

**ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICENTRICO SOBRE LA  
UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA EN LA  
CARACTERIZACIÓN DE LAS ESTENOSIS EN LA  
ENFERMEDAD DE CROHN**

**Código: Elastografía en la Enfermedad de Crohn (EICrohn)**

**VERSIÓN 1.2 Marzo 2023**

CONFIDENCIAL: La información y los datos incluidos en este protocolo es propiedad del promotor. Ninguna persona está autorizada a hacer pública dicha información sin el permiso por escrito del promotor. Estas restricciones se aplicarán igualmente a toda la información que se le proporcione en el futuro y se considere privilegiada o confidencial. Este material podrá ser divulgado y utilizado por su equipo y asociados, en la medida en que pueda ser necesario para el desarrollo del estudio clínico.

## RESUMEN

### Tipo de solicitud

Se trata de un proyecto de investigación sin medicamentos, cuyo objetivo es valorar la utilidad de un método diagnóstico.

### Identificación del promotor y dirección

Joaquín Poza Cordon

Médico Adjunto

Servicio de Gastroenterología y Hepatología

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

### Título del estudio

**UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

### Código del protocolo

EICrohn

### Centros en los que se prevé realizar el ensayo

- Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología y Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz (Madrid)
- Aquellos servicios de aparato Digestivo y Anatomía Patológica que quieran articipar en el estudio.

### Comité Ético de Investigación Clínica que evalúa el estudio

De acuerdo a la legislación vigente, el estudio se presentará al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, cuyo dictamen, de acuerdo con la orden SAS/3470/2009, puede ser reconocido por las autoridades, Gerencia y resto de CEICs, no precisando por tanto de evaluaciones adicionales de los aspecto éticos del estudio por parte de otros CEICs.

### Objetivo principal

Evaluar la utilidad de la ecografía y en especial de la elastografía en las estenosis propias de la enfermedad de Crohn en la valoración del grado de inflamación/fibrosis de las mismas. Para ello se compararán los resultados de la ecografía con el gold estándar, que es la anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

**Diseño**

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo.

Se incluirán pacientes que vayan a ser sometidos a una resección quirúrgica por una estenosis de intestino delgado debida a su enfermedad de Crohn. La indicación del tratamiento quirúrgico será establecida previamente por sus médicos responsables tras celebración de un comité médico-quirúrgico según criterios de práctica clínica habitual.

A los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se les realizará previa al tratamiento resectivo, una ecografía intestinal con elastografía del segmento que va a ser resecado para determinar el grado de fibrosis y de inflamación de la pieza desde el punto de vista ecográfico. El estudio ecográfico se llevará cabo dentro de los 30 días previos a la cirugía para que los resultados sean superponibles.

Posteriormente, se comparará el grado de fibrosis/inflamación objetivado en el estudio histológico de la pieza quirúrgica (gold estándar) con el grado de rigidez/fibrosis y de inflamación objetivado en la ecografía con ecografía modo B, Doppler y elastografía.

Dado que no se trata de un estudio cuyo objetivo sea la evaluación de ningún tratamiento o actitud terapéutica, en todo momento se seguirán las pautas de tratamiento habituales y establecidas en las guías de práctica clínica.

**Enfermedad o trastorno en estudio**

- Enfermedad de Crohn estenosante

**Población en estudio y número total de pacientes**

Se ha establecido, basándonos en la literatura previa, que para alcanzar significación estadística el número de pacientes a incluir en el estudio debe ser de 40.

Se incluirán, previa firma del consentimiento informado, pacientes con diagnóstico previo de enfermedad de Crohn que vayan a ser sometidos a cirugía resectiva para tratar una estenosis de intestino delgado.

**Calendario y fecha prevista de realización**

El estudio se iniciará en Septiembre del 2023, y la duración total del proyecto será de aproximadamente 12 meses, o hasta la consecución del tamaño muestral estimado.

**Fuente de financiación**

Este estudio no cuenta con financiación externa.

## ÍNDICE

### RESUMEN ;Error! Marcador no definido.

TIPO DE SOLICITUD	;Error! Marcador no definido.
IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN	;Error! Marcador no definido.
TÍTULO DEL ESTUDIO	;Error! Marcador no definido.
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	;Error! Marcador no definido.
CENTROS EN LOS QUE SE PREVEE REALIZAR EL ENSAYO	;Error! Marcador no definido.
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE EVALÚA EL ESTUDIO	;Error! Marcador no definido.
OBJETIVO PRINCIPAL	;Error! Marcador no definido.
DISEÑO	3
ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO	;Error! Marcador no definido.
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	;Error! Marcador no definido.
CALENDARIO Y FECHA PREVISTA DE REALIZACIÓN	3
FUENTE DE FINANCIACIÓN	3

### INDICE 4 Y 5

#### INFORMACIÓN GENERAL 6

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	6
TÍTULO	6
DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR	6
DATOS RELATIVOS AL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y COLABORADORES	6
CENTROS Y CC.AA. DONDE PREVEA REALIZARSE	6
DURACIÓN PREVISTA DEL ENSAYO	6

#### JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 7

#### OBJETIVOS 9

#### DISEÑO DEL ESTUDIO 9

SELECCIÓN DE SUJETOS	10
NÚMERO DE SUJETOS PREVISTOS Y JUSTIFICACIÓN	10
CRITERIOS DE RETIRADA Y ANÁLISIS PREVISTO DE LAS RETIRADAS Y LOS ABANDONOS	11

#### DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA 11

MONITORIZACIÓN	12
----------------	----

#### VARIABLES DE EVALUACIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDIDA 12

#### ACONTECIMIENTOS ADVERSOS 16

#### ASPECTOS ÉTICOS 16

CONSIDERACIONES GENERALES	16
CONSENTIMIENTO INFORMADO	15
DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD	15
PRESUPUESTO DEL ENSAYO CLÍNICO	15

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO ;Error! Marcador no definido.

#### BIBLIOGRAFIA 18

- **ANEXO I:** HOJA DE INFORMACION A LOS PACIENTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN EL ESTUDIO
- **ANEXO II:** HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

## INFORMACIÓN GENERAL

### **Código del protocolo**

ElCrohn

### **Título**

**UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

### **Datos relativos al promotor**

Dr. J. Poza Cordón. Médico Adjunto Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### **Datos relativos al Investigador principal y colaboradores del Hospital Univ la Paz**

#### Investigador principal:

- Dr. J Poza Cordon

#### Investigadores colaboradores:

Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario La Paz

- Dra. C Suárez Ferrer
- Dr. JL Rueda García
- Dra. MD Martín Arranz
- Dr. E Martín Arranz
- Dra. M Sánchez Azofra
- Dra MD Martin Arranz

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz

- Dra. L Guerra PASTRIÁN
- Dra. MC Méndez Díaz
- Dr. G Olmedilla Arregui
- Dra. E Palacios Lázaro
- Dra. I de la Peña Navarro

Servicio de Cirugía del Hospital Universitario la Paz

- Dra Natalia González
- Dra Isabel Pascual
- Dr Jose Gazo
- Dr Mario Álvarez

- Dra Beatriz Diaz
- Dr Marijuan

**Centro donde prevé realizarse**

- Multicéntrico

**Duración prevista del ensayo**

El estudio se iniciará en Junio del 2023, y la duración total del proyecto será de aproximadamente 12 meses o hasta alcanzar el tamaño muestral estimado (n=40).

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad crónica con curso evolutivo fluctuante cuyo origen se debe a una interacción entre fenómenos genéticos y ambientales. Se engloba (junto con la colitis ulcerosa (CU)) en el espectro de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Dentro de la EC, existen tres patrones fenotípicos diferentes, pudiendo cursar la actividad inflamatoria a nivel luminal, estenosante y, por último, en forma de enfermedad fistulizante. Es habitual que a lo largo de la evolución se desarrollen varios patrones evolutivos en un mismo paciente o que incluso puedan coexistir en un mismo momento. El carácter transmural de la afectación intestinal propia de la EC y su tendencia a la fibrosis explica el desarrollo frecuente de fístulas y estenosis.

Respecto al manejo de las estenosis en la EC, es esencial conocer el grado de inflamación de dicha estructura para orientar el tratamiento, ya que solo las estenosis inflamatorias responderán adecuadamente a tratamiento médico. Cuando la estenosis es de predominio fibrótico o cuando la actividad inflamatoria no responde de forma adecuada a tratamiento médico, la cirugía resectiva continúa siendo el tratamiento de elección. No obstante, la formación de un segmento intestinal estenótico en la EC suele tener un componente mixto inflamatorio/fibroso, siendo excepcional que dichas estenosis sean únicamente inflamatorias y/o fibrosas.

Las técnicas endoscópicas han sido cruciales para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con EII. No obstante, dada la predilección de afectación del intestino delgado en la EC, esto no siempre es posible (bien por imposibilidad técnica para realizar la exploración completa, bien por las limitaciones de la misma). Además la afectación, a menudo extramural, de la enfermedad hace que las técnicas endoscópicas a menudo sean insuficientes para el diagnóstico de estos pacientes.

Clásicamente, se han utilizado otros parámetros clínicos y analíticos para intentar predecir la actividad de la enfermedad, en ausencia de valoración directa de las áreas de intestino afectadas. El problema de estos parámetros es su inespecificidad y la imposibilidad para distinguir en ocasiones la actividad de la enfermedad de las posibles complicaciones.

Hemos asistido por tanto en los últimos años, al nacimiento de múltiples técnicas de imagen que pretendían salvar este problema y permitir la valoración del intestino delgado en pacientes con EC y que además permitieran la valoración extra y transmural de la enfermedad. Las técnicas mejor aceptadas en la práctica clínica habitual han sido las exploraciones baritadas, la TC, enterografía por RMN y la ecografía intestinal. En el pasado exploraciones baritadas, debido a su mayor disponibilidad, han supuesto durante años la prueba de elección para la valoración de la mucosa del intestino delgado y la constatación de posibles complicaciones tales como fístulas y/o estenosis. No obstante, la aparición de técnicas precisas, como la enterografía por TAC o RMN, o la ecografía intestinal, que permiten obtener información adicional sobre la pared intestinal, la vascularización mesentérica y otras estructuras extraintestinales, han relegado a los tránsitos baritados a un segundo plano.

En el caso de la ecografía intestinal, además, debe añadirse la ventaja de la ausencia de radiación. Hemos de tener en cuenta que la EC es una patología crónica, con periodos de actividad y remisión que afecta principalmente a pacientes entre la segunda y cuarta década de la vida. Es decir, que serán pacientes que precisen la realización de múltiples exploraciones radiológicas a lo largo de su vida.

La utilidad de la ecografía intestinal en estos pacientes ha sido validada en diversos estudios y las guías de práctica clínica sobre el manejo de la enfermedad, establecen la superioridad de esta respecto a otras técnicas (como la endoscopia o el TC), siendo capaz de valorar correctamente el grado de afectación de la enfermedad de intestino delgado, siendo una prueba no invasiva y sin el uso de radiaciones ionizantes.

Mediante ecografía intestinal, se pueden objetivar signos de actividad inflamatoria como pueden ser el grosor, la hiperemia, la afectación de la grasa circundante, o la pérdida del patrón de capas. Recientemente los equipos ecográficos han experimentado un desarrollo tecnológico permitiendo evaluar el grado de dureza de un tejido mediante la elastografía.

Esta técnica ha sido estudiada en otros órganos, principalmente el hígado o la mama, con óptimos resultados para la valoración de la dureza del tejido estudiado. De tal forma que hoy en día supone uno de los pilares diagnósticos para determinar el tratamiento adecuado en cada paciente.

La elastografía se basa en el principio físico en el que las ondas de presión se propagan más rápido cuanto mayor sea la rigidez del medio en el que se desplazan. De tal forma que, aplicado al tubo digestivo, cuanto mayor sea la fibrosis del tejido, mayor será su rigidez, y por lo tanto mayor velocidad de transmisión de la onda.

Dada la importancia de discernir la carga inflamatoria de una estenosis en la EC para el manejo terapéutico, es de gran importancia disponer de métodos diagnósticos que pudieran cuantificar la inflamación o fibrosis para valorar la utilidad de emplear un tratamiento médico frente a uno quirúrgico. Teniendo en cuenta que la elastografía podría ser de gran utilidad en este campo, el objetivo de este estudio es validar esta técnica comparándola con el gold estándar, que continúa siendo el estudio histológico. De la elastografía se puede obtener información sobre la rigidez del tejido de dos formas: una cualitativa a través de un mapa de color o elastograma, y otra cuantitativa a través de SWE o pSWE. En función del equipo de ecografía que se emplee se podrá realizar una de las dos o ambas.

Hasta la fecha se han publicado pocos trabajos que determinen la utilidad de la elastografía en la valoración de la fibrosis en la EC, ninguno de ellos multicéntrico, y los puntos de corte publicados en la actualidad tan sólo son capaces de predecir fibrosis severa, no grados leves o moderados de fibrosis. También la elastografía cualitativa parece tener utilidad en la valoración de la rigidez del tejido y por lo tanto ambas técnicas podrían aplicarse para su valoración.

## OBJETIVOS

Mediante este estudio pretendemos estudiar la utilidad de la elastografía en pacientes con EC para valorar el grado de inflamación/fibrosis de las estenosis intestinales, comparando los hallazgos obtenidos con el estudio histológico de la pieza quirúrgica.

### **PRIMARIO:**

- Evaluar si la elastografía es una herramienta útil para discriminar el grado de fibrosis en las estenosis secundarias a la enfermedad de Crohn

### **SECUNDARIOS:**

- Evaluar los parámetros en la ecografía que se relacionan con un mayor grado de fibrosis/inflamación histológica.
- Evaluar si el índice de actividad histológica es útil para clasificar de forma correcta los pacientes con estenosis de predominio inflamatorio y/o fibroso.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico

Se incluirán pacientes que vayan a ser sometidos a una resección quirúrgica por una estenosis de intestino delgado debida a su enfermedad de Crohn. La indicación del tratamiento quirúrgico será establecida previamente por sus médicos responsables según criterios de práctica clínica habitual.

A los pacientes que reúnan los criterios de inclusión, se les realizará previo al tratamiento resectivo, una ecografía intestinal con elastografía para determinar el grado de fibrosis de la pieza desde el punto de vista ecográfico. La elastografía se llevará cabo dentro de los 30 días previos a la cirugía para que los resultados sean superponibles. Se recogerán aspectos como el grosor, el grado de hiperemia, la presencia de úlceras, la ecoestructura de la pared, la afectación de la grasa mesentérica, así como los resultados obtenidos tanto de la elastografía cualitativa y/o cuantitativa. En el informe se reflejará la localización en centímetros con respecto a la válvula o anastomosis ileocólica donde se ha realizado la elastografía, de tal forma que la clasificación histológica se realice en el mismo sitio donde se ha realizado la ecografía con elastografía.

Posteriormente, se comparará el grado de fibrosis/inflamación objetivado en el estudio histológico de la pieza quirúrgica (gold estándar) con el grado de rigidez/fibrosis objetivado en la elastografía y el grado de inflamación objetivado en la ecografía.

Dado que no se trata de un estudio cuyo objetivo sea la evaluación de ningún tratamiento o actitud terapéutica, en todo momento se seguirán las pautas de tratamiento habituales y establecidas en las guías de práctica clínica.

### SELECCIÓN DE SUJETOS

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes entre 18 y 90 años
- Pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad de Crohn bajo criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos habituales.
- Pacientes que presenten una estenosis de intestino delgado por su enfermedad de Crohn que amerite tratamiento quirúrgico por imposibilidad de control con tratamiento médico, según criterios de práctica clínica habitual.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Mujeres embarazadas

- Pacientes que no sean capaces de comprender la naturaleza del estudio por deficiencia psíquica y que por tanto no puedan entender ni firmar el consentimiento informado.
- Pacientes a los que, por dificultad anatómica, localización o por profundidad no sea técnicamente posible realizar la elastografía del segmento afectado.

### **NÚMERO DE SUJETOS PREVISTOS Y JUSTIFICACIÓN**

Se ha estimado que el tamaño muestral necesario para alcanzar significación estadística, con un intervalo de confianza del 95% y basándonos en la desviación típica y la diferencia de medias obtenidas en estudios previos es de 40 pacientes. En esta estimación se ha considerado una potencia estadística del 80%, con un error estándar inferior al 3%.

### **CRITERIOS DE RETIRADA Y ANÁLISIS PREVISTO DE LAS RETIRADAS Y LOS ABANDONOS**

El sujeto podrá suspender su participación en el estudio en el momento en que lo desee.

Asimismo, a su juicio y criterio, el investigador podrá decidir la retirada del paciente del estudio, si dicho paciente no cumple las normas del protocolo o bien para preservar su seguridad.

### **Duración Aproximada del Período de Reclutamiento**

12 meses o hasta alcanzar el tamaño muestral.

## **DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

Se recogerán prospectivamente los datos de todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn que vayan a ser sometidos a una cirugía resectiva por una estenosis de intestino delgado consecuencia de su enfermedad de base.

Además de los datos demográficos, aquellos propios de su enfermedad tales como fecha del diagnóstico, tratamientos empleados para su EII o la presencia de cirugías previas. Por otra parte, en el momento de la inclusión en el estudio se realizarán además los procedimientos y determinaciones habituales en este escenario clínico.

Una vez seleccionados, a los pacientes se les realizará una ecografía intestinal con elastografía previa a la intervención quirúrgica. En el momento de la realización de dicha prueba se recogerá la información clínica necesaria, siempre con la firma previa del consentimiento informado.

No será necesaria ninguna visita de seguimiento adicional.

## **MONITORIZACIÓN**

El estudio será monitorizado mediante visitas y reuniones del investigador y colaborador(es) con el investigador principal del estudio. La monitorización también implicará, cuando se considere necesario, correspondencia escrita y contactos telefónicos. Se dispone de un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico que evita la introducción de datos incongruentes. Tanto en este caso como si se utilizara el CRD en papel, los datos de todos los pacientes serán revisados individualmente por el investigador principal, para detectar incongruencia

## **VARIABLES DE EVALUACIÓN E INSTRUMENTOS DE MEDIDA**

La variable principal de evaluación será el grado de fibrosis y de inflamación de las estenosis a estudio debidas a la enfermedad de Crohn.

Se recogerán los datos demográficos de los pacientes tales como sexo y fecha de nacimiento. También se evaluarán los datos de su EII tales como fecha del diagnóstico, tratamiento de mantenimiento y brotes de actividad en el último año.

Dado que no se trata de un estudio cuyo objetivo sea la evaluación de ningún tratamiento o actitud terapéutica, en todo momento se seguirán las pautas de tratamiento habituales y establecidas en las guías de práctica clínica [1-3]

No se modificará el tratamiento en función de los valores obtenidos en la elastografía realizada durante el estudio, pues no se ha demostrado todavía una relación directa entre los datos obtenidos y la respuesta a un tratamiento concreto.

Se realizará ecografía con elastografía del segmento estenosante y se describirá la zona donde se realiza el estudio: como la distancia a la válvula ileocecal o a la anastomosis ileocólica (en centímetros), el número del segmento estenosante con respecto a la válvula (1º, 2º estenosis, etc) para poder comparar los resultados de la ecografía con la histología.

### **PARÁMETROS DE LA ECOGRAFÍA**

Se recogerán parámetros ecográficos como el grosor, el grado de hiperemia de 0-3 según la escala de Limberg, la ecoestructura de la pared intestinal, el festoneado de la submucosa, la presencia de úlceras mucosas o submucosas, la afectación de la grasa mesentérica y la dilatación del asa previa

### **PARÁMETROS DE LA ELASTOGRAFÍA**

La elastografía se realizará preferentemente sobre un corte transversal del segmento, preferentemente con sonda de alta frecuencia, evitando asas situadas a más de 5 cm de profundidad o con peristaltismo.

En el caso de la elastografía cualitativa, se clasificará el elastograma según el siguiente patrón:

- homogéneo rígido o *hard*
- homogéneo blando o *soft*
- Mixto

En el caso de la elastografía cuantitativa, se realizará SWE o pSWE sobre la pared antero-lateral (a las 3 y 6 horarias) del asa cortada transversalmente, sin compresión abdominal, realizándose un total de 6-10 medidas y se considerará válido aquel estudio con un IQR/mediana <30%. Se recogerán todos los valores obtenidos por de la elastografía (velocidad, dispersión y kpa). Los equipos que cuenten con elastografía cuantitativa y cualitativa, se ajustará el rango máximo de valores en 30Kpa, para que el elastograma entre equipos diferentes sean comparables.

## **PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS**

Se realizará el índice histológico sobre el segmento que se haya hecho el estudio eco-elastográfico que cuantifique el grado de fibrosis/actividad.

El análisis histológico se realizará de acuerdo a lo publicado en estudios previos y más empleado en la literatura [4,5]

Se procesarán las piezas quirúrgicas según procedimientos habituales, realizándose secciones seriadas de todo el segmento remitido y tinciones estándar de Hematoxilina-Eosina y tricrómico de Masson.

En las secciones se evaluarán los parámetros histológicos de predicción de fibrosis y la magnitud de ésta, de acuerdo a los siguientes puntajes:

### **Puntuación de inflamación**

#### **0 – ninguno**

**1 – leve** (úlceras aftosas afectadas superficialmente <50%; criptitis <50%; inflamación limitada a la mucosa)

**2 – moderada** (0,5-2 cm y/o úlceras superficiales; superficie ulcerada <50%; superficie afectada 50-100%; criptitis >50%; absceso de cripta; inflamación submucosa)

**3 – graves** (úlceras profundas o de >2 cm; ulceración circunferencial; inflamación transmural; fisuras profundas)

### **Características de la inflamación (macroscópica y microscópica)**

- Erosiones o ulceraciones
- Inflamación de la mucosa y la submucosa
- Criptitis
- Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y mononuclear
- Linfadenopatía

### **Puntuación de fibroestenosis**

**0 – Ninguna** (fibrosis nula o mínima limitada a la submucosa (<25% de grosor)

**1 – leve/moderada** (estenosis leve (>15 mm) con luz no dilatada; fibrosis submucosa e hiperplasia muscular >25% con capas preservadas)

**2 – severa** (fibrosis transmural masiva; borramiento de capas normales; estenosis severa)

### **Características de la fibroestenosis**

- Fibrosis
- Hiperplasia muscular
- Estenosis

## **CLASIFICACIÓN DE LAS ESTENOSIS**

**Predominantemente inflamatorio:** puntuación de inflamación >1 con puntuación de fibroestenosis  $\leq 1$

**Predominantemente fibrostenótico:** puntuación de fibroestenosis >1 con puntuación de inflamación  $\leq 1$

**ESTENOSIS MIXTAS:** diferencia entre las puntuaciones de inflamación y fibroestenosis  $\leq 1$

## **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

No se ha demostrado ningún efecto adverso asociado a la realización de la elastografía de intestino delgado al tratarse de un método no invasivo.

Las posibles complicaciones derivadas de la cirugía resectiva para el tratamiento de la enfermedad de Crohn están fuera del objeto del estudio, si bien han demostrado buenos resultados con un perfil de seguridad aceptable en los distintos estudios y en la práctica clínica habitual.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

### **CONSIDERACIONES GENERALES**

El Estudio se realizará en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la declaración de Helsinki, y sus revisiones posteriores. Igualmente, se seguirán las recomendaciones nacionales de acuerdo con las directrices de la Agencia Española del Medicamento.

Durante la realización de este estudio, los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en el presente protocolo, cumplimentando totalmente el Cuaderno de Recogida de Datos (ANEXO II).

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Atendiendo a los criterios de buena práctica clínica, los sujetos serán debidamente informados de todos aquellos detalles concernientes a su participación en el estudio y darán libremente su consentimiento por escrito (ANEXO I).

### **DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

La información obtenida en el presente estudio es confidencial, aceptando los voluntarios por escrito que las Autoridades Sanitarias tengan acceso a su historia clínica para verificar los datos o los procedimientos del estudio, sin que ello viole la confidencialidad de los datos. Asimismo, se respetará la confidencialidad de la identidad de los voluntarios si los datos obtenidos en este estudio fueran publicados. Los datos de los sujetos incluidos en él serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **PRESUPUESTO DEL ENSAYO CLÍNICO**

No existen costes adicionales a los de la práctica clínica habitual. Asimismo, no existe pago al investigador.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis descriptivo de: sexo, edad, tratamiento médico, año de diagnóstico, año de la cirugía previa (si existe), biomarcadores (PCR/calprotectina recientes). Para las variables continuas, se calculará la media y la desviación estándar; Para las categóricas, se calcularán los porcentajes y los intervalos de confianza al 95%. Las variables categóricas serán comparadas mediante el test de la  $\chi^2$ , y las variables cuantitativas, mediante el de la T de Student, siempre que se traten de variables con una distribución normal; en caso contrario, se aplicará el test correspondiente. Un valor de  $p < 0.05$  será considerado estadísticamente significativo.

**BIBLIOGRAFIA**

- [1] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144–64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>.
- [2] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019;13:273-284E. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>.
- [3] Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
- [4] De Sousa HT, Estevinho MM, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Dias CC, Carneiro F, et al. Transmural histological scoring systems in crohn's disease: A systematic review with assessment of methodological quality and operating properties. *J Crohns Colitis* 2020;14:743–56. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz178>.
- [5] Chiorean M V., Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2541–50. <https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2007.01537.X>.

**Anexo I INFORMACIÓN A PACIENTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del estudio: **ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO SOBRE LA UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** ElCrohn (Junio 2016)

**PROMOTOR:** Servicio Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Joaquín Poza Cordón, Médico Adjunto de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**CENTRO:** Multicéntrico.

**Introducción y Objetivos**

Usted padece una enfermedad de Crohn y precisa someterse a una intervención quirúrgica por una estenosis de intestino delgado.

Para el tratamiento de las estenosis de intestino delgado es imprescindible conocer si dichas estructuras tienen predominio inflamatorio (en cuyo caso el tratamiento médico podría ser eficaz) o fibrótico (siendo en este caso el tratamiento quirúrgico la mejor opción de tratamiento disponible).

Las pruebas de imagen de las que disponemos actualmente para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn, permiten discriminar de forma grosera, mediante la visualización de signos indirectos, la presencia de fibrosis. No obstante ninguna de estas pruebas (TAC, enteroresonancia, endoscopia...) permiten cuantificar la cantidad de fibrosis y/o inflamación de dichas estenosis.

Disponemos hoy en día de la elastografía, que permite cuantificar el grado de fibrosis. Dicha prueba, ha sido ampliamente validada en el estudio de otros órganos, principalmente en el estudio del hígado, aunque existe poca experiencia por el momento en el estudio de la pared intestinal.

El objetivo del estudio es comparar los datos obtenidos mediante elastografía en las estenosis de la enfermedad de Crohn con el estudio microscópico de la pieza quirúrgica (que supone el mejor método para cuantificar el grado de fibrosis).

**Procedimientos**

Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio porque va a ser sometido a una intervención quirúrgica para el tratamiento de su enfermedad de Crohn, con comportamiento estenosante.

Para ello vamos a realizar previamente a la intervención quirúrgica una elastografía mediante ecografía para poder comparar los resultados. El objetivo del estudio no es valorar los resultados del tratamiento de la enfermedad de Crohn o de la cirugía, por lo que no se va a modificar la actitud terapéutica por su participación en el mismo.

Sus datos clínicos, analíticos y ecográficos (nunca personales) serán recogidos en una base de datos para el posterior análisis.

### **Posibles riesgos**

No existen riesgos derivados de su participación en el estudio, ya que el manejo diagnóstico y terapéutico de su enfermedad, no se verá influenciado por su participación en este.

### **Confidencialidad**

Toda la información que se obtenga será considerada como confidencial y tratada en consecuencia, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999). La información recogida será incluida en el Cuaderno de Recogida de Datos, creado para tal efecto, en el que se le identificará con un código alfanumérico que permita solo a su médico del estudio/colaboradores relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica y, por tanto, mantener dicha confidencialidad. La lista que conecta los códigos del estudio con sus datos clínicos será custodiada por el equipo investigador.

Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

De acuerdo con la LOPD 15/1999, usted tiene derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos personales. Para ejercer este derecho debe dirigirse a cualquier miembro del equipo investigador.

Asimismo, le recordamos que su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Puede decidir no participar o, si decide participar, puede retirarse en cualquier momento durante el estudio sin tener que explicar los motivos y sin que por ello se vea afectada su asistencia médica presente o futura. Si decide retirar su consentimiento, sólo se guardará la información obtenida hasta ese momento pero no se obtendrá nueva información.

### **Compensación económica**

No existe compensación económica

### **Personas de contacto**

Código: EICrohn (versión 1.2 Junio 2023)

El Gastroenterólogo del servicio que le atiende habitualmente será su persona de contacto, y la forma de ponerse en contacto con ella será la habitualmente empleada, bien por vía telefónica a los teléfonos habituales de la consulta, bien a través de correo electrónico a la dirección habitual de la Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**Título del estudio: UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** EICrohn (V1.2 Junio 2023)

**PROMOTOR:** Servicio Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Joaquin Poza Cordón, Médico Adjunto de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**CENTRO:** .....

**Investigador del centro: Dr.** .....

Yo, .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con un investigador del estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por tanto, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio y para que mi sangre sea utilizada en las condiciones previamente mencionadas.

Firma del participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

**Anexo II HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:****FILIZACIÓN**

- N° PACIENTE
- SIGLAS:
- HOSPITAL:
- EQUIPO:

**PACIENTE**

- FECHA NACIMIENTO
- SEXO
- LOCALIZACIÓN
- FECHA DE DIAGNÓSTICO
- FECHA DE ÚLTIMA CIRUGÍA (si procede)
- TRATAMIENTO ACTUAL

**DATOS ANALÍTICOS (<1 mes de la cirugía)**

- PCR
- CALPROTECTINA

**DATOS ECOGRÁFICOS:**

- LOCALIZACIÓN
- DISTANCIA A VÁLVULA/ANASTOMOSIS
- GROSOR
- GRADO LIMBERG (0-3)
- ECOESTRUCTURA: conservado/ desestructuración focal/desestructuración segmentaria
- ÚLCERAS: No, Mucosas, Submucosas
- FESTONEADO DE SUBMUCOSA (aspecto en "acordeon"): sí/no
- GROSOR SUBMUCOSO (en milímetros)
- GRASA MESENTÉRICA: si/no
- FÍSTULAS: sí, no.
- ABSCESOS
- ELASTOGRAFÍA:
  - Sonda con la que se realiza
  - Distancia en centímetros
  - Elastograma:
    - homogéneo rígido (hard)

- Mixto
- homogéneo blando (soft)
- SWE/pSWE:
  - VELOCIDAD
  - Kpa
  - DISPERSIÓN

### **DATOS HISTOLÓGICOS**

#### **Puntuación de inflamación**

##### **0 – ninguno**

**1 – leve** (úlceras aftosas afectadas superficialmente <50%; criptitis <50%; inflamación limitada a la mucosa)

**2 – moderada** (0,5-2 cm y/o úlceras superficiales; superficie ulcerada <50%; superficie afectada 50-100%; criptitis >50%; absceso de cripta; inflamación submucosa)

**3 – graves** (úlceras profundas o de >2 cm; ulceración circunferencial; inflamación transmural; fisuras profundas)

#### **Puntuación de fibroestenosis**

**0 – Ninguna** (fibrosis nula o mínima limitada a la submucosa (<25% de grosor)

**1 – leve/moderada** (estenosis leve (>15 mm) con luz no dilatada; fibrosis submucosa e hiperplasia muscular >25% con capas preservadas)

**2 – severa** (fibrosis transmural masiva; borramiento de capas normales; estenosis severa)

### ***CLASIFICACIÓN DE LAS ESTENOSIS***

**Predominantemente inflamatorio:** puntuación de inflamación >1 con puntuación de fibroestenosis  $\leq 1$

**Predominantemente fibrostenótico:** puntuación de fibroestenosis >1 con puntuación de inflamación  $\leq 1$

**ESTENOSIS MIXTAS:** diferencia entre las puntuaciones de inflamación y fibroestenosis  $\leq 1$