

Curvale, Cecilia

Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2020

Cita sugerida: Curvale C. Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2020 [citado AAAA MM DD]. 68 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisyt/20210521154141/tesis-curvale-cecilia.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría de Investigación Clínica
Instituto Universitario Hospital Italiano

Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas.

Maestranda: Cecilia Curvale, Hospital El Cruce, Florencio Varela

Director: Hui Jer Hwang, Hospital El Cruce, Florencio Varela

Tutora: Paloma Rojas Saunero, departamento de epidemiología, Erasmus MC

Lugar de ejecución del proyecto: Hospital El Cruce, Florencio Varela, Argentina

Fecha inicio maestría: abril 2018

Fecha presentación tesis: abril 2020

Índice de contenidos.

Resumen y palabras claves, página 3

Introducción, página 4

Materiales y métodos, página 5

Resultados, página 8

Discusión y conclusión, página 11

Bibliografía, página 13

Tablas y figuras, página 16

Anexos, página 20

- A) Proyecto, página 20
- B) Manual de procedimientos, página 33
- C) Bibliografía del Manual de Procedimiento, página 55
- D) Consentimiento informado, página 57
- E) Aprobación del Comité de Ética en Investigación, página 62
- F) Ficha de procedimientos, página 64
- G) Ficha de anatomía patológica, página 67

Resumen.

Introducción: El diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas es un desafío clínico que ha incrementado su frecuencia en el último tiempo. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonografía endoscópica (USE) se ha transformado en una herramienta indispensable. Existen diferentes técnicas de punción, pero el método de mayor rendimiento diagnóstico aún no ha sido establecido.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de punción aspiración con aguja fina, guiadas por USE, en lesiones sólidas de páncreas para comparar y evaluar rendimiento diagnóstico y calidad de aspirado entre técnica wet y pull.

Resultados: desde enero a diciembre 2018 se enrolaron 41 pacientes. Las punciones que utilizaron la técnica húmeda presentaron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión diagnóstica de: 58,3 %, 100 %, 100 %, 25 % y 63,4 %, respectivamente. La razón de verosimilitud LR+ fue mayor a 10, debido a la especificidad de 100 %, y LR- fue 0,42. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica esperadas fueron: 51,2 %, 49 % y 50,9 % y los valores del estadístico kappa ponderado respectivos fueron: 0,15 (pobre), 1 (muy bueno), 0,25 (pobre). Los resultados de las punciones con el método de capilaridad fueron: 75 %, 100 %, 100 %, 35,7 % y 78,1 %, respectivamente. La razón de verosimilitud LR+ fue mayor a 10 por la especificidad de 100 % y LR- fue 0,25. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica esperadas fueron: 65,9 %, 34,0 % y 62,0 % y los valores del estadístico kappa ponderado respectivos fueron: 0,27 (pobre), 1 (muy bueno), 0,42 (moderado). Comparando el rendimiento diagnóstico entre ambas técnicas de punción no hubo diferencia estadísticamente significativa (test de McNemar $p = 0,388$). La concordancia entre ambas técnicas en resultados positivos fue del 43.3%, en resultados negativos 40.3% mientras que la discordancia diagnóstica fue del 19.4%. Respecto a la celularidad del espécimen, tanto en muestras de citología como en bloque celular, no se observaron diferencia significativa entre las técnicas de punción ($p = 0,84$ y $0,61$, respectivamente). Respecto a sangre contaminante de la muestra, no hubo diferencias, entre las técnicas, en las muestras de citología ($p = 0,89$) y tampoco en las de bloque celular ($p = 0,08$). La adecuación de las muestras de citología para el diagnóstico fue similar en ambas técnicas de punción (húmeda = 57,5 % y capilaridad = 56,7 %, $p = 0,94$) y tampoco hubo diferencias en las muestras de bloque celular (húmedo = 75 % y capilaridad = 66,1 %, $p = 0,38$).

Conclusión: en este estudio no observamos diferencias en el rendimiento diagnóstico de las técnicas de punción wet y pull. Tampoco en los puntajes de celularidad, contaminación de sangre y adecuación de las muestras. Dado que ambas técnicas son efectivas, se sugiere la utilización simultánea y alternada de ambos métodos en las punciones de lesiones sólidas de páncreas guiadas por EUS.

Palabras claves: cáncer de páncreas, PAAF, ecoendoscopia

Introducción.

El diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas es un desafío clínico que ha incrementado su frecuencia en el último tiempo. Las decisiones terapéuticas respecto a estos pacientes se apoyan, principalmente, en lograr diagnosticar o excluir malignidad(1). Aunque el adenocarcinoma es el diagnóstico mayoritario en las masas de páncreas, otras neoplasias malignas e incluso lesiones benignas pueden surgir en este órgano. Por lo tanto, el diagnóstico anatomopatológico adquiere relevancia para optimizar el manejo de estos pacientes(2). Un diagnóstico exacto evitaría procedimientos innecesarios en individuos con patologías benignas e identificaría de manera más precisa a quienes se podrían beneficiar con una intervención quirúrgica y/o un tratamiento oncológico(3).

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonografía endoscópica (USE) se ha transformado en una herramienta indispensable para la adquisición de material citológico e histológico en el diagnóstico de estas lesiones. Los estudios de revisión sistemática y meta-análisis han demostrado que la USE-PAAF tiene una sensibilidad de 85-91 % y una especificidad de 94-98 % (tomando como patrón oro el análisis de la pieza quirúrgica o el seguimiento clínico-imagenológico durante 6 meses, o más, en quienes no se sometieron a una intervención)(3,4). Por su seguridad, rendimiento y precisión diagnóstica, la USE-PAAF ha reemplazado progresivamente a la PAAF percutánea en los centros que disponen de ella(5).

Existen diferentes técnicas de punción, pero el método de mayor rendimiento diagnóstico aún no ha sido establecido. La variante considerada como **estándar** consiste en la punción de la lesión sólida de páncreas con una aguja biselada de 25, 22 o 19 Gauge (G) con estilete y aplicar succión al vacío con una jeringa (5 a 20 ml)(6).

En el último tiempo se han desarrollado nuevas técnicas que son prometedoras y cuyo objetivo es incrementar la precisión y el rendimiento diagnóstico. Una de ellas consiste en retirar continua y lentamente el estilete de la aguja mientras se están realizando los movimientos de la punción, sin usar jeringa de succión, para crear una mínima presión negativa (a menor presión negativa, menor contaminación con sangre) aumentando el porcentaje de muestras adecuadas para el diagnóstico. Esta técnica se denomina **“aspiración por capilaridad” o “pull”**(7).

Otra técnica novedosa es la denominada **técnica de succión húmeda o “wet”**: consiste en utilizar la aguja de punción sin estilete e inyectar, dentro del canal de la aguja, 5 ml de solución fisiológica para reemplazar la columna de aire con agua. Durante la punción se coloca una jeringa a presión negativa de 10 ml para generar succión de la lesión. Se cree que al reemplazar la columna de aire por la de agua, esta transmitiría mejor la presión negativa ya que, basado en los principios de la dinámica de los fluidos, el agua es menos compresible que el aire. Además, el agua “lubricaría” la superficie interna de la aguja y podría disminuir la fricción entre el tejido aspirado y la pared por tener un efecto de capilaridad(6,8).

Los estudios que describieron estas nuevas técnicas de PAAF guiadas por USE (método de capilaridad y húmedo) siempre tomaron como referencia el método estándar y obtuvieron mejores porcentajes de sensibilidad/especificidad y muestras de mayor calidad(7,8). Sin embargo, no se han comparado entre sí. Resultaría de utilidad para la

práctica diaria poder determinar si existe superioridad diagnóstica de alguna de las técnicas ya que la conducta terapéutica depende, en gran medida, del resultado anatomopatológico. Los objetivos de este estudio fueron evaluar y comparar el rendimiento diagnóstico y la calidad del aspirado entre ambos métodos de punción.

Materiales y métodos.

Diseño. Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego para evaluar y comparar rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre dos técnicas de PAAF guiadas por USE en lesiones sólidas de páncreas: 1) método húmedo o “wet”; 2) método de capilaridad o “pull”.

Dado que en cada paciente se aplican ambos métodos de punción, se realizó la randomización de la técnica de inicio a fin de evitar diferencias de calidad generadas por el orden de punción y tener un número similar de pacientes que inician con cada técnica. La randomización fue simple, mediante tabla electrónica en planilla de cálculo Excel^R, impresa y puesta a disposición de la asistente de endoscopia (encargada de la randomización) en la sala.

Durante todo el protocolo, el método WET se conoció como técnica 1 y el método PULL como técnica 2. Esta información era conocida por la asistente de endoscopia y el ecoendoscopista. En nuestro trabajo los actores ciegos fueron la anatomopatóloga y el estadista que analizó los resultados.

La anatomopatóloga se ubicó, durante el procedimiento ecoendoscópico, en la sala contigua al quirófano de manera que desconocía la técnica con la que se había obtenido cada una de las muestras que recibía. La asistente acercaba de manera sucesiva las muestras para evaluación *in situ* y comunicaba los resultados de la revisión (respecto a tener o no material suficiente para interrumpir las punciones) al endoscopista. La patóloga rotulaba cada una de las muestras recibidas con el nombre, apellido, DNI del paciente y número de orden de punción y sus informes finales (que se completaban en el servicio de Anatomía Patológica) eran descripciones de calidad de muestra y de diagnóstico para cada uno de los frascos (en el orden en que habían sido obtenidos).

El estadista recibió formularios donde se identificaba la técnica de inicio (como técnica 1 o 2) y la información anatomopatológica de frascos con número de orden. Una vez finalizado el análisis, supo que la técnica 1 correspondía al método WET y la técnica 2 al método PULL.

Ámbito y población. Se enrolaron en forma consecutiva, aleatoria, con periodicidad igual a 1, todos los pacientes derivados al Servicio de Gastroenterología del Hospital El Cruce (HEC) para evaluación y PAAF guiada por USE de lesiones sólidas de páncreas diagnosticadas por tomografía computada (TC), resonancia magnética (RMN) y/o USE previas. Se incluyeron pacientes desde enero a diciembre de 2018.

Criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: paciente mayor de 18 años, masa sólida de páncreas diagnosticada por TC, RMN y/o USE.

Los criterios de exclusión fueron: coagulopatía (RIN > 1,5 y/o plaquetas < 50000/mm³), lesiones quísticas o sólido-quísticas de páncreas, adenopatías retroperitoneales sin

masa pancreática, paciente embarazada, paciente que presenta dificultades para el seguimiento (por ej.: paciente que vive en otras provincias).

Cumplidos los criterios de inclusión, y firmado el consentimiento, se realizó la USE utilizando como primera técnica de punción la que correspondía según lista de randomización. Se alternaron uno y otro método hasta que el cito-patólogo detectó la presencia de material suficiente para diagnóstico (definido como aquel que posee la suficiente cantidad y calidad de células que nos permite arribar a un diagnóstico de certeza) o hasta la 6ta punción (momento a partir del cual aumentan los riesgos de complicaciones sin incrementar el rédito diagnóstico). El número mínimo de punciones fueron dos, una de cada técnica.

El ecoendoscopista que realizó las punciones (H.J.H) es un endoscopista experto con más de 3000 USE y más de 500 PAAF realizadas.

Procedimientos. USE + PAAF: El paciente se posicionó en decúbito lateral izquierdo sin intubación endotraqueal. La administración de anestésicos estuvo a cargo de un especialista de anestesia (Midazolam, Fentanilo y Propofol). No se indicó profilaxis antibiótica. Se utilizó un ecoendoscopio lineal con frecuencia de 7.5 - 12 MHz (EG-530 UT, procesador SU 7000, Fujinon, Japón). Se exploró el páncreas, vía biliar, región ampular e hígado para la identificación de lesiones y adenopatías, se evaluó la masa pancreática describiendo tamaño, localización, borde y compromiso vascular. Se realizaron todas las punciones con aguja de 22 G (EchoTip Ultra HD^R de Cook Endoscopy o Expect^R de Boston Scientific Corp.). Se utilizó la técnica de “fanning” o abanico durante la punción(9).

A continuación, se describen las dos técnicas:

- 1) **Técnica de PAAF húmedo o “wet”:** se retiró el estilete de la aguja antes de realizar la punción, se inyectó 5 ml de solución fisiológica dentro del canal de la aguja para purgar el aire y se dejó el líquido dentro. Cuando se realizó la punción de la masa sólida, y la aguja estaba dentro, se conectó una jeringa al vacío de 10 ml y se abrió generando una succión permanente mientras se realizaron 20 pequeños movimientos de inserción y retirada. Una vez terminada la maniobra se cerró la jeringa al vacío y se retiró toda la aguja.
- 2) **Técnica de PAAF por capilaridad o “pull”:** la punción de la masa pancreática se realizó con el estilete colocado dentro de la aguja. Cuando se punzó la lesión el estilete se retiró lentamente realizando 20 movimientos pequeños de inserción y retirada, sin salir de la masa.

Citología e histología: El material aspirado se extrajo de la aguja de punción insuflando aire con una jeringa. El examen *in situ* se realizó con la muestra de cada una de las pasadas. El material se recolectó en portaobjetos para citología y el coágulo o bloque celular se fijó en formol buffer al 10 %. Se realizó tinción de las muestras de citología con azul de toluidina para determinar la presencia de material suficiente para el análisis (definido como aquel que posee la suficiente cantidad y calidad de células que nos permite arribar a un diagnóstico de certeza), el resto se fijó en alcohol 96° para posterior evaluación citológica (en el servicio de Anatomía Patológica) utilizando tinción de Papanicolaou. Las muestras de bloque celular se incluyeron en parafina, se realizaron cortes con el micrótopo y tinción con hematoxilina-eosina (H&E) para el análisis histológico e inmunohistoquímica a criterio del cito-patólogo. Se utilizó la terminología y

nomenclatura estandarizada para citología pancreático-biliar propuesta por la Sociedad de Papanicolaou(10,11). Esta clasificación consiste en 6 categorías: I) muestra acelular, parénquima normal o contaminante siendo no diagnóstico; II) pancreatitis aguda, crónica, autoinmune, tejido pancreático normal; negativo para malignidad; III) anormalidades arquitecturales y citológicas no consistentes con la normalidad o cambios reactivos; insuficiente para clasificarla como sospechosa o neoplásica; IV) el espécimen citológico es suficientemente celular y representativo (con o sin contexto clínico, imágenes y estudios auxiliares) para ser diagnosticado como neoplásico (benigno y otras neoplasias); V) células displásicas sospechosas de malignidad; VI) células neoplásicas malignas. En cada muestra se evaluó la adecuación del espécimen y se consideraron las siguientes variables (8,12):

- Celularidad (incluye los tipos celulares: normales y patológicos): escala de 4 niveles (0 = acelular; 1 = escasa cantidad de células; 2 = moderada cantidad de células; 3 = gran cantidad de células).
- Sangre contaminante: escala de 3 niveles (0 = sin sangre; 1 = contaminada por células de glóbulos rojos; 2 = presencia de coágulos de sangre).
- Adecuación del espécimen para diagnóstico: escala de 2 niveles (0 = el cito-patólogo no puede realizar el diagnóstico, la muestra no es adecuada; 1 = el cito-patólogo puede realizar el diagnóstico, la muestra es adecuada).

Diagnóstico citopatológico final: se realizó mediante la combinación de citología y bloque celular.

Diagnóstico médico definitivo: se consideró como patrón de oro diagnóstico al “**LEAD estándar**” definido por: a) resultados citológicos y/o histológicos de la punción; b) en los casos en que el paciente fue operado, posteriormente a la USE, se tuvo en cuenta la anatomía patológica de la pieza quirúrgica; c) en los casos en los que la PAAF no fue diagnóstica, y el paciente no fue operado, la evolución clínica-imagenológica y la progresión o no de la enfermedad, determinaron el diagnóstico final con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior a la USE-PAAF.

Recolección de datos. Demográficos (edad y sexo), síntomas, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, laboratorio, hallazgos de la USE (tamaño y localización de la masa pancreática, compromiso vascular, signos de pancreatitis crónica y/o atrofia, adenopatías, metástasis hepáticas, ascitis), cantidad de punciones realizadas y técnica utilizada; resultado de la citología e histología de la PAAF (celularidad, sangre contaminante, adecuación del espécimen, diagnóstico categorizado según la clasificación de la Sociedad de Papanicolaou), evolución (seguimiento clínico, cirugía) y diagnóstico definitivo. Todas las variables se recolectaron en un formulario electrónico de REDCap(13).

Análisis estadístico. Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes, las variables continuas en media y desvío estándar, mediana, intervalo de confianza 95% y rango, según corresponda.

Las comparaciones entre ambos métodos de punción respecto de celularidad, sangre contaminante y adecuación para el diagnóstico se realizaron mediante test no paramétrico de comparación de medias de muestras pareadas: test de Wilcoxon. Los resultados se expresaron en porcentajes.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión diagnóstica y razones de verosimilitud positiva y negativa de cada técnica de PAAF se calcularon aplicando las definiciones estándares y utilizando una tabla de contingencias.

Para tener en cuenta el rol del azar en los acuerdos entre las técnicas y el estándar, se calculó el índice kappa ponderado para la sensibilidad, que es el cociente entre la sensibilidad observada no atribuible al azar y la máxima sensibilidad observable no atribuible al azar. La sensibilidad observada no atribuible al azar es la sensibilidad observada menos la sensibilidad atribuible al azar (que es la que se calcula con los totales). La máxima sensibilidad no atribuible al azar es 100% (la máxima sensibilidad posible) menos la sensibilidad atribuible al azar. Se realizaron cálculos análogos para la especificidad(14). Un valor del estadístico kappa ponderado será cercano a 1 si el indicador (sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica) atribuible al azar es pequeño, mientras que el valor será cercano a 0 si el indicador atribuible al azar es grande. Por lo tanto, cuanto mayor sea el estadístico kappa ponderado mejor será la calidad del indicador. Para su interpretación se utilizó la escala de Landis y Koch(15).

Se comparó el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas con la prueba de McNemar.

Las variables con $p < 0,05$ de doble cola fueron consideradas estadísticamente significativas.

En el procesamiento de los datos se utilizó el programa SPSS versión 20.0.

Cálculo de N. Según estudios previos, la prevalencia de cáncer de páncreas en esta población sería del 88% (82/93) con una sensibilidad de USE-PAAF del 79 %(7). Para estimar una sensibilidad de 80% con un nivel de confianza de 95%, una hemiamplitud del intervalo de confianza de +/- 15% y considerando una prevalencia de 88% se necesitan incluir 32 pacientes. Debido a que se utilizó “*LEAD estándar*”, que implica seguimiento en el tiempo, para una pérdida eventual del 20% se necesitarían incluir 40 pacientes. La estimación de tamaño muestral se realizó utilizando las fórmulas de S. Jones y colaboradores(16).

Consideraciones Éticas. El trabajo se realizó en cumplimiento de la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por el Departamento de Investigación y el Comité de Ética del Hospital de Alta Complejidad El Cruce, con fecha 11 de diciembre 2018 y bajo el registro 030/2018.

Resultados.

En el período de un año se enrolaron 41 pacientes. Veinticuatro fueron de sexo masculino (58,5 %), la edad promedio 63,6 años (DS \pm 13 años). Ver tabla 1.

No se presentaron complicaciones vinculadas al procedimiento.

Los síntomas que manifestaban los pacientes al momento del enrolamiento fueron: pérdida de peso en 29 sujetos (71 %), ictericia y coluria en 25 (61 %), dolor abdominal en 21 (51,2 %) y diarrea crónica en 5 (12.2 %).

En relación con los hábitos tóxicos, 7 pacientes manifestaron consumo de alcohol (> 80 gr/día) y 17 sujetos consumo de tabaco (> 20 pack-year). Con respecto a los antecedentes más relevantes, 7 pacientes tenían diagnóstico de diabetes (5 de tipo II de los cuales 3 fueron diagnosticados dentro de los 12 meses), 2 tuvieron carcinoma

renal de células claras (tratamiento quirúrgico) y 3 presentaban antecedente de pancreatitis aguda.

En la EUS de todos los pacientes se observó una masa pancreática sólida cuyo tamaño varió entre 10 y 70 mm de diámetro, la mayoría de estas lesiones se localizaban en la cabeza (85,4 %), presentaban compromiso vascular (arterial o venoso) en 71 %, adenomegalias en 61 %, nódulos hepáticos compatibles con metástasis en 12,2 % y ascitis en 14,6 % de los casos. Ver tabla 2.

Diagnóstico final. El resultado cito-patológico de las muestras de USE-PAAF, fueron positivos para neoplasia en 29 pacientes y negativos en 12. De los pacientes con resultado positivo, 27 tenían adenocarcinoma de páncreas, 1 se diagnosticó como tumor estromal gastrointestinal (localizado en el cuerpo pancreático) y otro presentaba metástasis de carcinoma renal (cuyo tumor primario había sido resecado 16 años antes).

Los 12 pacientes con resultados de PAAF negativos fueron seguidos por 6 meses o más, (excepto una paciente que falleció 2 meses después de la punción por progresión del tumor pancreático). En 5 de estos casos, se arribó a un diagnóstico de malignidad: por progresión de la enfermedad neoplásica (con extensión a otros órganos y carcinomatosis peritoneal), por resección quirúrgica o por biopsia intraoperatoria positiva. El sexto paciente se diagnosticó con linfoma pancreático a través de una biopsia ganglionar periférica (con reducción del tamaño de la masa pancreática luego del tratamiento quimioterápico indicado por oncohematología). En el caso número 7, con antecedente de carcinoma renal operado, se diagnosticó metástasis del tumor renal mediante biopsia percutánea.

Finalmente, los 5 pacientes restantes cuyas PAAF guiada por USE fueron negativas para neoplasias, fueron seguidos clínicamente y con estudios de imágenes durante más de 6 meses (media: 9 meses, rango: 6 a 15 meses). En 3 de estos casos la clínica, el tamaño y las características de la masa no tuvieron cambios y se consideraron como masas inflamatorias asociadas a pancreatitis crónica (con hallazgos de signos de inflamación crónica y/o calcificaciones en el resto del páncreas en la USE y/o RMN). En un paciente se resecó la masa y en otro se tomó biopsia quirúrgica diagnosticándose, en ambos, un proceso inflamatorio crónico. Ninguno tuvo serología IgG 4 positiva.

El diagnóstico final o “LEAD estándar” (basado en la cito-patología de la USE-PAAF, biopsias o resecciones quirúrgicas de las lesiones y evolución clínico-imagenológica) contra lo que se compararon ambas técnicas de PAAF fue: 36 pacientes con neoplasia de páncreas (32 adenocarcinoma) y 5 pacientes con masa inflamatoria. Ver tabla 3.

Rendimiento diagnóstico de USE-PAAF, método húmedo vs capilaridad. De los 41 pacientes enrolados, 22 randomizaron a primera punción con la técnica húmeda o “wet” y 19 con la técnica capilaridad o “pull”. Se realizaron, en total, 140 punciones con un promedio de 3,4 punciones por paciente (rango 2 y 6 punciones). El promedio de punciones en el grupo de pacientes que inició con la técnica “wet” fue de 3,73 (DS +/- 0,83) (IC 95% 3,36 - 4,09) y en el grupo de pacientes que inició con técnica “pull” fue de 3,05 (DS +/- 0,85) (IC 95% 2,64 – 3,46); sin diferencias significativas. Del total de punciones, 73 fueron con el método húmedo y 67 con la técnica de capilaridad.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión diagnóstica de la PAAF guiado por USE (comparados con el *lead standard*) fueron: 80,6 %, 100 %, 100 %, 41,7 % y 82,9 %, respectivamente. Ver tabla 4.

La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica esperadas fueron: 70,7 %, 29 % y 65,7 % y los valores del estadístico kappa ponderado respectivos fueron: 0,34 (pobre), 1 (muy bueno), 0,50 (moderado).

Analizando globalmente todas las punciones que utilizaron la técnica húmeda, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión diagnóstica (tomando como referencia el *lead standard*) fueron: 58,3 %, 100 %, 100 %, 25 % y 63,4 %, respectivamente. La razón de verosimilitud LR+ fue mayor a 10, debido a la especificidad de 100 %, y LR- fue 0,42. Ver tabla 4.

La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica esperadas fueron: 51,2 %, 49 % y 50,9 % y los valores del estadístico kappa ponderado respectivos fueron: 0,15 (pobre), 1 (muy bueno), 0,25 (pobre).

Los resultados de todas las punciones con el método de capilaridad (comparadas contra el *lead standard*) fueron: 75 %, 100 %, 100 %, 35,7 % y 78,1 %, respectivamente. La razón de verosimilitud LR+ fue mayor a 10 por la especificidad de 100 % y LR- fue 0,25. Ver tabla 4.

La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica esperadas fueron: 65,9 %, 34,0 % y 62,0 % y los valores del estadístico kappa ponderado respectivos fueron: 0,27 (pobre), 1 (muy bueno), 0,42 (moderado).

Comparando el rendimiento diagnóstico entre ambas técnicas de punción no hubo diferencia estadísticamente significativa (test de McNemar $p = 0,388$). La concordancia entre ambas técnicas en resultados positivos fue del 40.3%, en resultados negativos fue del 40.3% mientras que la discordancia diagnóstica fue del 19.4%.

De las 140 punciones, se obtuvo coágulo o bloque celular para tinción con H&E en 123 (87,8 %). No hubo diferencia significativa entre las dos técnicas de punción para obtener bloque celular (húmedo 87,7 % y capilaridad 88 %, $p = 0,85$).

Calidad de la muestra. Respecto a la celularidad del espécimen, siendo a mayor puntaje mayor cantidad de células para el diagnóstico (0 a 3), tanto en muestras de citología como en bloque celular, no se observaron diferencia significativa entre las técnicas de punción ($p = 0,84$ y $0,61$, respectivamente). Ver tabla 5.

La sangre contaminante de la muestra puede afectar el rendimiento diagnóstico, siendo a mayor puntaje mayor el efecto negativo (0 a 2). No hubo diferencias, entre las técnicas, en las muestras de citología ($p = 0,89$) y tampoco en las de bloque celular ($p = 0,08$). Ver tabla 6.

La adecuación de las muestras de citología para el diagnóstico fue similar en ambas técnicas de punción (húmeda = 57,5 % y capilaridad = 56,7 %, $p = 0,94$) y tampoco hubo diferencias en las muestras de bloque celular (húmedo = 75 % y capilaridad = 66,1 %, $p = 0,38$).

Analizando la sensibilidad acumulada de cada punción (con relación al *lead standard*), independientemente de cuál fue la técnica utilizada, observamos que desde la primera

hasta la cuarta punción se incrementó la sensibilidad (55,5 %, 66,7 %, 77,8 % y 80,5 %, respectivamente). Esto no sucedió con la quinta y sexta punción. Ver fig. 1.

Discusión.

El cáncer de páncreas es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. En la Argentina se estiman 4878 casos de cáncer de páncreas diagnosticados en 2018(17). A pesar de su baja prevalencia (5 - 8 casos/10⁵ habitantes), representa uno de los tumores malignos con menor sobrevida (< 5 % a los 5 años)(18). Por lo tanto, el diagnóstico temprano y preciso es vital para mejorar la eficacia de la intervención terapéutica.

El diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas es un desafío clínico. La mayoría de las lesiones sólidas de este órgano, son adenocarcinomas. Sin embargo, hay otras etiologías cuyas imágenes en las TC y RMN no son suficientemente claras para el diagnóstico certero y la toma de una conducta terapéutica apropiada. Por lo tanto, el diagnóstico anatomopatológico adquiere relevancia para optimizar el manejo de estos pacientes.

La USE se ha posicionado como una herramienta imprescindible en el proceso de diagnóstico, estadificación y punción de las lesiones sólidas de páncreas, cumpliendo todas estas funciones en un mismo procedimiento. La USE-PAAF permite el diagnóstico citopatológico de las lesiones con una elevada sensibilidad (85-91 %) y especificidad (94-98 %), buena tolerancia, baja tasa de complicaciones (< 2 %) e ínfimo riesgo de diseminación a lo largo del tracto de la punción (siendo mucho menos frecuente con esta técnica en comparación con la biopsia percutánea)(3,4,19,20)(21).

Se han descrito diferentes técnicas de punción con el objetivo de encontrar el método que permita obtener el mayor rendimiento diagnóstico. Estas variantes son: utilizar o no la succión, el uso o no del estilete, la técnica de abanico y el diámetro de la aguja(22). Incluso se han diseñado agujas que podrían obtener biopsia de la lesión y no sólo muestra citológica(23,24). Sin embargo, otros factores muy importantes influyen en el rendimiento: la experiencia del ecoendoscopista y del cito-patólogo, la manipulación adecuada del espécimen y la presencia del cito-patólogo en la sala(25).

En los últimos años se han evaluado dos nuevas técnicas de punción: pull y wet. El rendimiento diagnóstico de estas nuevas técnicas fue comparado con el método estándar. En el estudio de Nakai, utilizando aguja de 25 G, obtuvieron una sensibilidad diagnóstica de 90 % con el método de **“aspiración por capilaridad”** o **“pull”** comparado con el 67,9 % del método estándar. Sin embargo, no observaron diferencias al utilizar aguja de 22 G (79,2 % vs 76 %, respectivamente)(7). Respecto a la técnica **wet**, Attam obtuvo un incremento significativo de la sensibilidad respecto al método estándar con aguja de 25 G (85,5% vs 75,2%)(8). A pesar de que estas nuevas técnicas han mostrado mayor rendimiento respecto al método estándar, no hay estudios publicados que las comparen entre sí. Fue este el objetivo de nuestro estudio, determinar si alguna es superior a la otra en relación con el rendimiento diagnóstico y la adecuación de la muestra.

En nuestros resultados, obtuvimos un rendimiento adecuado de las PAAF guiadas por EUS (como técnica diagnóstica en su conjunto), el desempeño resultó muy bueno para la especificidad y pobre para la sensibilidad (lo que determinó una precisión diagnóstica baja), similar a los estudios publicados(20).

Cuando comparamos el rendimiento diagnóstico entre ambas técnicas, húmeda vs capilaridad, no observamos diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hallamos diferencias en cuanto a la celularidad de la muestra, contaminación por sangre y adecuación para el análisis citológico. Obtuvimos una sutil diferencia a favor de la técnica de capilaridad en cuanto a la sensibilidad que generó que la precisión diagnóstica de esta se pueda considerar con un desempeño moderado mientras que, para la técnica húmeda la precisión diagnóstica quedó con desempeño pobre.

Tanto el método de punción húmedo como el de capilaridad presentan muy buen rendimiento diagnóstico, en estudios previos demostraron ser superiores al método estándar(7,8). En nuestro protocolo, no se pudo establecer la superioridad de una técnica sobre la otra y resultaron comparables entre sí. Por lo tanto, una alternativa en la práctica diaria es combinar ambos métodos, como lo hicimos en nuestro protocolo, o aplicar la técnica que le resulte más cómoda o amigable al operador.

Una de las limitaciones de este estudio es el número de pacientes enrolados, el cual resultó factible a expensas de amplios intervalos de confianza. Si bien existen publicaciones que reportan sensibilidades cercanas al 65%, dado que la anatomía patológica define conducta, serían deseables valores de sensibilidad mayores(26,27)(28,29). Esto implicaría un número mayor de pacientes enrolados. Otra limitante es la falta de un “*gold standard*” contundente como la pieza quirúrgica o la histología de muestras obtenidas mediante cirugía. Si bien la decisión de comparar contra un lead estándar le disminuye la validez interna al protocolo, le confiere capacidad para extrapolar los resultados. Debido a que en la práctica habitual no todos los pacientes son candidatos a resección quirúrgica es que, en un intento de equilibrar validez con factibilidad, tomamos la decisión de utilizar lo que se denomina “LEAD estándar”.

Algunas de las fortalezas del estudio son: la presencia del cito-patólogo en la sala, el mantenimiento del ciego hasta la instancia misma de análisis de datos, la randomización de la técnica inicial de punción, la decisión de punzar cada masa con ambas técnicas para disminuir la variabilidad de los resultados.

En conclusión, en este estudio no observamos diferencias en el rendimiento diagnóstico de las técnicas de punción wet y pull. Tampoco en los puntajes de celularidad, contaminación con sangre y adecuación de las muestras. Dado que ambas técnicas son efectivas, se sugiere la utilización simultánea y alternada de ambos métodos en las punciones de lesiones sólidas de páncreas guiadas por EUS.

Referencias Bibliográficas.

1. Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: Current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J*. 2001;7(4):298–311.
2. Iglesias-garcia J, Dominguez-munoz E, Lozano-leon A, Abdulkader I, Larino-noia J, Antunez J, et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(2):289–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17226911> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4065960>
3. Weston BR, Bhutani MS. Optimizing diagnostic yield for EUS-guided sampling of solid pancreatic lesions: A technical review. Vol. 9, *Gastroenterology and Hepatology*. 2013. p. 352–63.
4. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):319–31.
5. Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM, Kopecky KK, Rex DK, et al. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1992;38(1):35–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(92\)70327-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(92)70327-7)
6. Villa NA, Berzosa M, Wallace MB, Raijman I. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: The wet suction technique. Vol. 5, *Endoscopic Ultrasound*. 2016. p. 17–20.
7. Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, Yamamoto N, Hamada T, Uchino R, et al. Slow pull versus suction in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1578–85.
8. Attam R, Arain MA, Bloechl SJ, Trikudanathan G, Munigala S, Bakman Y, et al. “wet suction technique (WEST)”: A novel way to enhance the quality of EUS-FNA aspirate. Results of a prospective, single-blind, randomized, controlled trial using a 22-gauge needle for EUS-FNA of solid lesions. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1401–7.
9. Bang JY, Magee SH, Ramesh J, Trevino JM, Varadarajulu S. Randomized trial comparing fanning with standard technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic mass lesions. *Endoscopy*. 2013;45(6):445–50.
10. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the papanicolaou society of cytopathology: A review. Vol. 122, *Cancer Cytopathology*. 2014. p. 399–411.
11. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 26];11(Suppl 1):3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191517>
12. Wee E, Lakhtakia S, Gupta R, Sekaran A, Kalapala R, Monga A, et al. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration of lymph nodes and solid

- masses: Factors influencing the cellularity and adequacy of the aspirate. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):487–93.
13. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 7];42:377–81. Available from: https://ac.els-cdn.com/S1532046408001226/1-s2.0-S1532046408001226-main.pdf?_tid=f8811a95-6748-46e2-b4da-2207cce96089&acdnat=1533641305_7457a7f5b9ea17a19c31d909866dde9e
 14. Díaz Arce D, Beltrán Carreño JP, Cueva Sarmiento JE. ¿Son suficientes los indicadores del rendimiento de una prueba o test diagnóstico para evaluar su desempeño? Are Perform Indic aTest or Diagnostic Test Sufficient to Eval Performance? [Internet]. 2018;34(3):94–109. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=135050207&mp%0Alang=es&site=ehost-live>
 15. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. The Measurement of Interrater Agreement. *Stat Methods Rates Proportions*. 2004;598–626.
 16. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* [Internet]. 2003;20(5):453–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954688>
 17. Instituto Nacional del Cáncer, (INC). Boletín vigilancia epidemiológica. *Minist Salud la Nac* [Internet]. 2018;1–50. Available from: www.salud.gob.ar/inc
 18. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics.[Erratum appears in *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):134]. *CA Cancer J Clin*. 2011;
 19. Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Decker GA, Evans JA, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):839–43.
 20. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2016;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0519-z>
 21. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017;49(7):695–714.
 22. Wani S. Basic techniques in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: Role of a stylet and suction. Vol. 3, *Endoscopic Ultrasound*. 2014. p. 17–21.
 23. Bang JY, Kirtane S, Krall K, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, et al. In memoriam: Fine-needle aspiration, birth: Fine-needle biopsy: The changing trend in endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Dig Endosc*. 2019;31(2):197–202.
 24. Wang F, Wang HL, Zhao Q. Endoscopic Ultrasound–Fine-Needle Biopsy Is Superior to Endoscopic Ultrasound–Fine-Needle Aspiration in Sampling Pancreatic Masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(5):785–7.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.039>

25. Matynia AP, Schmidt RL, Barraza G, Layfield LJ, Siddiqui AA, Adler DG. Impact of rapid on-site evaluation on the adequacy of endoscopic-ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):697–705.
26. Touchefeu Y, Le Rhun M, Coron E, Alamdari A, Heymann MF, Mosnier JF, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic masses: The impact on patient-management strategy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1070–7.
27. Ryozaawa S, Kitoh H, Gondo T, Urayama N, Yamashita H, Ozawa H, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2005;40(9):907–11.
28. M Voss, P Hammel, G Molas, L Palazzo, A Dancour, D O’Toole, B Terris CD, P Bernades PR. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut*. 2000;46:244–9.
29. Alaa M. Afify, M.D., Basim M. Al-Khafaji, M.D., Byungki Kim, M.D. A, James M. Scheiman MD. Endoscopic Ultrasound–Guided Fine Needle Aspiration of the Pancreas Diagnostic Utility and Accuracy. *Acta Cytol*. 2003;Volume 47,:341–8.

Tabla 1. Datos demográficos, antecedentes personales y laboratorio.

Variables		Total	Inicio con técnica WET	Inicio con técnica PULL	p
Pacientes		41	22	19	NA
Sexo	Femenino	17 (41,5%)	10	7	0,81
	Masculino	24 (58,5%)	12	12	
Edad	Media	63,6 años	65,3	61,6	0,28
	DS	+/- 13 años	13,7	12,3	NA
	Rango	34 – 91 años	34-91 años	42-77 años	
Antecedentes patológicos	Diabetes tipo I	2 (5%)	1	1	1
	Diabetes tipo II	5 (12,2%)	3	2	1
	Anemia crónica	8 (19,5%)	6	2	0,25
	Pancreatitis aguda	3 (7,3%)	2	1	1
	Cáncer de riñón	2 (5%)	1	1	1
	Cáncer de mama	1 (2,4%)	1	0	1
	Cirrosis enólica	1 (2,4%)	1	0	1
Análisis de sangre (media ± DS)	TGO	73,3 ± 87 U/l	58 ± 68 U/l	92,8 ± 106 U/l	0,15
	TGP	123,3 ± 182,1 U/l	96 ± 179 U/l	158 ± 187 U/l	0,12
	FAL	617 ± 542 U/l	536,7 ± 556 U/l	697 ± 533 U/l	0,14
	Bt	5 ± 5,7 mg/dl	5,5 ± 5 mg/dl	5 ± 5,5 mg/dl	0,6
	Bd	4,1 ± 4,5 mg/dl	5 ± 2,4 mg/dl	5,4 ± 4,2 mg/dl	0,64
	CEA	11,3 ± 27 ng/ml	17,8 ± 36,7 ng/ml	11 ± 19 ng/ml	0,39
	CA 19-9	699,7 ± 1380 ng/ml	605 ± 1200 ng/ml	701 ± 1400 ng/ml	0,3

Tabla 2. Hallazgos de la USE y característica de las lesiones pancreáticas.

Hallazgos de la USE		Resultados	Técnica inicio WET	Técnica inicio PULL	p
Tamaño (media ± DS)		36,6 ± 13,2 mm	38+/-14,3	34+/-12	0,4
Localización de la masa pancreática	Cabeza	35 (85,4 %)	17	18	0,5
	Proceso uncinado	8 (19,5 %)	4	4	
	Cuerpo	10 (24,4 %)	7	3	
	Cola	1 (2,4 %)	1	0	
Compromiso vascular	Tronco celíaco	9 (21,9%)	NA	NA	NA
	Arteria mesentérica superior	15 (36,6%)			
	Vena porta y vena mesentérica superior	23 (56,1%)			
	Arteria hepática	6 (14,6%)			
Adenomegalias		25 (61%)	NA	NA	NA
Metástasis hepáticas		5 (12,2%)			
Ascitis		6 (14,6%)			

Tabla 3. Diagnóstica final (“LEAD estándar”).

Diagnóstico	N
Adenocarcinoma de páncreas	32
GIST	1
Linfoma	1
Metástasis de carcinoma renal	2
Masa inflamatoria	5

Tabla 4. Resultado del rendimiento diagnóstico de las punciones por USE y comparación entre las técnicas de capilaridad y húmeda.

Método de punción	S (media, IC 95 %)	E (media, IC 95 %)	VPP (media, IC 95 %)	VPN (media, IC 95 %)	P (media, IC 95 %)	<i>p</i>
USE + PAAF (capilaridad + húmeda)	80,6 % (63,4%-91,2%)	100 % (46,3%-98,1%)	100 % (85,4%-99,69%)	41,7 % (16,5%-71,4%)	82,9 % (67,3%-92,3%)	0,388
Técnica húmeda	58,3 % (40,9%-74,1%)	100 % (46,3%-98,1%)	100 % (80,7%-99,6%)	25,0 % (9,6%-49,4%)	63,4 % (46,9%-77,4%)	
Técnica de capilaridad	75,0 % (57,5%-87,3%)	100 % (46,3%-98,1%)	100 % (84,5%-99,7%)	35,7 % (13,9%-64,4%)	78,1 % (61,9%-88,9%)	

Nota: S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; P = precisión diagnóstica; IC 95% = intervalo de confianza al 95 %.

Tabla 5. Celularidad del espécimen en muestras de citología y bloque celular. 0=sin células para el diagnóstico, 3=con células para el diagnóstico.

Muestras de citología		0	1	2	3	<i>p</i>
Técnica de punción	PULL	15.1%	63%	17.8%	4.1%	0.84
	WET	25.4%	49.3%	22.4%	3%	
Bloque celular		0	1	2	3	<i>p</i>
Técnica de punción	PULL	12.5%	54.7%	25%	7.8%	0.61
	WET	18.6%	54.2%	23.7%	3.4%	

Tabla 6. Contaminación con sangre. Muestra de citología y bloque celular. 0 = sin contaminación, 2 = máxima contaminación.

Muestras de citología		0	1	2	<i>p</i>
Técnica de punción	PULL	17.8%	63%	19.2%	0.89
	WET	20.9%	61.2%	17.9%	
Bloque celular		0	1	2	<i>p</i>
Técnica de punción	PULL	37.5%	56.3%	6.3%	0.08
	WET	37.3%	50.8%	11.9%	

Figura 1. Sensibilidad acumulada según el número de punciones realizadas.

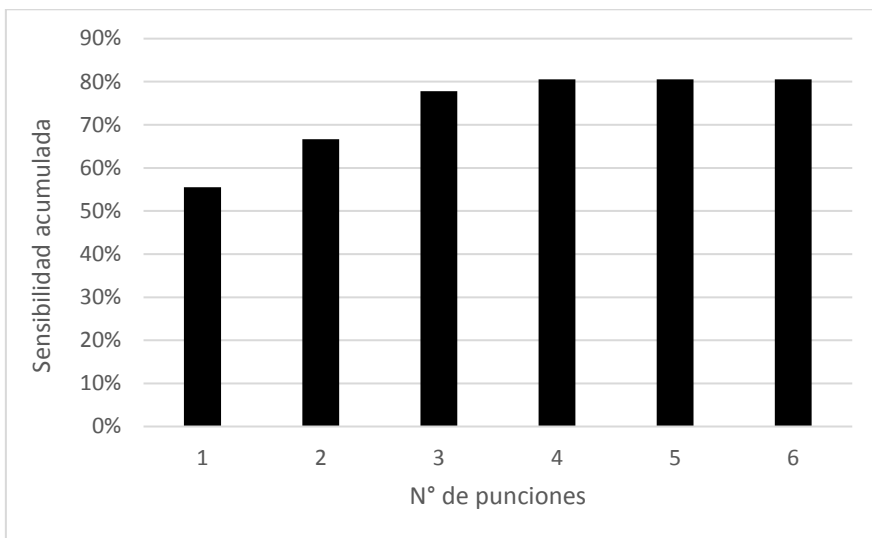


Figura 2. Tumor de cabeza de páncreas: masa hipocogénica, heterogénea, de bordes irregulares, de 32 mm de diámetro mayor, sin compromiso vascular.

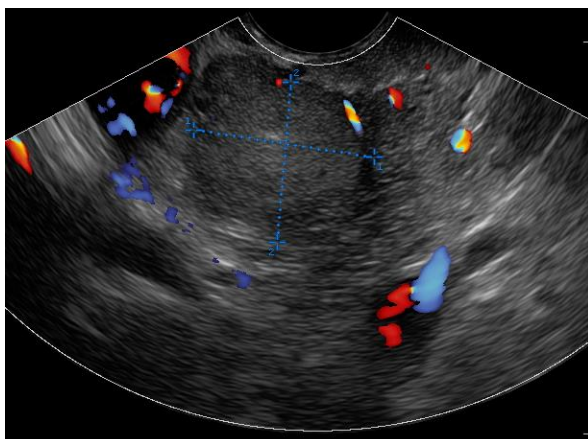
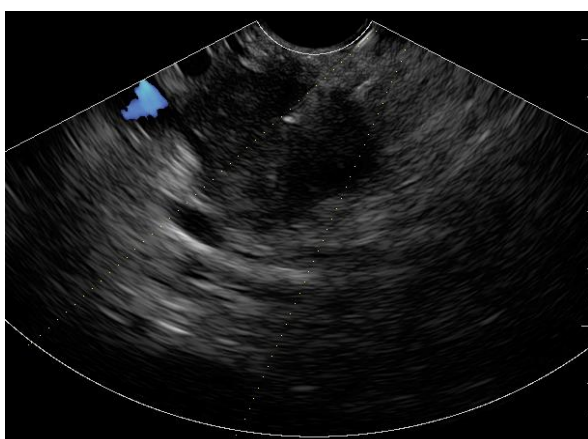


Figura 3. USE-PAAF de masa sólida de cabeza pancreática: heterogénea e irregular, de 28 mm de diámetro, punzado con aguja de 22 G.



Anexos.

a) Proyecto

Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas.

Maestrando: Cecilia Curvale

Tutora de tesis: Paloma Rojas Saunero

Director de tesis: Hui Jer Hwang

1era entrega: 10 de junio 2018. La pregunta de investigación y su justificación.

2da entrega: 1 de septiembre 2018. Materiales y métodos.

3era entrega: 1 de diciembre 2018. Versión enviada al Comité de Ética.

4ta entrega: 1 de septiembre 2019. Manual de Procedimientos Operativos. Operacionalización de Variables. Circuito de calidad.

1. Introducción.

El diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas es un desafío clínico que ha incrementado su frecuencia en el último tiempo. Las decisiones terapéuticas respecto a estos pacientes se apoyan principalmente en lograr diagnosticar o excluir malignidad(1). Aunque el adenocarcinoma de páncreas es el diagnóstico mayoritario en las masas de páncreas, otras neoplasias malignas e incluso lesiones benignas pueden surgir en este órgano. Por lo tanto, el diagnóstico anatomopatológico adquiere relevancia para optimizar el manejo de estos pacientes(2). Un diagnóstico exacto evitaría procedimientos innecesarios en individuos con patologías benignas e identificaría de manera más precisa a quienes se podrían beneficiar con una intervención quirúrgica y/o un tratamiento oncológico(3).

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonografía endoscópica (USE) se ha transformado en una herramienta indispensable para la adquisición de material citológico e histológico en el diagnóstico de estas lesiones. Los estudios de revisión sistemática y metaanálisis han demostrado que la USE-PAAF tiene una sensibilidad de 85-91 % y una especificidad de 94-98 % (tomando como *gold standard* el análisis de la pieza quirúrgica o el seguimiento clínico-imagenológico a los 6 meses en quienes no se sometieron a una intervención quirúrgica)(3,4). Por su seguridad, rendimiento y precisión diagnóstica, la USE-PAAF ha reemplazado progresivamente a la PAAF percutánea en los centros que disponen de ella(5).

Existen diferentes técnicas de punción, pero el método de referencia aún no ha sido establecido. La variante conocida como **estándar** consiste en la punción de la lesión sólida de páncreas con una aguja biselada de 25, 22 o 19 Gauge (G) con estilete y aplicar succión al vacío con una jeringa (5 a 20 ml)(6). Las variantes de la técnica estándar son: no utilizar el estilete, no utilizar succión para minimizar la contaminación de la muestra con sangre, la técnica de abanico o “fanning” (que consiste en cambiar la dirección de la aguja durante la punción para no extraer material de una sola región del tumor), etc.

En el último tiempo se han desarrollado nuevas técnicas que son prometedoras y cuyo objetivo es incrementar la precisión y el rendimiento diagnóstico. Una de ellas consiste en retirar continua y lentamente el estilete de la aguja mientras se están realizando los movimientos de la punción, sin usar jeringa de succión, para crear una mínima presión negativa (a menor presión negativa, menor contaminación con sangre) aumentando el porcentaje de muestras adecuadas para el diagnóstico. Esta técnica se denomina **“aspiración por capilaridad” o “pull”**. En un estudio retrospectivo, que incluyó a 93 pacientes con lesión sólida pancreática, compararon la técnica estándar con la técnica de capilaridad o “pull” y observaron menor contaminación sanguínea de las muestras. Con aguja de 25 G, a pesar de obtener menor celularidad (debido al menor calibre de la aguja), se logró mayor sensibilidad diagnóstica para tumores malignos (90 % vs 67,9 % del método estándar) debido a la superioridad en la calidad de las muestras. En cambio, con aguja de 22 G, la sensibilidad fue de 79,2 % sin diferencia significativa con el método estándar (76 %)(7-9).

Otra técnica novedosa es la denominada **técnica de succión húmeda o “wet”**, consiste en utilizar la aguja de punción sin estilete e inyectar, dentro del canal de la

aguja, 5 ml de solución fisiológica para reemplazar la columna de aire con agua. Durante la punción se coloca una jeringa a presión negativa de 10 ml para generar succión de la lesión. Se cree que al reemplazar la columna de aire por la de agua, esta transmitiría mejor la presión negativa ya que, basado en los principios de la dinámica de los fluidos, el agua es menos compresible que el aire. Además, el agua “lubricaría” la superficie interna de la aguja y podría disminuir la fricción entre el tejido aspirado y la pared por tener un efecto de capilaridad. El estudio prospectivo y randomizado de Attam R y col obtuvo mayor celularidad e incrementó la sensibilidad respecto al método estándar (85,5% vs 75,2%)(6,10).

Los estudios que describieron estas nuevas técnicas de PAAF guiadas por USE (método de capilaridad y húmedo) siempre tomaron como referencia el método estándar y obtuvieron mejores porcentajes de sensibilidad/especificidad y muestras de mayor calidad(7,10). Sin embargo, no se han comparado entre sí. Resultaría de utilidad para la práctica diaria poder determinar si existe superioridad diagnóstica de alguna de las técnicas ya que el manejo posterior del paciente depende, en gran medida, del resultado anatomopatológico (por ejemplo, manejo clínico vs intervención quirúrgica). Es el motivo por el que desarrollamos este protocolo: para comparar el rendimiento diagnóstico y la calidad del aspirado entre ambos métodos de punción.

2. Pregunta.

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de cada técnica con respecto al LEAD standard?

¿Es comparable el rendimiento diagnóstico y la calidad de las muestras entre la técnica húmeda y la técnica por capilaridad?

3. Hipótesis.

No hay estudio publicado que compare los métodos de capilaridad y húmedo. Por este motivo desarrollamos este protocolo con las siguientes hipótesis:

- 3.1.** Hipótesis nula (H0): El rendimiento diagnóstico y la calidad de las muestras, entre técnica húmeda y técnica por capilaridad, son iguales.
- 3.2.** Hipótesis alterna (H1): El rendimiento diagnóstico y la calidad de las muestras, entre técnica húmeda y técnica por capilaridad, son diferentes.

4. Objetivos.

4.1. Objetivo primario:

Estimar el rendimiento diagnóstico de ambos métodos con respecto al LEAD standard (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, precisión diagnóstica y razones de verosimilitud positiva y negativa).

Comparar el rendimiento diagnóstico de la técnica de aspiración por capilaridad (pull) y la técnica de succión húmeda (wet).

4.2. Objetivo secundario:

Comparar la calidad del aspirado obtenido por el método de capilaridad con el obtenido por la técnica húmeda, evaluando: celularidad, contaminación con sangre y adecuación del espécimen para el diagnóstico.

5. Materiales y métodos.

5.1. Diseño. Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego (anatomopatólogo y analizador de datos finales) para evaluar rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre dos técnicas de PAAF guiadas por USE en lesiones sólidas de páncreas: 1) método húmedo (“wet”) y 2) método de capilaridad (“pull”).

5.2. Ámbito y población. Se incluirán (en forma consecutiva, aleatoria, con periodicidad igual a 1) los pacientes derivados al Servicio de Gastroenterología del Hospital El Cruce (HEC) para evaluación y PAAF guiada por USE de lesiones sólidas de páncreas diagnosticadas por tomografías computadas, resonancias magnéticas y/o EUS previas. Desde enero a diciembre 2018.

5.3. Criterios de inclusión.

- 1) Paciente mayor de 18 años.
- 2) Masa sólida de páncreas diagnosticada por TC, RMN y/o USE.
- 3) Firma del consentimiento informado.

5.4. Criterios de exclusión.

- 1) Coagulopatía: RIN > 1.5, plaquetas < 50000.
- 2) Lesiones quísticas o sólido-quísticas de páncreas.
- 3) Lesiones extra pancreáticas que se han diagnosticado erróneamente como pancreáticas antes de la USE.
- 4) Adenopatías retroperitoneales sin masa pancreática.
- 5) Paciente embarazada.
- 6) Paciente que presenta dificultades para el seguimiento (por ej.: paciente que vive en otras provincias).

6. Recolección de datos.

Cumplidos los criterios de inclusión y firmado el consentimiento se randomizará al paciente (randomización simple según tabla electrónica generada en planilla de cálculo, impresa y disponible en la sala de procedimientos). Lo que se definirá por randomización es la técnica de punción inicial, a fin de evitar diferencias de calidad en la muestra según orden de punción.

Todas las masas pancreáticas se punzarán con ambas técnicas, de manera alternada, hasta que el patólogo *in situ* observe material suficiente para el análisis (definido como aquel que posee la suficiente cantidad y calidad de células que nos permite arribar a un diagnóstico de certeza). El número mínimo de punciones será dos, una de cada técnica, o hasta la 6ta punción (momento a partir del cual aumentan los riesgos sin incrementarse el rédito diagnóstico). Pueden presentarse suspensiones prematuras por pérdida de filo en la aguja o sangrados (esto queda a criterio del médico ecoendoscopista).

La muestra correspondiente a cada punción se rotula como “número de pasada” (del 1 al 6). El patólogo permanecerá ciego a la técnica con la que se obtuvo el material. El ecoendoscopista que realizará las punciones (H.J.W.) es un endoscopista experto en ambas técnicas.

Las muestras serán evaluadas en el quirófano por un patólogo del HEC que advertirá el momento en el que se obtiene suficiente material para el análisis. El examen *in situ* se realizará en cada una de las pasadas. El material se recolectará en portaobjetos, se extenderá y se fijará en alcohol 96; se coloreará con azul de toluidina y se observará al microscopio para evaluar suficiencia del material. Si, por decisión médica del endoscopista, se obtuvieran más extendidos citológicos se fijarán en alcohol 96 y se colorearán en el laboratorio con la técnica de Papanicolaou. El coágulo remanente se fijará en formol al 10 % para evaluar como biopsia, en forma diferida. Luego, en el laboratorio de Anatomía Patológica, el mismo patólogo emitirá un informe con calidad y diagnóstico de cada frasco (más un informe final, global, para el seguimiento médico del paciente que resulta de la combinación de la información brindada por la citología y el bloque celular). Posteriormente, las muestras que resulten negativas serán evaluadas por un patólogo externo, especializado en patología biliopancreática (V.R.). En caso de discrepancias en el diagnóstico cito-patológico se tomará como diagnóstico final el de la evaluadora externa.

7. Operacionalización de variables.

7.1. Variable de exposición: técnica de punción bajo guía ecoendoscópica: WET, PULL. Se definirá por randomización la técnica de inicio y cada paciente se punzará de manera alterna con ambas técnicas hasta obtener material evaluable (según patólogo presente en la sala), hasta completar 6 pasadas, hasta perder la utilidad de la aguja y/o hasta la presencia de sangrado.

7.2. Variable resultado: Las muestras de cada frasco, tanto citológicas como de bloque celular, serán evaluadas e informadas respecto a:

A) Diagnóstico citopatológico:

Categoría	Terminología / Definición	Entidad diagnóstica
I	No diagnóstico.	Acelular, parénquima pancreático benigno, contaminación gastrointestinal solamente.
II	Negativo para malignidad.	Tejido pancreático benigno, pancreatitis aguda, crónica o autoinmune, tejido esplénico (bazo accesorio), pseudoquistes, quistes linfoepiteliales.
III	Atípico: Anormalidades arquitecturales y citológicas no consistentes con la normalidad o cambios reactivos insuficientes para clasificar como sospechosa o neoplásica.	Pérdida de la polaridad arquitectural, apiñamiento nuclear, relación núcleo citoplasma cercana a los parámetros normales, leves irregularidades de la membrana nuclear, no se observa macro nucleolo y grados menores de anisonucleosis
IV	Neoplásico: el espécimen citológico es suficientemente celular y representativo (con o sin contexto clínico, imágenes y estudios auxiliares) para ser diagnosticado como neoplásico.	Benignos: cistoadenoma seroso, microadenoma neuroendocrino, linfangioma. Otras neoplasias (pre malignas y de bajo grado): tumor neuroendócrino bien diferenciado, neoplasia mucinosa papilar intraductal, tumor sólido pseudopapilar, neoplasia quística mucinosa, teratoma quístico, Schwannoma.
V	Sospechoso de malignidad.	Características citológicas sugestivas de malignidad con material cualitativa o cuantitativamente insuficiente.
VI	Positivo para malignidad.	Adenocarcinoma ductal pancreático, carcinoma coloide o mucinoso, carcinoma medular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma indiferenciado, carcinoma de células acinares, tumor neuroendócrino pobremente diferenciado, linfoma, metástasis.

B) Adecuación del espécimen(10,11):

- Celularidad (incluye los tipos celulares, normales y patológicos): escala de 4 niveles.
 - 0 = acelular
 - 1 = escasa cantidad de células
 - 2 = moderada cantidad de células
 - 3 = gran cantidad de células
- Sangre contaminante: escala de 3 niveles.
 - 0 = sin sangre
 - 1 = contaminada por células de glóbulos rojos
 - 2 = presencia de coágulos de sangre
- Adecuación del espécimen para diagnóstico: escala de 2 niveles.
 - 0 = el cito-patólogo no puede realizar el diagnóstico, la muestra no es adecuada
 - 1 = el cito-patólogo puede realizar el diagnóstico, la muestra es adecuada.

Variable resultado (continuación): Se tomará como *Gold Standard* el LEAD definido por los resultados citológicos y/o histológicos de la punción. En caso de que el paciente sea operado posteriormente a la USE, se tendrá en cuenta la patología de la pieza quirúrgica. Si el resultado de la PAAF fuera no diagnóstico, negativo para malignidad o atípico y el paciente no fuera operado, la evolución y la progresión (o no) de la enfermedad determinarán el diagnóstico final. Seguimiento clínico-imagenológico: 6 meses.

7.3. Asimismo, se recolectarán las siguientes variables:

- Demográficos: edad al momento de la PAAF y sexo.
- EUS: fecha de realización y hallazgos: masa pancreática (tamaño, localización), dilatación y/o estenosis del conducto pancreático (diámetro), compromiso vascular (tronco celíaco, arteria mesentérica superior, vena porta mesentérica, arteria hepática), signos de pancreatitis crónica y/o atrofia, adenopatías, metástasis hepáticas.
- PAAF: técnica de inicio (wet, pull), cantidad de punciones realizadas (mínimo 2, máximo 6).
- Resultados de la citología e histología de la PAAF: en cada frasco se determinará: escala de celularidad, sangre contaminante y adecuación del espécimen, categoría según la clasificación de la Sociedad de Papanicolaou y diagnóstico definitivo. **(Ver detalles en DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO)**
- Cirugía bilio-pancreática: técnica utilizada y anatomía patológica de la pieza quirúrgica.
- Pacientes no operados: evolución clínica, estudios de imágenes y progresión (o no) de la enfermedad, tratamiento recibido y diagnóstico final. Tiempo de seguimiento: 6 meses.

Todos las variables se recolectarán en un formulario electrónico de REDCap(12).

8. Procedimientos del estudio

8.1 USE + PAAF: El paciente estará posicionado en decúbito lateral izquierdo sin intubación endotraqueal. La medicación anestésica estará administrada por especialistas de anestesia (Midazolam, Fentanilo y Propofol). No se indicarán antibióticos profilácticos de rutina. Se utilizará un ecoendoscopio lineal con frecuencia de 7.5 - 12 MHz (EG-530 UT, procesador SU 7000, Fujinon, Japón). Se explorará minuciosamente el páncreas, vía biliar, región ampular e hígado para la identificación de lesiones y adenopatías, se evaluará la masa pancreática (tamaño, bordes y compromiso vascular) y otras lesiones coexistentes. Se realizará la PAAF, con aguja de 22 G, (EchoTip Ultra HD^R de Cook Endoscopy o Expect^R de Boston Scientific Corp.) de la lesión sólida de páncreas para estudio citológico e histológico. El procedimiento se realizará bajo control doppler para evitar lesión de vasos y hemorragias. Se aplicará la técnica de “fanning” o abanico durante la punción(8).

A continuación, se describen las dos técnicas:

- a) **Técnica de PAAF húmedo o “wet”:** se retira el estilete de la aguja antes de realizar la punción, se inyecta 5 ml de solución fisiológica dentro del canal de la aguja para purgar el aire y se deja el líquido dentro. Cuando se realiza la punción de la masa sólida, y la aguja está dentro, se conecta una jeringa al vacío de 10 ml y se abre generando una succión permanente mientras se realizan 20 pequeños movimientos de inserción y retirada, cambiando la dirección de la aguja en abanico. Una vez terminada la maniobra se cierra la jeringa al vacío y se retira toda la aguja.
- b) **Técnica de PAAF por capilaridad o “pull”:** la punción de la masa pancreática se realiza con el estilete colocado dentro de la aguja. Cuando se punza la lesión, el estilete se retira lentamente y se va cambiando la dirección de la aguja (técnica de abanico), realizando 20 movimientos pequeños de inserción y retirada sin salir de la masa.

8.2 Citología e histología: El material aspirado se extraerá de la aguja insuflando aire con una jeringa, si no saliera la muestra entonces se insertará el estilete para empujarla y extraerla completamente. El material se recolectará en portaobjetos para citología y el coágulo o bloque celular se fijará en formol buffer al 10 %. Se realizará tinción de las muestras de citología con toluidina, en el momento de la punción, para determinar la presencia de material suficiente para el análisis (definido como aquel que posee la suficiente cantidad y calidad de células que nos permite arribar a un diagnóstico de certeza), el resto se fijará en alcohol 96° para posterior evaluación citológica utilizando tinción de Papanicolaou. Las muestras de bloque celular se incluirán en parafina, se realizarán cortes con el micrótopo y tinción con hematoxilina-eosina para el análisis histológico. Se utilizará la terminología y nomenclatura estandarizada para citología pancreático-biliar propuesta por la Sociedad de Papanicolaou(13,14). **(VER ARRIBA EN VARIABLES).**

8.3 Complicaciones vinculadas al procedimiento: La tasa global de complicaciones vinculadas a este procedimiento es menor al 2%. Las mismas son: perforación (0,03%), bacteriemia (0-8%), pancreatitis (0-2 %), hemorragia (0,13%) (15). De presentarse alguna de ellas, se procederá según criterio médico (sugerencias al respecto en **MANUAL DE PROCEDIMIENTOS**), se registrará el evento y su clasificación en el CRF y se dará aviso al Comité de Ética en Investigación (16).

8.4 Seguimiento.

Se hará control de los pacientes en el consultorio externo de patología bilio-pancreática en caso de pertenecer al hospital. Cuando sea derivado de otro hospital, se efectuará comunicación con el médico tratante para acceder a los datos relevantes de la historia clínica y se registrará la evolución, laboratorio y estudios por imágenes que se hayan realizado ulteriormente. Se registrará la cirugía bilio-pancreática si fuera realizada, la técnica utilizada y anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

El **diagnóstico final** se basará en los resultados citológicos y/o histológicos de la punción, y en caso de que el paciente sea operado luego de la USE, se tendrá en cuenta la patología de la pieza quirúrgica. En el caso de que el resultado de la PAAF fuera no diagnóstico, negativo para malignidad o atípico y no fuera operado, la evolución y la progresión (o no) de la enfermedad determinarán el diagnóstico final. Tiempo de seguimiento: 6 meses.

9. Análisis estadístico

Este protocolo tiene por finalidad estimar el rendimiento diagnóstico de dos técnicas de PAAF guiadas por EUS respecto al LEAD estándar y entre sí, así como determinar la calidad de las muestras.

Las variables categóricas se expresarán en números absolutos y porcentajes, las variables continuas en media y desvío estándar, mediana, intervalo de confianza 95% y rango, según corresponda.

Las comparaciones entre ambos métodos de punción respecto de celularidad, sangre contaminante y adecuación para el diagnóstico se realizarán mediante test no paramétrico de comparación de medias de muestras pareadas: test de Wilcoxon. Los resultados se expresarán en porcentajes.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión diagnóstica y razones de verosimilitud positiva y negativa de cada técnica de PAAF se calcularán aplicando las definiciones estándares y utilizando una tabla de contingencias.

Para tener en cuenta el rol del azar en los acuerdos entre las técnicas y el estándar, se calculará el índice kappa ponderado para la sensibilidad, que es el cociente entre la sensibilidad observada no atribuible al azar y la máxima sensibilidad observable no atribuible al azar. La sensibilidad observada no atribuible al azar es la sensibilidad observada menos la sensibilidad atribuible al azar (que es la que se calcula con los

totales). La máxima sensibilidad no atribuible al azar es 100% (la máxima sensibilidad posible) menos la sensibilidad atribuible al azar. Se realizarán cálculos análogos para la especificidad(17). Un valor del estadístico kappa ponderado será cercano a 1 si el indicador (sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica) atribuible al azar es pequeño, mientras que el valor será cercano a 0 si el indicador atribuible al azar es grande. Por lo tanto, cuanto mayor sea el estadístico kappa ponderado mejor será la calidad del indicador. Para su interpretación se utilizará la escala de Landis y Koch(18).

Se comparará el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas con la prueba de McNemar.

Las variables con $p < 0,05$ de doble cola serán consideradas estadísticamente significativas.

Los datos se registrarán en un formulario de REDCap y para el procesamiento de los datos se utilizará el programa SPSS versión 20.0.

El encargado del análisis de los datos permanecerá ciego a la técnica correspondiente a cada rama hasta tanto haya establecido los resultados. Siendo 1: wet y 2: pull.

Análisis de interín: dada la baja incidencia de eventos adversos de las punciones con aguja fina en el contexto de ecoendoscopías (las cuales se presentan a partir de la 6ta pasada motivo por el cual se eligió ese número como tope máximo de obtención de especímenes, coincidiendo con la práctica médica); teniendo en cuenta que la punción diagnóstica que se le realizará al paciente forma parte de sus cuidados habituales, difiriendo, exclusivamente, en la técnica de obtención de la misma (lo cual no altera el número ni el tipo de eventos que pudieran presentarse); y dado que no existe una probabilidad pre-test suficiente en favor de ninguna de las dos técnicas (en cuanto a rédito diagnóstico o calidad de las muestras), es que no consideramos necesario realizar análisis de medio término.

Reglas para la suspensión del estudio y apertura de ciego: debido a que las punciones que se realizarán los pacientes son propias de su cuidado habitual y la ejecución del protocolo no incrementa el número ni cambia el tipo de eventos adversos que pudieran generarse (ya que se están comparando dos técnicas de aspiración del material a través de la aguja fina), es que no se plantean reglas de suspensión ni apertura de ciego propias del protocolo (excepto aquellas que pudieran surgir en la norma de cuidado habitual).

9.1 Cálculo de N

El trabajo realizado por Nakai y col. informó que la punción con aguja de 22 G, aplicando el método de capilaridad, tuvo una sensibilidad de 79,2 %(7). Por otro lado, la técnica de punción húmeda tuvo una sensibilidad de 85,5 % en el estudio de Attam y col(8).

Si bien se está evaluando un método diagnóstico de confirmación, como lo es el análisis anatomopatológico de muestras obtenidas por punción, el impacto clínico que los resultados falsos negativos pueden generar en una enfermedad con alta letalidad (como es el caso del cáncer de páncreas), convierte en prioridad la reducción de los falsos negativos. Es por esto por lo que decidimos realizar un cálculo de tamaño muestral para estimar sensibilidad. Según estudios previos, la prevalencia de cáncer en esta población

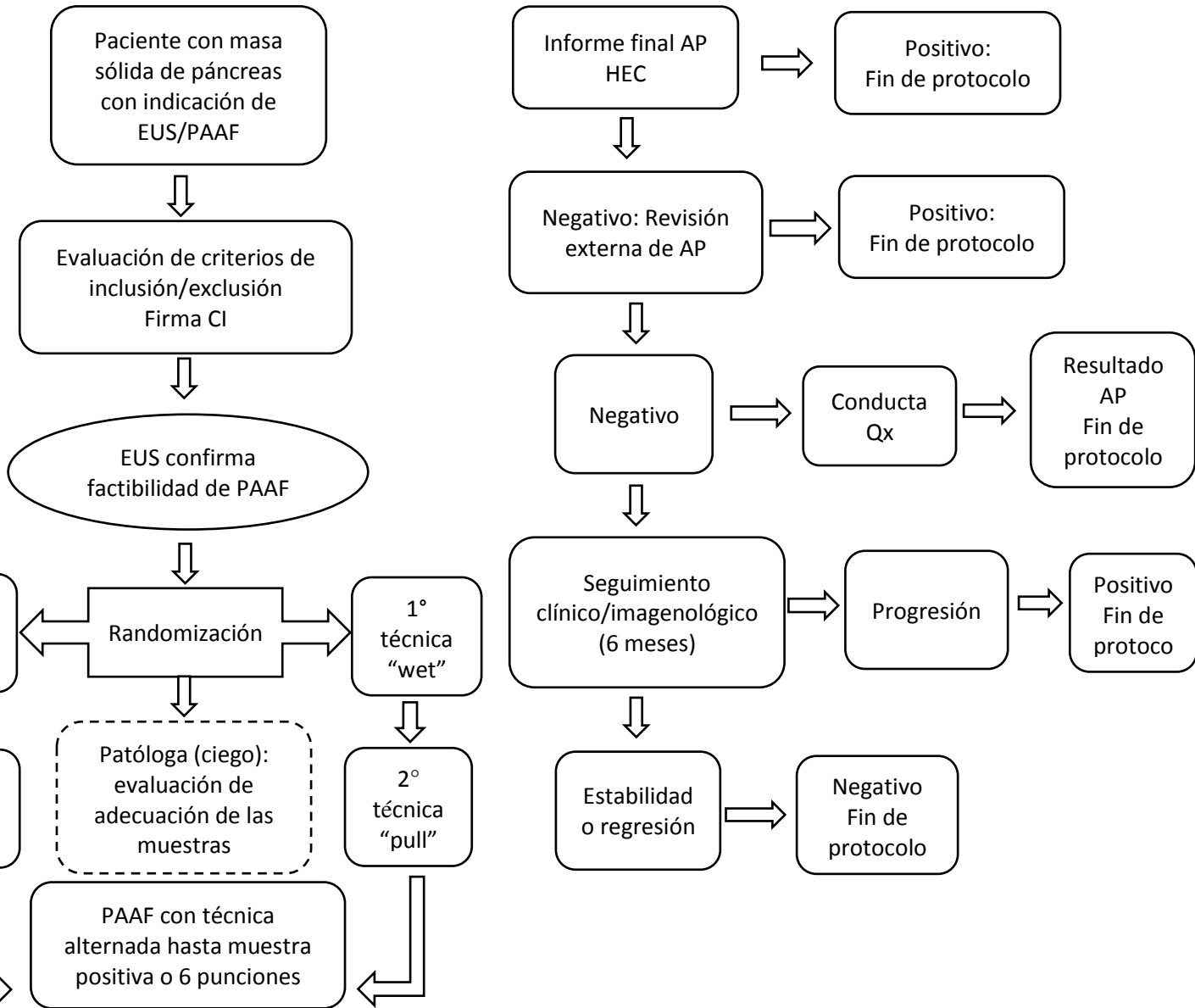
sería del 88% (82/93) con una sensibilidad de 79%(7). Para estimar una sensibilidad de 80% con un nivel de confianza de 95%, una hemiamplitud del intervalo de confianza de +/- 15% y considerando una prevalencia de 88% se necesitan incluir 32 pacientes. Debido a que se utilizará un LEAD estándar, que implica seguimiento en el tiempo, para una pérdida eventual del 20% se incluirán 40 pacientes. La estimación de tamaño muestral se realizó utilizando las fórmulas de S. Jones y colaboradores(19).

10. Consideraciones Éticas

El trabajo se realizará en cumplimiento de la Declaración de Helsinki 2013, Fortaleza, Brasil (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos); la normativa internacional de buenas prácticas clínicas de investigación en humanos (International Conference on Harmonization - E6 Guideline for good clinical practice); Ley de protección de datos personales (Ley 25326), Ley 11044 y decreto 3385/2008 de la Provincia de Buenos Aires, Declaración de Bioética y derechos humanos de la UNESCO, Pautas CIOMS y pactos de derechos humanos vigentes en la República Argentina.

Dentro de los principios éticos se tuvo en cuenta el criterio de confidencialidad. Se recurrirá a la firma de consentimiento informado para la realización del procedimiento e inclusión en el estudio. Dicho consentimiento será precedido de una completa y clara explicación de los objetivos de la investigación y los posibles riesgos - beneficios del examen. **(Ver consentimiento informado adjunto).**

11. Flujograma.



12. Cronograma

- Aprobación del CEI: diciembre 2018
- Enrolamiento de pacientes: enero-diciembre 2019
- Análisis de datos: enero 2020
- Escritura del manuscrito: febrero-marzo 2020

13. Presupuesto.

Insumos	
Licencia Office	\$ 2,299.00
Licencia Spss	\$ 389.00
Servicios	
Revisión biopsias	\$ 32,000.00
Traductora Ingles	\$ 10,000.00
Difusión de resultados	
Publicación	\$ 25,000.00
TOTAL	\$ 69,688.00

14. Financiamiento.

El protocolo cuenta con una beca de la Sociedad Argentina de Gastroenterología por un monto de 120 mil pesos de los cuales se han ejecutado, hasta junio 2019, 60 mil pesos.

Anexo.

b) Manual de procedimientos

15. Introducción

El presente manual describe la implementación y ejecución del protocolo titulado:

Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas.

aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital El Cruce, con fecha 11 de diciembre 2018 y bajo el registro 030/2018.

Las áreas involucradas en el desarrollo de esta investigación son: el Servicio y Gastroenterología y Endoscopia, el Servicio de Anatomía Patológica y el Área de Investigaciones del Hospital El Cruce.

15.1. Se detallan a continuación los responsables de la ejecución de cada procedimiento.

Figura	Responsable	Actividades
Subinvestigador (Servicio de Gastroenterología)	Hwang Hui Jer	Reclutamiento y evaluación
		Toma de CI
		Realización de EUS con punción
		Llenado de CRF papel y electrónico
		Derivación de muestras negativas
		Seguimiento de pctes hasta resultado final
		Análisis de resultados
Subinvestigadora (Servicio de AP)	Viviana Tassi	Análisis anatomopatológico
Investigadora principal (Servicio de Gastroenterología / Área de Investigación)	Cecilia Curvale	Comunicación entre los distintos actores
		Envío, entrega, recepción y almacenamiento de documentación electrónica y papel
		Confeción de CRF electrónico
		Análisis mensuales de avances, su comunicación al equipo e informes a la SAGE
		Recupero de datos perdidos
		Validación y cierre de la base de datos
		Análisis de resultados

15.2 Reclutamiento

Se reclutarán, de manera consecutiva, aleatoria, con periodicidad igual a 1, los pacientes derivados al Servicio de Gastroenterología del Hospital El Cruce (HEC) para evaluación y PAAF guiada por USE de lesiones sólidas de páncreas diagnosticadas por tomografías computadas, resonancias magnéticas y/o EUS previas.

En todos los casos, se iniciará el proceso con la revisión de la historia clínica / resumen del médico derivante, laboratorios, imágenes, interrogatorio al paciente y la familia, examen físico.

En caso de cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se procederá a la toma del CI (a cargo del subinvestigador y ecoendoscopista) en presencia de testigos (según establece la ley de consentimientos vigente en Provincia de Bs As).

El subinvestigador irá explicando con total claridad los siguientes puntos:

- a. La participación es voluntaria. La decisión de participar o no, no modificará en ninguna medida el tratamiento recibido, ni el seguimiento clínico.
- b. Sus datos son personales y privados y su identidad es confidencial. Todos los datos correspondientes a su historia clínica incluidos en el protocolo son tratados con máxima confidencialidad.
- c. Usted puede decidir en cualquier momento retirar sus datos con sólo comunicarlo a los teléfonos de contacto o al mail indicados a continuación o personalmente. La decisión de retiro del registro no modifica en ninguna medida el seguimiento médico ni el tratamiento.
- d. Si en el transcurso de la investigación surgen dudas o preguntas sobre su participación en este estudio, puede contactar al Dr. Hui Hwang Jer al teléfono: 011-60519039. Teléfono del Servicio de gastroenterología: 4210-9000 (interno 2763). Si tiene alguna pregunta relacionada con sus derechos como participante de la investigación puede contactarse con el Comité de Ética en Investigación Hospital El Cruce, Soledad Giargei - Av. Calchaquí 5401 (B1888AAE), Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Teléfono: (011) 4210 9000 interno 1540. Horarios de Atención: lunes a viernes de 9 a 13 hs.

15.3 Procedimiento ecoendoscópico, aleatorización y técnicas de punción

Luego de la firma del CI el paciente se preparará para el estudio en las salas de recuperación del Servicio de Gastroenterología. Se vestirá con ropa de quirófano y, conforme a la práctica habitual del Hospital, el Servicio de Enfermería le colocará un acceso endovenoso.

Se pasará el paciente, en camilla, a la sala de endoscopia donde será recibido por el anestesiólogo, el ecoendoscopista y la asistente de endoscopia.

- a. **USE + PAAF:** El paciente estará posicionado en decúbito lateral izquierdo sin intubación endotraqueal, se administrarán anestésicos (Midazolam, Fentanilo y Propofol). No se administrarán antibióticos profilácticos. Se utilizará un ecoendoscopio lineal con frecuencia de 7.5 - 12 MHz (EG-530 UT, procesador SU 7000, Fujinon, Japón). Se explorará minuciosamente el páncreas, vía biliar, región ampular e hígado para la identificación de lesiones y adenopatías, se evaluará la masa pancreática (tamaño, bordes y compromiso vascular) y otras lesiones coexistentes.

Es en este momento, y habiéndose confirmado la presencia de la masa pancreática, descrito sus características y evaluado la factibilidad de la biopsia, que se procederá a la randomización de la **técnica de inicio** de la punción. La asistente de endoscopia tomará la lista en papel de randomización que se encuentra disponible en la sala de endoscopia (además de poseer una copia de seguridad electrónica, en la computadora del servicio) y le informará al ecoendoscopista con que técnica debe iniciar la toma de muestras. A su vez, la asistente escribirá en la lista de papel y en la copia de seguridad electrónica, el nombre del paciente que ocupa ese lugar en el protocolo; el número de orden en la lista de randomización se debe correlacionar con el número de registro en el CRF electrónico.

- b. Se realizará la PAAF, con aguja de 22 G, (EchoTip Ultra HD^R de Cook Endoscopy o Expect^R de Boston Scientific Corp.) de la lesión sólida de páncreas para estudio citológico e histológico. El procedimiento se realizará bajo control doppler para evitar lesión de vasos y hemorragias. Se aplicará la técnica de “fanning” o abanico durante la punción.

A continuación, se describen las dos técnicas:

1. **Técnica de PAAF húmedo o “wet”:** se retira el estilete de la aguja antes de realizar la punción, se inyecta 5 ml de solución fisiológica dentro del canal de la aguja para purgar el aire y se deja el líquido dentro. Cuando se realiza la punción de la masa sólida, y la aguja está dentro, se conecta una jeringa al vacío de 10 ml y se abre generando una succión permanente mientras se realizan 20 pequeños movimientos de inserción y retirada, cambiando la dirección de la aguja en abanico. Una vez terminada la maniobra se cierra la jeringa al vacío y se retira toda la aguja.
2. **Técnica de PAAF por capilaridad o “pull”:** la punción de la masa pancreática se realiza con el estilete colocado dentro de la aguja. Cuando se punza la lesión el estilete se retira lentamente y se va cambiando la dirección de la aguja (técnica de abanico), realizando 20 movimientos pequeños de inserción y retirada sin salir la misma de la masa.

15.4 Circuito del material anatomopatológico

Todas las masas pancreáticas se punzarán con ambas técnicas, de manera alternada, hasta que el patólogo *in situ* observe material suficiente para el análisis (definido como aquel que posee la suficiente cantidad y calidad de células que nos permite arribar a un diagnóstico de certeza). El número mínimo de punciones será dos, una de cada técnica, o hasta la 6ta punción.

Pueden presentarse suspensiones prematuras por pérdida de filo en la aguja o sangrados (esto queda a criterio del médico ecoendoscopista).

El examen *in situ* se realizará en cada una de las pasadas; rotulando de acuerdo con el número de la pasada correspondiente (del 1 al 6). El material se recolectará en portaobjetos, se extenderá y se fijará en alcohol 96; se coloreará con azul de toluidina y se observará al microscopio para evaluar suficiencia del material. Si, por decisión médica del endoscopista, se obtuvieran más extendidos citológicos se fijarán en alcohol 96 y se colorearán en el laboratorio con la técnica de Papanicolaou. El coágulo remanente se fijará en formol al 10 % para evaluar como biopsia, en forma diferida.

La patóloga, llevará a cabo su accionar en la sala contigua, permaneciendo ciega de la técnica con la que se obtuvo el material. Luego, en el laboratorio de Anatomía Patológica, emitirá un informe en papel (CRF de AP) con calidad y diagnóstico de cada frasco (más un informe final, global, surgido de la combinación de información citológica y de bloque celular, según pautas de procedimiento del Hospital, que se vuelca en la HC electrónica).

La anatomopatóloga entregará el CRF de anatomía patológica a la subinvestigadora quien lo almacenará junto con el informe papel ecoendoscópico, el consentimiento informado y el CRF papel EUS.

Las muestras que resulten negativas serán llevadas por el subinvestigador a la anatomopatóloga externa junto con un "CRF de AP". Este será devuelto al subinvestigador junto con un informe anatomopatológico oficial en papel (que se entregará al paciente en la siguiente visita). Una copia de este informe de revisión más el CRF de AP de revisión serán almacenados por la subinvestigadora.

15.5 Informe al paciente y pautas de seguimiento

Una vez recuperado de la anestesia, el paciente y su familiar reciben un informe verbal y escrito del procedimiento ecoendoscópico y la toma de biopsias. Se dan por escrito y se explican pautas de alarma para las eventuales complicaciones vinculadas al procedimiento (dolor abdominal, vómitos, fiebre, sangrado digestivo, hipotensión, etc.) y como proceder comunicándose con el IP y/o el servicio de Gastroenterología del Hospital y/o acercándose a la guardia de nuestra institución.

En caso de presentarse alguna de las complicaciones vinculadas al procedimiento se procederá según criterio médico. Se sugiere:

- Perforación: en caso de percibirse durante la ecoendoscopia, intentar la resolución endoscópica de la misma. En todos los casos: internar al paciente, interconsultar al servicio de Cirugía.
- Fiebre vinculada al procedimiento: interconsultar al servicio de Infectología. Definir, según evolución y criterio médico, si se trata de una bacteriemia autolimitada o un proceso infeccioso mayor.

- Pancreatitis: internar al paciente, interconsultar al servicio de Cirugía.
- Hemorragia: en caso de percibirse durante la ecoendoscopia, intentar resolución endoscópica de la misma. Según evolución, internar al paciente e interconsultar al servicio de Cirugía.

Los eventos adversos serán clasificados siguiendo la propuesta de la ASGE para eventos adversos endoscópicos (16). El mismo tiene en cuenta la categoría del evento, el momento en que se produce (en relación con la endoscopia), la atribución al mismo y la severidad (leve, moderada, severa, fatal).

En todos los casos se reporta el evento adverso al Comité de Ética Institucional.

Se chequean los teléfonos y mails de contacto del paciente, familiar y/o médico derivante.

Se programa con gestión de turnos la entrega de una cita con el subinvestigador en consultorio externo de páncreas, conforme a las pautas de procedimiento del Hospital.

En esta visita, posterior a los 30 días, se hará entrega de resultado de AP. En caso de resultado positivo de la biopsia: se procede al manejo de la patología correspondiente y finaliza el protocolo. En caso de resultado negativo, se establece pauta de seguimiento cada 30 días (telefónica o por consultorio externo) hasta cirugía con resultado de biopsia o 6 meses (lo que suceda primero), a fin de establecer el diagnóstico final (LEAD estándar) y finaliza el protocolo.

En todas las visitas y contactos telefónicos (con el paciente, familiares o médicos tratantes), el dato que se rastrea es “**diagnóstico final**”: que se basará en los resultados citológicos y/o histológicos de la punción; en los casos en que el paciente sea operado, se tendrá en cuenta la patología de la pieza quirúrgica. Si, el resultado de la PAAF fuera no diagnóstico, negativo para malignidad o atípico y no fuera operado, la evolución y la progresión (o no) de la enfermedad determinarán el diagnóstico final. Esta información se vuelca en la HC electrónica y una vez por mes se suben los datos al CRF electrónico.

15.6 Llenado del CRF y almacenamiento de documentos

A) CRF papel de AP: la patóloga del HEC se retirará del Servicio con el material de biopsia y un formulario papel en el que realizará la descripción de cada frasco (**ver anexo**). Este formulario papel será entregado (dentro de los 30 días) a la subinvestigadora quien lo archivará en el Servicio de Gastroenterología.

En caso de ser necesaria la revisión externa, el subinvestigador retirará las muestras del Servicio de AP y se los entregará a la especialista externa junto con un CRF de revisión de AP. Tanto las muestras de biopsia como el formulario papel completo serán entregados (dentro de los 15 días) a la subinvestigadora quien lo almacenará en el Servicio de Gastroenterología.

B) CRF EUS papel (ver anexo): el subinvestigador, en el momento de la evaluación inicial, completará los datos administrativos, demográficos y los informes de estudios previos. Luego de la EUS, llenará los campos correspondientes a EUS

/ PAAF. Dentro de los 30 días, al recibir la anatomía patológica, se completarán los ítems correspondientes a AP y eventual necesidad de revisión (de suceder esto, se llenarán los datos de esta dentro de los 15 días). En caso de corresponder seguimiento por 6 meses, se registrarán los datos en la medida que vayan surgiendo.

C) CRF electrónico (REDCap): el subinvestigador realizará la carga mensualmente tomando como dato fuente el CRF EUS papel y el / los CRF de AP, así como la HC electrónica en caso de dudas o diferencias en la información. Para dicha tarea utilizará las computadoras del Servicio de Gastroenterología.

D) En un bibliorato (en el Servicio de Gastroenterología y bajo llave) se almacenarán, por cada paciente: el CRF EUS papel, el informe de EUS, el / los CRF de AP, el CI.

15.7 Cierre de ficha electrónica y rastreo de datos perdidos

La IP verificará la completitud, coherencia, ausencia de errores, etc. de los CRF electrónicos mensualmente. Resolverá las dudas con los subinvestigadores. Utilizará el dato fuente de mejor calidad posible para recuperar la información errónea o faltante.

Las fichas se considerarán completas cuando tengan los datos demográficos, antecedentes (clínicos e imagenológicos), informe de la EUS / punción, informe de AP y/o AP revisada, seguimiento, diagnóstico final.

Paciente finalizado: a) cuando la AP del HEC resulta positiva; b) cuando la revisión externa de la AP resulta positiva; c) cuando se recibe el informe de la AP de la pieza quirúrgica; d) cuando se completan los 6 meses de seguimiento.

Las fichas con llenado parcial se identificarán con color amarillo, las completas con color verde y las que presentan errores con rojo. La IP dará feedback al resto del equipo para que no vuelvan a cometerse los mismos errores. Se confeccionarán informes trimestrales para reportar a la SAGE.

15.8 Formularios

En esta sección se detallan los aspectos relacionados al formulario de reporte de caso y al formulario de llenado electrónico. Los formularios están diseñados según las variables operacionalizadas en el protocolo con una lógica que facilite el traspaso del dato de uno a otro con la menor dificultad posible. El formulario será testeado por el subinvestigador para detectar errores u omisiones y poder modificarlos previa implementación en el estudio. Los pre-testeos del formulario incluirán lectura por parte de los investigadores y ejercicios de cargado.

A) Formularios CRF papel

Se trata de una ficha realizada en papel que está compuesta por diferentes dominios (ver anexo CRF EUS – CRF AP/revisión AP).

Los formularios incluyen la identificación del caso por nombre y apellido, y cada caso cuenta con un número de identificación personal llamado ID (que se correlaciona con el número de orden en la lista de randomización y el número de formulario electrónico).

Cada paciente tendrá un CRF papel de EUS y 1 o 2 CRF papel de AP (según necesidad de revisión de muestras)

B) Formulario CRF electrónico

Fue creado en la plataforma REDCap. Esta permite generar claves de acceso diferenciado según el rango de los involucrados en la investigación (visualización, cargado, análisis, etc.). y cuenta con backup en los servidores del Hospital.

Los campos generados para el formulario electrónico son claros y auto explicados. El formato de los campos es prefijado con rangos, formatos de fechas o números de decimales y unidades.

Los formularios cuentan con un número de ID para cada paciente que corresponde al número de orden según lista de randomización.

16. Operacionalización de variables

a. Datos administrativos/demográficos

- a1.** ID (record_id): Numérica. Identificador único del sujeto de protocolo. Lista de randomización.
- a2.** Nombre (nombre_y_apellido): Alfanumérica. Nombre del paciente según conste en DNI. Evaluación inicial, interrogatorio.
- a3.** Edad (edad): cuantitativa discreta. Edad del paciente al momento de la inclusión, en años. Evaluación inicial, interrogatorio.
- a4.** Fecha de nacimiento (fecha_de_nacimiento): Fecha corta. Corresponde a la fecha de nacimiento del sujeto. Evaluación Inicial, interrogatorio.
- a5.** DNI (dni): Numérica. Documento Nacional de Identidad. Evaluación inicial, interrogatorio.
- a6.** Hospital y/o médico derivante (htal_medico): Alfanumérica. Nombre del Hospital y / o del médico que deriva al paciente para la realización de la EUS con punción. Evaluación inicial, interrogatorio.
- a7.** Teléfono de contacto (contacto): Numérica. Teléfono celular y / o fijo del paciente, familiar designado y / o médico tratante. Evaluación inicial, interrogatorio.
- a8.** Fecha de inclusión (fecha_del_estudio). Fecha corta. Corresponde a la fecha en que se realizó la randomización.

b. Indicación de la EUS

- b1.** Síndrome coledociano (indicacion__1): categórica nominal dicotómica. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio.
- b2.** Pérdida de peso (indicacion__2): categórica nominal dicotómica. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio.
- b3.** Esteatorrea (indicacion__3): categórica nominal dicotómica. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio.
- b4.** Sin síntomas (indicacion__4): categórica nominal dicotómica. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio.
- b5.** Hallazgo de masa en estudios de imágenes (indicacion__5): categórica nominal dicotómica. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio.
- b6.** Otra (indicacion__6): categórica nominal dicotómica. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio.
- b7.** Si b6 resulta 1:Cuál indicación? (otra_indicacion): alfanumérica. Texto libre. Evaluación inicial, interrogatorio.

c. Síntomas al momento de la inclusión

c1. Dolor abdominal (síntomas_al_consultar__1): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c2. Ictericia (síntomas_al_consultar__2): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c3. Coluria (síntomas_al_consultar__3): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c4. Fiebre (síntomas_al_consultar__4): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c5. Pérdida de peso (síntomas_al_consultar__5): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c6. Esteatorrea (síntomas_al_consultar__6): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c7. Asintomático (síntomas_al_consultar__7): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c8. Otro síntoma (síntomas_al_consultar__8): Categórica nominal dicotómica. Síntomas / signos que presenta el paciente al momento de la visita de randomización. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

c9. Si c8 resulta 1: Cuál otro síntoma? (otro_sintoma): alfanumérica. Texto libre. Cualquier otro síntoma vinculable a masas pancreáticas. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d. Hábitos / antecedentes

d1. Consumo de alcohol (consumo_de_oh): categórica nominal dicotómica. De acuerdo con hábito de consumo de alcohol, se considera positivo en caso de consumir alcohol al menos tres veces por semana. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d2. Si D1 resulta 1: Temporalidad del hábito de consumo de alcohol (oh_actual_o_pasado): categórica nominal dicotómica. Se considera consumo periódico actual o antecedente del mismo. Actual=1, Pasado=2. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d3. Tabaquismo (fumador): Categórica nominal dicotómica. De acuerdo con hábito tabáquico, se considera fumador a quien consume tabaco con periodicidad, no necesariamente todos los días. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d4. Si D3 resulta 1: Temporalidad del hábito tabáquico (fumador actual o pasado): Categórica nominal dicotómica. Se considera consumo periódico actual o antecedente de consumo de tabaco. Actual=1, Pasado=2. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d5. Diabetes (antecedentes__1): Categórica nominal dicotómica. Conocido (Preguntar: si su médico de cabecera o especialista le dijeron que tenía diabetes o azúcar alta en sangre o si su médico le está dando medicación para controlar o bajar el azúcar). Codificado en la HC, consume insulina o hipoglucemiantes orales, glucemia persistentemente elevada en laboratorio. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d6. Anemia (antecedentes__2): categórica nominal dicotómica. Conocido (Preguntar: si su médico de cabecera o especialista le dijeron que tenía anemia o glóbulos rojos bajos o si está recibiendo hierro). Codificado en la HC, consume hierro, hematocrito o hemoglobina baja en los laboratorios. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d7. Pancreatitis (antecedentes__3): Categórica nominal dicotómica. Cuadro diagnosticado por la presencia de 2 de 3 de los siguientes: epigastralgia, aumento de amilasa (más de 3 veces el límite superior normal), imagen pancreática compatible con pancreatitis. No=0, Si=1. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d8. Si d5 resulta 1: tipo de diabetes (tipo_de_dbt). Categórica nominal dicotómica. Clasificación de la diabetes. Tipo 1= 1, tipo 2= 2. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d9. Si d5 resulta 1: antigüedad del diagnóstico de diabetes (años_de_dbt). Cuantitativa discreta. Años transcurridos entre el diagnóstico de la dbt y la inclusión en el protocolo. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d10. Si d7 resulta 1: tipo de pancreatitis (tipo_de_pancreatitis): categórica nominal. Clasificación de la pancreatitis. Aguda=1, crónica=2. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

d11. Otro antecedente (otro_antecedente). Texto libre. Otro antecedente referido por el paciente / familiares y/o asentado en la historia clínica vinculable a masas pancreáticas. Evaluación inicial, interrogatorio, HC.

e. Laboratorio

e1. Hematocrito (Htco): Cuantitativa continua, dos decimales. Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre, valor porcentual. Evaluación inicial, HC.

e2. Hemoglobina (Hb): Cuantitativa continua, dos decimales. Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados. Evaluación inicial, HC.

e3. Transaminasa glutámica oxalacética (tgo): Cuantitativa discreta. Enzima bilocular, se encuentra distribuida en el citoplasma y en las mitocondrias de las células. Evaluación inicial, HC.

e4. Transaminasa glutámica pirúvica (tgp): Cuantitativa discreta. Es una enzima con gran concentración en el en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y los músculos. Evaluación inicial, HC.

e5. Fosfatasa alcalina (fal): Cuantitativa discreta. Enzima hidrolasa inespecífica. Evaluación inicial, HC.

e6. Antígeno carcinoembrionario (cea): cuantitativa discreta. Glicoproteína no detectable en adultos sanos. Evaluación inicial, HC.

e7. CA19-9 (ca_19_9): cuantitativa discreta. Antígeno tumoral. Evaluación inicial, HC.

f. Estudios diagnósticos previos

f1. Realización previa de ecografía abdominal (eco): categórica nominal dicotómica. Realización de ecografía abdominal en el contexto del diagnóstico / estadificación de la lesión pancreática. No=0, Si=1. Evaluación inicial, HC.

f2. Si f1 resulta 1: descripción del informe de la ecografía abdominal (info_eco). Texto libre. Registrar los datos relevantes vinculados a la descripción de la masa pancreática, las características de la glándula pancreática y la vía biliar. Evaluación inicial, HC.

f3. Realización previa de tomografía computada (tac): categórica nominal dicotómica. Realización de tomografía computada en el contexto del diagnóstico / estadificación de la lesión pancreática. No=0, Si=1. Evaluación inicial, HC.

f4. Si f3 resulta 1: descripción del informe de la tomografía computada (info_tac). Texto libre. Registrar los datos relevantes vinculados a la descripción de la masa pancreática, las características de la glándula pancreática y la vía biliar. Evaluación inicial, HC.

f5. Realización previa de resonancia de abdomen con colangiografía (rmn_colangio): categórica nominal dicotómica. Realización de resonancia de abdomen con colangiografía en el contexto del diagnóstico / estadificación de la lesión pancreática. No=0, Si=1. Evaluación inicial, HC.

f6. Si f5 resulta 1: descripción del informe de la resonancia de abdomen con colangiografía (info_rmn). Texto libre. Registrar los datos relevantes vinculados a la descripción de la masa pancreática, las características de la glándula pancreática y la vía biliar. Evaluación inicial, HC.

f7. Realización previa de CPRE (cpre): categórica nominal dicotómica. Realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en el contexto del diagnóstico / estadificación de la lesión pancreática. No=0, Si=1. Evaluación inicial, HC.

f8. Si f7 resulta 1: descripción del informe de la CPRE (informe_cpre). Texto libre. Registrar los datos relevantes vinculados a la descripción de la masa pancreática, las características de la glándula pancreática y la vía biliar. Evaluación inicial, HC.

f9. Otros estudios previos (otros_estudios): categórica nominal dicotómica. Realización de otros estudios en el contexto del diagnóstico / estadificación de la masa pancreática. No=0, Si=1. Evaluación inicial, HC.

f10. Si f9 resulta 1: nombre y descripción del estudio (informe_otros_estudios). Texto libre. Registrar los datos relevantes vinculados a la descripción de la masa pancreática, las características de la glándula pancreática y la vía biliar. Evaluación inicial, HC.

g. EUS

g1. Fecha (fecha): Fecha corta. Fecha en que se realizó la EUS. Informe EUS.

g2. Tamaño de la masa pancreática (tamano): numérica. Diámetro mayor de la masa pancreática en milímetros. Informe de la EUS.

g3. Cabeza (localizacion__1): Categórica nominal dicotómica. Localización de la masa pancreática en cabeza de páncreas. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g4. Proceso uncinado (localizacion__2): Categórica nominal dicotómica. Localización de la masa pancreática en istmo de páncreas. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g5. Cuerpo (localizacion__3): Categórica nominal dicotómica. Localización de la masa pancreática en cuerpo de páncreas. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g6. Cola (localizacion__4): Categórica nominal dicotómica. Localización de la masa pancreática en cola de páncreas. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g7. Descripción ecoendoscópica del conducto de wirsung (wirsung): Categórica nominal dicotómica. Se considerará conducto de wirsung dilatado cuando este supere los 3-2-1 mm en cabeza, cuerpo y cola pancreática, respectivamente. Normal: 1, Dilatado= 2. Informe de EUS.

g8. Si g7 resulta 2: Diámetro del conducto de wirsung (mm_wirsung): Cuantitativa discreta. Diámetro mayor del conducto de wirsung en milímetros. Informe EUS.

g9. Compromiso vascular (compromiso_vascular): Categórica nominal dicotómica. Se considerará compromiso vascular cuando la masa pancreática no presente plano de clivaje respecto a los vasos. No=0, Si=1.

g10. Si g9 resulta 1: Es el tronco celíaco el vaso comprometido? (que_vasos__1): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso del tronco celíaco por parte de la masa pancreática. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g11. Si g9 resulta 1: Es la arteria mesentérica superior el vaso comprometido? (que_vasos__2): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso de la arteria mesentérica superior por parte de la masa pancreática. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g12. Si g9 resulta 1: Es la arteria vena porta-mesentérica el vaso comprometido? (que_vasos__3): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso de la vena porta-mesentérica por parte de la masa pancreática. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g13. Si g9 resulta 1: Es la arteria hepática el vaso comprometido? (que_vasos__4): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso de la arteria hepática por parte de la masa pancreática. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g14. Compromiso ganglionar (adenopatías): Categórica nominal dicotómica. Se considerará compromiso ganglionar cuando estos presenten aumento del tamaño por encima de XXX milímetros. No=0, Si=1.

g15. Si g14 resulta 1: Esta comprometido el grupo ganglionar tronco celíaco? (que adenopatías_1): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso del grupo ganglionar tronco celíaco. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g16. Si g14 resulta 1: Esta comprometido el grupo ganglionar peripancreático? (que adenopatías_2): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso del grupo ganglionar peripancreático. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g17. Si g14 resulta 1: Esta comprometido el grupo ganglionar del hilio hepático? (que adenopatías_3): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso del grupo ganglionar helio hepático. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g18. Si g14 resulta 1: Esta comprometido otro grupo ganglionar? (que adenopatías_4): Categórica nominal dicotómica. Implica el compromiso de otro grupo ganglionar. No= 0, Si= 1. Informe de la EUS.

g19. Presencia de metástasis hepáticas (mtts_hep_ticas): categórica nominal dicotómica. Implica la presencia de imágenes compatibles con metástasis a nivel del parénquima hepático. No=0, Si=1. Informe de la EUS.

g20. Presencia de ascitis (presencia_ascitis): categórica nominal dicotómica. Implica la presencia de líquido ascítico en el abdomen. No=0, Si=1. Informe de la EUS.

g21. Número total de PAAF realizadas en la EUS (num_total_de_paaf): cuantitativa discreta. Número total de pasadas de punción realizadas durante el procedimiento. Mínimo 1, máximo 6. Informe EUS.

g22. Técnica con la que se toma la primera muestra (técnica_de_inicio): Categórica nominal dicotómica. Técnica de punción con la que se inicia el proceso. Wet=1 y Pull=2. Lista de randomización.

h. Seguimiento

h1. Fecha de finalización del seguimiento (ultimo_control): fecha corta. Fecha en que se obtiene el informe anatomopatológico de las PAAF con diagnóstico positivo y/o fecha en que se obtiene el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica y/o fecha en que se obtiene el resultado de la revisión anatomopatológica con resultado positivo y/o 6 meses de control clínico-imagenológico a partir de la EUS (lo que suceda primero). HC.

h2. Evolución del paciente durante el seguimiento (síntomas_al_seguimiento): texto corto. Historia evolutiva de la masa pancreática y el estado general del paciente durante los controles presenciales y telefónicos. HC / contactos telefónicos.

h3. Estudios realizados durante el periodo de seguimiento (estudios_al_seguimiento): texto. Informes de estudios médicos e imagenológicos realizados durante las visitas de seguimiento o recabados a través de llamados telefónicos. HC / contactos telefónicos.

h4. Cirugía (cirugia): Categórica nominal dicotómica. Se registrará el antecedente de la realización de cirugía. No=0, Si=1. HC / contactos telefónicos.

h5. Si h4 resulta si: Técnica quirúrgica (tecnica_quirurgica): texto corto. Técnica quirúrgica realizada. HC / contactos telefónicos.

h6. Si h4 resulta si: Fecha de la intervención quirúrgica (fecha_cx): fecha corta. Fecha en que se realizó la cirugía. HC / contactos telefónicos.

h7. Si h4 resulta si: Anatomía patológica de la pieza quirúrgica (ap_de_la_qx): texto corto. Resultado del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. HC / contactos telefónicos.

h8. Diagnóstico final (dx_final_del_pcte): texto corto. Se registrará el diagnóstico final del caso. HC / contactos telefónicos.

h9. Si el diagnóstico final se estableció por citología de la PAAF (definido_por__1): categórica nominal dicotómica. Se registrará si el diagnóstico final del caso fue establecido por la citología de la PAAF. No=0, Si=1. HC / contactos telefónicos.

h10. Si el diagnóstico final se estableció por bloque celular de la PAAF (definido_por__2): categórica nominal dicotómica. Se registrará si el diagnóstico final del caso fue establecido por el bloque celular de la PAAF. No=0, Si=1. HC / contactos telefónicos.

h11. Si el diagnóstico final se estableció por el resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica (definido_por__3): categórica nominal dicotómica. Se registrará si el diagnóstico final del caso fue establecido por la AP de la pieza quirúrgica. No=0, Si=1. HC / contactos telefónicos.

h12. Si el diagnóstico final se estableció por evolución clínica (definido_por__1): categórica nominal dicotómica. Se registrará si el diagnóstico final del caso fue establecido por la evolución clínico-imagenológica del paciente. No=0, Si=1. HC / contactos telefónicos.

i. Proceso de punción

i1. Técnica de la primera punción (f1_t_ecnica): categórica nominal dicotómica. Técnica de punción con que se obtiene el material en la 1era pasada. Esta muestra se coloca en el frasco rotulado como "muestra 1". Wet=1 y pull=2. Lista de randomización.

i2. ¿Se llevó a cabo revisión de la "muestra 1"? (revision1): categórica nominal dicotómica. Se registrará si se realizó revisión de la muestra por patóloga externa. No=0. Si=1. HC / CRF papel EUS.

i3. Celularidad de la muestra 1 (f1_celularidad): numérica. Se registrará la celularidad del espécimen del frasco uno. Codificación: 0=acelular, 1= escasa cantidad de células, 2= moderada cantidad de células, 3= gran cantidad de células. CRF papel AP.

i4. Si i2 resulta 1: Celularidad de la revisión de la muestra 1 (rf1_celularidad): numérica. Se registrará la celularidad del espécimen del frasco uno, informada en la revisión.

Codificación: 0=acelular, 1= escasa cantidad de células, 2= moderada cantidad de células, 3= gran cantidad de células. CRF papel revisión AP.

i5. Sangre contaminante de la muestra 1 (f1_sangre): numérica. Se registrará la sangre contaminante del espécimen del frasco uno. Codificación: 0=sin sangre, 1=contaminada por células de glóbulos rojos, 2=presencia de coágulos de sangre. CRF papel AP.

i6. Si i2 resulta 1: Sangre contaminante de la revisión de la muestra 1 (rf1_sangre): numérica. Se registrará la sangre contaminante del espécimen del frasco uno, informada en la revisión. Codificación: 0=sin sangre, 1=contaminada por células de glóbulos rojos, 2=presencia de coágulos de sangre. CRF papel revisión AP.

i7. Adecuación de la muestra del frasco 1 para diagnóstico (f1_adequacion): Numérica. Se registrará el nivel de adecuación para el diagnóstico del espécimen del frasco uno. Codificación: 0=el cito-patólogo no puede realizar el diagnostico, la muestra no es adecuada, 1= el cito-patólogo puede realizar el diagnostico, la muestra es adecuada. CRF papel AP.

i8. Si i2 resulta 1: Revisión de la adecuación de la muestra del frasco 1 para diagnóstico (rf1_adequacion): Numérica. Se registrará el nivel de adecuación para el diagnóstico del espécimen del frasco uno, informada en la revisión. Codificación: 0=el cito-patólogo no puede realizar el diagnostico, la muestra no es adecuada, 1= el cito-patólogo puede realizar el diagnostico, la muestra es adecuada. CRF papel revisión AP.

i9. Diagnóstico cito-patológico de la muestra del frasco 1, según clasificación de PAP (pap_1): Numérica. Se registrará la clasificación de PAP correspondiente al espécimen del frasco uno. Codificación: I=no diagnóstico, II=negativo para malignidad, III=atípico, IV=neoplasia benigna, V= sospechosa de malignidad, VI=positiva para malignidad. CRF papel AP.

i10. Si i2 resulta 1: Diagnóstico cito-patológico de la revisión de la muestra del frasco 1, según clasificación de PAP (rpap_1): Numérica. Se registrará la clasificación de PAP correspondiente a la revisión del espécimen del frasco uno. Codificación: I=no diagnóstico, II=negativo para malignidad, III=atípico, IV=neoplasia benigna, V= sospechosa de malignidad, VI=positiva para malignidad. CRF papel revisión AP.

i11 a i20. Si g21 es igual a 2: Idem i1-i10, para frasco número 2.

i21 a i30. Si g21 es igual a 3: Idem i1-i10, para frasco número 3.

i31 a i40. Si g21 es igual a 4: Idem i1-i10, para frasco número 4.

i41 a i50. Si g21 es igual a 5: Idem i1-i10, para frasco número 5.

i51 a i60. Si g21 es igual a 6: Idem i1-i10, para frasco número 6.

i61. Descripción citológica global (descripci_n_citologica): Texto. Se registrará una descripción citológica global basada en el análisis citológico de todas las muestras citológicas que hayan sido tomadas. CRF papel AP.

i62. Si i2/i12/i22/i32/i42/i52 es igual a 1: Descripción citológica global de la revisión de muestras (rdescripci_n_citologica): Texto. Se registrará la descripción citológica global

de la revisión de todas las muestras citológicas que hayan sido tomadas. CRF papel revisión AP.

i63. Bloque celular del frasco número 1 (bcf1_t_cnica): categórica nominal dicotómica. Técnica de punción con que se obtiene el material en la 1era pasada. Esta muestra se coloca en el frasco rotulado como “muestra 1”. Wet=1 y pull=2. Lista de randomización.

i64. ¿Se llevó a cabo revisión del bloque celular de la “muestra 1”? (revisión_bc1): categórica nominal dicotómica. Se registrará si se realizó revisión de la muestra por patólogo externa. No=0. Si=1. HC / CRF papel EUS.

i65. Celularidad del bloque celular de la muestra 1 (bcf1_celualridad): numérica. Se registrará la celularidad del bloque celular del espécimen del frasco uno. Codificación: 0=acelular, 1= escasa cantidad de células, 2= moderada cantidad de células, 3= gran cantidad de células. CRF papel AP.

i66. Si i64 resulta 1: Celularidad de la revisión del bloque celular de la muestra 1 (rbcf1_celualridad): numérica. Se registrará la celularidad del bloque celular del espécimen del frasco uno, informada en la revisión. Codificación: 0=acelular, 1= escasa cantidad de células, 2= moderada cantidad de células, 3= gran cantidad de células. CRF papel revisión AP.

i67. Sangre contaminante del bloque celular de la muestra 1 (bcf1_sangre): numérica. Se registrará la sangre contaminante del bloque celular del espécimen del frasco uno. Codificación: 0=sin sangre, 1=contaminada por células de glóbulos rojos, 2=presencia de coágulos de sangre. CRF papel AP.

i68. Si i64 resulta 1: Sangre contaminante de la revisión del bloque celular de la muestra 1 (rbcf1_sangre): numérica. Se registrará la sangre contaminante del bloque celular del espécimen del frasco uno, informada en la revisión. Codificación: 0=sin sangre, 1=contaminada por células de glóbulos rojos, 2=presencia de coágulos de sangre. CRF papel revisión AP.

i69. Adecuación para diagnóstico del bloque celular de la muestra del frasco 1 (bcf1_adequacion): Numérica. Se registrará el nivel de adecuación para el diagnóstico del bloque celular del espécimen del frasco uno. Codificación: 0=el cito-patólogo no puede realizar el diagnostico, la muestra no es adecuada, 1= el cito-patólogo puede realizar el diagnostico, la muestra es adecuada. CRF papel AP.

i70. Si i64 resulta 1: Revisión de la adecuación para diagnóstico del bloque celular de la muestra del frasco 1 (rbcf1_adequacion): Numérica. Se registrará el nivel de adecuación para el diagnóstico del bloque celular del espécimen del frasco uno, informada en la revisión. Codificación: 0=el cito-patólogo no puede realizar el diagnostico, la muestra no es adecuada, 1= el cito-patólogo puede realizar el diagnostico, la muestra es adecuada. CRF papel revisión AP.

i71. Diagnóstico cito-patológico del bloque celular de la muestra del frasco 1, según clasificación de PAP (bc1pap): Numérica. Se registrará la clasificación de PAP correspondiente al bloque celular del espécimen del frasco uno. Codificación: I=no

diagnóstico, II=negativo para malignidad, III=atípico, IV=neoplasia benigna, V=sospechosa de malignidad, VI=positiva para malignidad. CRF papel AP.

i72. Si i64 resulta 1: Diagnóstico cito-patológico de la revisión del bloque celular de la muestra del frasco 1, según clasificación de PAP (rbc1pap): Numérica. Se registrará la clasificación de PAP correspondiente a la revisión del bloque celular del espécimen del frasco uno. Codificación: I=no diagnóstico, II=negativo para malignidad, III=atípico, IV=neoplasia benigna, V= sospechosa de malignidad, VI=positiva para malignidad. CRF papel revisión AP.

i73 a i82. Si g21 es igual a 2: Idem i63-i72, para frasco número 2.

i83 a i92. Si g21 es igual a 3: Idem i63-i72, para frasco número 3.

i93 a i102. Si g21 es igual a 4: Idem i63-i72, para frasco número 4.

i103 a i112. Si g21 es igual a 5: Idem i63-i72, para frasco número 5.

i113 a i122. Si g21 es igual a 6: Idem i63-i72, para frasco número 6.

i123. Descripción global de los bloques celulares (descripcion_bloque): Texto. Se registrará una descripción global basada en el análisis de los bloques celulares obtenidos en todas las muestras que hayan sido tomadas. CRF papel AP.

i124. Si i64 / i74 / i84 / i94 / i104 / i114 resulta 1: Descripción global de la revisión de los bloques celulares (rdescripcion_bloque): Texto. Se registrará una descripción global basada en el análisis de la revisión de los bloques celulares obtenidos en todas las muestras que hayan sido tomadas. CRF papel revisión AP.

i125. Diagnóstico global de la anatomía patológica (dgtco_global_ap): texto. Se registrará el diagnóstico final basado en el análisis de las muestras citológicas y los bloques celulares de todas las muestras que se hayan tomado. CRF papel AP.

i126. Si i2 / i12 / i22 / i32 / i42 / i52 / i64 / i74 / i84 / i94 / i104 / i114 resulta 1: Diagnóstico global de la revisión de la anatomía patológica (rdgtco_global_ap): texto. Se registrará el diagnóstico final surgido de la revisión de las muestras citológicas y los bloques celulares de todas las muestras que se hayan tomado. CRF papel de la revisión de la AP.

17. Control de calidad.

El control de la calidad de los datos radica en la prevención, detección y corrección de datos perdidos o erróneos. La mayoría de las estrategias están desarrolladas a lo largo del manual con mayor detalle.

17.a. Estrategias de prevención de errores

- a.1. Definición de variables operativas validadas y estandarizadas.
- a.2. Diseño del formulario de papel que facilita la entrevista dirigida con la menor cantidad de campos de texto libre posible.
- a.3. Diseño de los campos de la base de datos con restricciones de rango y formulados para evitar errores de tipeo, campos condicionales.
- a.4. Reuniones periódicas del equipo.

17.b. Estrategias de detección de errores

- b.1. Revisión de los números de teléfono de contacto antes de despedir al paciente.
- b.2. Revisión del formulario de papel por parte del subinvestigador antes de archivarlo.
- b.3. Colores en las fichas electrónicas según nivel de llenado.
- b.4. Detección de datos perdidos

En cualquier instancia del flujo de datos que se identifique la presencia de datos perdidos se extremarán los esfuerzos en completarlos de acuerdo con las fuentes disponibles.

Los datos perdidos detectados por el subinvestigador durante el cargado de datos en el CRF electrónico intentarán ser completados, de ser posible, lo más próximo a su detección utilizando la mejor fuente disponible.

Otra instancia en la detección del dato perdido es durante la validación mensual de la base que realizará la IP y durante los informes trimestrales a la SAGE.

- b.5. Detección de datos erróneos

Los datos serán chequeados por la IP de manera mensual.

La detección de los errores se basará en la comparación de información de las distintas fuentes (HC, informe EUS, CRFs). Se intentará detectar, y de ser posible corregir los errores de procesos: errores de transposición, copia, codificación, consistencia y rango. Se realizará un chequeo manual por parte de la IP.

Otra instancia en la detección del dato erróneo es durante la validación mensual de la base a cargo de la IP.

- b.6. Detección de inconsistencia

El testeo de consistencia implica la detección de respuestas contradictorias en dos o más campos. Será evaluada por el subinvestigador al cargar el CRF electrónico y durante la validación mensual de la IP.

- b.7. Validación de la base de datos

La validación de la base de datos, previa al análisis, incluye la detección y corrección de datos erróneos, búsqueda de datos perdidos y el testeo de consistencia. Se chequeará desde el análisis la existencia de campos vacíos, datos erróneos o falta de consistencia. La validación de una base es el proceso que permite asegurar que los datos almacenados son de calidad y comprueba la integridad de la base de datos. Esta tarea la realizará la IP. Luego de la validación, de detectarse errores, se harán los esfuerzos para corregirlos lo más cerca posible de su detección y desde la mejor fuente disponible.

17.c. Estrategias de corrección de errores

Todos los errores, datos faltantes o inconsistencias detectadas con los procesos descritos en los apartados anteriores serán corregidos con los datos fuentes de mejor calidad disponibles. La corrección y completitud se realizará, en todos los casos, lo más precozmente posible, ya que se puede perder la oportunidad para recuperar la información.

Ante dudas sobre la recuperación de la información, se revisará el caso entre el subinvestigador y la IP quien tendrá la decisión final respecto al manejo del caso.

18. Publicaciones y definición de Autoría para Publicaciones Externas

Nos proponemos considerar la siguiente lista de tareas y actividades enunciadas como contribuciones individuales.

18.1. Contribución individual

Condiciones para tomar en cuenta en la definición de las autorías o contribuciones:

- Supervisión de la labor relacionada con el estudio
- Reclutamiento de coautores
- Reclutamiento de participantes
- Análisis y explicación de los datos y resultados
- Búsqueda, análisis y explicación de la literatura
- Revisión del manuscrito
- Comunicación con el editor de la revista
- Concepción y diseño del trabajo
- Recolección de datos
- Obtención de financiación o material de soporte
- Realización del análisis estadístico
- Escritura del manuscrito o parte de él
- Aprobación del manuscrito antes de su envío a publicación
- Revisión del manuscrito con cambios importantes en su contenido
- Revisión de las páginas editadas previo a su impresión

18.2. Definición Operativa de Autoría

Se utilizará la definición de Autoría del ICJME(20). Los criterios propuestos han sido revisados y publicados en múltiples oportunidades. Todos los participantes considerados autores deben cumplir con los criterios obligatorios y aceptar las condiciones de autoría. Figurarán como autores todos los que cumplan los criterios sin excepciones y sin límites.

- Criterios Obligatorios: criterios necesarios que deben ser cumplidos por todos los autores para definir autoría. Deben estar simultáneamente los 4 ítems:

1. Contribución sustancial en la concepción, diseño, análisis o en la interpretación del estudio y sus datos.
2. Participación en la preparación del boceto o escritura del texto o revisión crítica de su contenido intelectual.
3. Aprobación de la versión final del artículo a ser publicada.
4. Acuerdo aplicable a todos los aspectos del estudio asegurando que todas las cuestiones con respecto a precisión o integridad de cada proceso del estudio fueron estudiadas apropiadamente y resueltas.

En concordancia con lo señalado por el ICJME, estos criterios presuponen la honestidad del grupo de autores de dar la oportunidad de participación activa en la producción y revisión del manuscrito final a todos los que cumplen con el criterio 1. Adicionalmente a la responsabilidad de los aspectos que cada autor realizó, es deseable que cada uno identifique cuales son las contribuciones de los demás coautores.

- Condiciones para autoría: condiciones aceptadas por los autores en todos los casos:

1. Cada uno de los autores debe responder por cada uno de los aspectos y argumentaciones que se den en el artículo.
2. Cada uno debe responder públicamente por lo que ha escrito y debe poder contestar a las preguntas sobre motivos del estudio, origen y desarrollo de las hipótesis, razón para los métodos empleados, interpretación de los hallazgos y argumentación de la decisión.

18.3. Contribuciones, agradecimientos y reconocimientos

Todos los participantes que no cumplan criterios de Autoría pero que, a criterio de los autores, hayan tenido una participación en cualquier etapa del desarrollo del estudio suficiente como para merecer una mención dentro de la publicación.

Se definirá en cada caso si la participación merece la mención como contribución, agradecimiento o reconocimiento.

Las contribuciones son citadas al final del artículo destacando específicamente cuál fue la contribución a la producción del artículo.

18.4. Orden de los autores para Publicaciones externas

Se intentará en todo caso definir el orden de los autores de común acuerdo considerando en todo caso la ética del reconocimiento al esfuerzo dedicado. Se intentará en todos los casos predefinir el orden de los autores previamente en discusión abierta entre los autores. En líneas generales se considera que todos los que cumplen criterios de autoría forman parte de un grupo que genera la publicación en contexto de trabajo grupal cooperativo.

Debido a las diferencias en puntaje asignado en distintos sistemas de puntuación y a lo establecido en la comunidad científica, es de especial interés definir por consenso el primer, segundo, último y anteúltimo autor.

En líneas generales, el primer autor es el que mayor contribución en tareas y actividades realiza, siendo el último quien contribuye en gran medida en la concepción, experiencia y dirección del estudio. El resto de los autores, pueden ser incluidos entre los 4 definidos con anterioridad, siguiendo orden alfabético, de méritos o puntaje según escala propuesta a criterio consensuado del grupo de autores.

A modo de sugerencia se incluyen a continuación algunos ítems a considerar al respecto. 1. Contribución a la realización del proyecto 2. Magnitud de la contribución al proyecto 3. Importancia de la contribución al proyecto 4. Compromiso con el proyecto 5. Tiempo y esfuerzo dedicado al proyecto 6. Responsabilidad asumida durante el diseño, conducción, análisis y escritura de la publicación.

Anexo.

c) Referencias Bibliográficas Proyecto y Manual de Operaciones

1. Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: Current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J*. 2001;7(4):298–311.
2. Iglesias-garcia J, Dominguez-munoz E, Lozano-leon A, Abdulkader I, Larino-noia J, Antunez J, et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(2):289–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17226911> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4065960>
3. Weston BR, Bhutani MS. Optimizing diagnostic yield for EUS-guided sampling of solid pancreatic lesions: A technical review. Vol. 9, *Gastroenterology and Hepatology*. 2013. p. 352–63.
4. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):319–31.
5. Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM, Kopecky KK, Rex DK, et al. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1992;38(1):35–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(92\)70327-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(92)70327-7)
6. Villa NA, Berzosa M, Wallace MB, Raijman I. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: The wet suction technique. Vol. 5, *Endoscopic Ultrasound*. 2016. p. 17–20.
7. Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, Yamamoto N, Hamada T, Uchino R, et al. Slow pull versus suction in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1578–85.
8. Bang JY, Magee SH, Ramesh J, Trevino JM, Varadarajulu S. Randomized trial comparing fanning with standard technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic mass lesions. *Endoscopy*. 2013;45(6):445–50.
9. Wani S. Basic techniques in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: Role of a stylet and suction. Vol. 3, *Endoscopic Ultrasound*. 2014. p. 17–21.
10. Attam R, Arain MA, Bloechl SJ, Trikudanathan G, Munigala S, Bakman Y, et al. “wet suction technique (WEST)”: A novel way to enhance the quality of EUS-FNA aspirate. Results of a prospective, single-blind, randomized, controlled trial using a 22-gauge needle for EUS-FNA of solid lesions. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1401–7.
11. Wee E, Lakhtakia S, Gupta R, Sekaran A, Kalapala R, Monga A, et al. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration of lymph nodes and solid masses: Factors influencing the cellularity and adequacy of the aspirate. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):487–93.
12. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research

- electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 7];42:377–81. Available from: https://ac.els-cdn.com/S1532046408001226/1-s2.0-S1532046408001226main.pdf?_tid=f8811a95-6748-46e2-b4da2207cce96089&acdnat=1533641305_7457a7f5b9ea17a19c31d909866dde9e
13. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the papanicolaou society of cytopathology: A review. Vol. 122, *Cancer Cytopathology*. 2014. p. 399–411.
 14. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 26];11(Suppl 1):3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191517>
 15. Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Decker GA, Evans JA, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):839–43.
 16. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(3):446-454. doi:10.1016/j.gie.2009.10.027
 17. Díaz Arce D, Beltrán Carreño JP, Cueva Sarmiento JE. ¿Son suficientes los indicadores del rendimiento de una prueba o test diagnóstico para evaluar su desempeño? Are Perform Indic aTest or Diagnostic Test Sufficient to Eval Performance? [Internet]. 2018;34(3):94–109. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=135050207&mp%0Alang=es&site=ehost-live>
 18. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. The Measurement of Interrater Agreement. *Stat Methods Rates Proportions*. 2004;598–626.
 19. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* [Internet]. 2003;20(5):453–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954688>
 20. Zhou Q. Recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2014;22(10):781–91.

Anexo.

d) Consentimiento informado

Estudio/ Protocolo: **Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas.**

Investigadores principales: Dra. Cecilia Curvale, Dr. Hui Jer Hwang

Investigadores: Viviana Tassi

Hospital de Alta Complejidad EL Cruce SAMIC “Dr. Néstor Carlos Kirchner”

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES

Lo han invitado a participar de un estudio de investigación en el que se evaluarán dos técnicas de punción de lesiones pancreáticas, mediante ecoendoscopia. Usted tiene una lesión en su páncreas que debe ser biopsiada. Lo que haremos con este estudio de investigación es punzarle su lesión con ambas técnicas. La aguja utilizada es la misma para ambas técnicas. Lo que varía es la manera en que se aspira la muestra a través de la aguja (en un caso es con contenido líquido en la aguja y en el otro caso es de forma seca). Este formulario de consentimiento contiene información sobre el estudio de investigación. Por favor, lea con atención y pregunte todo lo que no comprenda.

Los investigadores le brindarán una explicación sobre la investigación y responderán a todas las dudas o preguntas que usted realice. Una vez que usted entienda las características del estudio, y si está de acuerdo en participar, se le solicitará que firme este formulario de consentimiento (dos originales). Un original del mismo le será entregado para que lo guarde.

Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria. Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento. Asimismo, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique de ninguna manera.

¿Por qué se está llevando a cabo esta investigación?

Cuando un paciente tiene una lesión en el páncreas, como la que tiene usted, esta lesión debe ser biopsiada. Se necesita obtener una muestra mediante una punción con aguja, a través del ecoendoscopio.

Existen varias técnicas para tomar biopsias. Lo que haremos en este protocolo es probar dos técnicas diferentes.

La aguja utilizada es siempre la misma y se lo punza la misma cantidad de veces que si usted no estuviera en el protocolo.

Lo único que varía es que, en un caso, se aspira el contenido con agua y, en el segundo caso, se aspira sin agua (de manera seca).

No aumenta el riesgo de complicaciones, no altera el resultado de las biopsias y no cambia el manejo posterior de su lesión.

Lo que se está investigando es si una de las dos técnicas obtiene más cantidad de tejido en cada punción.

¿Qué pasará si acepta participar?

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento luego de haber evacuado todas sus dudas.

Se le realizará la endoscopia ecográfica y las punciones como es habitual. Nada cambia en el manejo de la muestra ni de su patología. Usted regresará a su hospital de derivación o a su hogar (si es paciente ambulatorio) una vez terminado el estudio, como sucede habitualmente con todos los pacientes.

¿Quién promueve la realización de este estudio?

El servicio de gastroenterología del Hospital El Cruce. Con la aprobación del Comité Asesor Científico y Comité de Ética en Investigación, avalados por la Dirección Ejecutiva del Hospital El Cruce.

No se recibe ningún patrocinio de ninguna empresa.

¿Cuáles son los riesgos de participar en esta investigación?

Usted no presentara riesgos agregados. Su manejo es el mismo por dentro o por fuera del protocolo.

Solo que le aplicaremos 3 pasadas de punción con cada técnica. En la actualidad ambas técnicas son válidas y están aceptadas. Lo que queremos es determinar cuál de las dos brinda mejores muestras y así tomarla como método estándar de biopsia en todos los pacientes.

¿Cuáles son los posibles beneficios de participar en este estudio?

Los beneficios que podrían resultar de este estudio son: determinar la supremacía de una técnica de punción sobre la otra y tomarla como técnica estándar en nuestro servicio.

Es posible que su participación en el estudio proporcione información importante, podría ayudar a los médicos a aprender más. Es posible que esa información ayude a otros pacientes en el futuro.

¿Tendrá algún costo participar en el estudio?

La participación en este estudio de investigación no tendrá ningún costo para usted ni su cobertura de salud.

¿Qué ocurrirá si usted decide retirarse del estudio?

Si usted decide retirarse del estudio, deberá informárselo a su médico. El equipo médico también tiene derecho a excluir al paciente del protocolo debiendo informárselo al paciente con la completa explicación de los motivos de la exclusión. Esta decisión no cambiará en absoluto la atención médica que usted recibe.

¿Cómo se utilizará la información referida a su salud?

La información que se recoja sobre su salud será confidencial y solo se usará para esta investigación. Sus datos de la historia clínica serán codificados usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimos.

De acuerdo con la ley de protección de datos personales, usted tiene el derecho de solicitar acceso y corrección de sus datos personales. Este permiso de compartir su información personal de salud para este estudio se mantendrá mientras sea necesario a los fines del estudio. Si ya no quiere compartir su información personal de salud, puede cancelar su permiso en cualquier momento mediante notificación por escrito al personal del estudio y/o al médico del estudio al domicilio que figura en la primera página de este Formulario de Consentimiento Informado. Como indica la ley N° 25.326, usted tiene el derecho de acceder a sus datos en forma gratuita y la posibilidad de rectificarlos. En caso de no poder acceder a los mismos tiene el derecho a hacer la denuncia correspondiente en la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales.

La Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, Órgano de Control de la Ley N° 25.326, (con domicilio en Sarmiento 1185 – Piso 5 “p” – C1041AAX – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Teléfono (011) 4383-8512/3, correo electrónico: infodnmdp@jus.gov.ar), tiene la atribución de atender las denuncias y reclamos que se

interpongan con relación al incumplimiento de las normas sobre protección de datos personales.

Conforme a la Guía de Contenidos Mínimos del Comité de Ética Central, el investigador principal informará al médico de cabecera del sujeto participante acerca de la incorporación de este al protocolo y en que consiste este.

Información de contacto

Si en el transcurso de la investigación surgen dudas o preguntas sobre su participación en este estudio, puede contactar al Dr. Hui Hwang Jer al teléfono: 011-60519039. Teléfono del Servicio de gastroenterología: 4210-9000 (interno 2763).

Si tiene alguna pregunta relacionada con sus derechos como participante de la investigación puede contactarse con el Comité de Ética en Investigación Hospital El Cruce, Soledad Giargei- Av. Calchaquí 5401 (B1888AAE), Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Teléfono: (011) 4210 9000 interno 1540. Horarios de Atención: lunes a viernes de 9 a 13 hs.

El presente trabajo de investigación ha sido evaluado por el Comité de Ética en Investigación Hospital El Cruce, Inscripto en el Registro Provincial de Comités de Ética en Investigación, dependiente del Comité de Ética Central en Investigación – Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires con fecha 05/11/2010, bajo el N° 023/2010, Folio 62, Libro de Actas N° 1. Re acreditado el mismo con fecha 23/12/2016 bajo el N° 023/2010, Folio 62, Libro de Actas N° 1.13.

Estudio/ Protocolo: **Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas.**

Investigadores principales: Dra. Cecilia Curvale, Dr. Hui Jer Hwang

Investigadores: Viviana Tassi.

Hospital de Alta Complejidad EL Cruce SAMIC “Dr. Néstor Carlos Kirchner”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado/a que el objetivo de este estudio es comparar dos técnicas de punción con aguja, mediante ecoendoscopia, en pacientes con lesiones de páncreas.

Me han indicado que la realización de la punción estaba determinada por mi manejo clínico, era parte de los estudios que debía realizarme, independientemente del protocolo.

Me han explicado claramente las características de la investigación, y han respondido todas mis preguntas. He sido informado/a que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que eso me perjudique ni tenga consecuencias en mi atención médica.

Sé que la información que yo brinde durante esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito sin mi consentimiento. Entiendo que me entregarán un original de este formulario de consentimiento, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando la investigación haya finalizado.

Nombre y Apellido Paciente o Representante legal Firma DNI Fecha

Nombre y Apellido Testigo Firma DNI Fecha
(de acuerdo con la legislación vigente, el testigo puede ser citado a declarar)

Nombre y Apellido Investigador Firma DNI

Anexo.

e) Aprobación del Comité de Ética

Florencio Varela, 11 de diciembre de 2018

DICTAMEN DE EVALUACIÓN ÉTICA 030/2018

I.P. Dra. Cecilia Curvale y equipo de investigación

S/D

Ante la presentación efectuada y conforme las competencias del Comité de Ética en Investigación y habiendo evaluado el proyecto de investigación: **Estudio randomizado de comparación de rendimiento diagnóstico y calidad de muestras entre el método de capilaridad (“pull”) y el método húmedo (“wet”) en punción aspirativa con aguja fina, guiada por ultrasonografía endoscópica, de lesiones sólidas de páncreas.**

Y Considerando:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos de la Ley 11.044 y Decreto Reglamentario 3385/08.
- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el participante, así como los beneficios esperados.
- El informe técnico de evaluación.

El Comité de Ética en investigación del Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce NCK, dictamina en forma favorable, desde el punto de vista ético, para la realización del protocolo. -

Documentos evaluados y aprobados:

- Protocolo Versión recibida 26 nov 2018
- Consentimiento informado versión recibida 26 nov 2018

Se notifica que este Comité se encuentra Registrado y Acreditado ante el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Pcia. de Buenos Aires adhiere a las Guías Operacionales de la OMS.

Se notifica al Equipo de Investigación:

1. Deberá presentar al Comité de Ética de Investigación en forma periódica los correspondientes informes. -

2. Queda sujeto al cumplimiento de las disposiciones establecidas por la Ley 11.044 y Decreto 3385/2008 de la Pcia. de Buenos Aires, Declaración de Helsinki (versión Fortaleza 2013), Declaración de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO, Pautas CIOMS y Pactos de Derechos Humanos vigentes en la República Argentina. –

Dr. Juan Pablo von Arx

Presidente Comité de Ética en Investigación

Hospital Alta Complejidad El Cruce

Anexo.

f) Ficha de procedimientos

Protocolo PAAF húmedo vs capilaridad: Registro de datos.

Nº del estudio:

Nombre y apellido:

Edad:

Fecha de nacimiento:

DNI:

Htal. de origen y médico de cabecera:

Nº de historia clínica:

Celular y teléfono:

Fecha:

Indicación de USE:

Síntomas: Dolor abdominal: Ictericia: Coluria:
 Fiebre: Pérdida de peso (% perdido):
 Otros síntomas:

Hábitos: Alcohol: Tabaco:

Antecedentes Patológicos:

- Diabetes: tipo: tiempo de evolución: tratamiento:
- Anemia:
- Pancreatitis:
- Otros:

Laboratorio:

1) hemograma:

2) hepatograma:

3) marcadores tumorales: CA 19-9: CEA:

4) otros:

Ecografía (fecha):

TC de abdomen (fecha y técnica realizada):

RMN – ColangioRMN (fecha y técnica realizada):

CPRE (fecha):

Otras imágenes (fecha):

USE (fecha):

Masa tamaño:

localización:

Conducto pancreático:

Compromiso vascular:

Tronco celíaco:

Art. Mesentérica superior:

Vena Porta-mesentérica:

Art. Hepática:

Adenopatías:

Metástasis:

PAAF: N° punciones:

1° técnica realizada (según la lista de randomización):

Seguimiento:

Síntomas:

Estudios realizados posteriormente (laboratorio, imágenes):

Cirugía (fecha y técnica):

Anatomía patológica de la resección:

Fecha de último control:

Diagnóstico final:

Aportado por:

- citología de PAAF:
- histología de PAAF:
- histología de la resección quirúrgica:
- evolución clínica (en casos de anatomía patológica negativa):

Anexo.

g) Ficha de anatomía patológica

Registro de anatomía patológica.

N° del estudio:

Nombre y apellido:

Edad:

DNI:

N° de historia clínica:

Fecha:

	Variables	N° de punciones					
		1°	2°	3°	4°	5°	6°
Citología	Celularidad						
	Sangre contaminante						
	Adecuación para diagnóstico						
	Categoría (Sociedad de PAP)						
	Descripción citológica						
	Diagnóstico						

	Variables	N° de punciones					
		1°	2°	3°	4°	5°	6°
Bloque Celular	Celularidad						
	Sangre contaminante						
	Adecuación para diagnóstico						
	Categoría (Sociedad de PAP)						
	Descripción cito/histológica, IHQ						
	Diagnóstico						

DIAGNOSTICO FINAL:

Observaciones:

Aclaración:

- Celularidad: 0 = acelular; 1 = escasa cantidad de células; 2 = moderada cantidad de células; 3 = gran cantidad de células.
- Sangre contaminante: 0 = sin sangre; 1 = contaminada por células de glóbulos rojos; 2 = presencia de coágulos de sangre.
- Adecuación del espécimen para diagnóstico: 0 = el cito-patólogo no puede realizar el diagnóstico (muestra no es adecuada); 1 = el cito-patólogo puede realizar el diagnóstico (muestra es adecuada).
- Categoría: I a VI según la Sociedad de Papanicolau