



**Facultad de Medicina**  
**Universidad Zaragoza**

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

### **Biopsia líquida térmica: Una nueva herramienta para el diagnóstico diferencial de las neoplasias quísticas pancreáticas**

Thermal liquid biopsy: A new tool for differential diagnosis of  
pancreatic cystic neoplasms

AUTORA:

**María Ortiz de Solórzano Reig**

DIRECTORES:

**Ángel Lanas Arbeloa**  
**Guillermo García Rayado**

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina  
Universidad de Zaragoza  
Curso académico 2022-2023

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
OBJETIVO .....	9
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
SUJETOS Y MUESTRAS .....	10
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).....	11
ANÁLISIS DE DATOS.....	11
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	13
ANÁLISIS DE TLB DEL LÍQUIDO INTRAQUÍSTICO DE QUISTES MUCINOSOS Y NO MUCINOSOS.....	18
ANÁLISIS DEL TLB DE LÍQUIDO INTRAQUÍSTICO DE QUISTES MUCINOSOS MALIGNOS Y NO MALIGNOS. .....	20
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>23</b>
ANÁLISIS OBSERVACIONAL DE NUESTRA MUESTRA .....	23
ANÁLISIS DEL TLB PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE QUISTES PANCREÁTICOS .....	24
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>33</b>
I.    INFORME DICTAMEN FAVORABLE DE CEICA .....	33
II.   CONSENTIMIENTO INFORMADO ENTREGADO A LOS PACIENTES.....	34
III.  CRONOGRAMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN .....	36

## **ABREVIATURAS**

<b>TLB</b>	Biopsia líquida térmica
<b>EUS</b>	Ecoendoscopia
<b>PAAF</b>	Punción-aspiración con aguja fina guiada
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>GPC</b>	Guías de Práctica Clínica
<b>CSA</b>	Cistoadenoma seroso
<b>PC</b>	Pseudoquiste
<b>MCN</b>	Neoplasia quística mucinosa
<b>TPMI</b>	Tumor papilar mucinoso intraductal
<b>CEA</b>	Carcinoembrionario
<b>DSC</b>	Calorimetría diferencial de barrido
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>HCULB</b>	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
<b>CEICA</b>	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón
<b>Cp</b>	Capacidad calorífica

## RESUMEN

**Introducción:** Las neoplasias quísticas pancreáticas de tipo mucinoso son las únicas lesiones precursoras del adenocarcinoma pancreático fácilmente identificables en estudios de imagen. Sin embargo, su diferenciación de otras lesiones quísticas sin potencial maligno, o la identificación precoz de aquellas que han comenzado su transformación maligna, supone a día de hoy todo un reto diagnóstico. Las técnicas de imagen y los biomarcadores son útiles, pero no siempre son precisos. La biopsia líquida térmica (TLB) es una nueva técnica que puede ayudar a mejorar la precisión diagnóstica de estas neoplasias.

**Material y métodos:** Se reclutaron muestras de líquido intraquístico de 39 pacientes recogidas mediante punción aspiración con aguja fina guiada por Ecoendoscopia (EUS-PAAF). Se utilizó el TLB para obtener los termogramas de las muestras y desarrollar un modelo de predicción (modelo TLB1) para diferenciar entre quistes mucinosos y no mucinosos; y un segundo modelo de predicción (modelo TLB2) para diferenciar entre quistes mucinosos malignos y no malignos.

**Resultados:** El modelo TLB1 aplicado a los 35 quistes incluidos en el estudio, establece diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de los quistes mucinosos y no mucinosos ( $p < 0,001$ ), con área bajo la curva de 0,89. El modelo TLB2 aplicado a los 17 quistes mucinosos establece diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre quistes mucinosos malignos y no malignos con un área bajo la curva de 0,99. Ambos modelos presentaron un valor predictivo negativo del 100%.

**Conclusiones:** La aplicación del TLB en líquido intraquístico podría mejorar y ayudar en el diagnóstico diferencial entre las diferentes neoplasias quísticas pancreáticas, facilitando la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas. Según la bibliografía, hasta la fecha es la primera herramienta diagnóstica que parece mostrar capacidad de predicción del potencial maligno de las neoplasias quísticas pancreáticas.

**Palabras clave:** Neoplasias quísticas pancreáticas, quistes mucinosos, adenocarcinoma de páncreas, biopsia líquida térmica, Calorimetría diferencial de barrido, TPML.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Mucinous pancreatic cystic neoplasms are type are the only precursor lesions of pancreatic adenocarcinoma easily identifiable by imaging studies. However, their differentiation from other cystic lesions without malignant potential, or the early identification of those that have begun their malignant transformation, is currently a diagnostic challenge. Imaging techniques and biomarkers are useful, but not always accurate. Thermal liquid biopsy (TLB) is a new technique that can help to improve the diagnostic accuracy of these neoplasms.

**Material and methods:** Intracystic fluid samples from 39 patients collected by echoendoscopy-guided fine-needle aspiration (USE-FNA) were recruited. TLB was used to obtain their thermograms and develop a prediction model (TLB1 model) to differentiate between mucinous and non-mucinous cysts; and a second prediction model (TLB2 model) to differentiate between malignant and non-malignant mucinous cysts.

**Results:** The TLB1 model applied to the 35 cysts included in the study, establishes statistically significant differences between the median of mucinous and non-mucinous cysts ( $p < 0.001$ ), with an area under the curve of 0.89. The TLB2 model applied to the 17 mucinous cysts establishes statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) between malignant and non-malignant mucinous cysts with an area under the curve of 0.99. Both models had a negative predictive value of 100%.

**Conclusions:** The application of TLB in intracystic fluid could improve and aid in the differential diagnosis of pancreatic cystic neoplasms facilitating diagnostic and therapeutic decision making. According to the literature, to date this is the first diagnostic tool that appears to be predictive of the malignant potential of pancreatic cystic neoplasms.

**Keywords:** Pancreatic cystic neoplasms, mucinous cysts, pancreatic adenocarcinoma, thermal liquid biopsy, differential scanning calorimetry, IMPN.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias quísticas pancreáticas son un grupo amplio de tumores pancreáticos con características morfológicas, histológicas y clínicas variables. Su diagnóstico en los últimos años ha mostrado una incidencia creciente, favorecida probablemente por el mayor conocimiento de su naturaleza; el desarrollo y la mayor accesibilidad de las técnicas de imagen; y el aumento de la esperanza de vida poblacional. En la actualidad su incidencia se sitúa entre el 2,4% y el 13,5% en la población adulta asintomática, y con frecuencia su diagnóstico es un hallazgo incidental en el contexto de un estudio realizado por síntomas o patología ajenos a la lesión (1). La prevalencia aumenta con la edad, sin existir globalmente diferencias entre sexos (2). En tomografía computarizada (TC) se ha descrito una tasa de detección de entre el 1,2% y el 2,6%, y en resonancia magnética (RM) el rendimiento diagnóstico es aún mayor, oscilando entre el 13,5% y el 19,9% (3,4). La tasa de detección de la ecoendoscopia (EUS) realizada por otras causas es de un 9.4% (5). De manera general, podemos hablar de lesiones quísticas no neoplásicas y neoplásicas (con posibilidad de malignización), según su potencial evolución. En los últimos años se han publicado varias guías clínicas que proponen diferentes algoritmos de manejo para facilitar la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas en base a los resultados de las técnicas diagnósticas con las que contamos en la actualidad (1,6–8). La diferenciación de los tipos de lesiones quísticas pancreáticas es de vital importancia, ya que algunas de las lesiones, más concretamente las de naturaleza mucinosa, son lesiones precursoras del adenocarcinoma pancreático, cuyo pronóstico en la actualidad es muy desfavorable (8,9). La cirugía pancreática es actualmente el único tratamiento curativo para este tipo de lesiones. Se trata de una cirugía compleja asociada a una importante morbimortalidad y que debe realizarse por equipos quirúrgicos especializados en hospitales de tercer nivel (9). Frecuentemente, nos encontramos ante pacientes asintomáticos y de mediana edad, por lo tanto, es fundamental identificar el tipo de lesión con la mayor exactitud posible antes de decidir el manejo terapéutico. Actualmente, la decisión debe fundamentarse en los hallazgos radiológicos y el análisis bioquímico que se explican más adelante. Dada la complejidad de estas decisiones, las GPC (Guías de Práctica Clínica) recomiendan el abordaje multidisciplinar en el seno de Comités de Tumores Pancreáticos y, en muchas ocasiones, pese a la participación de múltiples expertos en esta patología no se consigue un diagnóstico preciso (10,11).

De forma general, las lesiones quísticas pancreáticas pueden clasificarse en quistes epiteliales y no epiteliales. Las lesiones epiteliales, a su vez, se clasifican en mucinosas y

no mucinosas, siendo las primeras las que presentan potencial maligno. En la tabla 1 se muestra un esquema de la clasificación más usada en la diferenciación de lesiones quísticas pancreáticas.

<i>No epiteliales</i>	Pseudoquistes Linfocele		<b>Benignos</b>
<i>Epiteliales</i>	No mucinosos	CSA	
	Mucinosos	TPMI MCN	<b>Posibilidad de malignización</b>

**Tabla 1.** Clasificación de lesiones quísticas pancreáticas. TPMI: Tumor Papilar Mucinoso Intraductal, MCN: Neoplasia quística mucinosa. CSA: Cistoadenoma seroso.

En la práctica clínica habitual, resulta interesante diferenciar las lesiones quísticas epiteliales de estirpe mucinosa (con mayor capacidad de malignización) de todas las demás, que suponen lesiones no epiteliales y epiteliales de estirpe no mucinosa, por presentar estas últimas un comportamiento benigno. El grupo no mucinoso comprende los cistoadenomas serosos (CSA), los más frecuentes dentro de este grupo, y los pseudoquistes pancreáticos (PC), relacionados con la pancreatitis. Además, en este grupo podemos encontrar también una variedad de quistes menos frecuentes como son los epiteliales benignos, los linfoepiteliales, los congénitos y los quistes escamoideos (12). Los CSA son lesiones microquísticas (en panal de abeja) cubiertas por células epiteliales cuboideas ricas en glucógeno (serosas), con comportamiento habitualmente benigno y escasa capacidad de malignización. Los PC son acumulaciones de líquido inflamatorio sin cubierta epitelial, generalmente secuela de pancreatitis aguda o pancreatitis crónica. El linfocele es un tipo de quiste poco frecuente. No existen manifestaciones clínicas típicas de este tipo de quiste y la mayoría de los pacientes se diagnostican de forma incidental durante la obtención de imágenes o durante una cirugía. Por lo tanto, el diagnóstico es difícil.

Por otro lado, dentro de las lesiones quísticas mucinosas, podemos diferenciar dos tipos principales: las neoplasias quísticas mucinosas (MCN) y los tumores papilares mucinosos intraductales (TPMI). Estas lesiones constituyen la mayoría de los quistes neoplásicos con potencial maligno identificados en el páncreas. Los TPMI son tumores quísticos pancreáticos epiteliales de células cilíndricas productoras de mucina que surgen de los conductos pancreáticos y, por tanto, su rasgo distintivo es su comunicación con el sistema ductal pancreático (principal o ramificaciones secundarias). Se observan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, con una distribución equilibrada por sexos.

Los TPMI son tumores de crecimiento lento con potencial maligno y su tratamiento es difícil. La MCN es una lesión quística mucinosa tradicionalmente considerada típica de mujeres de mediana edad. Su naturaleza mucinosa implica la presencia de epitelio de células cilíndricas productoras de mucina como el TPMI pero, a diferencia de éste, no presenta comunicación con el sistema ductal, y se encuentra cubierta por estroma ovárico (13,14). El riesgo de cirugía en este tipo de lesiones debe sopesarse cuidadosamente frente al riesgo de malignidad a la hora de decidir la extirpación quirúrgica o la vigilancia clínica estrecha. Esta es la razón por la que se hacen grandes esfuerzos para distinguir los quistes mucinosos de otras lesiones quísticas pancreáticas.

A nivel radiológico (tanto ecográfico como en TC o RM) se han establecido unos predictores de gravedad (*worrisome features*) para ayudar a seleccionar los quistes con mayor potencial maligno. Estos predictores son: tamaño mayor de 3 cm, presencia de nódulos intramurales, paredes engrosadas, dilatación de conducto de Wirsung mayor de 5 mm, cambio de calibre abrupto del Wirsung y crecimiento de más de 5 mm en dos años (6,14).

Además de las técnicas de imagen, disponemos de biomarcadores del líquido intraquístico, los cuales adquieren especial relevancia cuando las técnicas de imagen (ecografía transabdominal, la TC o la RM) no son concluyentes. En estos casos, es necesario emplear otro predictor de riesgo para indicar la necesidad de seguimiento clínico o tratamiento quirúrgico (15). Estos biomarcadores son el antígeno carcinoembrionario (CEA), la amilasa y la glucosa.

El CEA es un conjunto de glicoproteínas que intervienen en la adhesión celular, siendo la mucina una de ellas. Se utiliza para distinguir entre quistes con epitelio mucinoso (MCN y TPMI) y sin él (CSA y PC). Sin embargo, no muestra diferencias entre los distintos tipos de lesiones mucinosas ni es capaz de evaluar el potencial maligno de las mismas. Otro de los inconvenientes del CEA es la ausencia de un punto de corte establecido. El punto de corte actualmente aceptado para clasificar un quiste como mucinoso es de 192 ng/mL con una sensibilidad del 73% y especificidad del 84% (16). Los niveles más bajos de CEA (< 5 ng/mL) descartan con una especificidad del 95% una lesión mucinosa (17).

La presencia de amilasa en concentraciones elevadas en el líquido intraquístico indica que existe una comunicación entre el quiste y el sistema ductal pancreático. Esto ocurre tanto en los pseudoquistes como en los TPMI. Cuando los niveles de amilasa son inferiores a 250 U/L puede descartarse la comunicación con el conducto con una

especificidad del 98% (17). Sin embargo, el valor de amilasa no se relaciona con la secreción de mucina, por lo que es incapaz de diferenciar las lesiones mucinosas de no mucinosas. El contexto clínico del paciente, y más concretamente sus antecedentes de enfermedad pancreática, puede utilizarse para distinguir entre pseudoquistes pancreáticos (más relacionados con este tipo de enfermedades) de una lesión TPMI (menos frecuente en este contexto, aunque ocasionalmente pueden estar relacionadas con episodios de pancreatitis) (6,18).

En estudios recientes se ha observado que la glucosa puede ser un marcador más preciso que el CEA para diferenciar lesiones mucinosas de no mucinosas, con una sensibilidad del 91 % y especificidad del 75 %. El punto de corte tampoco está claramente establecido, aunque el que se utiliza más frecuentemente es 50 mg/dL. El uso de la glucosa como biomarcador predictor puede ser especialmente útil en el caso de quistes cuyos niveles de CEA se encuentren entre 5 y 192 ng/mL (16,19).

El desarrollo de técnicas con mayor precisión diagnóstica prequirúrgica permitiría evitar la morbimortalidad asociada a una intervención de alto riesgo cuando no es estrictamente necesaria, así como reducir la sobrecarga asistencial derivada del seguimiento clínico ambulatorio innecesario en lesiones quísticas sin potencial de malignización.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC de sus siglas en inglés) es una técnica termoanalítica ampliamente aplicada en las ciencias biológicas para medir los perfiles de desnaturalización térmica de biomoléculas y su interacción con diversos metabolitos. Más recientemente, este método se está expandiendo en el área biomédica para monitorear el comportamiento térmico de fluidos biológicos complejos, como plasma, LCR (Líquido Ceforraquídeo) u otros extractos obtenidos de tejido homogeneizado (20–24). El perfil térmico de estas muestras biológicas (llamado termograma) refleja la desnaturalización térmica de las principales proteínas, revelando cambios en la composición y la presencia de modificaciones postraduccionales y/o metabolitos que interactúan de forma global, reflejando así cualquier alteración inducida por una determinada enfermedad. En 2018 nuestro grupo acuñó el término "biopsia líquida térmica" (TLB de sus siglas en inglés) para la aplicación del DSC al diagnóstico del cáncer y a la monitorización del tratamiento del paciente oncológico (25). Al igual que el plasma y otros fluidos biológicos, el líquido intraquístico también está compuesto por una mezcla de proteínas. Por lo que se puede plantear que el TLB podría aplicarse como herramienta de diagnóstico clínico para ayudar en el manejo de los pacientes con lesiones quísticas pancreáticas.

En este trabajo se ha estudiado el potencial del TLB como posible biomarcador clínico para la diferenciación de lesiones quísticas mucinosas y no mucinosas a partir de muestras de líquido intraquístico. Para ello, mediante los termogramas obtenidos hemos elaborado un modelo de predicción para diferenciar los quistes mucinosos de los no mucinosos. Este estudio es la ampliación de un trabajo ya publicado (26).

### ***Objetivo***

Uno de nuestros objetivos principales es realizar un análisis descriptivo de las neoplasias quísticas pancreáticas en nuestra área de salud, analizando sus características demográficas y morfológicas.

Otro objetivo principal de nuestro estudio es utilizar la TLB aplicada a muestras de líquido intraquístico para diferenciar los quistes benignos (no mucinosos) de aquellos que presentan posibilidad de malignización (mucinosos). De esta manera se podría establecer con mayor seguridad cuáles requieren un seguimiento clínico ambulatorio.

Además, como objetivo secundario nos hemos propuesto realizar un pequeño estudio piloto para diferenciar dentro de los quistes mucinosos, los que han malignizado de los que no. Así, con ayuda de esta nueva herramienta, tendríamos mayor seguridad a la hora de decidir qué pacientes someter a una intervención quirúrgica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Sujetos y muestras*

Entre enero de 2016 y mayo de 2023, el Departamento de Endoscopias Digestivas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza recogió muestras de líquido intraquístico de pacientes con lesiones quísticas en el páncreas detectadas mediante ecoendoscopia, ecografía abdominal, TC o RM. La recogida de muestras se vio interrumpida por la pandemia COVID, dada su repercusión sobre la actividad de la sección de Endoscopias Digestivas, reanudándose tan pronto como la actividad clínica asistencial volvió a la normalidad. Este estudio forma parte de un proyecto de investigación de mayor alcance que estudia la TLB aplicada a diferentes muestras biológicas para el diagnóstico de tumores de origen digestivo. El procedimiento se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (anexo I) y todos los pacientes dieron su consentimiento informado tanto verbalmente como por escrito (anexo II) previo a la obtención de líquido. Para la recogida de la muestra se utilizó un ecoendoscopio de la marca Olympus®, mediante la técnica de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de calibre 19 o 22 G (según las características ecográficas del quiste). Se anotaron las características del líquido intraquístico aspirado: volumen, color y viscosidad. Por cuestiones éticas, la mayor parte de la muestra obtenida fue enviada para estudio bioquímico al laboratorio del HCULB y, cuando se consideró necesario se envió muestra para estudio citológico al servicio de Anatomía Patológica. Solo en los casos en los que la muestra fue suficientemente abundante, el sobrante (al menos 1 mL de muestra por cada quiste) fue recogido para estudios calorimétricos. Las muestras se conservaron a -80°C hasta su análisis.

En los meses de mayo y junio de 2023 se realizó la recogida de datos de forma retrospectiva mediante acceso a la historia clínica electrónica del sistema de salud de Aragón, recopilando las variables demográficas y clínicas necesarias para establecer una sospecha diagnóstica y su posterior aplicación al análisis estadístico. El cronograma del proyecto se puede consultar en el apartado de Anexos III.

El diagnóstico de certeza se obtiene mediante el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica tras cirugía resectiva en aquellos pacientes en los que existía indicación quirúrgica. En caso de no haber sido sometido a cirugía establecimos como diagnóstico de sospecha uno de los siguientes: MCN, TPMI o lesiones quísticas malignizadas

(lesiones quísticas mucinosas); pseudoquiste inflamatorio, cistoadenoma seroso u otros quistes menos frecuentes (lesiones quísticas no mucinosas) en base a la imagen obtenida mediante EUS y RM y el análisis del líquido intraquístico utilizando los niveles de CEA (punto de corte de 192 ng/mL) y amilasa (punto de corte 250 U/L).

### ***Calorimetría diferencial de barrido (DSC)***

Los perfiles de TLB de muestras de líquido intraquístico se obtuvieron previa centrifugación de las muestras. Estos termogramas se registraron utilizando un microcalorímetro VP-DSC de escaneo diferencial automatizado de alta sensibilidad (MicroCal, Malvern Panalytical, Malvern, Reino Unido). El termograma consiste en la determinación experimental del exceso de capacidad calorífica ( $C_p$ ) de la muestra, respecto de una solución tampón de referencia, en función de la temperatura a lo largo del proceso de desnaturalización térmica. Cada muestra de líquido intraquístico se diluyó (1:10) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) filtrada y se tomaron 400  $\mu$ l para el ensayo. Los experimentos se realizaron a una velocidad de escaneo de 1  $^{\circ}$ C/min, realizando un barrido desde los 10 $^{\circ}$ C hasta los 95 $^{\circ}$ C. Los termogramas se corrigieron en función su línea base. Además, los termogramas se normalizaron por su área.

### ***Análisis de datos***

La información obtenida de los perfiles de termogramas normalizados por el área se utilizó para desarrollar un modelo de predicción que nos permitiera diferenciar entre los quistes mucinosos y los no mucinosos, y entre los mucinosos malignos de los no malignos para el objetivo secundario. Para obtener un modelo de predicción, se entrenará dicho modelo con el 70% de los pacientes, mientras que el 30% restante se usará para validar el modelo.

Las variables predictoras de nuestro modelo de predicción van a ser las temperaturas del termograma. Más específicamente vamos a usar parejas de temperaturas que obtendremos al aplicar el algoritmo “K-Top-Scoring-Pair (KTSP)” (librería switchBox), centrando la información entre los 55 $^{\circ}$ C y los 85 $^{\circ}$ C, ya que consideramos que en este rango es donde se producen los principales cambios. De las posibles variables predictoras, seleccionaremos las significativas para diferenciar nuestros dos grupos, aplicando un algoritmo de clasificación tipo “Lasso” con penalización, donde se realiza además una validación cruzada. Todo esto además, se aplica mediante técnicas de resamplero para buscar la mayor robustez del modelo. El resultado del modelo de predicción es un número, de manera que si es mayor que cero el modelo clasifica ese termograma como

mucinoso/maligno. Mientras que, si el modelo de predicción da un número menor que cero significa que clasifica ese termograma como no mucinoso/no maligno.

Para evaluar la normalidad de las variables se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors o la prueba de Shapiro-Wilk (según el tamaño de la muestra). Las medias entre dos grupos independientes se compararon mediante la prueba t de Student para variables con comportamiento normal (verificando previamente la homocedasticidad con la prueba de Bartlett), mientras que se compararon las medianas entre dos grupos independientes mediante la prueba de Wilcoxon para variables con comportamiento no normal. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Rstudio, R versión 3.6.1 (5 de julio de 2019). Para todas las pruebas, un p-valor bilateral inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### *Descripción de la muestra*

Para este estudio contamos con un total de 39 pacientes, de los cuales se incluyeron en el análisis final 35. Las razones de exclusión fueron:

- Dos de los quistes se excluyeron por presentar un diagnóstico de sospecha dudoso. Con las pruebas complementarias realizadas no teníamos la suficiente seguridad como para establecer una sospecha con una certeza considerable, por lo que no se incluyeron en el análisis.
- Otro de los quistes puncionados resultó ser un feocromocitoma dependiente de la glándula suprarrenal por lo que se excluyó de nuestro análisis.
- De uno de los quistes no se pudo obtener el termograma.

De los 35 pacientes finalmente incluidos, 17 fueron de sexo masculino (48,57%) y 18 de sexo femenino (51,43%) con una edad media de  $62,40 \pm 12,72$  años. Se incluyeron quistes en cualquier localización del páncreas, con una mediana de tamaño de 37,00 mm [30,00;50,00] de diámetro mayor, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de los mucinosos y los no mucinosos (33,00 [25,25;46,75] y 45,00 [35,00;55,00] respectivamente. Prueba de Wilcoxon: p-valor = 0,040). En la tabla 2 se muestran los análisis bivariantes de edad y tamaño en cada uno de los grupos.

		<i>Edad (años)</i>			<i>Tamaño (mm)</i>	
		<i>n</i> (%)	<i>Media</i> ( <i>sd</i> )	<i>p-valor</i>	<i>Q2</i> [ <i>Q1;Q3</i> ]	<i>p-valor</i>
<i>Sexo</i>	Femenino	18 (51,43)	62,67 (15,48)	0,899	45,00 [34,25;56,00]	0,095
	Masculino	17 (48,57)	62,12 (9,45)		30,00 [27,00;47,00]	
<i>Quiste</i>	No Mucinoso	17 (48,57)	61,41 (10,68)	0,659	45,00 [35,00;55,00]	<b>0,040</b>
	Mucinoso	18 (51,43)	63,33 (14,64)		33,00 [25,25;46,75]	
<i>Localización</i>	Cabeza	17 (48,57)	64,35 (12,79)	0,385	35,00 [27,00;45,00]	0,128
	Cuerpo/Cola	18 (51,43)	60,56 (12,74)		43,50 [32,50;57,25]	

**Tabla 2.** Análisis bivariante de la edad y del tamaño del quiste en cada grupo.

El p-valor fue calculado mediante la prueba de T-Student o de Wilcoxon de muestras independientes, según la distribución normal o no de los parámetros.

En la Tabla 3 se muestra la descriptiva de la edad, sexo y localización en cada uno de los tipos de quistes. Las lesiones quísticas más frecuentes en nuestra muestra fueron, de la estirpe no mucinosa los pseudoquistes (11/35, 31,43%) y dentro de las lesiones mucinosas los TPMI (11/35, 31,43%).

<i>Sospecha diagnóstica</i>	<i>n (%)</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Sexo</i>		<i>Localización</i>	
			<i>Femenino</i>	<i>Masculino</i>	<i>Cabeza</i>	<i>Cuerpo-Cola</i>
Pseudoquiste	11 (31,43%)	59,82 (11,75)	3 (27,27%)	8 (72,73)	5 (45,45%)	6 (54,54%)
Cistoadenoma seroso	4 (11,43%)	68,75 (5,96)	3 (75,00%)	1 (25,00%)	2 (50,00%)	2 (50,00%)
Linfocele	2 (5,71%)	55,55 (4,95)	1 (50,00%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)
TPMI	8 (22,86%)	72,25 (8,31)	4 (50,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)
TPMI malignizado	3 (8,57%)	58,33 (10,50)	1 (33,33%)	2 (66,67%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)
MCN	1 (2,86%)	42,00 (0)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0,00%)	1 (100%)
Adenocarcinoma	3 (8,57%)	44,33 (7,77)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)
Neoplasia quística mucinosa indeterminada	2 (5,71%)	64,50 (13,43)	2 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (100%)
Quiste mucinoso indeterminado	1 (2,86%)	83,00 (0)	1 (100%)	0 (0,00%)	1 (100%)	0 (0,00%)

**Tabla 3:** Descriptiva de la edad, el sexo y la localización en cada tipo de quiste. En el caso de la edad se muestra la media y su desviación estándar. Mientras que en las variables sexo y localización del quiste, se muestra el número y porcentaje respecto al total del grupo.

TPMI: Tumor Papilar Mucinoso Intraductal

MCN: Neoplasia quística mucinosa

La información clínica de las muestras se detalla en la Tabla 4. Según los datos clínicos (concentraciones de amilasa y CEA) y en caso de tener confirmación histológica disponible (los datos anatomopatológicos) las muestras se dividieron en dos grupos: quistes no mucinosos (PC, CSA y quistes de origen linfático) y quistes mucinosos (TPMI, MCN, adenocarcinomas, neoplasias mucinosas indeterminadas).

Dentro del grupo de los quistes mucinosos:

- Ocho quistes (11/18, 61,11%) fueron clasificados como TPMI presentando tanto CEA como amilasa por encima de los puntos de corte establecidos en el estudio. Algunos de ellos fueron extirpados durante el seguimiento o por dudas de su potencial maligno. En aquellos que disponemos información de su anatomía patológica y sugiere de malignidad, se han clasificado como TPMI malignizados. Los quistes Q7, Q31 y Q32 no cumplen estrictamente los criterios de CEA y amilasa por encima de los límites establecidos, sin

embargo, su forma de presentación y/o imagen radiológica nos han hecho establecer como primera sospecha diagnóstica TPMI. De los 11 quistes TPMI, 3 (27,27%) fueron clasificados como lesiones quísticas mucinosas malignas.

- Un quiste (1/18, 5,55%) fue clasificado como MCN debido a que se observó en el análisis anatomopatológico tras resección quirúrgica la presencia de estroma ovárico, lo que confirma el diagnóstico. Además, las concentraciones de CEA y amilasa en líquido intraquístico fueron superiores al punto de corte establecido.
- Tres quistes (3/18, 16,67%) resultaron ser adenocarcinomas en el análisis anatomopatológico tras resección quirúrgica. Todos ellos presentaban aspecto quístico por lo que nuestra hipótesis es que se trate de neoplasias quísticas malignizadas.
- El quiste Q34 según las características del líquido es de tipo mucinoso y dada la agresividad con la que se presentó, provocando el fallecimiento de la paciente en pocos meses de seguimiento, hemos supuesto el componente maligno del mismo.
- El quiste Q36 presenta en el análisis de su líquido intraquístico una concentración de CEA muy elevada ( $> 25.000$  ng/mL) y de amilasa por debajo del punto del punto de corte establecido (34 U/L), por lo que se asumió la naturaleza mucinosa del mismo. Debido a un aumento de tamaño durante el seguimiento, se decidió resección quirúrgica obteniendo como resultado una neoplasia quística con atipia de alto grado que no se pudo clasificar como MCN ni como TPMI. Fue considerado como quiste mucinoso maligno.
- El paciente Q11 consideramos que presentaba un quiste mucinoso por las características del líquido intraquístico pero no se pudo clasificar en maligno o no porque el paciente falleció por otras causas sin poder realizar el seguimiento requerido.

Dentro del grupo de los quistes no mucinosos:

- Once quistes (11/17, 64,71%) fueron clasificados como PC. Todos ellos tenían una concentración de amilasa por encima de 250 U/L y una concentración de CEA por debajo de 192 ng/mL, a excepción del Q41, que presenta una concentración de CEA ligeramente superior (225 ng/mL). El contexto clínico en el que se diagnosticó este quiste, tras un episodio de pancreatitis aguda, hace altamente probable que se trate de un pseudoquiste inflamatorio, siendo

clasificado como tal. No obstante, el paciente se someterá a un seguimiento evolutivo que permitirá descartar el resto de las posibilidades diagnósticas.

- Cuatro quistes (4/17, 23,53%) fueron clasificados como CSA. Los quistes Q1 y Q27 fueron clasificados como CSA tanto por sus características morfológicas en pruebas de imagen como por su análisis bioquímico (concentraciones de CEA y amilasa por debajo de los puntos de corte establecidos). Y los quistes Q22 y Q28 se clasificaron como CSA por el análisis anatomopatológico tras una intervención quirúrgica que se llevó a cabo por dudas de su naturaleza.
- Dos quistes (2/17, 11,76%) se clasificaron como linfocitos, presentando concentraciones de CEA y amilasa por debajo del punto de corte establecido y en el análisis citológico de la muestra se observó un aspecto quiloso con abundante colesterol y triglicéridos lo que hizo que los diferenciáramos de los CSA.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de concentración de CEA del grupo de quistes no mucinosos y mucinosos (38.20 [2.34;91.78] y 647.00 [350.25;1965.50] ng/mL respectivamente. Prueba de Wilcoxon: p-valor < 0,001).

<i>Quistes</i>	<i>Nombre</i>	<i>CEA (ng/mL)</i>	<i>Amilasa (U/L)</i>	<i>Confirmación histológica</i>	<i>Sospecha diagnóstica</i>
<i>No mucinosos</i>	Q1	0,69	41	No	Cistoadenoma seroso
	Q22	377	835	Sí	Cistoadenoma seroso
	Q27	47	43	No	Cistoadenoma seroso
	Q28	93	>86000	Sí	Cistoadenoma seroso
	Q12	0,78	24	No	Linfocele
	Q26	0,3	29	No	Linfocele
	Q4	9,23	29272	No	Pseudoquiste
	Q10	2,45	>30926	No	Pseudoquiste
	Q13	68,4	5635	Sí	Pseudoquiste
	Q15	1,99	53159	No	Pseudoquiste
	Q16	50	>11000	No	Pseudoquiste
	Q18	n.c.	n.c.	Sí	Pseudoquiste
	Q20	28,8	>150000	No	Pseudoquiste
	Q33	91,7	114800	No	Pseudoquiste
	Q35	29,4	183000	No	Pseudoquiste
	Q40	92	54336	No	Pseudoquiste
Q41	225	27640	No	Pseudoquiste	
<i>Mucinosos</i>	Q9	392	10	Sí	Adenocarcinoma
	Q17	1192	>13000	Sí	Adenocarcinoma
	Q19	n.c.	n.c.	Sí	Adenocarcinoma
	Q5	1617	3401	Sí	MCN
	Q34	14742	10	No	Neoplasia quística mucinoso indeterminada
	Q36	268921	34	Sí	Neoplasia quística mucinoso indeterminada
	Q11	>50000	4	No	Quiste mucinoso indeterminado
	Q2	489,2	17337	No	TPMI
	Q3	1488	162	No	TPMI
	Q7	156	56593	No	TPMI
	Q8	556	28600	Sí	TPMI
	Q14	225	>46000	Sí	TPMI
	Q31	2,92	323	No	TPMI
	Q32	25,1	2	No	TPMI
	Q37	3186	12160	No	TPMI
	Q25	3011	511	Sí	TPMI malignizado
Q29	621	47827	Sí	TPMI malignizado	
Q38	673	2928	Sí	TPMI malignizado	

**Tabla 4.** Información clínica de quistes incluidos en estudio.

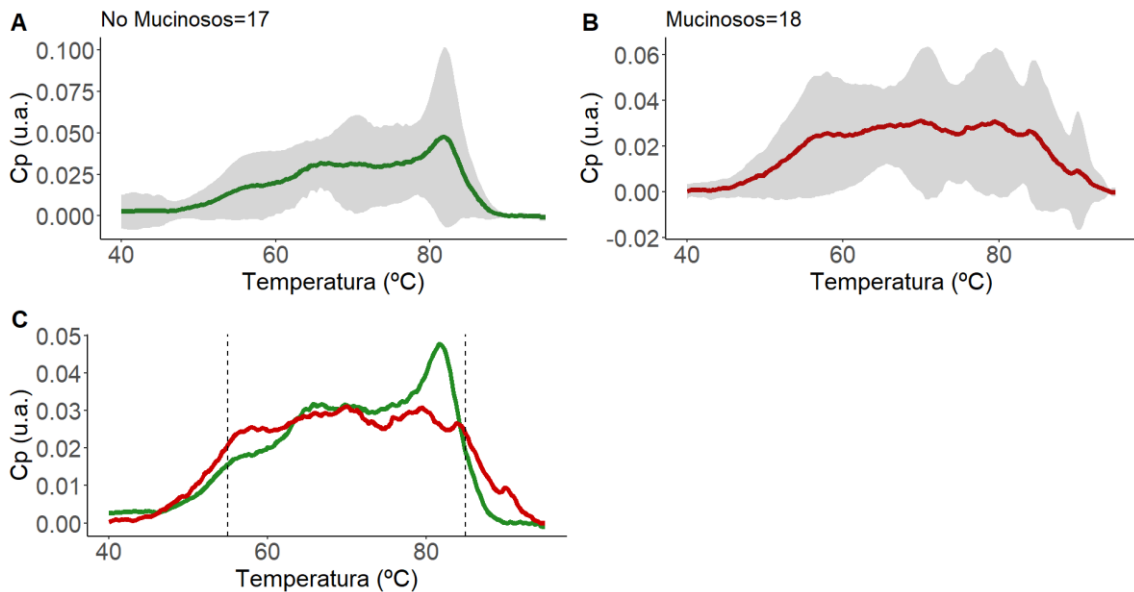
TPMI: Tumor papilar mucinoso intraductal.

MCN: Cistoadenoma mucinoso.

n.c.: no se conoce.

## ***Análisis de TLB del líquido intraquístico de quistes mucinosos y no mucinosos***

Se obtuvieron los termogramas de las 35 muestras de líquido intraquístico. En la Figura 1 se muestran las medias y desviaciones estándar (1.A y 1.B) de los termogramas normalizados obtenidos de las muestras de líquido intraquístico, observándose diferencias visuales entre el grupo de quistes no mucinosos (en verde) y el grupo de quistes mucinosos (en rojo) (1.C).



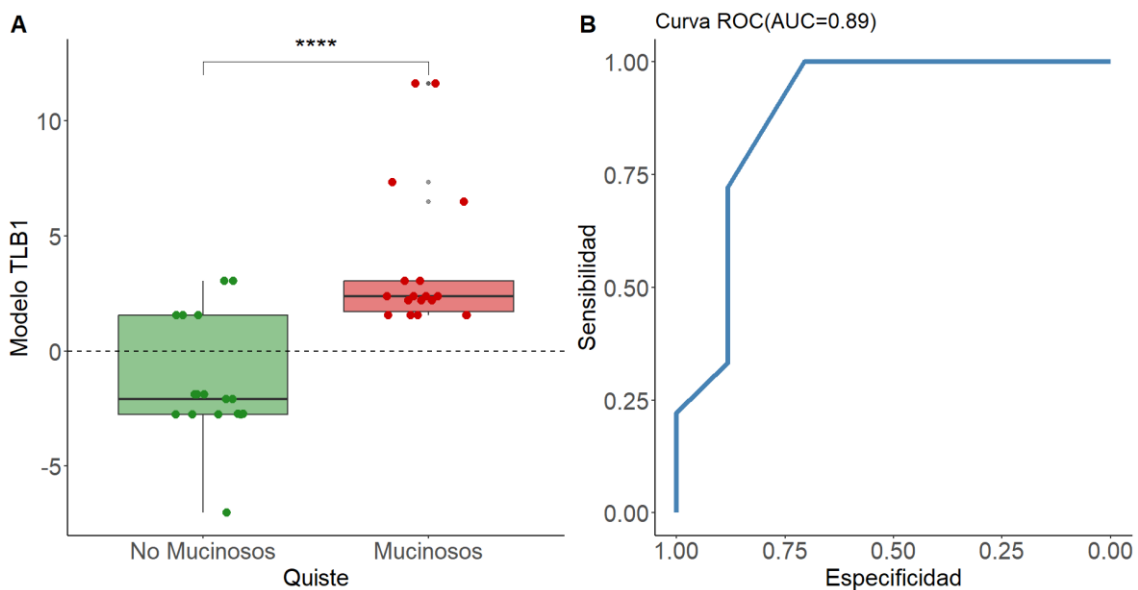
**Figura 1:** Media y desviación estándar (sombreado en gris) de los termogramas de líquido intraquístico en el grupo de pacientes con quistes no mucinosos (en verde) y mucinosos (en rojo). La línea vertical discontinua de la figura C muestra el rango de temperaturas (entre 55 y 85°C) que se usó para elaborar el modelo de predicción.

El modelo de predicción (Modelo TLB1) entrenado que se obtiene para diferenciar entre los quistes no mucinosos de los mucinosos está formado por cuatro variables predictoras o cuatro parejas de temperaturas ( $85 > 64$ ;  $58 > 60$ ;  $59 > 82$ ;  $58 > 56$ ). Los resultados del modelo TLB1 en todos los pacientes (en el entrenamiento y la validación) muestran que clasifica correctamente al 100% de los pacientes con quiste mucinoso (18/18 pacientes con quiste mucinoso tienen un resultado del modelo TLB1  $> 0$ ), mientras que clasifica correctamente al 70,59% de los pacientes con quiste no mucinoso (12/17 pacientes con quiste no mucinoso tiene un resultado del modelo TLB1  $< 0$ ). Por lo tanto, estamos hablando de una sensibilidad del 100%, una especificidad del 70,59%, un valor predictivo positivo y negativo del 78,26% y 100% respectivamente. Se puede ver estos resultados en detalle en la matriz de confusión de la Tabla 5.

	Modelo TLB1	
	<0	>0
No Mucinosos	12	5
Mucinosos	0	18

**Tabla 5.** Matriz de confusión del modelo TLB1, según cómo clasifica los quistes de los pacientes en no mucinosos (modelo TLB < 0) o mucinoso (modelo TLB > 0) a partir de los perfiles de los termogramas de líquido intraquístico.

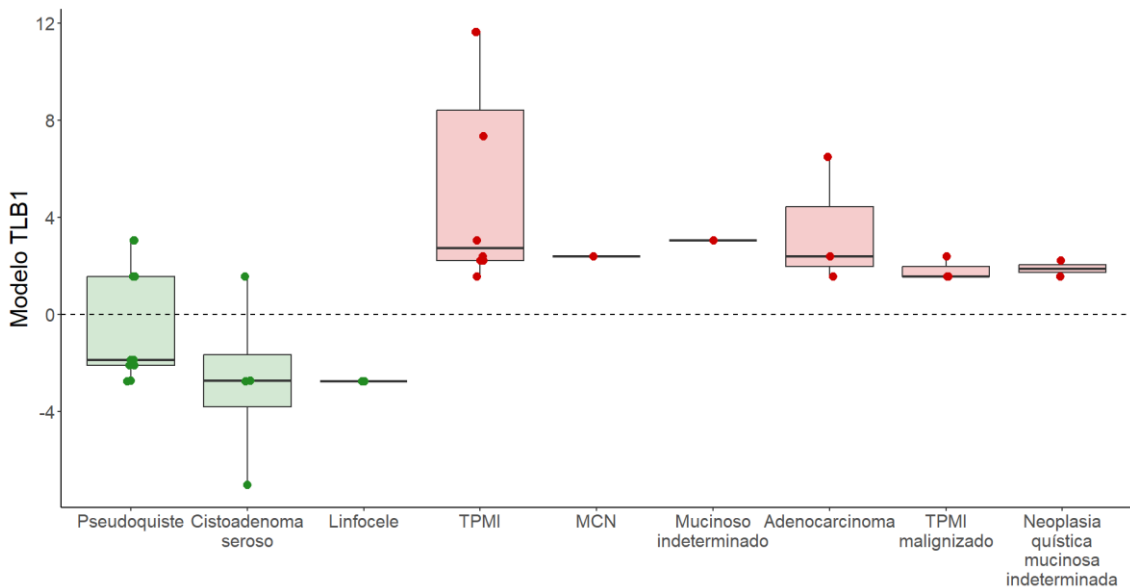
En la Figura 2.A se muestra el gráfico de cajas del modelo TLB1 en el grupo de no mucinosos y mucinosos, observándose diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del modelo TLB1 en el grupo de pacientes con quistes no mucinosos y mucinosos (-2,10 [-2,75;1,56] y 2,39 [1,72;3,04] respectivamente. Prueba de Wilcoxon: p-valor < 0,001). La capacidad de discriminar entre los dos grupos también se refleja en la curva ROC global (Figura 2.B). El área bajo dicha curva fue de 0,89 lo que indica una buena precisión de la metodología en términos de poder predictivo.



**Figura 2:** **A/** Distribución del modelo TLB1 de todos los pacientes en cada grupo (no mucinosos en verde y mucinosos en rojo). La línea horizontal discontinua indica el punto de corte usado para que el modelo clasifique como no mucinoso (por debajo de cero) o como mucinoso (por encima de cero); **B/** Curva de característica operativa del receptor (ROC) que ilustra el rendimiento estadístico del modelo TLB1.

\*\*\*\*: p-valor < 0,001, prueba de Wilcoxon.

En la Figura 3 se muestra la clasificación predicha por el modelo TLB1 según los grupos de quistes, observándose que las cinco lesiones quísticas mal clasificadas pertenecen al grupo de pseudoquistes (cuatro) y cistoadenomas serosos (una).



**Figura 1.** Distribución del modelo TLB de todos los pacientes en cada grupo quiste. Se muestra en verde los grupos de quistes no mucinosos, mientras que se muestra en color rojo los grupos de quistes mucinosos. La línea horizontal discontinua indica el punto de corte usado para que el modelo clasifique como no mucinoso (por debajo de cero) o como mucinoso (por encima de cero).

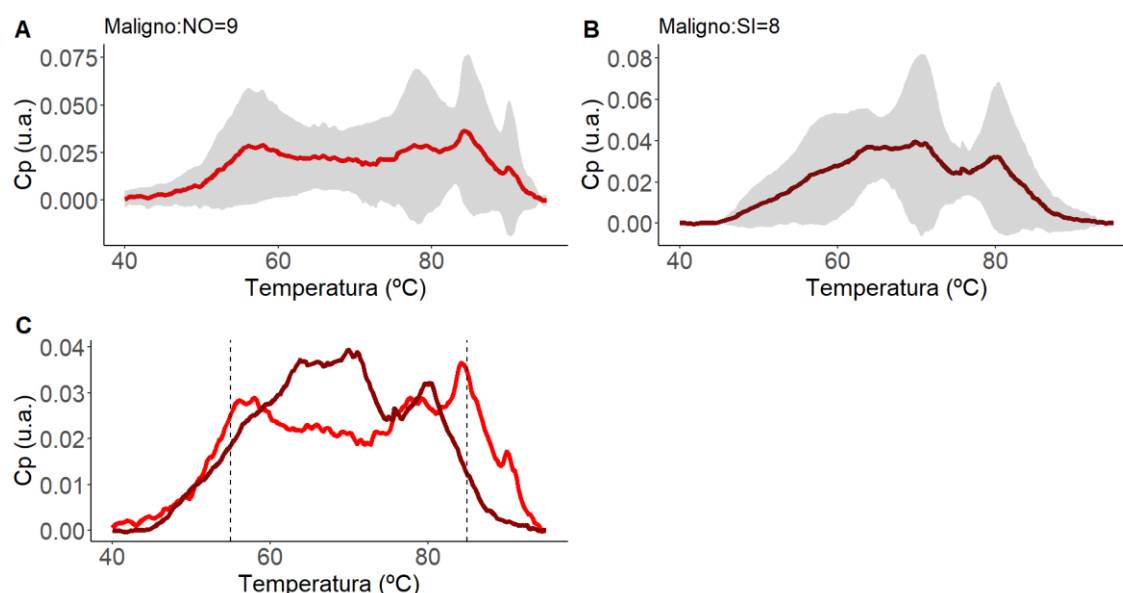
TPMI: Tumor papilar mucinoso intraductal.  
MCN: Cistoadenoma mucinoso.

### ***Análisis del TLB de líquido intraquístico de quistes mucinosos malignos y no malignos.***

Para el objetivo secundario contábamos con 18 quistes mucinosos. Se utilizaron 17, porque, como se ha comentado previamente, el Q11 no se pudo clasificar en maligno/no maligno debido a su fallecimiento.

Los 17 quistes se clasificaron en malignos y no malignos según el análisis de datos diagnósticos y/o la evolución clínica de los pacientes, de manera que 9 (52,94%) no eran malignos y 8 (47,06%) sí eran malignos.

En la Figura 4 se muestran las medias y desviaciones estándar (1.A y 1.B) de los termogramas normalizados obtenidos de las muestras de líquido intraquístico, observándose diferencias visuales entre el grupo de quistes mucinosos no malignos (en rojo claro) y el grupo de quistes mucinosos malignos (en rojo oscuro) (1.C).



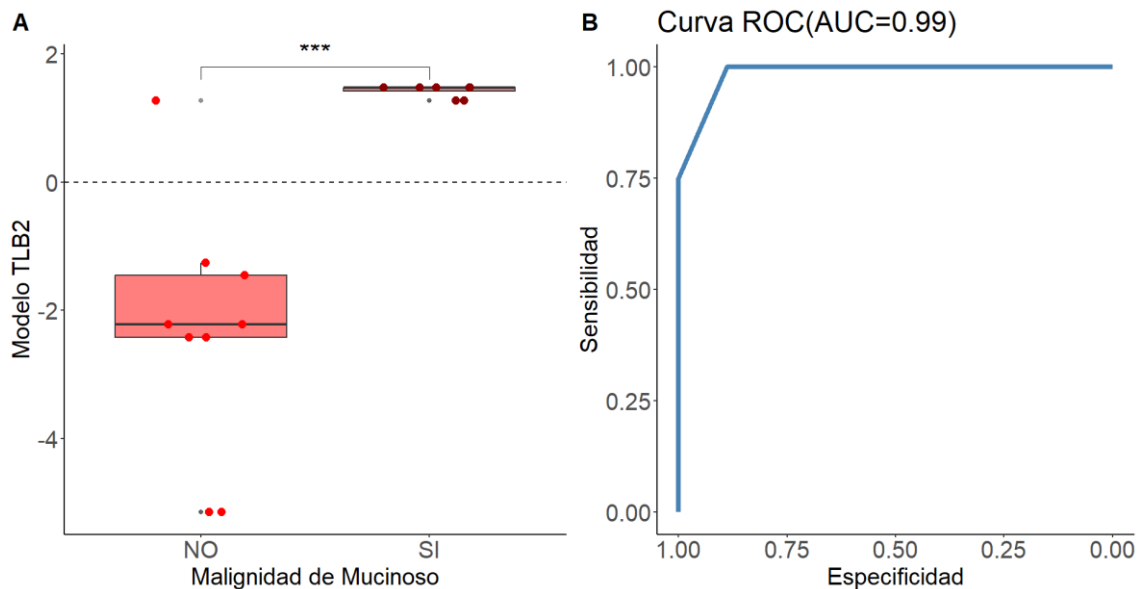
**Figura 4:** Media y desviación estándar (sombreado en gris) de los termogramas de líquido intraquístico en el grupo de pacientes con quistes mucinosos no malignos (en rojo claro) y mucinosos malignos (en rojo oscuro). La línea vertical discontinua de la figura C muestra el rango de temperaturas (entre 55 y 85°C) que se usó para elaborar el modelo de predicción.

El modelo de predicción (Modelo TLB2) solamente entrenado (sin validación debido al pequeño tamaño muestral) que se obtiene para diferenciar entre los quistes mucinosos no malignos de los malignos, está formado por tres variables predictoras o tres parejas de temperaturas ( $62 > 56$ ;  $66 > 75$ ;  $71 > 73$ ). Los resultados del modelo TLB2 (en el mismo grupo entrenado) muestra que clasifica correctamente al 100% de los pacientes con quiste mucinoso maligno (8/8 pacientes con quiste mucinoso maligno tienen un resultado del modelo TLB2  $> 0$ ), mientras que clasifica correctamente al 88,89% de los pacientes con quiste mucinoso no maligno (8/9 pacientes con quiste mucinoso no maligno tiene un resultado del modelo TLB2  $< 0$ ). Por lo tanto, estamos hablando de una sensibilidad del 100%, una especificidad del 88,89%, un valor predictivo positivo y negativo del 88,89% y 100% respectivamente. Se pueden ver estos resultados en la matriz de confusión de la Tabla 6.

	Modelo TLB2	
	<0	>0
No Malignos	8	1
Malignos	0	8

**Tabla 6.** Matriz de confusión del modelo TLB2, según cómo clasifica los quistes de los pacientes en mucinosos no malignos (modelo TLB2 < 0) o mucinoso malignos (modelo TLB2 > 0) a partir de los perfiles de los termogramas de líquido intraquístico.

En la Figura 5.A se muestra el gráfico de cajas del modelo TLB2 en cada grupo, observándose diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del modelo TLB2 en el grupo de pacientes con quistes mucinosos no malignos y malignos (-2.22 [-2.42; -1.46] y 1.47 [1.42;1.47] respectivamente. Prueba de Wilcoxon: p-valor < 0,001). La capacidad de discriminar entre los dos grupos también se refleja en la curva ROC global (Figura 5.B). El área bajo dicha curva fue de 0,99 lo que indica una muy buena precisión de la metodología en términos de poder predictivo.



**Figura 5:** A/ Distribución del modelo TLB2 en cada grupo (mucinosos no malignos en rojo claro y mucinosos malignos en rojo oscuro). La línea horizontal discontinua indica el punto de corte usado para que el modelo clasifique como mucinoso no maligno (por debajo de cero) o como mucinoso maligno (por encima de cero); B/ Curva de característica operativa del receptor (ROC) que ilustra el rendimiento estadístico del modelo TLB2.  
\*\*\*: p-valor < 0.001, prueba de Wilcoxon.

## DISCUSIÓN

Las únicas lesiones preneoplásicas conocidas del adenocarcinoma de páncreas identificables por pruebas de imagen son las neoplasias quísticas mucinosas. Hoy en día, junto con la detección de grupos poblacionales de riesgo, el diagnóstico precoz de estas lesiones y su caracterización constituyen un primer paso para poder establecer un cribado eficaz en este tipo de cáncer (11). El cáncer de páncreas es un problema de salud global en aumento debido a su mal pronóstico y su incidencia creciente. En 2023, se estiman 9,280 nuevos casos en el país, con mayor incidencia en hombres y en edades avanzadas (27). El adenocarcinoma ductal pancreático, el tipo más común, tiene una tasa de supervivencia a los 5 años menor del 10%. Solo un pequeño porcentaje de pacientes es candidato a cirugía curativa e incluso en estos casos, la recurrencia después de la cirugía es alta (hasta un 80%) (28). Aunque la mortalidad por cáncer en general ha disminuido, el cáncer de páncreas es una excepción. En gran medida la reducción de mortalidad en otros tipos de cáncer se debe a la aplicación de técnicas de screening que permiten un diagnóstico precoz y así, se posibilita un tratamiento curativo (11).

### *Análisis observacional de nuestra muestra*

En nuestra serie se observó que los pseudoquistes pancreáticos representan la mayoría de los pacientes de la muestra (31,42%). Este porcentaje es similar a otras series estudiadas previamente (29).

En lo que respecta a los cistoadenomas serosos, observamos un patrón similar en nuestra muestra a la descrita en estudios previos (30). Estos quistes se presentan con mayor frecuencia en mujeres y exhiben una distribución uniforme en todas las regiones del páncreas.

Por otro lado, los quistes de origen linfático son un diagnóstico poco frecuente (representando alrededor del 5% de los casos). En nuestra muestra, la incidencia de estos quistes es consistente con los datos estudiados previamente.

Dentro de nuestra muestra, un único caso correspondió a una MCN. Como es típico en la literatura, esta paciente en particular es una mujer con una edad de 42 años, y el quiste se localizó en la región más distal del páncreas (30).

Con respecto a los TPMI, nuestras observaciones coinciden con estudios previos que indican una incidencia similar en hombres y mujeres. Cabe destacar que su incidencia en nuestro estudio (30%), se encuentra ligeramente disminuida con respecto a otros estudios (15). Estos quistes tienden a localizarse con mayor frecuencia en la cabeza del páncreas.

Este dato no coincide con nuestros hallazgos puesto que en nuestra muestra la distribución es uniforme en las distintas partes del páncreas. Según la literatura publicada hasta la fecha, los pacientes con TPMI tienden a ser de mayor edad en comparación con otros tipos de quistes, presentando en nuestra muestra la media de edad más alta de los quistes estudiados (72 años) (7).

### ***Análisis del TLB para diagnóstico diferencial de quistes pancreáticos***

La única manera a día de hoy de establecer un diagnóstico de certeza de las lesiones quísticas pancreáticas es mediante el análisis anatomopatológico de la pieza tras intervención quirúrgica. Aunque la mortalidad relacionada con este tipo de cirugías ha disminuido, persiste una elevada comorbilidad asociada a la misma, en torno a un 40-60% (9).

El análisis del líquido intraquístico puede proporcionar información sobre biomarcadores que ayuden al facultativo a establecer una sospecha diagnóstica adecuada para así seleccionar mejor a los pacientes a los que someter a de cirugía. Este tipo de muestra biológica incluye una gran cantidad y diferentes tipos de proteínas, lo que representa un reto interesante para la biopsia líquida. El TLB aplicado en muestras de suero sanguíneo ha demostrado ser útil para el diagnóstico precoz en diferentes tipos de cáncer. Además, el TLB se ha aplicado en otros fluidos corporales (plasma, orina, líquido cefalorraquídeo) (24,31–33). Este proyecto es el primer estudio en el que se evalúa el rendimiento diagnóstico del TLB aplicado a líquido de quiste pancreático obtenido mediante EUS-PAAF para el diagnóstico diferencial de quistes pancreáticos.

Los indicadores empleados hasta el momento para diferenciar los tipos de quistes pancreáticos son criterios de imagen y marcadores bioquímicos obtenidos en el análisis de una muestra de líquido intraquístico mediante EUS-PAAF, así como el estudio citológico (poco sensible). Los marcadores más utilizados en la actualidad son la concentración de CEA y de amilasa. El CEA es el más importante a la hora de detectar el origen mucinoso de los quistes (1). Esta prueba presenta una alta especificidad (80%), pero la sensibilidad limitada de esta prueba (73%) plantea problemas a la hora de realizar un buen cribado. Recientemente, la glucosa ha surgido como un marcador prometedor para discernir entre quistes mucinosos y no mucinosos, mostrando una sensibilidad del 91% y mejorando así la precisión diagnóstica en comparación con el CEA (19). En los análisis bioquímicos realizados en nuestras muestras de líquido intraquístico, se limitó a la evaluación al CEA y la amilasa debido a que ésta fue la metodología inicial aplicada al

iniciar la recopilación de datos en el año 2016. La exclusión de la glucosa en nuestros análisis podría suponer en este estudio una limitación en la forma de establecer la sospecha diagnóstica. En futuros estudios, se deberá incorporar la glucosa como marcador bioquímico y así establecer la sospecha diagnóstica con mayor seguridad.

Hemos obtenido un modelo de predicción TLB1 con una sensibilidad y un valor predictivo negativo excepcionalmente altos, del 100%, en la detección de lesiones mucinosas. Esta metodología podría enriquecer considerablemente la precisión diagnóstica prequirúrgica y, utilizada junto a los análisis actuales del líquido intraquístico, contribuiría a la selección más precisa de pacientes para el seguimiento clínico ambulatorio, indicándose únicamente en aquellos pacientes que presentan sospecha diagnóstica de lesiones de tipo mucinoso. Se ha realizado posteriormente un análisis de los 5 quistes que nuestro modelo no clasifica correctamente para evaluar las posibles causas de esta mala clasificación.

- Uno de ellos (Q22) durante el seguimiento inicial del quiste se sospechaba una lesión mucinosa, tanto por criterios de imagen como por el análisis del líquido intraquístico (CEA y amilasa elevadas). Por esta razón, se decidió realizar una cirugía resectiva y en el resultado anatomopatológico que se ha utilizado como diagnóstico de certeza se obtuvieron resultados de una lesión quística compatible con CSA. El TLB clasifica esta lesión como mucinosa, de acuerdo con nuestra sospecha diagnóstica prequirúrgica. Se ha decidido revisar la anatomía patológica de la pieza para comprobar con mayor seguridad la naturaleza de la lesión.
- Los otros 4 quistes mal clasificados por nuestro modelo TLB son pseudoquistes (Q13, Q16, Q20 y Q40). En todos ellos la sospecha diagnóstica fue pseudoquiste y, solamente en uno de ellos en el que se realizó cirugía resectiva, ésta pudo confirmarse. Esta mala clasificación de pseudoquistes podría estar relacionada con el contenido proteico de los mismos. En el futuro, nuestra intención es añadir a nuestra investigación el análisis proteómico de estas lesiones quísticas, para intentar encontrar explicación a nuestros hallazgos.

Ninguna de las metodologías diagnósticas actuales es capaz de detectar de manera confiable el potencial maligno de las lesiones quísticas mucinosas previo al análisis anatomopatológico, lo que limita la toma de decisiones acerca de qué pacientes someter a cirugía resectiva. Es importante mencionar que, a pesar de la limitación inherente de un tamaño muestral reducido ( $n = 17$ ) y de la falta de validación del modelo de predicción por esta causa, los resultados preliminares del modelo TLB2 de los quistes mucinosos

sugieren una prometedora capacidad para identificar la malignización en dichos quistes, ya que nuestro modelo predice la malignidad de los quistes mucinosos con un AUC = 0.99 y un valor predictivo negativo del 100%.

Este modelo clasifica correctamente todos los quistes a excepción de uno de ellos (Q37), se ha realizado un análisis del caso particular de este paciente. Esta lesión presenta, desde su diagnóstico dudas con respecto a su malignidad, aunque esta sospecha no ha podido ser confirmada en ninguna de las muestras obtenidas. El paciente se encuentra actualmente en seguimiento clínico ambulatorio por el servicio de Cirugía General para realizar un control estrecho de la lesión y poder plantear, en caso de considerarse necesaria, la cirugía resectiva. La muestra de líquido intraquístico se tomó recientemente y el paciente está pendiente de continuar seguimiento. Nuestro resultado del modelo TLB2 podría expresar una malignización reciente de la lesión. Se realizará seguimiento prospectivo de este caso particular para evaluar si la predicción diagnóstica realizada por el análisis del TLB es cierta.

En nuestra muestra, los quistes Q34 y Q36, previo al análisis del TLB del líquido, se presentan con niveles de CEA elevados y una amilasa normal, pero sin indicadores claros de malignidad. Estos casos se sometieron a seguimiento clínico, y uno de ellos se sometió a cirugía, confirmando la presencia de malignidad. El análisis de los modelos TLB1 y TLB2 del líquido intraquístico de estos casos no solo los caracterizó como mucinosos, sino que también predijo su potencial maligno. Este hallazgo también nos sugiere un papel potencialmente crucial del análisis de TLB en la identificación y priorización de quistes mucinosos con riesgo de malignización para la intervención quirúrgica.

Si bien se requieren estudios adicionales con una muestra más amplia para validar estos hallazgos, tanto el análisis global presentado, como el análisis detallado de los casos concretos descritos, nos sugiere que el TLB podría ser una herramienta diagnóstica útil que suponga un avance importante en la identificación de lesiones quísticas pancreáticas malignas. Así se podría mejorar en la detección precoz del adenocarcinoma de páncreas que, en último lugar, permitiría la aplicación del único tratamiento curativo; la cirugía, a un mayor número de pacientes.

A pesar de la gran variabilidad obtenida en los termogramas de líquido intraquístico, gracias a los algoritmos de inteligencia artificial, hemos logrado obtener modelos de predicción con resultados muy favorables. Donde sí se ve reflejada esta variabilidad es en que no somos capaces de distinguir cada subtipo específico de quiste pancreático. Sería

interesante realizar estudios posteriores de clasificación multinomial por si vemos patrones de TLB según el tipo de quiste.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones. Además de la escasa muestra ya comentada previamente, los quistes que se puncionan durante la EUS-PAAF no son todas las lesiones quísticas visualizadas durante las pruebas, sino las que tienen indicación de punción (>3 cm o las que, por indicación externa al presente estudio, presentan características que sugieren posibilidad de malignidad), por lo que, esto podría suponer un sesgo a la hora de seleccionar los casos. Pese a este posible sesgo, cabe destacar que los casos seleccionados son los que mayor relevancia clínica poseen y los que son más importantes diferenciar para establecer la necesidad de seguimiento o cirugía. Además, no disponemos de confirmación diagnóstica mediante estudio anatomopatológico de todos los quistes incluidos en el estudio. En los quistes no operados se ha establecido una sospecha diagnóstica mediante las técnicas existentes en la actualidad. Por ello asumimos la posibilidad de que algunos de los quistes no estén bien clasificados por no disponer de técnicas que nos permitan un diagnóstico más preciso. La omisión de la concentración de glucosa en líquido intraquístico como herramienta diagnóstica para establecer el diagnóstico de sospecha, podría suponer una limitación en el establecimiento de éste. En la ampliación del presente estudio se incluirá la concentración de glucosa para poder establecer la sospecha diagnóstica con aún mayor precisión.

Estamos presentando los resultados de un estudio retrospectivo. Cuando se amplie el tamaño muestral y se sigan confirmando estos resultados, sería recomendable realizar un estudio prospectivo para ver el efecto de la incorporación el TLB en la asistencia clínica de pacientes con quistes pancreáticos.

## **CONCLUSIONES**

Según el análisis descriptivo realizado, en nuestro medio el patrón de presentación de las lesiones quísticas pancreáticas es similar al descrito en la literatura. Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio que analiza la capacidad diagnóstica del TLB en líquido intraquístico de lesiones pancreáticas que se perfila como una nueva herramienta capaz de mejorar el diagnóstico diferencial entre lesiones mucinosas y no mucinosas. Además, según la literatura hasta la fecha y siempre que se confirmen estos hallazgos en estudios posteriores, el TLB sería la primera herramienta diagnóstica capaz de diferenciar lesiones quísticas mucinosas malignas de aquellas que todavía no han malignizado. Esto podría mejorar la capacidad de detección precoz del adenocarcinoma de páncreas con respecto a las técnicas disponibles actualmente y condicionaría un avance importante en los programas de screening. Se requieren más estudios con un tamaño de muestra mayor y un análisis prospectivo para validar esta nueva técnica diagnóstica e implementarla como parte de nuestra práctica clínica habitual.

En definitiva, el TLB es una herramienta prometedora, tanto para el diagnóstico diferencial de lesiones quísticas mucinosas como para la identificación precoz de su malignización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. Vol. 113, American Journal of Gastroenterology. Nature Publishing Group; 2018. p. 464–79.
2. Matsuda Y, Kimura W, Matsukawa M, Aida J, Takubo K, Ishiwata T, et al. Association Between Pancreatic Cystic Lesions and High-grade Intraepithelial Neoplasia and Aging. *Pancreas* [Internet]. 2019 Sep;48(8):1079–85. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MPA.0000000000001374>
3. Megibow AJ, Baker ME, Gore RM, Taylor A. The Incidental Pancreatic Cyst. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2011 Mar;49(2):349–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003383891000206X>
4. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CHJ, et al. High Prevalence of Pancreatic Cysts Detected by Screening Magnetic Resonance Imaging Examinations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2010 Sep;8(9):806–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356510005422>
5. Pușcașu CI, Rimbaș M, Mateescu RB, Larghi A, Cauni V. Advances in the Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions. *Diagnostics* [Internet]. 2022 Jul 22;12(8):1779. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/8/1779>
6. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* [Internet]. 2012 May;12(3):183–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390312001238>
7. Khalid A, Brugge W. ACG Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Neoplastic Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Oct;102(10):2339–49. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-200710000-00037>
8. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2005 Mar;61(3):363–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510704027798>
9. Ergenc M, Karpuz S, Ergenc M, Yegen C. Enhanced recovery after pancreatic surgery: A prospective randomized controlled clinical trial. *J Surg Oncol*

- [Internet]. 2021 Dec 20;124(7):1070–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.26614>
10. Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, Rangelova E, Kartalis N, Ansoorge C, et al. Comparison of Preoperative Conference-Based Diagnosis with Histology of Cystic Tumors of the Pancreas. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 May 3;21(5):1539–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-013-3465-9>
  11. Michl P, Löhr M, Neoptolemos JP, Capurso G, Rebours V, Malats N, et al. UEG position paper on pancreatic cancer. Bringing pancreatic cancer to the 21st century: Prevent, detect, and treat the disease earlier and better. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2021 Sep 25;9(7):860–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ueg2.12123>
  12. Kim YS, Cho JH. Rare Nonneoplastic Cysts of Pancreas. *Clin Endosc* [Internet]. 2015 Jan 1;48(1):31. Available from: <http://e-ce.org/journal/view.php?doi=10.5946/ce.2015.48.1.31>
  13. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, Dervenis CG, Conlon KC, Bassi C, et al. Management of Pancreatic Cystic Lesions. Vol. 37, *Digestive Surgery*. S. Karger AG; 2020. p. 1–9.
  14. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Vol. 17, *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2017. p. 738–53.
  15. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic Neoplasms of the Pancreas. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2004 Sep 16;351(12):1218–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra031623>
  16. Lee LS. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts. Vol. 27, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2021. p. 5700–14.
  17. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2005 Sep;62(3):383–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510705015816>
  18. Jang JW, Kim MH, Jeong SU, Kim J, Park DH, Lee SS, et al. Clinical characteristics of intraductal papillary mucinous neoplasm manifesting as acute pancreatitis or acute recurrent pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013

- Apr;28(4):731–8. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12121>
19. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2021 Oct 1;94(4):698-712.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510721013237>
  20. Tsvetkov PO, Tabouret E, Roman AY, Romain S, Bequet C, Ishimbaeva O, et al. Differential scanning calorimetry of plasma in glioblastoma: toward a new prognostic / monitoring tool. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Feb 6;9(10):9391–9. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.24317>
  21. Vega S, Garcia-Gonzalez MA, Lanás A, Velazquez-Campoy A, Abian O. Deconvolution analysis for classifying gastric adenocarcinoma patients based on differential scanning calorimetry serum thermograms. *Sci Rep*. 2015;5.
  22. Krumova S, Rukova B, Todinova S, Gartcheva L, Milanova V, Toncheva D, et al. Calorimetric monitoring of the serum proteome in schizophrenia patients. *Thermochim Acta* [Internet]. 2013 Nov;572:59–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603113004796>
  23. Garbett NC, Mekmaysy CS, DeLeeuw L, Chaires JB. Clinical application of plasma thermograms. Utility, practical approaches and considerations. *Methods* [Internet]. 2015 Apr 1;76:41–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1046202314003570>
  24. Chagovetz AA, Jensen RL, Recht L, Glantz M, Chagovetz AM. Preliminary use of differential scanning calorimetry of cerebrospinal fluid for the diagnosis of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* [Internet]. 2011 Dec 1;105(3):499–506. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-011-0630-5>
  25. Rodrigo A, Ojeda JL, Vega S, Sanchez-Gracia O, Lanás A, Isla D, et al. Thermal Liquid Biopsy (TLB): A Predictive Score Derived from Serum Thermograms as a Clinical Tool for Screening Lung Cancer Patients. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 19;11(7):1012. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/7/1012>
  26. Hermoso-Durán S, García-Rayado G, Ceballos-Laita L, Sostres C, Vega S, Millastre J, et al. Thermal Liquid Biopsy (TLB) Focused on Benign and Premalignant Pancreatic Cyst Diagnosis. *J Pers Med* [Internet]. 2020 Dec 31;11(1):25. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/1/25>

27. ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://redcan.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
28. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas (parte I). *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 May 15;134(14):643–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775310001260>
29. Munigala S, Javia SB, Agarwal B. Etiologic Distribution of Pancreatic Cystic Lesions Identified on Computed Tomography/Magnetic Resonance Imaging. *Pancreas* [Internet]. 2019 Sep;48(8):1092–7. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MPA.0000000000001372>
30. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* [Internet]. 2015 Sep 23;9(5):571–89. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15063>
31. Schneider G, Kaliappan A, Nguyen TQ, Buscaglia R, Brock GN, Hall MB, et al. The Utility of Differential Scanning Calorimetry Curves of Blood Plasma for Diagnosis, Subtype Differentiation and Predicted Survival in Lung Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Oct 23;13(21):5326. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/21/5326>
32. Faroongsarng D, Sunpaweravong S, Raksawong A. Thermally Induced Denaturing Energetics of Human Blood Plasma Albumin by Differential Scanning Calorimetry (DSC) as an Indicator for Breast Cancer Diagnosis in Female Patients. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2019 May 18;20(4):146. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-019-1356-5>
33. Garbett NC, Merchant ML, Helm CW, Jenson AB, Klein JB, Chaires JB. Detection of Cervical Cancer Biomarker Patterns in Blood Plasma and Urine by Differential Scanning Calorimetry and Mass Spectrometry. Sanchez-Ruiz JM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 8;9(1):e84710. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0084710>

# ANEXOS

## I. Informe dictamen favorable de CEICA



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI13/0054

17 de abril de 2013

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 17/04/2013, Acta Nº CP08/2013 ha evaluado la documentación presentada por el investigador referida al estudio:

**Título: Identificación de termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el diagnóstico y monitorización clínica de patologías digestiva.**

**Investigador Principal: Olga Abián Franco.**

**Versión Protocolo: abril /2013**

**Versión Hoja de Información y consentimiento informado proyecto: 08/04/2013**

**Versión Hoja de Información y consentimiento informado colección de patología digestiva: 08/04/2013**

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 17 de abril de 2013

Fdo:

Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## II. Consentimiento informado entregado a los pacientes

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, ....., con DNI .....

- He leído las hojas de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y sobre la colección y he recibido suficiente información sobre los mismos.

He hablado con el Dr. \_\_\_\_\_

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - 1) cuando quiera
  - 2) sin tener que dar explicaciones
  - 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- Presto libremente mi conformidad para:
  - 1) Que mis muestras biológicas y mis datos clínicos se incorporen a la colección de muestras con fines de investigación biomédica Patologías Digestivas y se utilicen en proyectos de investigación autorizados llevados a cabo por el grupo de investigación indicado en la hoja de información al paciente. Sí  No
  - 2) Que mis muestras biológicas y mis datos clínicos se incorporen a la colección de muestras con fines de investigación biomédica del consorcio europeo PANDORA y se utilicen en proyectos de investigación de los miembros del consorcio tal como se indica en la hoja de información al paciente. Sí  No

Quiero incluir las siguientes restricciones en el uso de mis muestras (si es el caso):

- Autorizo que se me comunique la información relevante para la mi salud derivada de la investigación con mis muestras. Sí  No
- Autorizo ser contactado en el caso de que la Investigación con las muestras necesite más información. Sí  No

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado

Firma del participante:

Fecha: .....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: .....

**Este documento se firmará por triplicado, quedándose una copia al paciente, otra el investigador y la tercera el centro**

## INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido como participante o voluntario sano en un Proyecto de Investigación que el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud está llevando a cabo y que lleva por título: **“Análisis de las interacciones proteínas/metabolitos en plasma mediante calorimetría: aplicación como método diagnóstico rápido y no invasivo para detección precoz y seguimiento de patologías digestivas (DIGCAL)”**. La persona responsable de dicho proyecto de investigación es la Dra. Olga Abian Franco, investigadora del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud ([omabian.iacs@aragon.es](mailto:omabian.iacs@aragon.es) Teléfono: 876555417).

El **Objetivo** de este estudio es validar una nueva técnica con la que se podrían diagnosticar una determinada enfermedad, mediante la observación de las diferencias entre las proteínas en sangre de pacientes con esa patología e individuos sanos.

### Descripción de los procedimientos del estudio:

Para este estudio se le realizará una encuesta para conocer aspectos relativos a su historia médica y esta información será recogida en una base de datos. Si usted lo autoriza, también se le extraerán 1-2 tubos de sangre (7 ml/tubo) de los que se analizará el suero para estudiar los patrones de desnaturalización térmica mediante la técnica Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

### Riesgos:

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional, salvo el mínimo que pueda derivarse de la extracción de sangre en su brazo como se hace de manera rutinaria al extraer sangre para análisis generales, y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar.

### Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Su negativa a participar no implica ni implicará ninguna merma en el trato del personal con usted ni en el tratamiento de su actual o futuros procesos en este servicio y hospital. Su participación en el estudio no le supondrá ningún beneficio directo, si bien posiblemente ayudará al mejor conocimiento y tratamiento de la enfermedad en un futuro. No está prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio pues se considera que el riesgo de la extracción de sangre es mínimo.

No hay prevista tampoco ninguna explotación comercial de los datos ni cesión de datos a terceros. Igualmente no se prevé que de los resultados obtenidos se derive la posibilidad de consejo genético alguno.

### Confidencialidad:

Las muestras de sangre y los datos recogidos sobre su historial serán tratados de acuerdo con la legislación vigente, Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Personal. Su nombre en ningún momento aparecerá asociado a la muestra ya que ésta será identificada únicamente por un número o conjunto de dígitos. A la relación de estos datos con su persona sólo tendrán acceso los investigadores del estudio.

Le solicitamos que done el sobrante de las muestras para ser incluidas en la colección Patologías Digestivas. Las muestras se almacenarán en los Laboratorios del Grupo de Investigación en Patología Digestiva del Hospital Clínico Universitario (HCU) Lozano Blesa, para que puedan ser utilizadas en futuras investigaciones de este grupo de investigación según se explica en la hoja adjunta. En caso contrario, al finalizar el estudio sus muestras serán destruidas. En caso de que una vez comenzado el estudio decida revocar su consentimiento de ser incluido, la muestra/s se destruirán y sus datos no serán utilizados.

### III. Cronograma del proyecto de investigación

