Med* 2011; 32:154-159.

29. Treton X, Stefanescu C, Attar A, et al. Ileal stenosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:387-392.

30. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1030-1038.

31. Pelletier AL, Kalisazan B, Wienckiewickz J, et al. Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:279-285.

3. CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN THE STAGING OF ACUTE PANCREATITIS

Tomás Ripollés, María J Martínez, Estela López, Inmaculada Castelló*,
Fructuoso Delgado.

Department of Radiology and Gastroenterology*.

Hospital Universitario Dr Peset,

90 Gaspar Aguilar Avenue, 46017 Valencia, Spain.

Eur Radiol 2010 Oct; 20(4): 2518-2523.

ABSTRACT:

Purpose: To determine the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the assessment of acute pancreatitis, with computed tomography (CT) as the reference standard.

Material and Methods: Fifty consecutive patients (mean age 58.4 years; range 23-86 years) with acute pancreatitis underwent prospectively both CT and ultrasonography, including CEUS, within a 24-hour interval. Pancreatic vascularization was evaluated with CEUS after injection of a second generation US contrast-enhancing agent. Acute pancreatitis severity was graded according to the Balthazar Index. The results were compared with CT severity index and clinical outcome by using Spearman's correlation coefficient.

Results: a significant correlation between CT and CEUS was found for the CT severity index ($r=0.926$), extent of necrosis ($r=0.893$) and Balthazar grade ($r=0.884$). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for detecting severe acute pancreatitis based on CT findings (severity index greater than 3 and/or presence of necrosis) were respectively 91%, 100%, 100% and 83%. A significant correlation between CEUS severity index and clinical variables

was found: Ranson score ($r=0.442$), C-reactive protein (CRP) levels after 48 hours after admission ($r=0.385$) and length of hospital stay ($r=0.362$).

Conclusion: CEUS is comparable to CT in detecting pancreatic necrosis as well as predicting its clinical course. Therefore, when CT is contraindicated CEUS may be a valid alternative.

Keywords: Ultrasound. Contrast-enhanced ultrasound. Pancreas. Pancreatitis. Pancreatic necrosis.

INTRODUCTION

Acute pancreatitis is an acute inflammatory process of the pancreas with a clinical course that varies from mild to severe. Mild pancreatitis is a self-limiting disease with low morbidity and mortality, while severe pancreatitis, also referred to as necrotising pancreatitis, is a potentially life-threatening disease in 10-25% patients [1-3]. The detection of severe cases is important, because it can provide prognostic information and it may have therapeutic implications [1-3]. Early treatment of severe cases of necrosis can reduce morbidity and mortality.

At present computed tomography (CT) is considered the reference standard for diagnosis and staging of acute pancreatitis [4]. CT allows the detection of pancreatic necrosis (PN) and fluid collections, in previous reports imaging parameters correlated with the outcome of the disease [5-8]. Others grading systems and laboratory tests have been developed to identify severe acute pancreatitis: the Ranson or Glasgow criteria, the Acute Physiology and Chronic Health evaluation II (APACHE II) scoring system, C-reactive protein levels (CRP) [3,9]. Other imaging techniques with a safer profile than CT, such as magnetic resonance imaging (MRI) and scintigraphy have also been used to detect severe cases [8,10-13]. It has been reported that these imaging techniques are as accurate as CT in diagnosing pancreatic

necrosis and staging acute pancreatitis severity, avoiding radiation exposure and iodinated contrast media. However, MRI and scintigraphy are probably less readily available in hospitals and are difficult to apply in intensive care unit (ICU) patients [14].

Recently it has been shown that the use of US contrast agents allows examination of the vascularization of abdominal organs, such as the liver, kidney or pancreas. Both second generation US contrast-enhancing agents and low-mechanical-index (MI) real-time harmonic US are required to examine the abdominal organs. It is known that the perfusion of the pancreas is well correlated with the enhancement of the gland parenchyma at contrast-enhanced ultrasound (CEUS) [15]. The blood supply of the pancreas is entirely arterial; thus, the enhancement of the gland begins almost together with the aortic enhancement (peak between 12 and 20 s after injection). Afterwards there is a progressive washout of contrast medium with loss of gland echogenicity (15). A recent report showed that acute pancreatitis may be graded with CEUS with comparable results to contrast-enhanced CT, avoiding the drawbacks of iodinated contrast materials such as nephrotoxicity and idiosyncratic reactions [16]. Those authors proposed that CEUS could be an alternative imaging technique to CT, especially in cases when iodinated contrast medium injection is contraindicated.

The aim of this study was to determine the diagnostic value of CEUS in the assessment of the severity of acute pancreatitis using CT as the reference standard, and to correlate US findings with clinical outcome.

MATERIALS AND METHODS

This prospective study was performed in 54 consecutive patients with acute pancreatitis admitted to our hospital between August 2006 and June 2009. Ethics committee approval and written informed consent of the patients were obtained before CEUS. Inclusion criteria were: diagnosis of acute pancreatitis (patient's symptoms and elevation of serum levels of amylase and lipase), clinical CT indication (persisting organ failure or new organ failure developing, signs of sepsis, deterioration in clinical status after admission or persisting pain) and patients older than 18 years. Exclusion criteria were: chronic pancreatitis, contraindication to administration of contrast agent (ultrasound or iodinated) or poor visualization of the pancreas on ultrasound.

Four patients were excluded from the study because of incomplete ultrasound imaging of the pancreas by meteorism (n=2), contraindication to CT with contrast injection (previous reaction to iodinated contrast medium) (n=1) and chronic pancreatitis (n=1).

Imaging techniques

US examinations were performed by using a Toshiba Aplio 80 (Toshiba, Tokyo, Japan) initially employing a 3- to 6-MHz convex-array transducer. Two radiologists (MJM, TR) having at least 10-years' experience

in abdominal US and 3-years' experience in CEUS performed the examinations. The radiologists were unaware of the CT data, but had been informed about the diagnosis of acute pancreatitis. Each patient underwent abdominal US specifically for the pancreas and the peripancreatic tissue, beginning with an initial grey-scale examination in order to assess the echostructure of the glandule and the presence of abdominal fluid collections, ascites or pleural effusion. To evaluate pancreatic enhancement we selected, before contrast injection, the view at B-mode sonography in which the pancreatic parenchyma was best visualized. Then, patients were examined with a 3- to 4-MHz convex in the wideband contrast harmonic mode (pulse inversion-Toshiba Aplio) at low MI ($MI < 0.10$). The second generation echo-signal enhancer SonoVue® (Bracco, Milan, Italy) was injected as a bolus in units of 2.4ml through a three-way 20-gauge catheter into an antecubital vein, immediately followed by injection of 10 ml of normal saline solution (0.9% NaCl). We had to repeat the bolus injection in some cases in order to evaluate the whole pancreas. The range of total contrast used in each patient was between 2.4 and 7.2 ml, depending on the patient's characteristics. For each examination a recording was begun a few seconds before the intravenous administration of the contrast agent, and continuous imaging was performed for 60 s. Video sequences were

evaluated by consensus of the investigators immediately after the contrast-enhanced examination. The readers were blinded to the CT results.

Because the results of US depend strongly on the observer's ability and subjectivity, we retrospectively reviewed video sequences to calculate the intra- and interobserver agreement in assessing the grade of pancreatic necrosis.

A venous contrast phase (60s) using 4-line CT spiral (Somatom Volume Zoom, Siemens, Erlangen, Germany) was performed after intravenous injection of 1.5 ml/kg of contrast media (Ultravist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) at a rate of 3 ml/s. CT parameters were a 5-mm slice thickness and 5-mm reconstruction interval.

Interpretation and scoring of the CT images were retrospectively analysed by consensus by two experienced abdominal radiologists blinded to the CEUS results. Pancreatic necrosis was defined for both CT and CEUS as the detection of a non-enhanced area of pancreatic parenchyma (*Figs 1 and 2*). Acute pancreatitis severity was graded according the Balthazar index [5]. The severity index was calculated with pancreatic inflammation plus pancreatic necrosis scores. A small peripancreatic hypoechoic halo that enhanced after contrast injection was considered in CEUS as peripancreatic

inflammatory changes (Balthazar's grade C), but if the halo was better seen after contrast injection it was evaluated as grade D (a small collection).

Imaging techniques were performed within 72 h of admission. CEUS and CT were performed within a 24-hour interval.

Clinical variables

The following variables were recorded in each patient: aetiology, levels of CRP 48-72 h after admission, Ranson score and the length of the hospital stay.

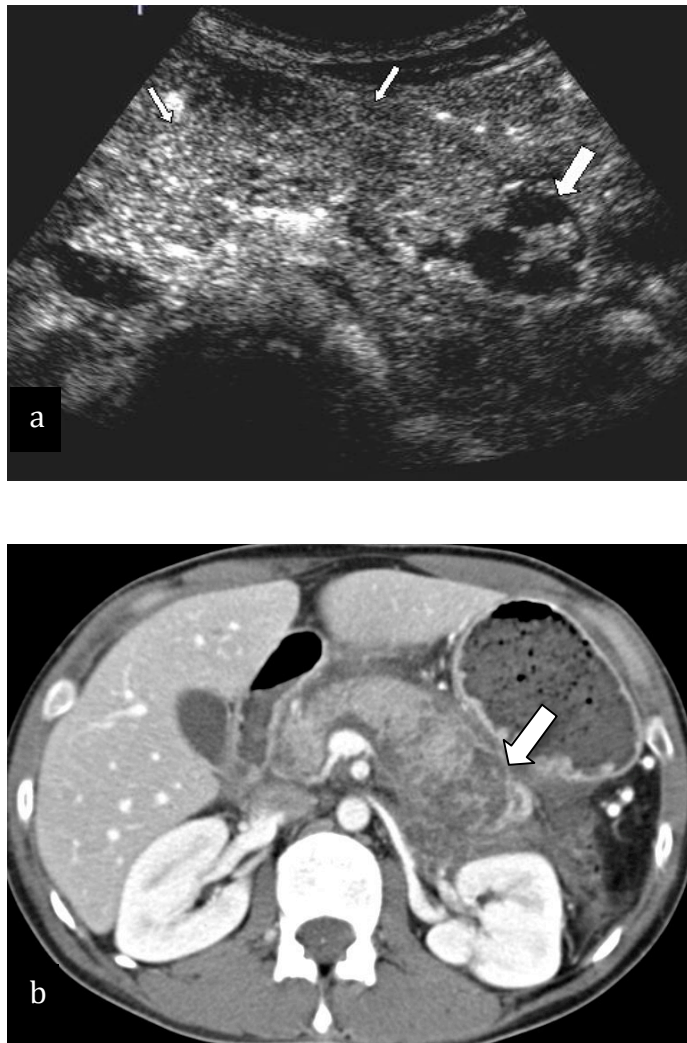


Figure 1. A 37-year-old man with necrosis of the tail of the pancreas due to acute pancreatitis. **a** Contrast-enhanced sonogram 15 s after contrast injection shows enhancement of an enlarged pancreas (small arrows) with absence of vascularisation in the tail of the pancreas, corresponding to necrosis (large arrow). **b** Corresponding CT reveals the same findings.

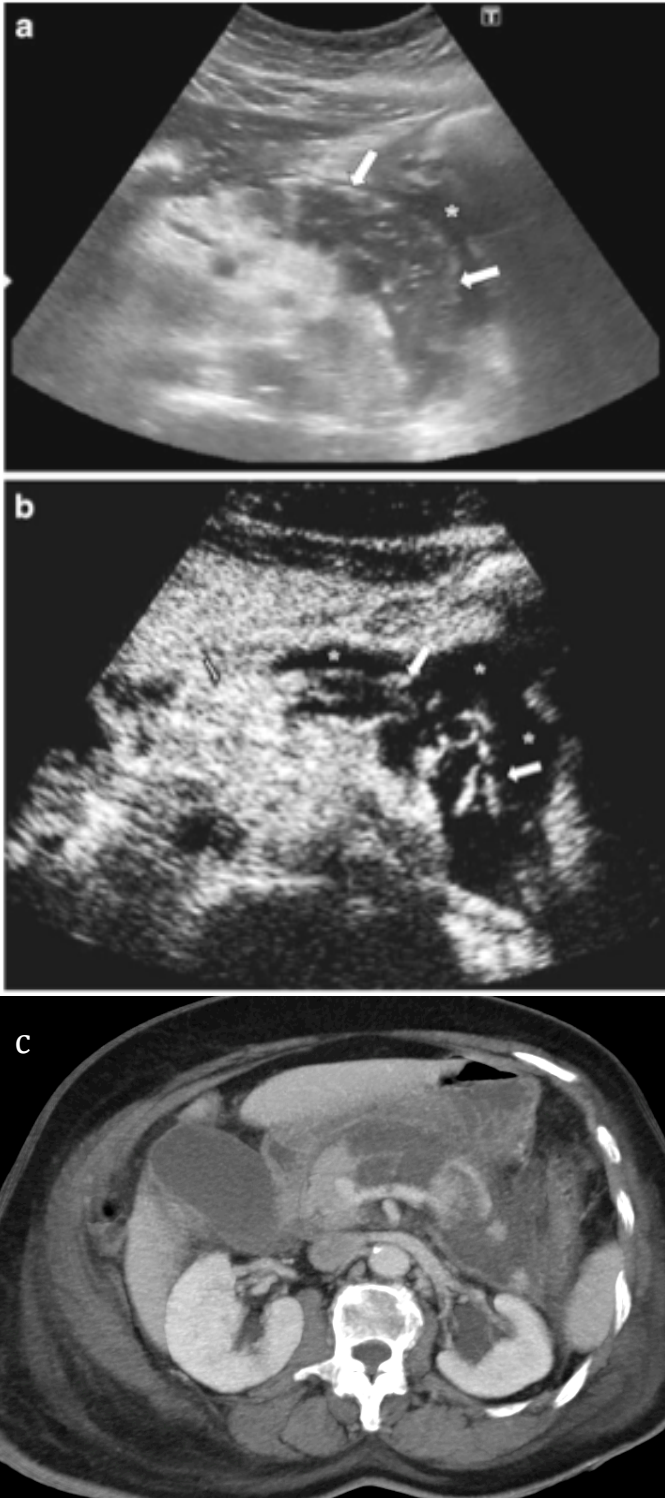


Figure 2. A 71-year-old woman with severe necrotising acute pancreatitis. **a** Transverse US image reveals decreased echogenicity of the body and tail of the pancreas (large arrows). Minimal peripancreatic fluid collection (*). **b** Enhanced image 13s after contrast injection shows no enhancement of the pancreatic body and tail, representing greater than 50% necrosis, with normal enhancement of pancreatic head. Peripancreatic fluid collection (*) is seen more clearly. **c** CT obtained the same day confirms pancreatic necrosis in the body and tail of the gland. Note the obese body habitus of the patient.

Statistical analysis

Basic descriptive statistics were obtained including mean, range and standard deviation and absolute frequency and percentage for discrete variables.

The Spearman's rank correlation coefficient was used to assess the relation between CEUS and CT findings and between CEUS findings and clinical parameters (Ranson score, CRP levels and length of hospital stay). Correlation between the severity of the pancreatitis based on the Ranson criteria and the presence of pancreatic necrosis in CT or CEUS was obtained with the Fisher's exact test.

Based on CT findings as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of CEUS were

calculated for detecting both pancreatic necrosis and severe acute pancreatitis (defined as Balthazar severity index greater than 3 and/or presence of necrosis).

The inter- and intraobserver agreement for assessing the pancreatic necrosis was calculated by means of the exact percentage of agreement, along with the kappa statistic, which is used to estimate the proportion of agreement between two or more observers above that expected by chance. A kappa value between 0.41-0.60 was considered to indicate fair agreement, between 0.61 and 0.80 good agreement, and between 0.81 and 1.00 excellent agreement.

All data were analysed with Statistical Package for Social Sciences, version 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For all tests, *p* values less than 0.05 were considered to indicate a statistically significant difference.

RESULTS

A total of 50 patients were included in the study group (28 men and 22 women; mean age 58.4 years; range 23-86 years). The most frequent aetiology of acute pancreatitis was gallstones in 27 patients, followed by alcohol abuse in 9 patients. The mean Ranson criterion was 3 (range 0-6). The mean C-reactive protein (CRP) value and length of hospitalization were 245 mg/l (range 16-500) and 21.5 days (range 4-105) respectively.

Table 1 shows the comparative findings of CEUS and CT.

Table 1. CEUS and CT findings in 35 patients with acute pancreatitis.

	CEUS	CT
Balthazar grade		
A	0	0
B	4	2
C	2	4
D	17	15
E	27	29
Necrosis		
None	31	29
<30 %	9	7
30-50 %	7	10
>50 %	3	4
Mean Balthazar index	4.60	4.98

Twenty-one patients (42%) had pancreatic necrosis at CT: ten patients in the pancreatic body and tail, five cases in the body, three in the head, two in the tail and another one in the head and the body. All but three

cases with necrosis were correctly diagnosed by CEUS ($r=0.837$, $p<0.01$). In all of these three cases the grade of necrosis was less than 30%, and it was localized in one case in the head, in another case in the body, and in the last one in the tail (*Fig. 3*). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for detecting pancreatic necrosis were 86%, 97%, 95%, and 90% respectively. The comparative analysis of the grade of necrosis was similar in all patients, except in three cases where the grade of necrosis was underestimated by CEUS. In two patients with necrosis localised in the pancreatic body and tail, the CT percentage of necrosis was 30-50% while CEUS showed less than 30% necrosis. In another patient with necrosis located in the pancreatic head and body and considered more than 50% on CT, the estimation of necrosis with CEUS was 30-50% ($r=0.893$, $p<0.01$).

A significant correlation between CT and CEUS was found for the CT severity index ($r=0.926$, $p<0.01$) (*Fig. 4*). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for detecting severe acute pancreatitis (severity index greater than 3 and/or presence of necrosis) were respectively 91% (95% CI 78-97), 100% (95% CI 80-100), 100% (95% CI 89-100), and 83% (95% CI 61-94).

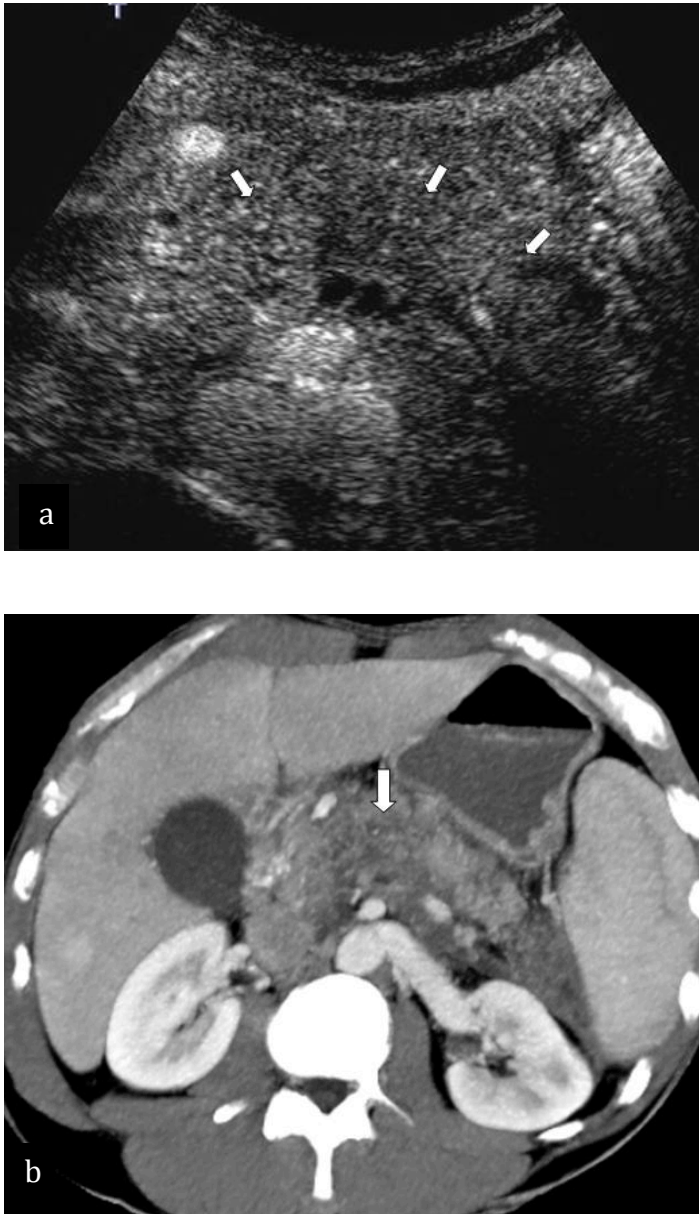


Figure 3. A 42-year-old man with acute pancreatitis and necrosis missed on CEUS. **a** Transverse US image of the pancreas 19 s after contrast injection depicts a normal enhancing pancreas (arrows). **b** Corresponding CT reveals ill-defined unenhanced area in the pancreatic body (arrow). Necrosis CT was graded as less than 30%.

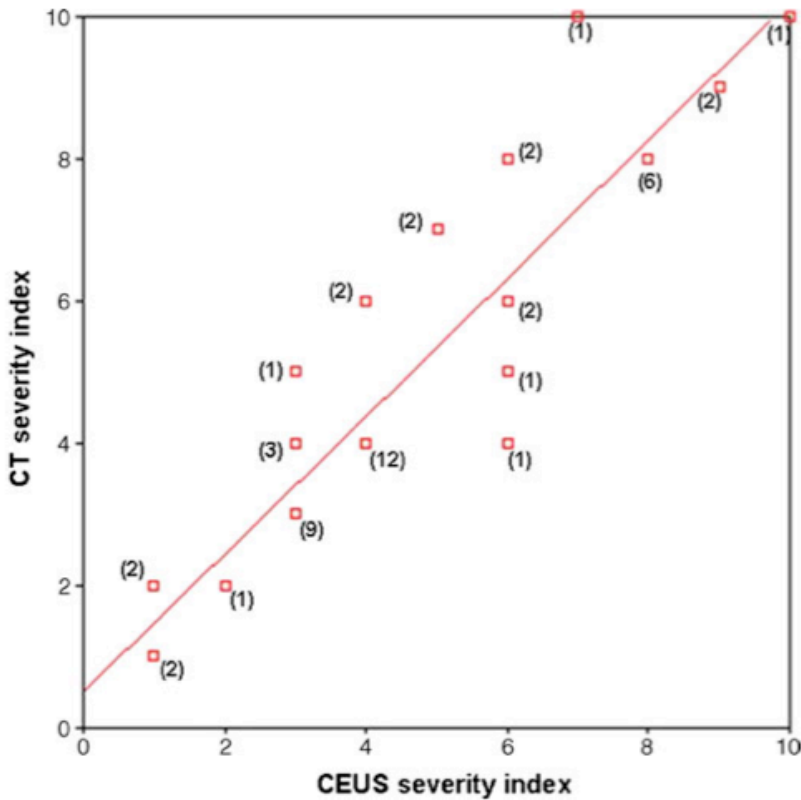


Figure 4. Spearman's correlation between CEUS and CT severity indexes in 35 patients with acute pancreatitis. *Numbers in parentheses indicate numbers of patients.*

A significant correlation between CT and CEUS inflammation grade was also found ($r=0.884$, $p<0.01$). CEUS underestimated the inflammation grade in five patients: in two patients a diffuse enlargement of the pancreas was seen on US while CT also showed inflammatory changes in the peripancreatic fat; ultrasound did not demonstrate a small ill-defined fluid

collection localised in the left pararenal space in two patients and in the right pararenal space in one.

A significant correlation between CEUS severity index and clinical variables were found: Ranson score ($r= 0.442, p<0.01$), CRP levels 48 h after admission ($r= 0.385, p<0.05$) and length of hospital stay ($r= 0.362, p<0.05$). A significant correlation was also found between the Balthazar CT severity index and clinical variables: Ranson score ($r= 0.392, p<0.05$), CRP levels 48 h after admission ($r= 0.457, p<0.01$) and length of hospital stay ($r= 0.497, p<0.01$).

Four or more positive signs of Ranson were considered as clinical severe pancreatitis: this was seen in 21 patients. When using the Ranson criteria, no significant differences in the presence of pancreatic necrosis detected in CT or CEUS was seen between mild and severe pancreatitis ($p=0.093$; $p=0.094$, respectively).

Complete resolution to normal happened in 23 patients (46%), 14 (28%) developed local complications and 13 (26%) had systemic complications with the need for intensive care admission in 9 of them. Six of the 13 patients with systemic complications also showed local complications. The presence of local complications was significantly correlated with high scores on both the CT ($r=0.532$; $p=0.002$) and the CEUS

($r=0.500$; $p=0.004$) severity index. However, the severity index score did not correlate significantly with the development of systemic complications (CT, $p=0.105$; CEUS, $p=0.149$).

Intraobserver agreements in the evaluation of pancreatic necrosis grade ranged from 86% to 93%. The kappa statistics were 0.770 and 0.876, indicating good to excellent agreement. Interobserver agreement on CEUS on the same evaluation ranged from 84% to 91%. The kappa statistic for the observers ranged from 0.719 to 0.845, indicating good to excellent agreement.

DISCUSSION

Ultrasound pancreatic features of acute pancreatitis range from normal findings to focal or diffuse enlargement of the pancreas with a heterogeneous or hypoechoic gland. US can also detect the presence of peripancreatic or pararenal collections, ascites and pleural effusion [8,14]. However, its role in the first days of this illness is limited because differentiation between necrotic and non-necrotic pancreatitis cannot be made. As a consequence, the current role of ultrasound in the early investigation of acute pancreatitis is the detection of gallstones or common bile duct stones as the cause of the pancreatic inflammation [4,8,17].

Since the advent of the use of ultrasound contrast agents, a new imaging approach to evaluating pancreatic vascularisation has been introduced. Our study confirms the value of CEUS in detecting pancreatic necroses and as a predictive indicator of the severity of an episode acute pancreatitis. In our series a significant correlation between CT and CEUS was found for the CT severity index ($r=0.926$), the extent of necrosis ($r=0.893$) and Balthazar grade ($r=0.884$), with similar results to those published by Rickes and colleagues [16].

For detecting necrosis there was discordance between our results and those of Rickes et al.'s study [16]. In their study, necrosis was detected

with CEUS in all cases, while we missed three cases with mild necrosis (86% sensitivity). In our experience, the pancreatic tail is hard to assess because of the interposition of abdominal gas. This fact could explain the false-negative cases. However, it happened in only one of the missed necrosis cases. In the other two patients, necrosis was localised in the head and in the body of the pancreas respectively (the areas of the pancreas easier to evaluate on US in the absence of meteorism). The pancreatic borders are less precise on US than on CT, especially after contrast agent injection; therefore, small areas of necrosis localised in the periphery of the gland can be either missed or misinterpreted as a small peripancreatic collection in CEUS. However, it is known that CT specificity of necrosis falls from 100% to 50% when there are only small areas of no enhancement [18]. Possible causes of these false-positive cases are oedema or intrapancreatic fluid, zones that may prove to be reversible over time [8].

On the other hand, in our series, we had only one false-positive case of pancreatic necrosis. In this case a small collection localised anterior to the pancreatic body was erroneously considered as an area of necrosis in the pancreatic gland on CEUS.

As for the number of collections, CEUS missed three cases, all of them small. In our experience collections are better depicted with the use of CEUS

(Fig. 2b) because contrast agent increases the differences in the echogenicity between the pancreatic parenchyma and the collections, which do not enhance.

On the other hand, there was an excellent agreement (94%) between CT and CEUS for detecting severe acute pancreatitis (severity index greater than 3 and/or presence of necrosis). This result differs from that Rickes et al. who found discordance between the two techniques in five patients (15%).

The main limitation of our study is the relatively small sample size; larger studies should be performed in order to determine the actual sensitivity of CEUS in staging acute pancreatitis. Moreover, because the examinations were performed by experts in US and CEUS, the results could be different with trainees or non-expert radiologists.

Ultrasound evaluation of the pancreas is less effective in obese patients; moreover in the early phase of pancreatitis the presence of meteorism can preclude the visualisation of part or all of the pancreas (this happened in only two cases (5%) in our study, a percentage similar (8%) to that in Rickes' study). It is worth mentioning that US evaluation for the detection of pancreatic parenchymal necrosis, similar to CT evaluation, should be made 48 h after the onset of symptoms to avoid underestimating the amount of necrosis, when meteorism due to adynamic ileus has

decreased in many cases. Larger prospective studies are needed to evaluate whether adequate pancreas visualisation is possible with state-of-the-art machines in cases of acute pancreatitis. Another limitation is that video sequences of CEUS are more difficult to handle than the static images of CT.

Current clinical guidelines establish that CT is the imaging technique of choice for the diagnosis and evaluation of patients with acute pancreatitis, with a high degree of accuracy in detecting pancreatic necrosis and predicting the outcome of patients. Indeed, CT shows complete visualisation of the peripancreatic retroperitoneal region and readily conveys the extent of the abnormalities to the clinician. However, CEUS can be useful where CT is contraindicated, particularly in patients who cannot receive iodinated contrast material because of idiosyncratic reactions or renal insufficiency. Moreover, to avoid extra radiation dose, CEUS can also be used as a follow-up imaging method in patients with an initial CT staging. CEUS has other advantages such as: low cost, availability and above all mobility, allowing the assessment of ICU patients in their own beds.

In conclusion, our results indicate that CEUS is comparable to CT in the assessment of acute pancreatitis severity and therefore it can be an alternative when CT is contraindicated. CEUS can detect pancreatic necrosis and it can predict the clinical course of acute pancreatitis.

REFERENCES

1. Bradley EL III: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
2. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198-1210.
3. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195-210.
4. Working Party of the British Society of Gastroenterology. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54; 1-9.
5. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-336.
6. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223:603-613.
7. Mortelé KJ, Wiesner W, Intriére L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR* 2004; 183: 1261-1265.

8. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MGH, van Es WH, Gooszen HG, van Leuwen MS. Update of acute pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging features. *Semin Ultrasound CT MR* 2007; 371-383.
9. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: When to be concerned?. *Pancreatology* 2003; 3: 102-110.
10. Piironen A: Severe acute pancreatitis: contrast-enhanced CT and MRI features. *Abdom Imaging* 2001; 26: 225-233.
11. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-723.
12. Moreno-Osset E, Lopez A, de la Cueva L, et al. 99m Tc-hexamethylpropylene amine oxime leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis: an alternative to contrast-enhanced computed tomography?. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 153-161.
13. López A, de la Cueva L, Martínez MJ, et al. Usefulness of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labeled leukocyte scintigraphy to detect pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis. Prospective comparison with Ranson, Glasgow and APACHE-II scores and serum C-reactive protein. *Pancreatology* 2007; 7: 470-478.

14. Merkle EM, Görich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2002; 12: 1979-1992.
15. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32:171-181.
16. Rickes S, Uhle C, Kahl S. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut* 2006; 55:74-8.
17. Elmas N: The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol* 2001; 38: 120-132.
18. Benziane K, Azais O, Gasquet C. A new Computed Tomography classification of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 721-722.

DISCUSIÓN GENERAL

DISCUSIÓN GENERAL

La planificación de la estrategia terapéutica adecuada en los pacientes con EC, especialmente los que llevan tratamiento con terapia biológica, requiere una valoración repetida tanto de la actividad inflamatoria como de la gravedad de la enfermedad (Stange et al, 2006). Para este fin, la colonoscopia es la técnica de referencia, pero sólo puede proporcionar información del colon y de una porción limitada de íleon terminal. Además, es una técnica invasiva y, por tanto, no se puede repetir de forma regular. Se ha demostrado que en la EC existe una correlación positiva entre la gravedad endoscópica y el realce de la pared intestinal observado con técnicas de imagen que emplean contraste intravenoso, como la TC o la RM (Panés et al, 2011). También está demostrado que el contraste ecográfico permite visualizar la vascularización de la pared intestinal (Serra et al, 2007).

Por otra parte, en pacientes con EC y síntomas refractarios debidos a la existencia de estenosis intestinales, la diferenciación entre la naturaleza predominantemente inflamatoria o predominantemente fibrosa de estas lesiones es importante con el fin de indicar el tratamiento óptimo. La identificación de algunos signos ecográficos como la presencia de fístulas, abscesos, hiperemia en el Doppler color o el realce de la pared con el

contraste ecográfico, ha demostrado tener una correlación positiva significativa con la actividad inflamatoria evaluada con la endoscopia (Neye et al, 2004; Serra et al, 2007; Panés et al, 2011). Sin embargo, la colonoscopia no es una técnica completamente adecuada para la comparación con la ecografía ya que sólo puede evaluar la mucosa mientras que la ecografía proporciona información de la afectación transmural y extramural de la enfermedad. Para esta comparación el mejor estándar de oro es el examen histológico de las piezas quirúrgicas al ofrecer una información exacta tanto de la extensión transmural de la enfermedad como de la naturaleza (inflamatoria o fibrosa) de la afectación parietal.

Por último, la TC realizada con contraste intravenoso se considera la técnica de imagen de referencia para el diagnóstico y la estratificación de la PA (Dellinger et al, 2012; Banks y Freeman, 2013). Sin embargo, hay pacientes en los que la técnica no puede practicarse al no poder administrar contraste bien por existir insuficiencia renal o alergia, o bien por imposibilidad de trasladar al paciente a la sala de radiología (pacientes inestables ingresados en unidades de Medicina Intensiva).

La hipótesis del presente trabajo es que la EAC puede ser una técnica alternativa a la colonoscopia y a la TC para la evaluación clínica de los pacientes con EC y PA, respectivamente, permitiendo apreciar la gravedad y

naturaleza de las lesiones intestinales o pancreáticas que caracterizan a estas dos enfermedades inflamatorias. Las características de la ecografía (no invasividad, ausencia de radiación, bajo coste, disponibilidad, movilidad) y la posibilidad de valorar todos los segmentos intestinales en una sola exploración, hacen atractiva la utilización de esta técnica para realizar los necesarios controles repetidos en la EC y la PA, especialmente cuando son pacientes jóvenes.

La demostración de la hipótesis de trabajo en los pacientes con EC se abordó desde dos perspectivas: a) Comparando los hallazgos de la EAC con la gravedad de las lesiones detectadas por la colonoscopia, lo que permitió evaluar la utilidad del estudio de la vascularización de la pared intestinal como medida de la actividad inflamatoria y b) Comparando la EAC con los hallazgos quirúrgicos e histológicos de segmentos intestinales resecados, lo que permitió analizar la utilidad de la EAC en la caracterización de las lesiones intestinales estenóticas al permitir establecer con precisión tanto el grado como la naturaleza de estas lesiones. En los pacientes con PA, la demostración de la hipótesis de trabajo se basó en el análisis comparativo entre el realce pancreático observado en la EAC y el obtenido mediante TC, para valorar la capacidad de la EAC en el diagnóstico de la necrosis pancreática, y en la comparación de los hallazgos de la EAC con la evolución clínica de la enfermedad.

El primero de los trabajos demostró que las medidas cuantitativas del realce intestinal en la EAC se correlacionan con la actividad inflamatoria medida mediante el grado de gravedad endoscópica. En el grupo de pacientes estudiado, el realce mural de los pacientes con enfermedad activa en la endoscopia (grados 2 ó 3 del SES-CD) fue significativamente superior al realce obtenido en pacientes con enfermedad inactiva (grados 0 ó 1). El análisis de la curva ROC mostró que el realce de la EAC es un buen predictor de la presencia de actividad inflamatoria en la endoscopia, con un área bajo la curva de 0,858. Con un valor umbral del 46% del porcentaje del aumento del brillo, se obtuvo una sensibilidad del 96% para la identificación de pacientes con grados de inflamación endoscópica moderado o grave (grados 2 ó 3), con especificidad del 73%, valor predictivo positivo (VPP) del 92%, valor predictivo negativo (VPN) del 85% y precisión del 90%. Por último, mediante análisis de regresión múltiple se demostró que el incremento del brillo parietal es una variable independiente del grosor de la pared y del grado Doppler color en la predicción del grado de severidad endoscópica. De estos resultados se puede deducir que la medida cuantitativa del realce intestinal mediante la EAC podría ser una alternativa a la evaluación con la colonoscopia en el escenario de la EC, debido a su capacidad para discriminar entre enfermedad activa e inactiva determinada por endoscopia, y por tanto, podría ser una herramienta útil en la práctica clínica rutinaria al

permitir monitorizar de forma sencilla la actividad de la enfermedad y facilitar así la estrategia de cuidados clínicos de los pacientes; asimismo, la EAC puede convertirse en una herramienta de primer orden para la valoración de la efectividad de las nuevas terapias. El beneficio de estas aplicaciones de la EAC en pacientes con EC es obvio ya que supone poder reducir el número de endoscopias necesarias para el correcto seguimiento de los pacientes. Nuestro trabajo coincide con los resultados de estudios previos realizados con RM o TC, que llegaron a la conclusión de que el realce del contraste predice significativamente mejor la gravedad endoscópica que el grosor mural (Low et al, 2002; Bodily et al, 2006). Además, nuestros resultados coinciden también con otros estudios de EAC publicados posteriormente. En el trabajo de Migalettu et al (2009) la EAC mostró mejores resultados en la detección de la actividad endoscópica que el grosor o el grado de hiperemia de la pared, con una sensibilidad y especificidad de 93,5% y 93,7%, respectivamente. En el estudio de De Franco et al (2012) el valor del pico máximo del realce del íleon mostró una sensibilidad del 97% y una especificidad del 83% para discriminar a los pacientes con enfermedad activa, demostrando que la medida del realce es capaz de predecir y cuantificar la actividad inflamatoria.

En el segundo trabajo hubo un acuerdo sustancial ($\kappa > 0.632$) entre histología y EAC en la clasificación de las lesiones intestinales

estenóticas como inflamatorias o como fibróticas. En este trabajo, se obtuvo una buena correlación entre las escalas histológicas y ecográficas de evaluación tanto en el grado de inflamación como en el de fibrosis (correlación de Spearman, $r = 0,532$ y $0,497$, respectivamente). Algunas variables ecográficas estuvieron significativamente asociadas con el grado de inflamación histológica, incluyendo la presencia de complicaciones transmurales, la hiperemia en el Doppler color (grados 2 ó 3) y el realce con el contraste ecográfico. También se observó que la ausencia de Doppler color (grados 0 ó 1) o la dilatación de asas intestinales son signos que se correlacionan con el grado de fibroestenosis. El realce mural tras inyección de contraste ecográfico en los segmentos con lesiones histológicas inflamatorias fue significativamente superior al realce obtenido en los segmentos con lesiones fibroestenóticas; además, la utilización de un valor umbral del 65% del porcentaje de aumento del brillo mostró una sensibilidad del 93%, una especificidad del 69% y una exactitud del 82%, con VPP de 78% y VPN de 90%, para diferenciar entre lesiones inflamatorias y fibroestenosantes. En base a estos resultados se puede concluir que la ecografía, incluyendo la utilización del CE, puede ser útil en la diferenciación entre lesiones estenóticas inflamatorias y fibróticas, lo que lógicamente supone una ayuda inestimable para la toma de decisiones en el manejo terapéutico de los pacientes con EC. Nuestros resultados

concuerdan con otros estudios de TC o RM comparativos con especímenes quirúrgicos, donde se observó mayor grado de realce en los segmentos con actividad inflamatoria moderada o severa que en los que mostraban enfermedad inactiva (Chiorean et al, 2007; Zappa et al, 2011). También coinciden con estudios previos de TC o RM en cuanto a la dificultad de las técnicas de imagen para detectar la fibrosis en los segmentos intestinales afectados (Chiorean et al, 2007; Punwani et al, 2009).

En el tercer y último trabajo, se observó una correlación significativa entre la ecografía, modo B y tras la inyección de CE, y la TC en la estimación del índice de gravedad ($r=0,926$), en la detección de NP ($r=0,893$) y en el cálculo del grado de inflamación de Balthazar ($r=0,884$). Comparando con los resultados de la TC, la EAC mostró una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la detección de NP de 86%, 97%, 95% y 90%, respectivamente, y para el diagnóstico de pancreatitis grave (índice de gravedad ≥ 3 o necrosis) de 91%, 100%, 100% y 83%, respectivamente. También se demostró una correlación significativa entre los hallazgos de la EAC y las variables clínicas (criterios de Ranson, valores de PCR y estancia hospitalaria), así como con la presencia de complicaciones locales. Por último, en este estudio se observó un alto acuerdo (bueno o excelente) inter e intraobservador (κ entre 0,719 y 0,876), de la EAC tanto para la detección de NP como para el diagnóstico de pancreatitis grave. Por otra parte, en nuestra experiencia el

empleo de CE permite definir mejor las colecciones peripancreáticas ya que no muestran realce en su interior, incluso en los casos que presentan material ecogénico interno por necrosis extrapancreática, lo que ayuda a diferenciar las colecciones líquidas agudas (anecoicas en modo B) de las colecciones necróticas peripancreáticas (con material ecogénico). De hecho, algunos autores recomiendan la realización de una ecografía (o una RM) para diferenciar el tipo de colección, ya que la TC falla en ocasiones en esta diferenciación (Thoeni, 2012). Basándonos en nuestros resultados, la EAC podría ser utilizada como técnica alternativa a la TC en los casos en que la tomografía esté contraindicada, bien por alergia al contraste yodado o por insuficiencia renal. También podría ser utilizada en pacientes ingresados en unidades de Medicina Intensiva cuando no sea factible su movilización. En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares al los del trabajo previo realizado por Rickes et al (2006a) y a los resultados de un estudio publicado posteriormente por Lu et al (2010), ambos con la utilización de CE.

Algunas de las limitaciones de los estudios presentados son las propias de la técnica ecográfica. Así, una limitación es la dificultad de visualizar el páncreas cuando el paciente tiene abundante gas intestinal o el recto por su localización pélvica, todo lo cual puede condicionar la aplicación clínica de la técnica en la PA y la EC, respectivamente. Otra limitación es que la EAC requiere un operador experto con un

entrenamiento previo y esto es válido tanto en la valoración del realce del páncreas como en el de las asas intestinales en los pacientes con EC; por ejemplo, comparativamente la revisión de los videos de los estudios de contraste es más difícil que la interpretación de las imágenes estáticas de la TC o de la colonoscopia.

Aunque el tamaño muestral de nuestros estudios fue calculado previamente y el número de pacientes incluidos es suficiente, para confirmar nuestros resultados son necesarios nuevos estudios prospectivos con una población más amplia. El número de pacientes del estudio comparativo con las piezas quirúrgicas es pequeño, sin embargo, el tamaño muestral fue calculado teniendo en cuenta el número de pacientes con EC intervenidos por año en nuestro hospital y además, no difiere del de los estudios previos publicados sobre este tema. En los estudios con pacientes con EC también es importante que las medidas cuantitativas del realce obtenidas en nuestros trabajos sean confirmadas con estudios realizados en equipos ecográficos comerciales diferentes a los utilizados por nosotros, que permitan validar nuestros resultados. El acuerdo en los resultados obtenidos por diferentes equipos es esencial si queremos que la EAC sea una herramienta útil en la práctica clínica diaria. No obstante, este factor no es tan importante en los controles de tratamiento porque los pacientes pueden ser evaluados con el mismo equipo y por el mismo radiólogo.

En conclusión, los trabajos presentados confirman que la EAC es una técnica válida para evaluar el grado de inflamación de la pared intestinal en la EC o el grado de necrosis pancreática en la PA, derivándose de este hecho la posibilidad de poderla utilizar como técnica alternativa a otras técnicas más agresivas o invasivas como la TC o la colonoscopia.

RESUMEN GENERAL

La ecografía abdominal con contraste (EAC) es una nueva técnica que ofrece información de la microvascularización de los órganos intraabdominales (asas intestinales, páncreas, hígado,...), lo que la hace idónea para explorar la inflamación de los mismos. El objetivo del presente proyecto es analizar la utilidad de esta técnica en la valoración de la patología inflamatoria digestiva centrándose en dos trastornos inflamatorios de gran relevancia clínica: la enfermedad de Crohn (EC), proceso inflamatorio crónico, y la pancreatitis aguda (PA), proceso inflamatorio agudo. La hipótesis del trabajo es que las medidas cuantitativas del realce intestinal o pancreático tras la administración intravenosa de contraste ecográfico permiten apreciar la gravedad y naturaleza de las lesiones intestinales o pancreáticas que caracterizan a la EC y la PA.

La demostración de la hipótesis de trabajo en los pacientes con EC se abordó desde dos perspectivas: a) evaluando la efectividad de la medición de la vascularización en la EAC para valorar la actividad inflamatoria, comparando con la gravedad de las lesiones detectadas por la colonoscopia como estándar de oro y b) comparando diferentes parámetros ecográficos, especialmente de la EAC, con los hallazgos quirúrgicos e histológicos de segmentos intestinales resecaos como estándar de oro, para analizar la utilidad de la EAC en la caracterización del grado y naturaleza (inflamatoria o fibroestenótica) de las estenosis.

Para la comparación con los hallazgos endoscópicos se realizó de forma prospectiva a 61 pacientes colonoscopia y ecografía, incluyendo Doppler color y EAC, con una diferencia de tiempo inferior a 30 días. Se midieron el grosor y el grado Doppler color de la pared de los segmentos intestinales explorados endoscópicamente (íleon terminal o cualquier segmento de colon) y se evaluó el grado de vascularización del intestino afectado midiendo el realce del contraste mediante el análisis cuantitativo del brillo en regiones de interés (ROI) de la pared intestinal elegidas manualmente, durante un periodo de 40 segundos, obteniéndose curvas intensidad-tiempo del realce de la pared del asa. Los resultados ecográficos y endoscópicos se compararon mediante métodos univariantes (t de Student, prueba exacta de Fisher), de correlación (correlación de rangos de Spearman), cálculo del área bajo la curva ROC (del inglés: *receiver operating characteristic*) y análisis de regresión logística multivariante.

La colonoscopia mostró lesiones inflamatorias en 53 de los 61 pacientes incluidos (leves en 7 pacientes, moderadas en 12 y graves en 34). Tanto el grosor de la pared intestinal como el grado de hiperemia en ecografía Doppler color mostraron correlación significativa con el índice de gravedad endoscópico. El realce de contraste de la pared en pacientes con enfermedad activa en la endoscopia fue superior al realce obtenido en pacientes con enfermedad inactiva. El análisis de regresión logística

multivariante reveló que el realce de la pared intestinal es una variable que predice la gravedad endoscópica de forma significativa e independiente del grosor o el grado Doppler color parietal. Un valor umbral de 46% de aumento del brillo tuvo una sensibilidad y una especificidad del 96% y 73%, respectivamente, en la predicción de los grados de inflamación endoscópica moderado y grave.

La comparación con los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos se realizó practicando una EAC preoperatoria a 25 pacientes con cirugía programada. En cada segmento intestinal analizado se valoró el grado histológico de inflamación aguda y de fibroestenosis, siguiendo las escalas de Chiorean y de Borley, escalas ya establecidas, que se compararon con las diferentes variables ecográficas evaluadas (grosor de pared, complicaciones transmurales, grado Doppler color, análisis cuantitativo del realce y presencia y gravedad de las estenosis) y con una escala ecográfica de inflamación o de fibroestenosis previamente definida. Los resultados se compararon mediante pruebas de correlación (Mantel-Haenszel χ^2 test, coeficiente de correlación de Spearman, coeficiente k de Cohen) y la construcción de curvas ROC para el realce mural tras la administración de contraste.

Fueron analizados histológicamente 28 segmentos: en 12 las lesiones fueron predominantemente inflamatorias, en 9 predominantemente fibroestenóticas y en 7 fueron lesiones mixtas. Cuando el tipo anatomopatológico se dicotomizó en dos grupos (inflamatorio o fibroestenótico) el número de estenosis correctamente clasificadas por la EAC fue 23 de 28, con un acuerdo sustancial ($\kappa > 0.632$). Hubo buena correlación entre las escalas histológicas y ecográficas de evaluación tanto en el grado de inflamación como en el de fibrosis. La presencia de complicaciones transmurales, hiperemia en el Doppler color (grado 2 ó 3) y el porcentaje del incremento del realce con el contraste estuvieron significativamente asociados con el grado de inflamación histológica. El realce mural de contraste en los segmentos con lesiones inflamatorias histológicas fue significativamente superior al realce obtenido en los segmentos con lesiones fibroestenóticas. La ausencia de hiperemia en el Doppler color se correlacionó con el grado de fibroestenosis

En los pacientes con PA el objetivo fue determinar el valor diagnóstico de la EAC para estimar la gravedad de la afectación pancreática, comparando con la tomografía computarizada (TC) como estándar de oro. Para ello de forma prospectiva se realizó EAC y TC con una diferencia de tiempo inferior a 24 horas a 50 pacientes con PA. La gravedad de la afectación pancreática observada en la TC se evaluó mediante el índice de

Balthazar y el índice de gravedad de TC, mientras que los resultados de la EAC se evaluaron determinando el realce en el área pancreática tras la administración del contraste. Los resultados de la EAC se compararon con los índices de gravedad de la TC y la evolución clínica mediante pruebas de correlación (de rangos de Spearman).

Se encontró correlación significativa entre la EAC y la TC en la estimación del índice de gravedad, de la extensión de la necrosis pancreática y en el grado de Balthazar. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la EAC para el diagnóstico de pancreatitis grave por TC (índice de gravedad >3 y/o presencia de necrosis) fueron respectivamente 91%, 100%, 100% y 83%. El índice de gravedad obtenido con los hallazgos de la EAC tuvo una correlación significativa con las variables clínicas (criterios de Ranson, valores de PCR y estancia hospitalaria).

En conclusión, la EAC puede ser una técnica alternativa a la colonoscopia y a la TC para la evaluación clínica de los pacientes con EC y PA, respectivamente. Las medidas cuantitativas del realce intestinal obtenidas mediante la EAC podrían ser una alternativa a la evaluación con la colonoscopia en el escenario de la EC, debido a su capacidad para facilitar la discriminación entre enfermedad activa e inactiva determinada por

endoscopia, y por tanto, la EAC podría ser una herramienta útil en la monitorización de la actividad inflamatoria de la enfermedad. Por otra parte, la ecografía, incluyendo la utilización del contraste ecográfico, puede ser útil en la diferenciación entre lesiones inflamatorias y fibroestenóticas, ayudando a tomar decisiones en el manejo terapéutico de los pacientes con EC. Por último, la EAC es comparable a la TC en la detección de necrosis pancreática y en la predicción de la evolución clínica de la PA, por lo que puede ser utilizada cuando la inyección de contraste yodado en la TC esté contraindicada.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El análisis del realce tras la inyección de contraste ecográfico permite valorar la vascularización de la pared intestinal y de la glándula pancreática.
2. Las medidas cuantitativas del realce de la pared intestinal obtenidas tras la inyección de contraste ecográfico se correlacionan con la gravedad endoscópica en la enfermedad de Crohn. El grado de realce de la pared intestinal es un buen predictor de la presencia o ausencia de actividad inflamatoria en la endoscopia.
3. La ecografía con contraste puede ser una herramienta útil en la monitorización de la actividad de la enfermedad de Crohn y en la valoración de la efectividad de las nuevas terapias debido a su capacidad para discriminar entre enfermedad activa e inactiva determinada por endoscopia, posibilitando la disminución del número de colonoscopias y de estudios de Tomografía Computarizada.
4. Las medidas cuantitativas del realce de la pared intestinal en la ecografía con contraste están significativamente asociadas con el grado de inflamación histológica evaluada en las piezas quirúrgicas en la enfermedad de Crohn, por lo que puede ser útil en la diferenciación entre lesiones inflamatorias y fibroestenóticas, ayudando a tomar

decisiones en el manejo terapéutico de los pacientes con enfermedad de Crohn.

5. La ecografía con contraste tiene alta exactitud comparada con la Tomografía Computarizada para la detección de necrosis pancreática y para el diagnóstico de pancreatitis grave (índice de gravedad ≥ 3 o necrosis). La ecografía con contraste puede ser utilizada como técnica alternativa a la Tomografía Computarizada en la valoración de la pancreatitis aguda, al menos en aquellos casos en que la tomografía esté contraindicada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Adler J, Punglia DR, Dillman JR, Polydorides AD, Dave M, Al-Hawary MM, et als. Computed Tomography Enterography findings correlate with tissue inflammation, not Fibrosis in resected small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 849-856.
- Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long-term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 947-953.
- Alonso Aguirre PA, Vázquez-Iglesias JL. Capítulo 44: Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Vázquez-Iglesias JL. *Endoscopia Digestiva: diagnóstica y terapéutica*. Ed Panamericana. 2008; 591-618.
- Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-723.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613.
- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J*

- Gastroenterol* 2006; 10: 2379-2400.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis Ch, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis -2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:130-135.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: national cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444
- Biancone L, De Nigris F, Del Vecchio Blanco G, Monteleone I, Vavassori P, Geremia A, et al. Review article: monitoring the activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl 4): 29-33.
- Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM et al. Crohn's Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006; 238: 505-16.
- Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MGH, van Es WH, Gooszen HG, van Leuwen MS. Update of acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR* 2007; 371-383.

- Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP, Warren BF. The relationship between inflammatory and serosal connective tissue changes in ileal Crohn's disease: evidence for a possible causative link. *J Pathol* 2000; 190(2): 196-202.
- Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
- Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *RadioGraphics* 2004; 24: 921-935.
- Bru C, Sans M, Defelitto MM, Gilabert R, Fuster D, Llach J, et al. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR* 2001; 177: 99-105.
- Carbo A, Reddy T, Gates T, Vesa T, Thomas J y González E. The most characteristic lesions and radiologic signs of Crohn disease of the small bowel: air enteroclysis, MDCT, endoscopy and pathology. *Abd Imaging* 2013; on line.
- Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A y Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11): 2541-2550.
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al.

- Guidelines and good clinical practice recommendation for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *Ultrasound in Med* 2008; 29: 28-44.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1383–1395.
- Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beuagerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:244–250.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:505–512.
- De Franco A, Di Veronica A, Armuzzi A, Roberto I, Marzo M, De Pascalis B, et al. Ileal Crohn's disease: mural microvascularity quantified by contrast-enhanced ultrasound correlates with disease activity. *Radiology* 2012; 262: 680-688.
- Dellinger EP, Forsmark ChE, Lamer P, Lévy Ph, Maraví-Poma E, Petrov MS et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. An internationally multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012; 256: 875-880.

- Delrue LJ, De Waele JJ, Duyck PO. Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. *Abdom Imaging* 2010; 35: 349-361.
- D'Haens GR, Fedorak R, Lémann M, Feagan BG, Kamm MA, Cosnes J, et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1599-1604.
- Di Mizio R, Maconi G, Romano S, D'Armario F, Bianchi Porro G, Grassi R. Small bowel Crohn's disease: sonographic disease. *Abdom Imaging* 2004; 29: 23-35.
- D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007a; 32: 171-181.
- D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N, Malagó R, Capelli P, Falconi M, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR Am J Roentgenol* 2007b; 189:1435-1442.
- Drews BH, Barth TFE, Hänle MM, Akinli AS, Mason RS, Mucel R, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol* 2009; 19: 1379-1386.
- Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of

- Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *Eur Radiol* 2001; 11(8): 1423-1428.
- Finstad TA, Tchelepi H, Ralls PW. Sonography of acute pancreatitis: prevalence of findings and pictorial essay. *Ultrasound Q* 2005; 21: 95-104.
- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-422.
- Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 159-166.
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
- Girlich C, Jung M, Huber E, Ott C, Iesalnieks I, Schreyer A et al. Comparison between preoperative quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and operative macroscopic findings and results of histopathological scoring in Crohn's disease. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 154-159.

- Hamilton SR, Morson BC. Crohn's disease, pathology. In: Berk JE, ed. Bockus gastroenterology. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 1985; 2226-2240.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549.
- Hanauer SB (2009) Positioning biologic agents in the treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 15:1570-1582.
- Hara AK y Swartz TC. CT enterography of Crohn's disease. *Abdom Imag* 2009; 34:289-295.
- Hassan C, Cerro P, Zullo A, Spina C, Morini S. Computed tomography enteroclysis in comparison with ileoscopy in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 121-5.
- Herlinger H, Caroline DF. Crohn's disease of the small bowel. In: Gore LM, Lenine MS, eds. Textbook of gastrointestinal radiology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders 2000; 726-645.
- Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247: 64-79.
- Isenmann R, Rau B, Begler HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing

- pancreatitis. *Br J Surg* 1999; 86: 1020-1024.
- Jaffe TA, Gaca AM, Delaney S, Yoshizumi TT, Toncheva G, Nguyen G, et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdominopelvic MDCT in Crohn's disease. *AJR* 2007; 189:1015-1022
- Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, Wang KY, Franklin DW, Silverstein FE. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology* 1989; 96: 433-441.
- Kratzer W, von Tirpitz CH, Mason R, Reinshagen M, Adler G, Möller P, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography of the intestinal wall in the differentiation of hypervascularized and hypovascularized intestinal obstructions in patients with Crohn's disease. *J Ultrasound Med* 2002; 21:149-57.
- Kratzer W, Schmidt SA, Mittrach Ch, Haenle MM, Mason RA, Von Tirpitz Ch, et al. Contrast-enhanced wideband harmonic imaging ultrasound (SonoVue): A new technique for quantifying bowel wall vascularity in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 985-991.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (2009). Capítulo 2: inflamación aguda y crónica. En Saunders (Elsevier). Filadelfia. Robbins and Cotran, Pathologic basis of disease (8ª edición).

- Lahat A, Chowers Y. The patient with recurrent (sub) obstruction due to Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 427–44.
- Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102(5):1647–1653.
- Lankisch PG, Struckmann K, Lehnick D, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Presence and extent of extrapancreatic fluid collections are indicators of severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 26: 131-136.
- Lankisch PG, Pfllichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 319-322.
- Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: When to be concerned?. *Pancreatology* 2001; 3: 102–110.
- Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128(7): 1812–1818.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American

- Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987.
- Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, El Yafi AN, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782.
- Low RN, Sebrechts AR, Politoske DA, et al. Crohn's disease with endoscopic correlation: single-shot fast spin-echo and gadolinium-enhanced fat-suppressed spoiled gradient-echo MR imaging. *Radiology* 2002; 222: 652-660.
- Lu Q, Zhong Y, Wen X, Huang Z, Fan Y, Xia Q. Can contrast-enhanced ultrasound evaluate the severity of acute pancreatitis?. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1578-1584.
- Lunderquist A, Knutsson H. Angiography in Crohn's disease of small bowel and colon. *AJR* 1967; 101: 338-344.
- Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, et al. Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 249-254.
- Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's

- disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1545-1555.
- Maconi G, Radice E, Greco S, Porro GB. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2006; 20: 93-112.
- Malagó R, D'Onofrio M, Zamboni GA, Faccioli N, Falconi M, Boninsegna L et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:424-430.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 18638-1652.
- Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009; 34(2):141-148.
- Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30:983-989
- Merkle EM, Görlich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2002; 12: 1979-1992.

- Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 43-61.
- Moreno-Osset E, Lopez A, de la Cueva L, Martínez MJ, Gómez F, Alfonso V, et al. 99m Tc-hexamethylpropylene amine leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis: an alternative to contrast-enhanced computed tomography? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 153-161.
- Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Webwe J, Wemke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis* 2004; 22:67-72.
- Pallone F, Ricci C, Boirivant M, Montano S. Measuring the activity of Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol* 1981; 13:51-53.
- Pallotta N, Tomei E, Viscido A, Calabrese E, Marcheggiano A, Caprilli R, et al. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 146-153.
- Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2): 125-145.

- Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 653-669.
- Parente F, Greco S, Molteni M. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies and ileocolonoscopy. *Gut* 2004; 53: 1652-1657.
- Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G, Bianchi G. Modern imaging of Crohn's disease using bowel US. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 452-61.
- Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher J, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1415-1422.
- Pauls S, Galbelmann A, Schmidt SA, Rieber A, Mittrach Ch, Haenle MM, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16: 2410-2417.
- Petrov MS, Vege SS, Windsor JA: Global survey of controversies in classifying the severity of acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 715-721.
- Piscaglia F, Bolondi I. The safety of Sonovue in abdominal applications:

- retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375.
- Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, Greenhalgh R, De Vita E, Bloom S et al. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009; 252(3): 712–720.
- Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology* 1986; 158: 355-360.
- Quaia E, Migaleddu V, Baratella E, Pizzolato R, Rossi A, Grotto, et al. The diagnostic value of small bowel wall vascularity after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection in patients with Crohn's disease. Correlation with the therapeutic effectiveness of specific anti-inflammatory treatment. *Eur J Radiol* 2009; 69: 438-444.
- Rickes S, Uhle C, Kahl S. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut* 2006; 55:74-8.
- Rickes S, Monkemuller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *J Pancreas* 2006; 7:584–592.
- Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic Resonance for assessment of disease activity and severity in

- ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113–20.
- Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ricart E, Pagés M, Pellisé M, et al. Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Radiographics* 2009; 29: 701-719.
- Rimola J, Rodriguez S, Cabanas ML, Ayuso C, Panés J, Cuatrecasas M. MRI of Crohn's disease: from imaging to pathology. *Abd Imaging* 2012; 37(3):387-96.
- Ripollés T, Martínez-Pérez MJ. Ecografía, TC y RM en la enfermedad de Crohn. *Radiología* 2007; 49: 97-108.
- Ripollés T, Puig J. Actualización del uso de contrastes en ecografía. Revisión de las Guías Clínicas de la Federación Europea de Ecografía (EFSUMB). *Radiología* 2009; 51:362–75.
- Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, Delgado F, Vizuite J, Paredes JM, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications. *Insights Imaging* 2011; 2:639-652.
- Robotti D, Cammarota T, Debani P, Sarno A, Astegiano M. Activity of Crohn disease: value of color power Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29:648-52.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease.

Gastroenterology 1990; 99:956–963.

- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530.
- Sarrazin J y Wilson SR. Manifestations of Crohn disease at US. *RadioGraphics* 1996; 499-520.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749e53.
- Schlottmann K, Kratzer W, Schölmerich J. Doppler ultrasound and intravenous contrasts agents in gastrointestinal tract disorders: current role and future implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 263.
- Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301.
- Serra C, Menozzi G, Labate AM, Giangregorio F, Gionchetti P, Beltrami M, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn’s disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation

- ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol* 2007; 62: 114-121.
- Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 113-21.
- Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2131-2136.
- Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Janhsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430-1438.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-712.
- Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000; 217:787-91.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European Crohn's and Colitis organization (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's

- disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55:1-15
- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-880.
- Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012; 262: 751-764.
- Thornton M and Solomon MJ. Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 287-297.
- Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 55-60.
- Van Assche G, Dignass A, Panés J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4:7-27.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Altering the natural history of Crohn's disease: evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12.
- Withcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 20: 2142-2150.
- W UK. Working Party of the British Society of Gastroenterology UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005 (Suppl

- 3); 54: iii1–iii9.
- Zaheer A, Sigh VK, Qureshi RO, Fishman EK. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates and imaging terminology and guidelines. *Abd Imaging* 2012;
- Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, Bretagnol F, Deschamps L, Attar A, et al. Which Magnetic Resonance Imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(4): 984– 993.