

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **SANZ MAYAYO, ENRIQUE**
D.N.I./PASAPORTE: ****8992V

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 28/06/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **VICTORIA GÓMEZ SOS SANTOS // JAVIER BURGOS REVILLA**.

Sobre el siguiente tema: *UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA REALIZADA CON CONTRASTE EN EL ESTUDIO DE LAS MASAS RENALES*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 28 de Junio de 2018

EL PRESIDENTE



Fdo.:

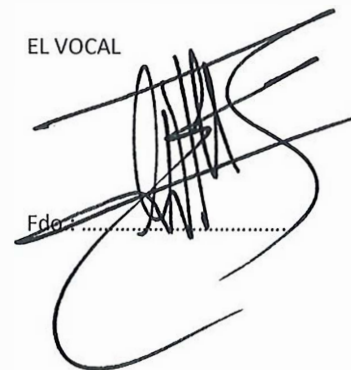
EL SECRETARIO



Fdo.:

FIRMA DEL ALUMNO,

EL VOCAL



Fdo.:

Con fecha 15 de Julio de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



Fdo.:

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 16 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *SANZ MAYAYO, ENRIQUE*, el día 28/06/18, titulada *UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA REALIZADA CON CONTRASTE EN EL ESTUDIO DE LAS MASAS RENALES*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 18 de julio de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: SANZ MAYAYO, ENRIQUE

Secretario del Tribunal: JESÚS MORENO SIERRA. T.U. Dpto. Cirugía (urología). UCM

Director/a de Tesis: VICTORIA GÓMEZ SOS SANTOSJAVIER BURGOS REVILLA



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



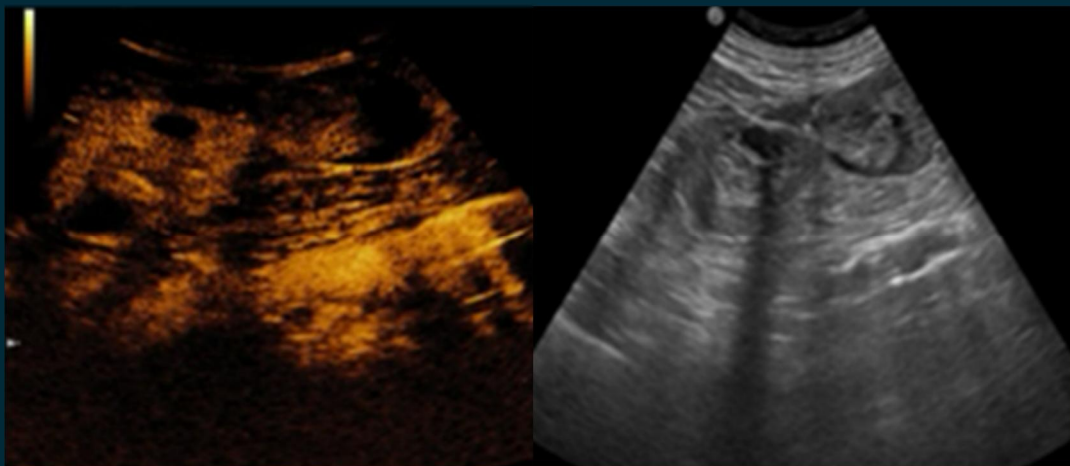
Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA REALZADA CON CONTRASTE EN EL
ESTUDIO DE LAS MASAS RENALES**

Tesis Doctoral presentada por

ENRIQUE SANZ MAYAYO



2018



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA REALZADA CON
CONTRASTE EN EL ESTUDIO DE LAS MASAS
RENALES**

Tesis Doctoral presentada por

ENRIQUE SANZ MAYAYO

Directora: Victoria Gómez Dos Santos

Codirector y Tutor: Francisco Javier Burgos Revilla

Alcalá de Henares, 2018

Dña. **VICTORIA GÓMEZ DOS SANTOS**, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá
Y


D. FRANCISCO JAVIER BURGOS REVILLA, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

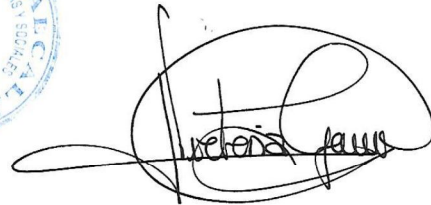
CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE EN EL ESTUDIO DE LAS MASAS RENALES" realizado por **D. Enrique Sanz Mayayo**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciocho de mayo de dos mil dieciocho.



FJ B_{rs}



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA REALIZADA CON CONTRASTE EN EL ESTUDIO DE LAS MASAS RENALES**, presentada por D. **ENRIQUE SANZ MAYAYO**, bajo la dirección del Dr. D. Javier Burgos Revilla y de la Dra. Dña. Victoria Gómez Dos Santos, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 15 de mayo de 2018.




Fdo.: Pedro de la Villa Polo

AGRADECIMIENTOS:

- Dra. V. Gómez Dos Santos, por darme el impulso que necesitaba para la realización de este proyecto y su ayuda en la metodología y análisis estadístico.
- Dr. F.J Burgos Revilla, por su apoyo y ayuda siempre que lo he necesitado.
- Dr. R. Rodríguez Patrón, por su capacidad de organización y ayuda en la realización de la técnica.
- Dr. F. Arias Fúnez, por su colaboración en el seguimiento de los pacientes sometidos a crioablación.
- Dra. C. González Gordaliza, por su ayuda en la interpretación de los TC.
- A los Dres. V. Hevia Palacios, S. Álvarez Rodríguez y V. Diez Nicolás por su ayuda en las publicaciones y presentaciones en congresos.
- A todos los Urólogos del servicio por haber creído en la técnica y remitir a los pacientes para ecografía.
- Al equipo de enfermería de exploraciones instrumentales de Urología por su ayuda y colaboración.
- Al Dr. T. Mayayo Dehesa, por ser un apoyo imprescindible y un ejemplo a seguir como urólogo y persona.

ANEXOS:

Anexo 1: consentimiento informado aceptación inclusión en el estudio.

Anexo 2: tabla de datos combinada de Excel 2000 (Microsoft Office®) para PC.

Anexo 3: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.

Anexo 4: consentimiento informado de realización de la prueba.

ABREVIATURAS:

AEU: Asociación Española de Urología.

AIQ: amplitud intercuartílica.

AML: angiomiolipoma.

BOCM: Boletín oficial de la Comunidad de Madrid.

CCR: Carcinomas de células renales.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

CFA: Color Doppler.

CFM: Doppler Color.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

CWPI: color por inversión de pulso con banda ancha.

dB: decibelios.

dCHI : Armónicos de contraste.

DGF:Retraso en el inicio de la función (Delayed Graft Function).

dTHI: 1ª Generación de armónicos.

dTHI-W: 2ª Generación de armónicos.

EC: ecografía realizada con contraste.

EFSUMB: European Federation of Societies for ultrasound in Medicine and Biology.

EMA: European Medicines Agency.

ERC: enfermedad renal crónica.

FDA: Food and Drug Administration.

FN: falso negativo

FOV: Field Of View.

FP: falso positivo

HC: Historia clínica.

HdTHI: 3ª Generación de armónicos.

HI-COM: Imagen Compuesta, frecuencia y espacial a tiempo real.

HI-REZ+: 3ª Generación de Filtro de adaptación tisular de alta Resolución a tiempo real.

HURyC: Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

IC: intervalo de confianza.

ICC: coeficiente de correlación intraclase.

IM: Índice mecánico.

IMC: Índice de masa corporal.

IP: índice de pulsatilidad.

IR: índice de resistencia.

IV: intravenosa.

Knor: índice kappa ajustado.

KPa: kilopascales.

LRn: Razón de verosimilitud negativa.

LRp: Razón de verosimilitud positiva.

MHz: megaherzios.

MIP: Proyección de Máxima Intensidad.

MPR: Multiplanar Reconstruction.

MQ : Masas quísticas renales.

MS: Masas sólidas renales.

MTI: microbubble trace Imaging.

ODM: Omni Direccional Modo.

ORD: Odds Ratio Diagnóstica.

P: penetración.

PC: Seguimiento postcrioterapia.

Pe: coincidencia meramente esperable por el azar.

PO: acuerdo total en lo positivo y lo negativo.

PO+: acuerdo específico en lo positivo.

PO-: acuerdo específico en lo negativo.

PW: Doppler pulsado.

RA: rechazo agudo.

RM: resonancia magnética.

ROC: receiver operating characteristic curve.

RVU: reflujo vesico-ureteral.

Se: sensibilidad

Sp: especificiad.

TC: tomografía computarizada.

TDI: Modo Doppler Tisular.

TIC: curva intensidad- tiempo.

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada.

TR: trasplante renal.

TUS: tracto urinario superior.

UCI: Imagen Co-focal Uniforme.

UH: unidades Hounsfield..

UIV: urografía intravenosa.

US: ultrasonidos.

VN: verdadero negativo

VP: verdadero positivo

VPN: valor predictivo negativo.

VVP: Valor predictivo positivo.

VR: Volume Rendering.

WPI: Inversión de pulso en banda ancha.

INDICE

INDICE DE FIGURAS:.....	13
INDICE DE TABLAS.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 RECUERDO HISTÓRICO.....	21
1.2 MEDIOS DE CONTRASTE PARA ECOGRAFÍA.....	23
1.3 MODO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES DE CONTRASTE ULTRASÓNICO.....	26
1.4 UTILIDADES DE LA EC EN UROLOGÍA.....	28
1.4.1 PATOLOGÍA RENAL:.....	28
1.4.2. REFLUJO VESICO-URETERAL (RVU):.....	37
1.4.3. PATOLOGÍA ESCROTAL:.....	38
1.4.4. PATOLOGÍA VESICAL:.....	40
1.5. MANEJO DIAGNÓSTICO ACTUAL DE LAS MASAS RENALES.....	41
1.6. TRATAMIENTO ABLATIVO DE LOS TUMORES RENALES MEDIANTE CRIOTERAPIA. SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO.....	51
2. HIPÓTESIS.....	57
3. OBJETIVOS.....	61
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
4.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO:.....	65
4.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	65
4.1.2. PROTOCOLO DE TRABAJO.....	68
4.1.3. INSTRUMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO.....	69
4.2. PROTOCOLO CRIOTERAPIA.....	86
4.3. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	88
5. RESULTADOS.....	97
5.1. MASAS QUÍSTICAS RENALES.....	97

5.1.1. Datos generales y sociodemográficos.....	97
5.1.2. Análisis estadístico de la concordancia y discordancia en el diagnóstico de las masas quísticas renales.	100
5.1.3. Reclasificación de las masas quísticas.	106
5.1.4 Tratamiento de las lesiones atendiendo al riesgo de malignidad.	107
5.1.4.1 Lesiones radiológicamente benignas.....	107
5.1.4.2. Lesiones radiológicamente malignas.....	108
5.1.4.3 Lesiones radiológicamente discordantes.....	110
5.1.5. Rendimiento diagnóstico de la EC y el TC en la evaluación de las masas quísticas renales.	111
5.2. MASAS SÓLIDAS RENALES.	115
5.2.1. Datos generales y sociodemográficos.....	115
5.2.2. Análisis estadístico de la concordancia y discordancia en el diagnóstico de las masas sólidas renales.	117
5.2.3. Tratamiento de las lesiones.....	120
3.2.3.1 Tratamiento quirúrgico:.....	122
3.2.3.2. Tratamiento conservador.....	126
5.3. CONTROL POSTCRIOTERAPIA COMO TÉCNICA DE ABLACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS.....	127
5.3.1 Datos generales y sociodemográficos.....	127
5.3.2 <i>Técnica de tratamiento</i>	132
5.3.3. <i>Complicaciones</i>	133
5.3.4. <i>Estancia hospitalaria</i>	133
5.3.5. <i>Biopsia precrioterapia</i>	134
5.3.6. Función renal post-tratamiento.....	135
5.3.7 <i>Frecuencia de seguimiento</i>	137
5.3.8. <i>Recurrencias</i>	138
5.3.9 <i>Estudio de la concordancia</i>	138

5.3.10 Rendimiento diagnóstico de la EC y el TC en seguimiento de las masas renales tratadas mediante crioablación.....	139
6. DISCUSIÓN.....	145
7. CONCLUSIONES.....	171
ANEXOS.....	173
BIBLIOGRAFIA.....	183

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Conducta de microburbujas como una función de presión de insonación.....	27
Figura 2 Infarto renal.....	31
Figura 3: Pielonefritis y absceso renal.....	32
Figura 4: imagen EC hipertrofia de columna de Bertin.....	33
Figura 5: Laceración en tercio medio de riñón derecho.....	34
Figura 6:Necrosis cortical.....	36
Figura 7 : Curvas TIC miden la intensidad de captación en los puntos seleccionados: rojo: arterias interlobares, amarilla: arcuatas, verde: subcapsular.....	37
Figura 8: RVU grado III.....	38
Figura 9: quiste complejo testicular.....	39
Figura 10: Lesión sólida intravesical.....	40
Figura 11: Quiste Bosniak I.....	46
Figura 12: Quiste Bosniak II.....	46
Figura 13: Quiste Bosniak IIF.....	47
Figura 14: Quiste Bosniak III.....	47
Figura 15: Quiste Bosniak IV.....	48
Figura 16 : algoritmo diagnóstico masas renales.....	50
Figura 17: Zonificación previa a la implementación del Área Sanitaria única.....	66
Figura 18: Pirámide de población asignada al HURyC.....	67
Figura 19: TC Siemens Somaton Sensation.....	70

Figura 20: TC Philips Brilliance.....	71
Figura 21: equipo ecográfico Hitachi Hi-Vision Preirus	75
Figura 22: sonda Hitachi EUP-C715.....	77
Figura 23: Sonovue, sistema de inyección.....	78
Figura 24: conexión émbolo.....	79
Figura 25: sistema minispikes®.....	79
Figura 26: conexión jeringa.....	79
Figura 27: sistema de transferencia.....	80
Figura 28: Introducir el contenido de la jeringa en el vial	80
Figura 29: agitar el vial.....	81
Figura 30: aspirar contenido	81
Figura 31: desenroscar jeringa del sistema de transferencia.....	81
Figura 32: Infusión iv de 2,4 ml de Sonovue seguido de 10 ml de suero salino.....	82
Figura 33: fase arterial.....	83
Figura 34: fase cortical.....	83
Figura 35: fase nefrográfica.....	84
Figura 36: fase de eliminación.....	84
Figura 37: Distribución de la edad en la muestra del estudio (Masas Quísticas).....	98
Figura 38: Distribución del tamaño medido por EC (cm).....	99
Figura 39: Distribución del tamaño medido por TC (cm).....	100
Figura 40: Distribución de la edad en la serie.....	116
Figura 41: Curva de distribución de tamaños medida por EC.....	116
Figura 42: Curva distribución tamaño medida por TC.....	117
Figura 43: Distribución de edad en función del tratamiento realizado.....	122
Figura 44: Tipo de cirugía en función de tamaño medido en EC.....	124
Figura 45: Tipo de cirugía en función de tamaño medido en TC.....	124
Figura 46: Tipo de cirugía en función de la edad.....	125
Figura 47: Tiempo y frecuencia de seguimiento	127
Figura 48: Distribución de la edad en la serie.....	128
Figura 49: Distribución del tamaño de las lesiones.....	129
Figura 50: Distribución de la función renal pretratamiento.....	130
Figura 51: Distribución por estadíos de ERC.....	131
Figura 52: Distribución por índice de comorbilidad de Charlson.....	132

Figura 53: Técnica de crioablación.	133
Figura 54: Estancia hospitalaria.....	134
Figura 55: Función renal post-tratamiento.	136
Figura 56: Distribución función renal pre y post-tratamiento por grado de ERC.	137
Figura 57: Clasificación histológica de los pacientes tratados con crioterapia.....	163

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Agentes de contraste ultrasónicos en sangre	22
Tabla 2: Características de los medios de contraste ecográficos.	24
Tabla 3: Clasificación de Bosniak de los quistes renales.....	45
Tabla 4: Población asignada HURyC (fuente: memoria 2013 HURyC).....	66
Tabla 5: Masas quísticas. Evaluación TC	73
Tabla 6: Masas sólidas. Evaluación TC.	74
Tabla 7: Seguimiento tras crioterapia. Evaluación TC.	74
Tabla 8: Masas quísticas, evaluación EC.	85
Tabla 9: masas sólidas. Evaluación EC.....	85
Tabla 10: Seguimiento postcrioterapia, evaluación EC.....	86
Tabla 11: Tabla de concordancia. VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VP: verdaderos positivos.	90
Tabla 12: Valores de los índices Kappa y magnitud de la concordancia según Fleiss y Landis y Koch.....	91
Tabla 13: interpretación Razón de verosimilitud positiva (LRp).	93
Tabla 14: interpretación Razón de verosimilitud negativa (inverso negativo) LRn.....	94
Tabla 15: distribución de pacientes.....	97
Tabla 16: Características generales de la serie.....	99
Tabla 17: Índice de concordancia global y por categorías.	101
Tabla 18: Evaluación del grado de acuerdo en la presencia de tabiques.	101
Tabla 19: Índice de concordancia para evaluación de la presencia de tabiques.	102
Tabla 20: Evaluación grado de acuerdo en el engrosamiento de paredes.	102

Tabla 21: Concordancia kappa para la evaluación de engrosamiento de paredes.....	103
Tabla 22: Evaluación del grado de acuerdo en la presencia de calcificaciones.....	103
Tabla 23: Concordancia kappa evaluación presencia de calcificaciones.....	104
Tabla 24: Concordancia kappa para la evaluación de captación de contraste.	104
Tabla 25: Evaluación del acuerdo en la evaluación del componente sólido.	105
Tabla 26: Concordancia kappa para la evaluación de componente sólido.	106
Tabla 27: Recodificación clasificación de Bosniak.....	106
Tabla 28: Grado de acuerdo en la evaluación del riesgo de malignidad.....	107
Tabla 29: Concordancia kappa para la evaluación del riesgo de malignidad.....	107
Tabla 30: Tratamiento lesiones radiológicamente benignas.	108
Tabla 31: Tratamiento lesiones radiológicamente malignas.	109
Tabla 32: resultados anatomopatológicos.	110
Tabla 33: Tratamiento lesiones radiológicamente discordantes.	111
Tabla 34: Parámetros de validez interna TC y EC.....	112
Tabla 35: Valores predictivos de TC y EC.	112
Tabla 36: Tabla contingencia EC.....	113
Tabla 37: Tabla contingencia TC.....	113
Tabla 38: Rendimiento diagnóstico corregido TC y EC (validez interna).....	113
Tabla 39: Rendimiento diagnóstico corregido TC y EC (valores predictivos).....	114
Tabla 40: rendimiento TC y EC corregido.....	114
Tabla 41: Características generales de la serie.....	115
Tabla 42: Índice de concordancia kappa para evaluación del tipo de lesión entre EC y TC.....	117
Tabla 43: Evaluación del grado de acuerdo en la captación de contraste entre EC y TC.....	118
Tabla 44: Concordancia para la evaluación de la captación de contraste entre EC y TC.....	119
Tabla 45: Cálculo índice kappa ajustado.	119
Tabla 46: Evaluación del grado de acuerdo entre EC y TC para la homogeneidad de la captación.	120
Tabla 47: Índice de concordancia kappa para la evaluación de la homogeneidad de la captación de contraste entre EC y TC.	120
Tabla 48: Tratamiento de las lesiones sólidas.	121
Tabla 49: Factores en la selección del tratamiento.....	121
Tabla 50: Factores en la selección del tratamiento quirúrgico.	123
Tabla 51: Resultados anatomo-patológicos de los pacientes intervenidos.....	126

Tabla 52: Distribución por estadios de ERC	130
Tabla 53: Resultado biopsias.....	135
Tabla 54: Función renal post-crioterapia. Clasificación por Estadios.....	136
Tabla 55: Diferencias función renal pre y post-tratamiento.....	137
Tabla 56: Concordancia EC y TC en captación de contraste.....	138
Tabla 57: Tabla de contingencia para la evaluación del rendimiento diagnóstico de la EC.	139
Tabla 58: Tabla de contingencia para la evaluación del rendimiento diagnóstico del TC.	139
Tabla 59: Rendimiento diagnóstico TC y EC en el diagnóstico de recurrencia.....	140
Tabla 60: Valores predictivos TC y EC	140
Tabla 61: Rendimiento diagnóstico TC y EC corregido para valores perdidos.....	141
Tabla 62: Estudios EC en masas quísticas.....	153
Tabla 63: Estudios EC control crio.....	167

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 RECUERDO HISTÓRICO.

El desarrollo de los contrastes ecográficos comienza con Gramiak y Shah(1) que fueron los primeros en inyectar burbujas para realzar la ecogenicidad de la sangre en 1968. Estos autores inyectaron suero fisiológico en la aorta ascendente durante una ecocardiografía y observaron ecos potentes en la luz de la aorta y en las cavidades cardiacas que no producen ecos en condiciones normales, y que eran consecuencia de burbujas de aire libres que se escapan de la solución por un proceso de agitación o cavitación durante la inyección. Posteriormente observaron que otros líquidos producían un efecto de contraste cuando se inyectaban de forma similar (2, 3). La intensidad de los ecos producidos era diferente según la solución empleada: cuanto más viscosa la solución, mas microburbujas quedaban retenidas en un bolo durante un tiempo suficiente para que se apreciara en la imagen . Los agentes de contraste ecográficos de este tipo fueron preparados artesanalmente a través del agitado vigoroso de soluciones salinas fisiológicas o infusiones viscosas, haciendo sónicos los agentes de contraste radiográficos. La mayor parte de la investigación siguiente sobre la aplicación de estas burbujas como medio de contraste ecográfico se centró en el corazón, como en la evaluación de la insuficiencia valvular (4, 5) , los cortocircuitos cardiacos(6) y la determinación de las dimensiones de cavidades cardiacas(7). La limitación fundamental de las burbujas producidas de este modo era su gran tamaño, por lo que se filtraban en los pulmones y eran inestables, disolviendose en unos segundos.

Para evitar la inestabilidad natural de las burbujas de gas libres, se intentó encapsular el gas en el interior de una cubierta para crear una partícula más estable. En 1980, Carroll y cols(8) encapsularon burbujas de nitrógeno en gelatina y las inyectaron en la arteria femoral de conejos con tumores en el muslo. Se comprobó un realce por contraste en la periferia del tumor. Sin embargo, el elevado tamaño de las partículas (80 micras) impedía su administración por vía intravenosa.

El desafío de conseguir una microburbuja encapsulada, estable y de un tamaño comparable al de los hematíes que se conservara estable tras su paso por el corazón y por la red capilar pulmonar fue logrado por primera vez por Feinstein y cols.(9) en 1984. Produjeron burbujas mediante sonicación de una solución de albúmina sérica humana y demostraron que podía verse en el

INTRODUCCIÓN

corazón izquierdo tras inyección venosa periférica. Este medio de contraste fue comercializado como Albunex (Mallinckrodt, Medical, Inc., St Louis, Mo).

Un número creciente de fabricantes han producido desde entonces diferentes microburbujas estabilizadas que están investigándose como medios de contraste intravenoso para ecografía. Desde 1991, los agentes de contraste ultrasónicos estandarizados han estado disponibles para el diagnóstico del corazón derecho (Echovist) y, desde 1995, los agentes de contraste ultrasónicos que son estables al pasar la circulación pulmonar (Levovist) han estado disponibles en el mercado. Desde el año 2001, se han comercializado los agentes de contraste de segunda generación, que contienen gases con baja solubilidad en agua (Sonovue), incrementado de forma sustancial la estabilidad y duración del contraste. En la siguiente tabla se pueden ver los agentes de contraste comercializados (Tabla 1), siendo Levovist y Sonovue los más utilizados en la actualidad.

Nombre	Fabricante	Cubierta	Gas	Aprobado
Echovist®*	Schering	Galactosa	Aire	1991
Albunex®	Molecular Biosystems	Albúmina	Aire	1993
Levovist®	Schering	Galactosa	Aire	1995
Optison®	GE/Amersham	Albúmina	Perfluoro- propano	1998
SonoVue®	Bracco	Fosfolípidos	Hexafluoruro sulfuroso	2001
Definity®	Bristol/ Myers Squibb	Fosfolípidos	Perfluoro- propano	2001

Tabla 1: Agentes de contraste ultrasónicos en sangre

* No pasa a través de la circulación pulmonar.

La primera vez que fue descrito su uso en el estudio de las masas renales fue en 1994 por Filippone y cols.(10). Este autor estudio a 30 pacientes con masas renales realizando eco doppler color antes y después de infusión intravenosa de Levovist. Con doppler convencional encontró

INTRODUCCIÓN

vasos sanguíneos en 13 de las masas y después de la inyección de contraste en 26, incrementando significativamente la sensibilidad en la detección de vascularización.

La federación europea de sociedades para ecografía en medicina y biología (EFSUMB) redactó las primeras guías clínicas para el uso de contraste ultrasónicos en 2004(11), estaban centradas fundamentalmente en su uso en patología hepática. En su actualización en 2008 (12) fueron descritas nuevas aplicaciones entre ellas para la patología urológica como el estudio de las masas renales, quistes renales complejos, patología vascular renal, trasplante renal, traumatismos renales y reflujo vesicoureteral. Además de su uso en el estudio de patología pancreática, traumatismos abdominales y neurovascular. Desde entonces ha habido un interés creciente en el uso de la ecografía realizada con contraste (EC), habiendo encontrado hoy día utilidades para el estudio de la mayoría de los órganos y sistemas. En 2011 se publicó unas nuevas guías clínicas dedicadas únicamente a patología no hepática dado el auge de esta técnica en otras especialidades médicas(13).

1.2 MEDIOS DE CONTRASTE PARA ECOGRAFÍA.

Las propiedades físicas de los ultrasonidos (US) convierten la ecografía en una técnica ampliamente utilizada en el ámbito diagnóstico. No obstante, incluso con técnica Doppler presenta limitaciones en el estudio de la microvascularización. En este sentido, la ecografía clásicamente ha sido una técnica de menor resolución respecto a los métodos en los que habitualmente se utilizan agentes de contraste como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM).

Con la aparición de agentes de contraste intravasculares específicos para ecografía se ha dado un paso más en el desarrollo tecnológico, ya que se ha conseguido mejorar el rendimiento de la técnica, permitiendo obtener imágenes de perfusión de un órgano y de una lesión en tiempo real.

Un agente ecográfico de contraste puede definirse como una sustancia exógena que puede ser administrada tanto en sangre como en una cavidad y cuya finalidad es aumentar la señal ultrasonográfica.

Las cualidades principales de un medio de contraste ecográfico son que debe introducirse con facilidad en el sistema vascular, debe ser estable durante la duración de la exploración diagnóstica,

INTRODUCCIÓN

debe tener escasa toxicidad y debe modificar una o más propiedades acústicas de los tejidos que determinan el proceso de obtención de imágenes ecográficas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS
Fácil administración intravenosa
Estabilidad
Escasa toxicidad
Modificación propiedades acústicas de los tejidos

Tabla 2: Características de los medios de contraste ecográficos.

Las propiedades más importantes del tejido que influyen en la imagen ecográfica son el coeficiente de retrodispersión, la atenuación y la velocidad de propagación acústica. La mayoría de los medios de contraste intentan realzar el eco al aumentar lo más posible la retrodispersión del tejido en el que se acumulan, al mismo tiempo que aumentan lo menos posible la atenuación en el tejido, lo que realza la señal ecográfica de la sangre.

La tecnología adoptada universalmente es la de burbujas de gas encapsuladas de menor tamaño que los hematíes (2 a 10 micras) y que son capaces de circular libremente por el torrente sanguíneo(14).

Tipos de agentes de contraste ecográfico:

a- Agentes de contraste intravasculares: El objetivo original del desarrollo de agentes de contraste ultrasónicos estandarizados fue obtener productos con un tamaño de partícula que permitiera su paso a través de la circulación pulmonar, haciendo posible las imágenes de contraste del sistema vascular completo después de su inyección intravenosa. La mayoría de los productos disponibles o en desarrollo hoy día caen dentro de esta categoría. Los agentes de contraste ideales serán transportados libremente en la corriente sanguínea sin salir del lecho vascular o acumularse en tejidos específicos.

INTRODUCCIÓN

b- Agentes de contraste específicos de tejidos: hay agentes de contraste que tienen alta afinidad por tejidos específicos o estructuras moleculares y se acumulan de manera específica en estos tejidos. Las suspensiones coloidales de líquidos como los perfluorocarbonos(15) y ciertas sustancias con cubiertas duraderas son captados por el sistema reticuloendotelial(16), desde donde son excretadas finalmente. Pueden producir contraste en el interior del parénquima hepático, delimitando la distribución de las células de Kupffer(17). El agente Levovist se ha empleado con frecuencia para esta indicación porque produce realce por contraste en fase tardía en el parénquima hepático y esplénico después de ser depurado en el sistema vascular(18) .

c- Sistemas de liberación de drogas: Las cubiertas de los agentes de contraste pueden ser utilizadas no sólo para el transporte de gases o aire, sino que también pueden transportar fármacos en el cuerpo. La liberación de estas drogas entonces se efectúa a nivel local, cada una a través de una ruptura no específica de la cubierta después de la fijación específica al tejido en estudio (microburbujas específicas) o por ruptura selectiva local de las microburbujas libremente circulantes en el área en estudio (por ejemplo por exposición a ultrasonido). Sistemas de este tipo pueden ser utilizados para el transporte de drogas convencionales o incluso de fragmentos de ADN o ARN. Después de los experimentos iniciales in vitro e in vivo con colorantes y marcadores de ADN, varios estudios están ahora en marcha con ADN funcional y han brindado efectos clínicos medibles en modelos animales. Es importante que el ultrasonido pueda ser utilizado no sólo para liberar la sustancia activa, sino también permitir la penetración dentro del tejido (sonoporación). Productos de este tipo están ya en test preclínicos(19).

d- Agentes de contraste intracavitarios: fueron desarrollados en líneas generales como agentes de contraste en sangre; sin embargo, la vía de administración no es intravenosa, sino más bien por catéter o aguja dentro de una cavidad corporal. Indicaciones establecidas son la histerosalpingografía de contraste para evaluar la integridad de las trompas uterinas cuando se investiga fertilidad y la cistografía miccional para investigar reflujo vesico-ureteral, sobre todo en niños.

e- Agentes de contraste oral: son agentes de contraste negativos, ya que ellos no producen ecogenicidad, pero eliminan la ecogenicidad que interfiere en el tracto gastrointestinal causada por la presencia de aire. En el presente, el único producto aprobado para este propósito ha sido autorizado sólo en los Estados Unidos (SonoRx). El líquido que se toma contiene fibras de celulosa

INTRODUCCIÓN

que absorben el aire que causa interferencia, permitiendo entonces el examen libre de superposiciones de órganos localizados detrás del tracto gastrointestinal(20) .

1.3 MODO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES DE CONTRASTE ULTRASÓNICO.

El principio básico de los agentes de contraste ultrasónicos es la creación de muchas pequeñas interfases con alta ecogenicidad. Esto es idealmente alcanzado usando microburbujas gaseosas. Para incrementar la estabilidad de las microburbujas en la sangre y alcanzar un tamaño estandarizado, éstas son circundadas por una cubierta. Hay productos con cubiertas duras (galactosa o albumina) y otros con cubiertas membranosas flexibles (fosfolípidos). En cuanto al gas existe diferencia dependiendo de que se use aire (productos de la primera generación) o gases de baja solubilidad (segunda generación), este último produce contraste durante más tiempo, ya que el gas se disuelve de manera limitada en la sangre circulante.

Las microburbujas por lo general tienen un diámetro de 2 a 10 micras, las cuales son cercanas al tamaño de un hematíe. Son diferentes a los agentes de contraste utilizados en TC y RM, ya que no pasan al líquido intersticial y permanecen en el sistema vascular. Esto simplifica de manera sustancial la evaluación de la perfusión tisular, ya que la distribución del agente de contraste puede ser considerada equivalente a la distribución en sangre. La frecuencia de resonancia de las microburbujas de este tamaño está en la región de frecuencia del ultrasonido usada para la generación de imágenes diagnósticas, lo cual hace posible generar una respuesta armónica. La frecuencia a la que emite la sonda ecográfica se llama frecuencia fundamental (entorno a 3-5 megaherzios (MHz) en abdomen). Los tejidos, al someterse a esta frecuencia fundamental, emiten una respuesta lineal. Sin embargo, cuando se somete a ultrasonidos a las microburbujas, sufren contracciones y expansiones con un movimiento no lineal que da lugar a la emisión de armónicos.

Cuando las ondas sonoras chocan contra las microburbujas, ellas son reflejadas desde la superficie. Para ser más precisos, el proceso es conocido como dispersión retrograda. Las ondas sonoras dispersas hacia atrás tienen la misma longitud de onda que las ondas sonoras emitidas. Esta conducta de dispersión retrógrada se conoce como conducta lineal de las microburbujas y ocurre con intensidades bajas de presión incidente del ecografo (<100 kilopascales (KPa), Índice mecánico (IM) <0,1). Las microburbujas incrementan la intensidad de señal por más de 30 decibelios (dB), lo cual corresponde a un factor de 1000 en la intensidad de sonido recibida, este

INTRODUCCIÓN

es el comportamiento previsto originalmente por los fabricantes de medios de contraste para su primera aplicación clínica. Sin embargo cuando la presión del sonido se incrementa (0,1-0,5 KPa, IM 0,1-0,5), las conductas no lineales de las microburbujas se vuelven muy prominentes y comienzan a oscilar, emitiendo armónicos, la detección de estos armónicos es el fundamento de los modos de imagen específica con contraste, como la imagen con inversión de pulso y armónico y la imagen Doppler. Por último cuando la presión del sonido se incrementa todavía más (0,5-1 KPa, IM 0,5-1), las microburbujas se vuelven inestables, comienzan a dividirse y finalmente se rompen. En el proceso, ellas envían hacia fuera una breve señal de alta energía conocida como dispersión no lineal transitoria o emisión acústica estimulada (Figura 1).

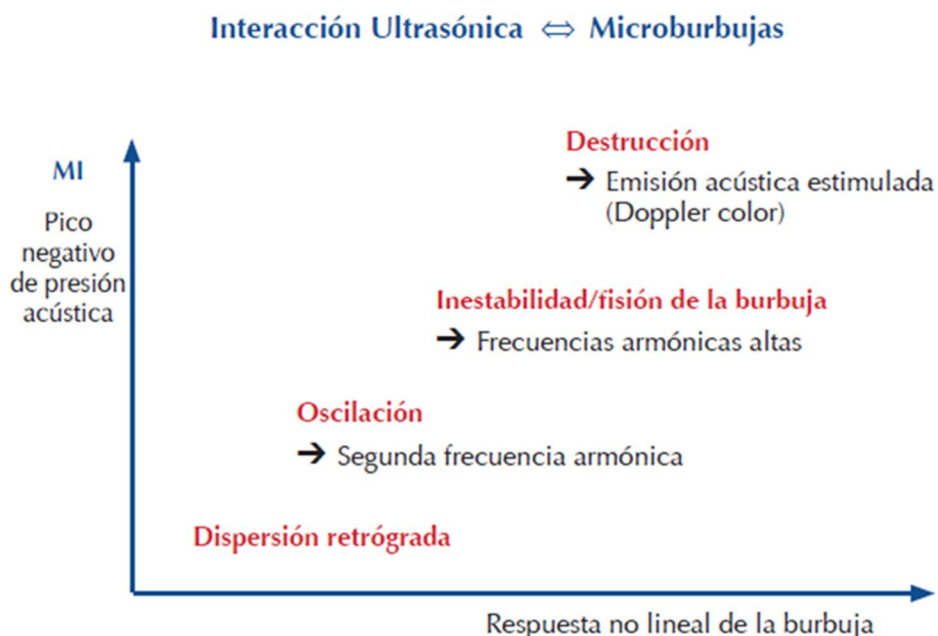


Figura 1: Conducta de microburbujas como una función de presión de insonación.

La conducta de las microburbujas en el campo acústico dependen primariamente de la presión de insonación. Si la presión acústica es muy baja, ocurre la dispersión retrógrada pasiva de la señal de entrada. A una presión acústica algo más alta, las microburbujas comienzan a oscilar a su frecuencia de resonancia. Si la presión acústica es tan alta, las microburbujas se rompen. (Fuente: Greis C(19))

En principio, todos los agentes de contraste ultrasónicos muestran esta conducta, pero el nivel absoluto de energía de sonido a la cual la respuesta armónica y la ruptura de las microburbujas ocurre varía de un agente de contraste a otro. Las microburbujas con cubierta flexible comienzan

INTRODUCCIÓN

a oscilar a más baja energía de sonido y muestran conducta armónica pronunciada. Los agentes de contraste con una cubierta dura, por otra parte, dan una muy buena emisión acústica estimulada al romperse ²⁰.

Basándonos en estas propiedades, se emplean técnicas de inversión de pulso y bajo IM: se envían dos pulsos consecutivos inversos, que son idénticos en amplitud pero con fase invertida, utilizando bajo IM. Con estas técnicas, la suma de los ecos que producen los tejidos es prácticamente cero. Sin embargo, los agentes de contraste, al tener respuesta no lineal, emiten señales armónicas con cada pulso, que en lugar de anularse, se suman. Producen por tanto una señal acústica realzada respecto a la casi inexistente de los tejidos, potenciando así la señal de los vasos.

Como ventaja añadida, las microburbujas resuenan en la misma banda de frecuencia en la que se realiza la exploración abdominal habitualmente, esto permite bajas dosis y alto rendimiento.

Utilizando estas técnicas de inversión de pulso y bajo IM se logra aumentar la señal del vaso. Se emplea un software específico para el estudio con contraste, que utiliza bajos IM, y así permite definir tanto los grandes vasos como mejorar claramente el estudio de la microcirculación (21-24).

1.4 UTILIDADES DE LA EC EN UROLOGÍA.

En las guías clínicas para el uso de contrastes ecográficos de la EFSUMB del año 2008 fueron descritas las primeras aplicaciones de la EC en patología no hepática que fueron ampliadas en su actualización del 2011. Entre las utilidades urológicas destaca el estudio de la patología vascular e infecciosa renal, quistes renales complejos, control de masas renales tratadas con terapias ablativas y reflujo vesico-ureteral.

1.4.1 PATOLOGÍA RENAL:

La ecografía es la técnica de imagen habitualmente preferida para el estudio inicial de la patología renal, los objetivos fundamentales son medir el tamaño renal, la detección de masas focales, la valoración de la existencia de dilatación del sistema excretor y el estudio de problemas vasculares. Sin embargo en muchas ocasiones, en el estudio de las lesiones focales, no logra caracterizar las masas adecuadamente, por lo que es necesario completar el estudio con TC o RM, que al utilizar

INTRODUCCIÓN

contrastes intravenosos dan también información sobre su vascularización. La EC es una técnica novedosa que nos informa en tiempo real de la perfusión renal y su microcirculación.

La ecografía doppler, es una variedad de la ecografía tradicional, basada por tanto en el empleo de ultrasonidos, en la que es posible visualizar las ondas de velocidad del flujo que atraviesa ciertas estructuras del cuerpo, por lo general vasos sanguíneos, y que son inaccesibles a la visión directa. La técnica permite determinar si el flujo se dirige hacia la sonda o si se aleja de ella, así como la velocidad de dicho flujo. A diferencia del Doppler que valorar la macrocirculación la EC permite valorar la perfusión tisular a nivel capilar.

La EC es una herramienta útil, barata y no invasiva para el estudio de las masas renales complejas, sobre todo las de pequeño tamaño, permitiendo la definición de lesiones sólidas y quísticas. En el grupo de lesiones sólidas, atendiendo a sus características de microcirculación, permite la diferenciación de lesiones sólidas hiperecogénicas (como el carcinoma de células renales hiperecogénico) y el angiomiolipoma (AML). En el grupo de las lesiones quísticas el estudio de la microcirculación permitirá la diferenciación de quistes complejos y tumores quísticos. Finalmente resultará útil en la caracterización de pseudotumores y en el seguimiento de masas renales tratadas con técnicas ablativas (25).

A- LESIONES FOCALES RENALES:

- QUISTES RENALES: El 10% de los Carcinomas de células renales (CCR) aparecen como lesiones quísticas complejas. Asimismo, algunos quistes de naturaleza benigna tienen en ocasiones apariencia compleja secundaria a procesos hemorrágicos, infecciosos o isquémicos. En estos casos se hace imposible su diferenciación con ecografía convencional, requiriendo más exploraciones como el TC o la RM, que determinan la existencia de vascularización y en ocasiones estudios histopatológicos. El realce de los componentes sólidos de la lesión quística tras inyección de contraste es un factor crucial a la hora de clasificar su naturaleza y planificar el tratamiento(26). El contraste de microburbujas nos permite realzar la imagen ecográfica y constituye una modalidad extremadamente sensible en la detección de vascularización a nivel de tabiques, paredes y componentes sólidos del quiste durante la exploración en tiempo real, pudiendo reemplazar al TC en la evaluación y seguimiento(27).

- MASAS SÓLIDAS: Gracias a su excelente capacidad de detección de vascularización la EC es más sensible que el TC en la detección de masas renales inicialmente clasificadas como

INTRODUCCIÓN

hipovasculares (28) y puede ser utilizada en aquellos casos infrecuentes en que el TC no puede distinguir entre tumores hipovascularizados y quistes atípicos, lo que se denominan como masas indeterminadas, demostrando realce incluso con flujos muy bajos .

Aunque la mayoría de tumores son hipervasculares en fase precoz e hipoecoicos en fases tardías, no está demostrado que la utilización de la EC aumente su detección y tampoco permite diferenciar entre lesiones sólidas malignas o benignas(29).

- SEGUIMIENTO DE TUMORES RENALES TRAS TERAPIAS ABLATIVAS: La ablación percutánea es una práctica creciente en el manejo de las masas renales. El seguimiento posterior se realiza habitualmente mediante TC o RM dado que la ecografía convencional no aporta la suficiente información respecto a la viabilidad de la masa residual, sin embargo la EC, con su capacidad para explorar la microcirculación, si que da información de la vascularización de la lesión(30) con una eficacia diagnostica similar al TC o la RM(31, 32).

B- PATOLOGÍA VASCULAR:

-ISQUEMIA RENAL: Varias investigaciones en modelos animales y humanos, han demostrado la excelente utilidad diagnóstica de la EC en la detección de isquemia del parénquima renal, siendo similar al TC (33) y superior al eco doppler. Los infartos aparecen como áreas anguladas no captantes rodeadas de parénquima normal realzado (figura 2).

INTRODUCCIÓN

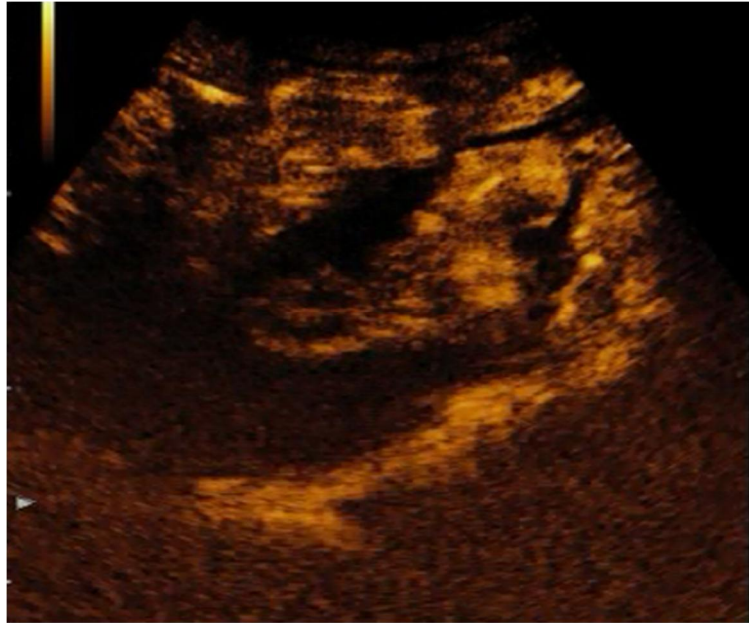


Figura 2 Infarto renal.

Imagen de EC en la que únicamente se observa perfusión en polo inferior del riñón, el resto del riñón se encuentra isquémico (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

- ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL: La EC incrementa la sensibilidad de la eco doppler color en la identificación de estenosis de la arteria renal en aproximadamente un 10%(34). El contraste es útil para localizar arterias profundas o con flujo bajo, pero el diagnóstico sigue dependiendo del registro doppler.

C- PATOLOGÍA INFECCIOSA:

En pacientes con una pielonefritis no complicada la ecografía convencional es suficiente, pero en aquellas situaciones en las que se precise de otras técnicas de imagen para descartar complicaciones como pielonefritis focal o abscesos la EC tiene mucha utilidad(35). Las pielonefritis focales aparecen como áreas hipocaptantes a diferencia de los abscesos en los que se observa ausencia completa de captación (Figura 3).

INTRODUCCIÓN

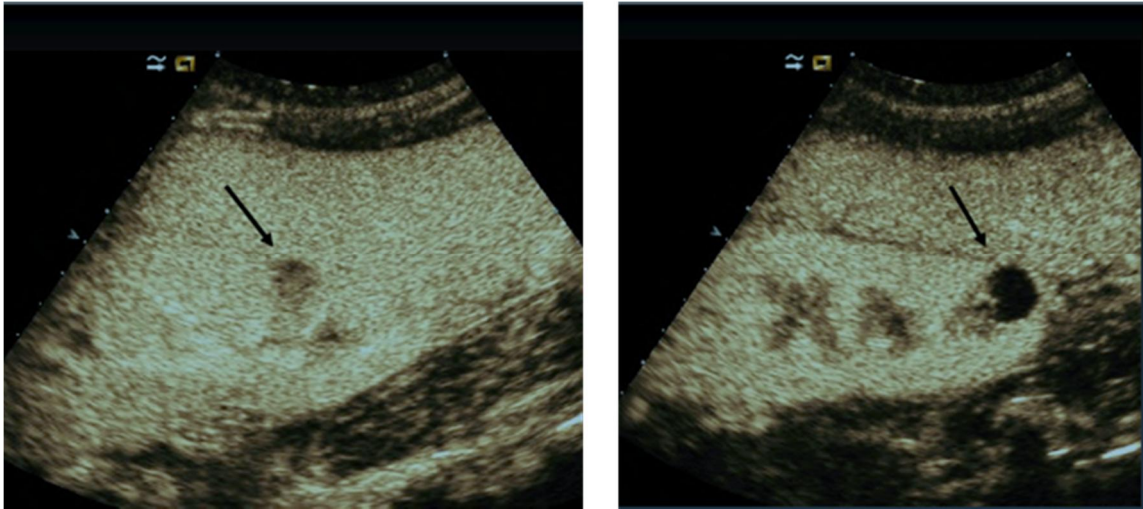


Figura 3: Pielonefritis y absceso renal.

Imagen derecha: EC en la que se aprecia área de hipoperfusión sugestiva de pielonefritis focal. Imagen izquierda: lesión con ausencia de captación en relación con absceso. (Imagen cedida por Dr. C. Nicolau, Hospital Clinic, Barcelona).

D- PSEUDOMASAS:

El término pseudotumor es utilizado para definir aquellas variantes anatómicas que pueden simular una masa renal, como son la hipertrofia de las columnas de Bertin, la persistencia de lobulación fetal o las jorobas renales.

La hipertrofia de columna de Bertin es la más frecuente y se identifica como una protusión del parénquima renal entre las pirámides proyectándose hacia el seno. La persistencia de lobulación fetal es definida como una indentación lineal en la superficie renal dividiendo el espacio entre las pirámides, y es debida a la falta de fusión de la corteza centrolobular del retículo fetal para formar la corteza renal. Por último, la joroba renal es una superposición de los órganos adyacentes al riñón, habitualmente el bazo, sobre su superficie, y es visualizada como una protuberancia focal en el borde lateral externo del riñón izquierdo.

Un criterio fundamental para el diagnóstico diferencial por ecografía convencional es que la ecoestructura de estas lesiones sea similar al parénquima adyacente. Pero en ocasiones pueden encontrarse diferencias en la ecogenicidad secundarias a alteraciones en la reflexibilidad causadas por la diferencia en la orientación tisular.

INTRODUCCIÓN

El Doppler también puede ser una herramienta útil en la caracterización de casos dudosos, demostrando una distribución vascular semejante al parénquima renal, pero en ocasiones se requieren exploraciones complementarias como el TC, la RM o estudios isotópicos.

Varios autores han propuesto la EC para el diagnóstico diferencial de los pseudotumores, evitando así la realización de técnicas más invasivas y costosas. Tras la inyección de contraste en una pseudomasa observaremos una intensidad y distribución del contraste similar al parénquima adyacente, por el contrario en un tumor durante alguna de las fases vasculares se observarían diferencias en la intensidad de captación siendo esta heterogénea con respecto al parénquima(36-40) (figura 4).

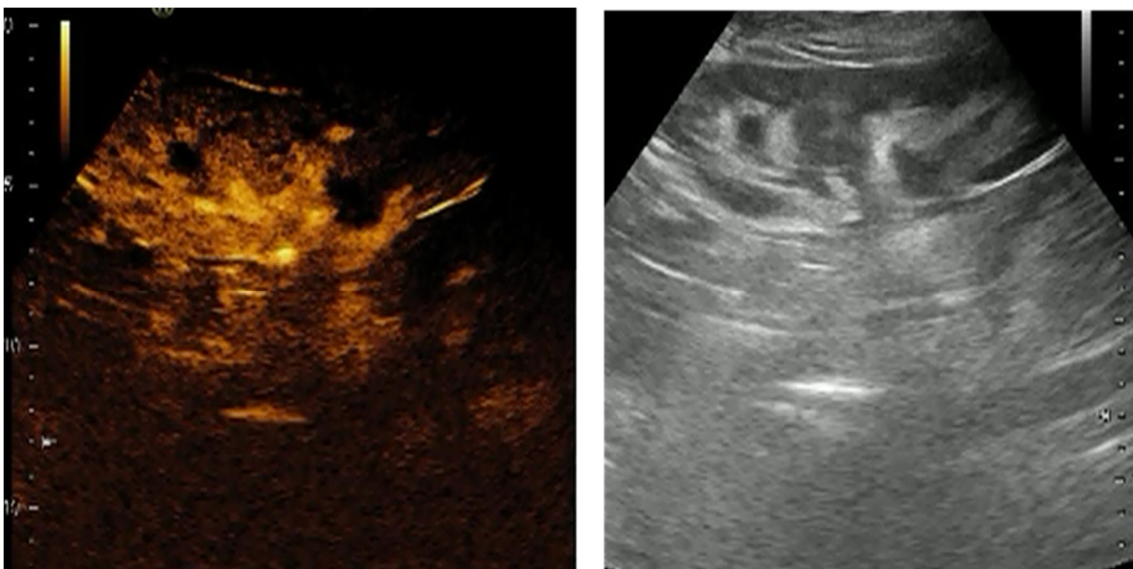


Figura 4: imagen EC hipertrofia de columna de Bertin.

Se observa similar intensidad y homogeneidad de la captación de contraste en la pseudomasa y el resto del parénquima. (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

E- TRAUMATISMOS RENALES:

La EC permite la detección de contusiones y laceraciones en el parénquima, y la diferenciación entre afectación parenquimatosa y extraparenquimatosa, también permite la visualización de sangrado activo (figura 5). No es útil para el diagnóstico de lesiones en la vía excretora ya que no se elimina por vía urinaria(24). El TC ofrece mayor información no solo de la severidad del traumatismo renal sino de las posibles lesiones concomitantes.

INTRODUCCIÓN

La EC esta indicada en traumas leves-moderados, en traumatismos severos en los que el paciente se encuentre inestable como complemento a la eco-fast realizada con equipos portátiles, en paciente alérgicos a contrastes yodados, en aquellos casos en los que el TC no sea concluyente o con presente artefactos, presencia de líquido libre en eco abdominal sin lesiones parenquimatosas y control evolutivo de lesiones traumáticas conocidas, evitando así la realización de TC repetidos y la exposición a radiaciones ionizantes(41).

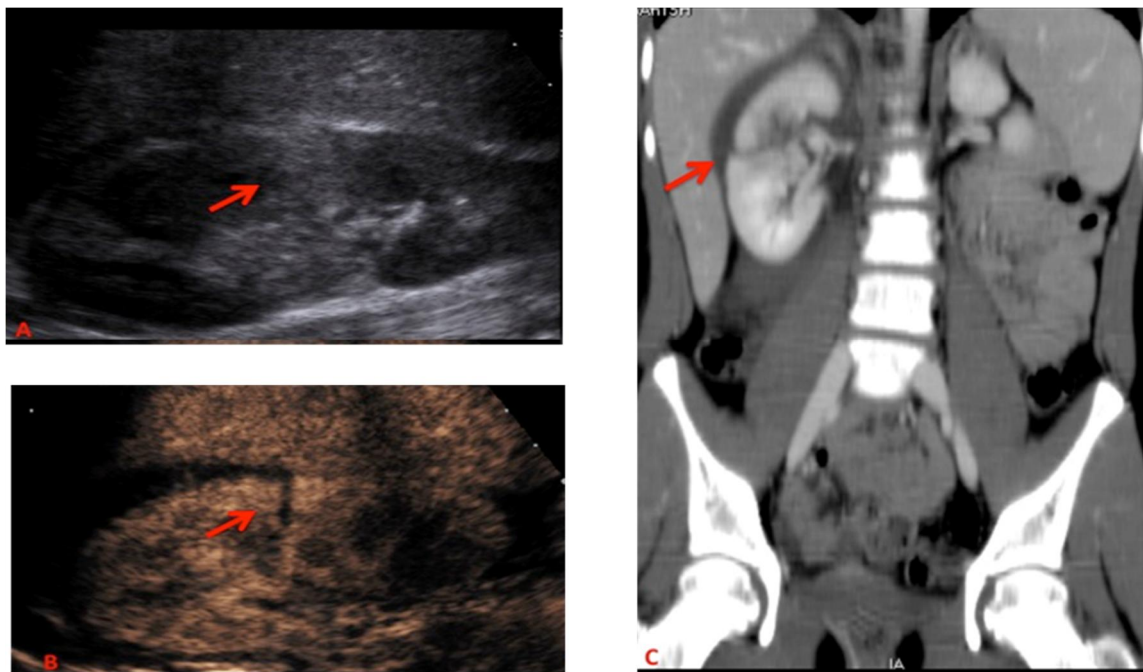


Figura 5: Laceración en tercio medio de riñón derecho.

Arriba a la derecha: imagen en eco convencional. Abajo derecha: EC. Izquierda: RM. (Imagen cedida por Dr. C. Nicolau, Hospital Clinic, Barcelona).

F- TRANSPLANTE RENAL:

La visualización de las propiedades del parénquima y de la vascularización del trasplante renal (TR) es un elemento indispensable en la evaluación diagnóstica y el seguimiento del post-TR inmediato.

La ecografía convencional es poco útil en el diagnóstico diferencial de las principales causas de disfunción del injerto en el post-TR inmediato: Retraso en el inicio de la función (Delayed Graft

INTRODUCCIÓN

Function, DGF), rechazo agudo (RA), o toxicidad por anticalcineurínicos; siendo necesaria frecuentemente la realización de biopsia para su diagnóstico.

El RA, como causa de la disfunción y pérdida del injerto en el periodo post-TR ha disminuido significativamente tras la introducción de la inmunosupresión basada en los inhibidores de calcineurina. Sin embargo, su incidencia puede alcanzar en torno al 10-15% de los pacientes trasplantados, se ve incrementada por el desarrollo temprano de DGF que a su vez, es más frecuente en aquellos receptores de injertos subóptimos y requiere la instauración de tratamiento inmunosupresor adicional. En el momento actual, el diagnóstico del RA, además de en la sospecha clínica, recae comúnmente en el estudio de la perfusión vascular del injerto mediante la determinación de los índices de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR) por ecografía doppler renal.

El IR se determina a nivel de las arterias interlobares y arcuatas y se interpreta como una evidencia indirecta de la situación capilar donde ocurren los cambios iniciales junto al compartimento intersticial, del RA; sin embargo, la ecografía doppler convencional no permite la identificación de vasos con un diámetro inferior a 30 μm . El IR es inespecífico y puede estar influenciado por numerosos factores, incluidos aquellos no relacionados con la enfermedad, como el aumento de la presión intra-abdominal, la frecuencia del pulso, el tratamiento con inhibidores de calcineurina, el lugar de la medición o el índice de masa corporal del paciente, así como, por la presencia de enfermedades sistémicas como la arterioesclerosis, común en los injertos procedentes de aquellos donantes conocidos como expandidos: añosos, con hipertensión arterial o cuya muerte ha tenido como causa un accidente cerebro vascular, que constituyen, en nuestro país, la fuente más frecuente de donantes.

La EC tiene un perfil favorable de efectos adversos, no es nefrotóxica y proporciona un método fiable para la monitorización del injerto en el post trasplante inmediato, siendo útil en el diagnóstico del rechazo agudo y pudiendo evitar la biopsia en algunos pacientes en función de los parámetros de resistencia vascular y su evolución temporal. La disminución de la perfusión en el riñón trasplantado repercute directamente en el filtrado glomerular y la producción de orina. La detección precoz de la causa de los defectos de vascularización, permitiendo el inicio temprano del tratamiento apropiado tiene un papel fundamental en la prevención de la pérdida del injerto así como consecuencias en la función a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La EC, permite realizar un análisis cuantitativo de la vascularización renal, especialmente de la microperfusión renal a nivel de los capilares sub-capsulares proporcionando potencialmente información crucial de diversas condiciones que pueden originar la disfunción del injerto en el post-TR inmediato. Los defectos de perfusión se ven como una banda hipoeecóica en el córtex subcapsular (42) (figura 6).

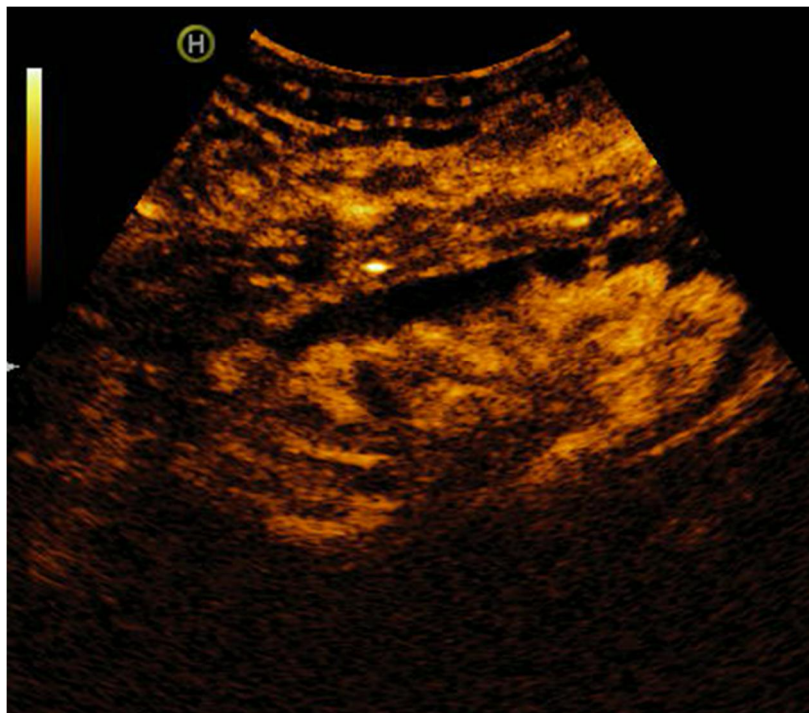


Figura 6: Necrosis cortical.

EC de injerto renal en el que se aprecia una banda anecoica subcortical, en la que no se observa captación de contraste, en relación con necrosis cortical. (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

Las microburbujas son destruidas por las ondas ultrasonográficas de alta energía y dan información de la velocidad del flujo y de la perfusión tisular. Las burbujas tienen un comportamiento no lineal, creando imágenes mediante la transmisión de una serie de pulsos de distintas amplitudes y fases que permiten distinguir entre las señales no lineales reflejadas por el agente de contraste y las respuestas lineales del tejido; de la misma manera, se pueden visualizar selectivamente las señales provenientes de los capilares; eliminando las de los tejidos. Tras la inyección del agente de microburbujas, se forman imágenes continuas en tiempo real; ya sea con la escala de grises o Doppler. Es posible seleccionar una región de interés, y cuantificar la

INTRODUCCIÓN

absorción y características del lavado del contraste en el tiempo. Esto se conoce como una curva intensidad- tiempo (TIC) (Figura 7).

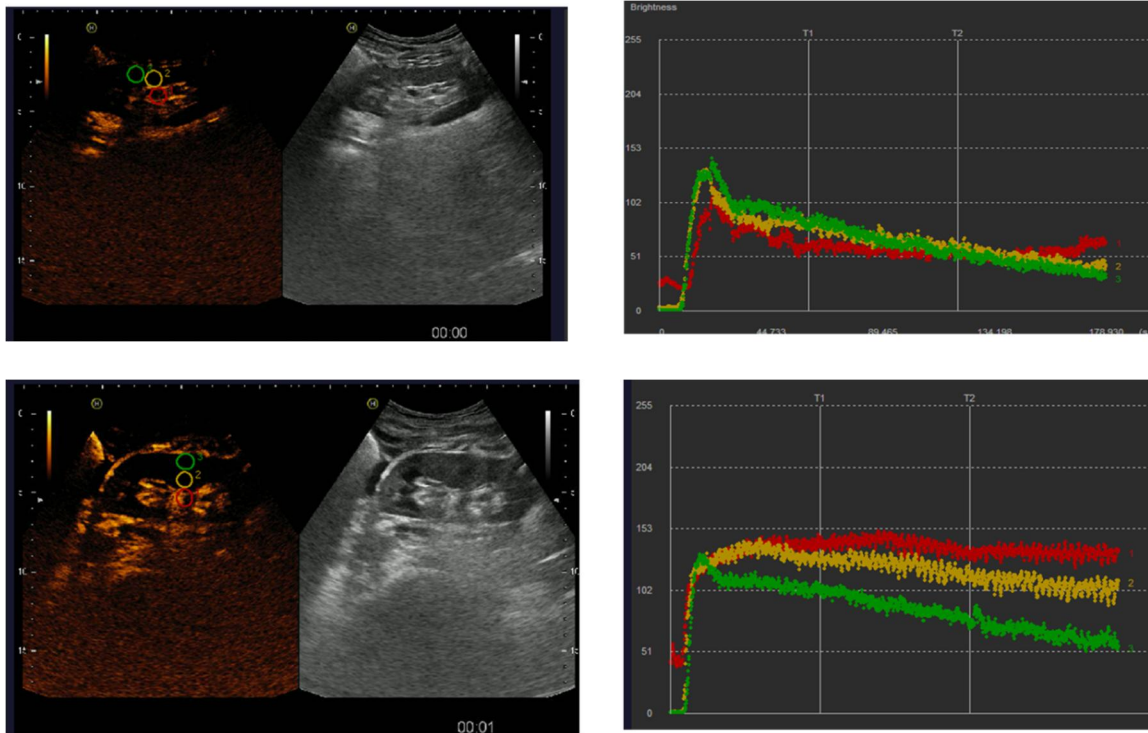


Figura 7 : Curvas TIC miden la intensidad de captación en los puntos seleccionados: rojo: arterias interlobares, amarilla: arcuatas, verde: subcapsular.

Arriba: curva TIC normal: se observa una captación de contraste precoz e intensa con lavado progresivo en fase tardía. Abajo: curva TIC aplanada con lavado lento de contraste en relación con trombosis venosa. (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

Diferentes herramientas de cuantificación se han utilizado para valorar la perfusión del parénquima como tipo de curva de captación / tiempo, tiempo de tránsito, velocidad, área bajo la curva, pendiente de lavado, flujo..., asociándose sus alteraciones con peor evolución del trasplante, así pacientes sin lavado de contraste (curva en meseta) tienen mayor disfunción del injerto(43).

1.4.2. REFLUJO VESICO-URETERAL (RVU):

INTRODUCCIÓN

El uso intravesical de contrastes ecográficos, denominado urosonografía miccional, en el estudio del reflujo vesicoureteral es la única indicación aceptada en pediatría, estando únicamente aprobado el uso de Levovist, no habiéndose descrito reacciones adversas ²⁹.

El contraste se administra a través de una sonda urinaria del 5-8F por la que se inyecta lentamente Levovist (5–10% del volumen vesical, 7 ml como dosis habitual) a una concentración de 300 mg/ml y, por otra, suero salino al 0,9% en volumen variable hasta el relleno total de la vejiga (29, 44-46).

Los uréteres distales y la pelvis renal se estudian por vía transabdominal, tanto en máxima repleción vesical como postmiccional. La visualización de contenido ecogénico (microburbujas) en estas localizaciones indica la existencia de reflujo vesico-ureteral (Figura 8). La uretra se estudia por vía transperineal durante la micción.

Se recomendaría el uso de la urosonografía como primera prueba que habría que realizar en el estudio del RVU para evitar la exposición de pacientes pediátricos a radiaciones ionizantes aportando información similar a la cistografía. Es útil en el seguimiento del RVU tratado y en el cribado de reflujo en situaciones especiales como el TR (47).

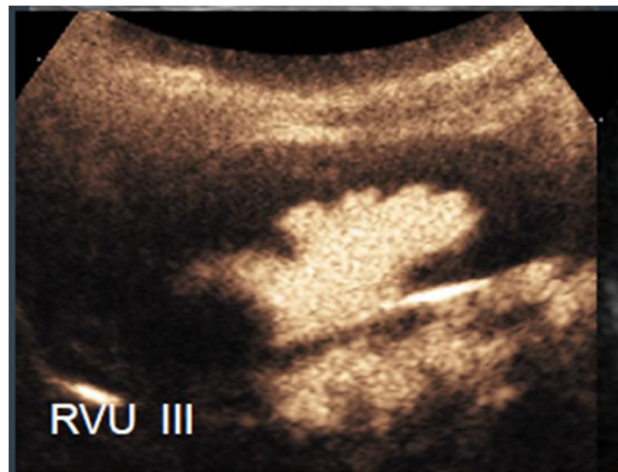


Figura 8: RVU grado III.

Se visualiza la presencia de microburbujas en sistema excretor, relleno de pelvis y calices. (Imagen cedida por Dr. C. Nicolau, Hospital Clinic, Barcelona).

1.4.3. PATOLOGÍA ESCROTAL:

INTRODUCCIÓN

La ecografía convencional o con doppler es la técnica de elección en el estudio de la patología testicular, sin embargo en ocasiones los hallazgos ecográficos son equívocos y su mala interpretación puede llevar a la realización de exploraciones innecesarias. La EC permite diferenciar lesiones hipovascularizadas de avasculares, presumiendo que un área avascular implica que se trate de una lesión benigna. Las guías de la EFSUMB de 2011(13) lo recomiendan en las siguientes indicaciones:

- Diferenciación entre lesiones hipovasculares y avasculares (Figura 9).
- Detección de áreas de tejido no viable en casos de traumatismo testicular.
- Detección y caracterización de infartos segmentarios
- Identificación de abscesos en orquiepididimitis severas .

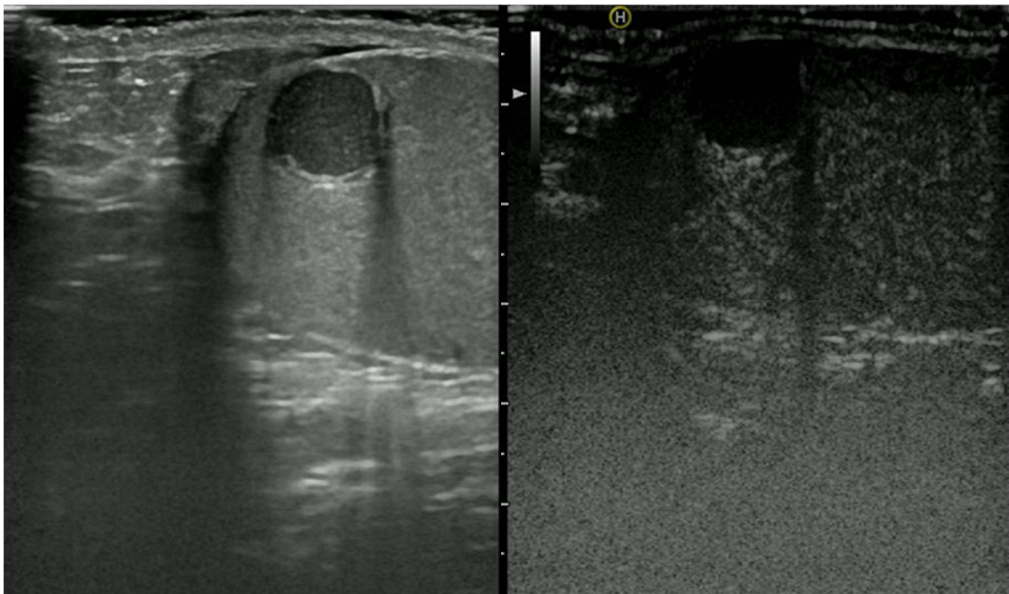


Figura 9: quiste complejo testicular.

Derecha: lesión hipoeoica de aspecto quístico en ecografía convencional. Izquierda: imagen de EC en la que se aprecia ausencia de vascularización en dicha lesión, descartando que se trate de una lesión maligna. (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

INTRODUCCIÓN

1.4.4. PATOLOGÍA VESICAL:

La EC ha demostrado su superior a la convencional en la identificación de la infiltración muscular de los tumores vesicales, pero el TC y RM son los medios diagnósticos de elección en su estadiaje (48) .

La limitación más importante de la ecografía es la dificultad para identificar lesiones subcentimétricas y aquellas de crecimiento plano, no pudiendo sustituir a la cistoscopia(49).

La utilidad más importante de la EC con respecto a la convencional o el doppler es el diagnostico diferencial entre tumores vesicales y coagulos en pacientes con hematuria(13) (figura 10).

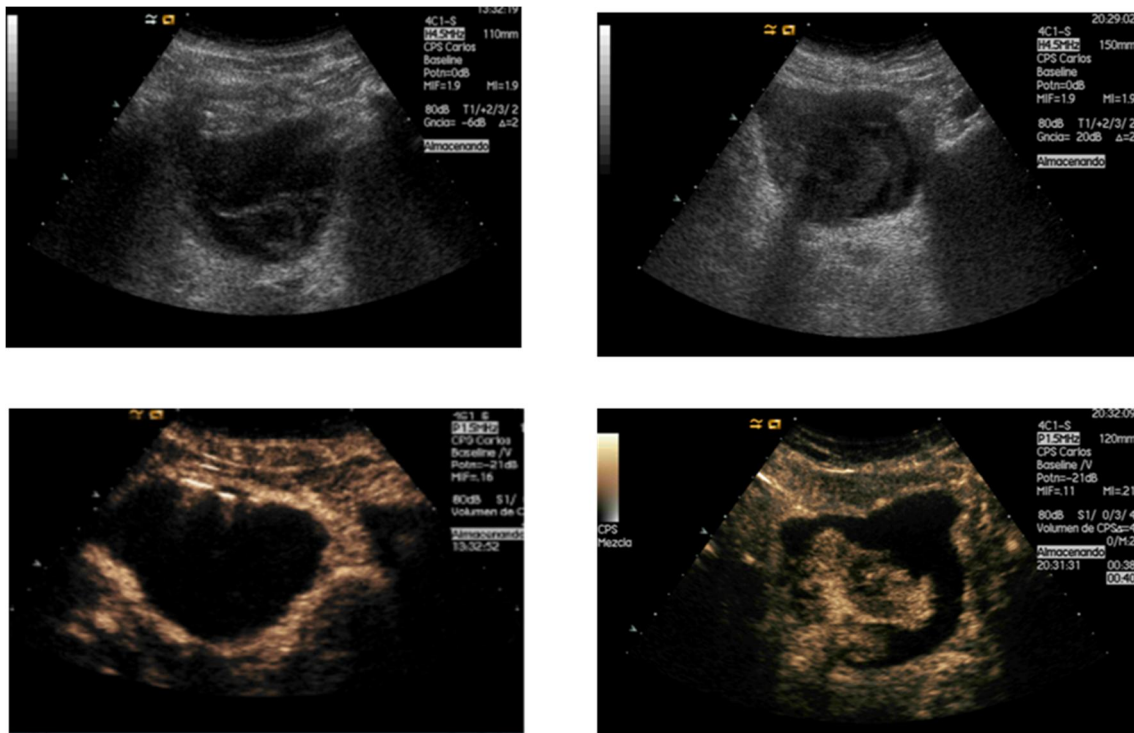


Figura 10: Lesión sólida intravesical.

Arriba derecha: ecografía convencional lesión solida intravesical. Abajo derecha: EC la lesión no capta contraste por lo que se trata de un coagulo. Arriba izquierda: ecografía convencional en la que se aprecia una masa en pared lateral derecha vesical. Abajo izquierda: EC en la que se observa captación de contraste en la lesión siendo compatible con neoformación. (Imagen cedida por Dr. C. Nicolau, Hospital Clinic, Barcelona).

INTRODUCCIÓN

1.5. MANEJO DIAGNÓSTICO ACTUAL DE LAS MASAS RENALES.

El desarrollo de las técnicas de imagen abdominal ha provocado un incremento significativo en la detección de masas de pequeño tamaño. El CCR es la neoplasia primaria más frecuente del riñón, representando el 2-3% de los cánceres detectados en humanos.

La urografía intravenosa (UIV) continúa siendo un examen de uso frecuente en la evaluación del paciente con hematuria. En el pasado a menudo era el primer estudio que permitía sospechar la presencia de una masa renal. Sin embargo, esta bien documentada su falta de sensibilidad y especificidad para la detección de tumores parenquimatosos. En particular puede omitir pequeñas lesiones (anteriores o posteriores) que no distorsionan el sistema colector o el contorno de los riñones. Las características sugestivas de un proceso maligno en la UIV son la calcificación dentro de la masa, el aumento de densidad tisular, la irregularidad del margen y la distorsión del sistema colector(50). Cuando se identifica una masa renal en la UIV, la ecografía debe de ser el estudio siguiente porque es no invasiva, precisa y poco costosa. En la actualidad el TC trifásico y la RM han desplazado a la UIV en el estudio del paciente con hematuria.

Hoy día los tumores renales son frecuentemente diagnosticados durante exámenes ecográficos abdominales rutinarios. Estas exploraciones no nos permiten en ocasiones distinguir si dichos tumores son o no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, precisando habitualmente la realización de pruebas adicionales como el TC o la RM. El criterio más importante para caracterizar las lesiones malignas es la presencia de vascularización expresada como realce con el contraste, ya que a angiogénesis es un proceso fundamental para el desarrollo y crecimiento de los tumores sólidos. El estudio Doppler de la vascularización tumoral se ha usado para su caracterización, pero no es suficiente para visualizar los vasos de bajo flujo, por lo que nos da una idea de la macrocirculación, pero no de la microcirculación. Con el desarrollo de contrastes ecográficos, la sensibilidad para la detección de flujos bajos y pequeños vasos ha aumentado significativamente, mejorando la definición de pequeñas masas renales.

La ecografía es una herramienta importante en la evaluación de los tumores renales, puede caracterizar una lesión como quística o sólida.

INTRODUCCIÓN

El CCR no tiene desde el punto de vista ultrasonográfico unas características específicas. Generalmente da lugar a ecos de diferentes intensidades con una distribución heterogénea e irregular con amputación del parénquima y ecos sinusales a nivel de la zona de desarrollo. En sus formas más típicas su ecogenicidad es ligeramente mayor que la del parénquima renal y en su interior existen pequeñas áreas transónicas producidas por focos necróticos o hemorrágicos. Aunque podría esperarse que los muy vascularizados fueran hiperecóticos y los avasculares más anecoicos no se ha encontrado clara relación entre la respuesta acústica y la vascularización. Otro hallazgo característico es la aparición de un halo anecoico alrededor de la lesión generado por el edema perilesional (pseudocapsula).

El diagnóstico diferencial entre el CCR y el resto de las masas sólidas renales de contenido no graso no es posible en el momento actual. Solo en el oncocitoma se ha descrito un patrón sugerente(51) parecido al obtenido con la TC. La identificación de un área hipoeoica central estrellada traduce la presencia de la cicatriz característica de este tumor que globalmente presenta una respuesta uniforme con bordes bien definidos, lisos y lineales. Aunque sugestivos, estos signos no son patognomónicos y no permiten un diagnóstico de seguridad.

Aproximadamente el 85% de los AML aparecen en la ecografía convencional como masas redondeadas, intensamente ecogénicas, de aspecto algodonoso, fácilmente diferenciables del parénquima normal. Cuando su tamaño es significativo sus bordes pueden ser difíciles de definir al integrarse en la misma ecogenicidad que la grasa perirrenal. Hasta un tercio de tumores renales pequeños (< 3cm) pueden ser llamativamente hiperecogénicos y simular un AML, por el contrario, no todos los AML son hiperecogénicos y algunos no se diagnostican hasta no ser extirpados quirúrgicamente(52). Por todo ello y en el momento actual se recomienda que toda masa renal sólida detectada en ecografía debe ser evaluada por TC para detectar la presencia de grasa y el estudio de la vascularización.

Clásicamente la aportación del Doppler color a la detección y caracterización de las masas renales es limitada pero no despreciable; ayuda a confirmar su existencia, permite un mejor diagnóstico diferencial con los pseudotumores y establece con facilidad el mapa de vascularización cortical y la posible existencia de zonas avasculares. Se ha mostrado muy útil en la demostración de trombo tumoral con una sensibilidad del 100% en la invasión de la vena renal y del 89 al 100% en la de la cava(53, 54).

INTRODUCCIÓN

Han sido muy pocos los intentos de caracterizar los tumores renales según su apariencia con el Doppler color. Jinzaki(55) estudio 64 masas sólidas de pequeño tamaño (1,5-3cms) evaluando sus características ultrasonográficas y la distribución vascular. Intenta determinar si pueden correlacionarse con el resultado anatomopatológico y si la información obtenida con Doppler puede ayudar al diagnóstico diferencial. Establece 4 modelos; 0: ausencia de señal, 1: señales intratumorales focales; 2: vasos penetrantes; 3: distribución vascular periférica y 4: mixto penetrante y periférica. Ninguno de los 26 CCR presentó los patrones 0,1 o 2 en tanto que el patrón tipo 4 se vio en veinticuatro y el patrón tipo 3 en dos. Entre los 34 AML cinco tuvieron el patrón 4, dos el 3, tres el 2 y veinticuatro el 1. Los oncocitomas no presentan características individualizables. En esta serie la tasa de diagnósticos correctos se incremento significativamente combinando ecografía convencional y Doppler (78%) claramente superior a la obtenida aisladamente con la primera (42%) o con la segunda (45%).

El TC con contraste es el examen radiológico de referencia para definir una masa renal. El TC consta típicamente de tres series de imágenes: fase precontraste, fase corticomedular y fase nefrográfica. Las imágenes precontraste se emplean para identificar calcificaciones, grasa y para obtener una determinación basal de la densidad en unidades Hounsfield (UH) que permita evaluar el grado y patrón de captación por parte de las masas renales quísticas o sólidas. Posteriormente se inyecta contraste intravenoso no ionico . Las imágenes corticomedulares se emplean para identificar la lesión renal y valorar su vascularización, la anatomía vascular renal y la afectación de estructuras venosas por el tumor. Se trata probablemente de la fase más informativa para la caracterización de la lesión. No todos los tumores renales se identifican con facilidad durante la fase corticomedular, por lo que debe incluirse en el estudio una fase nefrográfica. Las imágenes de la fase excretora son útiles para identificar alteraciones anatómicas o afectación tumoral del sistema colector. Se ha descrito una gran precisión (Sensibilidad (Se) de hasta un 100% y especificidad (Sp) de hasta un 95%) utilizando una técnica adecuada(56).

Los aspectos principales para caracterizar una lesión renal en el TC son: su naturaleza quística o sólida, la captación de contraste, las características de sus bordes, la presencia y tipo de calcificaciones y la presencia de grasa. Una variación en 20 UH o más se ha establecido como un dato sólido de realce(57). En las lesiones con captación indeterminada y en los pacientes en los que este contraindicado el contraste yodado se puede practicar una RM.

INTRODUCCIÓN

La captación de contraste se considera la característica principal en la evaluación de la naturaleza maligna de una lesión sólida. No existe ningún patrón específico para la caracterización histológica de los tumores sólidos renales. Sin embargo El 90% de los CCR de células claras son hipervasculares y heterogéneos, el 75% de los CCR papilares aparecen hipovasculares y homogéneos, y los CCR cromóforos habitualmente muestran una moderada, pudiendo presentar una captación en rueda de carro, con cicatriz central. Los oncocitomas pueden solaparse con el CCR en cuanto a características de la imagen y grado de captación, los hallazgos típicos son el patrón en rueda de carro, una captación muy uniforme y un borde bien delimitado(58).

La presencia de grasa macroscópica en el TC es una indicación de benignidad y la presencia de un AML. La grasa se identifica en las imágenes precontraste como un área con atenuación menor o igual a 10 UH. Se han descrito CCR que contienen grasa, pero la mayoría de ellos contienen calcificaciones, se recomienda considerar como malignas aquellas masas renales que contengan grasa y calcificaciones(59).

Cuando una lesión se describe como quística es importante indicar si se trata de un quiste simple, y por tanto benigno, o un quiste complejo, que puede requerir tratamiento quirúrgico.

Un quiste simple en ecografía es anecoico, tiene una pared fina, imperceptible, un refuerzo posterior, forma redondeada u ovalada, y es avascular. Los signos ecográficos de una lesión quística maligna son la presencia de una pared engrosada (>2mm), numerosos tabiques, tabiques engrosados o nodulares (>2mm), calcificaciones irregulares o centrales y presencia de flujo en los tabiques o en la pared del quiste con técnica doppler. En presencia de características sospechosas se recomienda la realización de TC o RM. Existen criterios de TC estrictos para caracterizar una lesión quística como simple y, por tanto benigna. El quiste debe estar bien delimitado, no captar contraste, presentar una atenuación homogéneamente baja (0-20 UH) y poseer una pared fina y lisa.

En el año 1986, Bosniak y cols (60) definieron las características radiológicas de las lesiones quísticas en el TC que constituyen la clasificación de Bosniak, que ha demostrado su capacidad pronóstica e implicación en la indicación terapéutica. La clasificación de Bosniak incluye cinco categorías diagnósticas. La tabla muestra la categoría diagnóstica, las características radiológicas, la probabilidad de malignidad y la correspondiente indicación terapéutica (tabla 3). La clasificación de Bosniak se ha aplicado con éxito en ecografía(61).

INTRODUCCIÓN

Categoría de Bosniak	Características	Interpretación
Tipo I (figura 11)	Quiste simple benigno	No requiere tratamiento ni seguimiento
Tipo II (figura 12)	Quiste mínimamente complicado: calcificación mural, septos finos, contenido hiperdenso.	Riesgo mínimo
Tipo IIF (figura 13)	Varias características del grupo II y algunas del grupo III.	Seguimiento estrecho
Tipo III (figura 14)	Presencia de signos sugestivos pero no definitivos de malignidad: tabiques gruesos o nodulares, calcificaciones irregulares o groseras, nodularidad o engrosamiento de la pared, densidad heterogénea.	Malignidad 50%. Seguimiento estrecho o tratamiento quirúrgico.
Tipo IV (figura 15)	Neoplasia quística. Áreas claras de realce.	Tratamiento quirúrgico.

Tabla 3: Clasificación de Bosniak de los quistes renales.

INTRODUCCIÓN

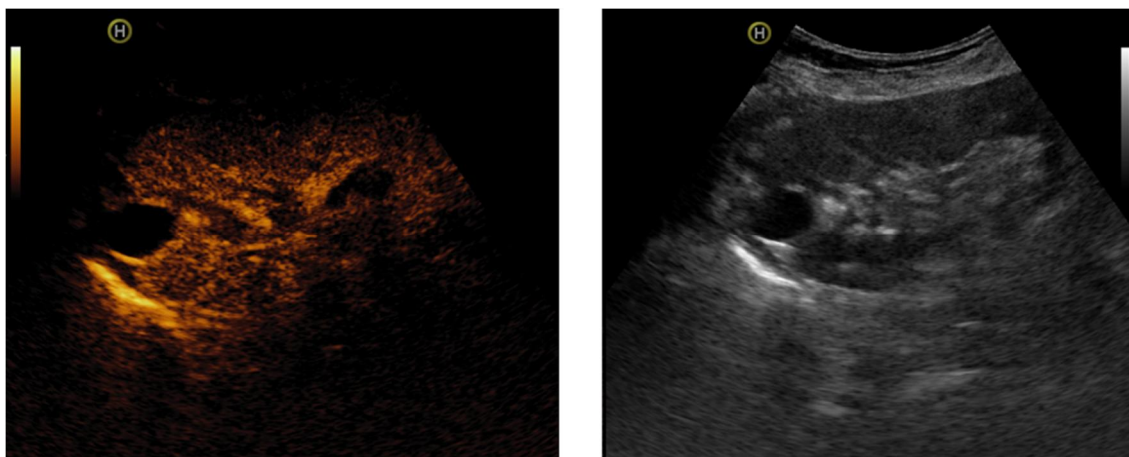


Figura 11: Quiste Bosniak I.

Pared fina, sin calcificaciones, tabiques ni componentes sólidos y con ausencia de captación. (derecha: EC, izquierda: ecografía convencional). (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).



Figura 12: Quiste Bosniak II.

Puede contener algunos tabiques finos, calcificaciones finas o algo gruesas o contenido denso que no capta. Derecha: imagen en TC: quiste con coeficiente de atenuación superior a un quiste simple que no aumenta tras administración de contraste (Bosniak II). Centro: imagen en Ecografía convencional. Izquierda: EC en la que se aprecia captación de contraste en el riñón, pero no en el quiste. (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

INTRODUCCIÓN

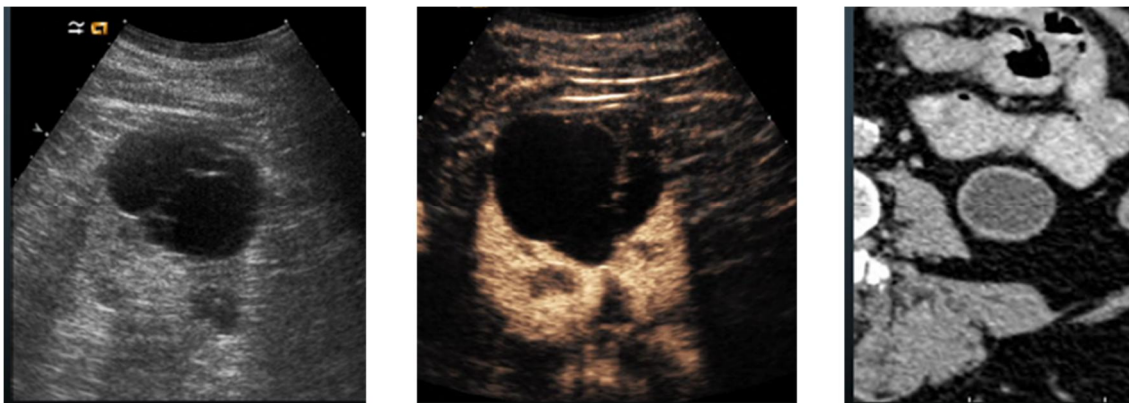


Figura 13: Quiste Bosniak IIF.

Mayor número de tabiques finos, mínimo engrosamiento regular de la pared o de tabiques. Sin captación nodular de contraste. Imágenes en ecografía convencional, EC y TC. (Imagen cedida por Dr. C. Nicolau, Hospital Clinic, Barcelona).

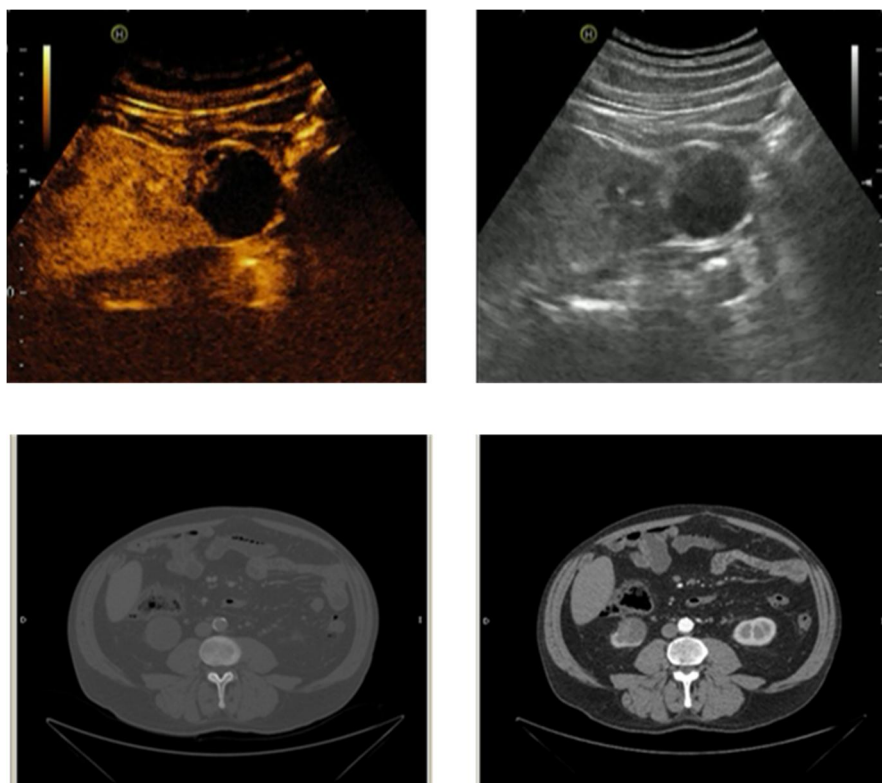


Figura 14: Quiste Bosniak III.

Arriba imagen EC y ecografía convencional, abajo imagen de TC sin y con contraste. Claro engrosamiento de pared y tabiques. Existe captación de contraste. (Imagen de la Unidad de diagnóstico, Servicio Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal).

INTRODUCCIÓN

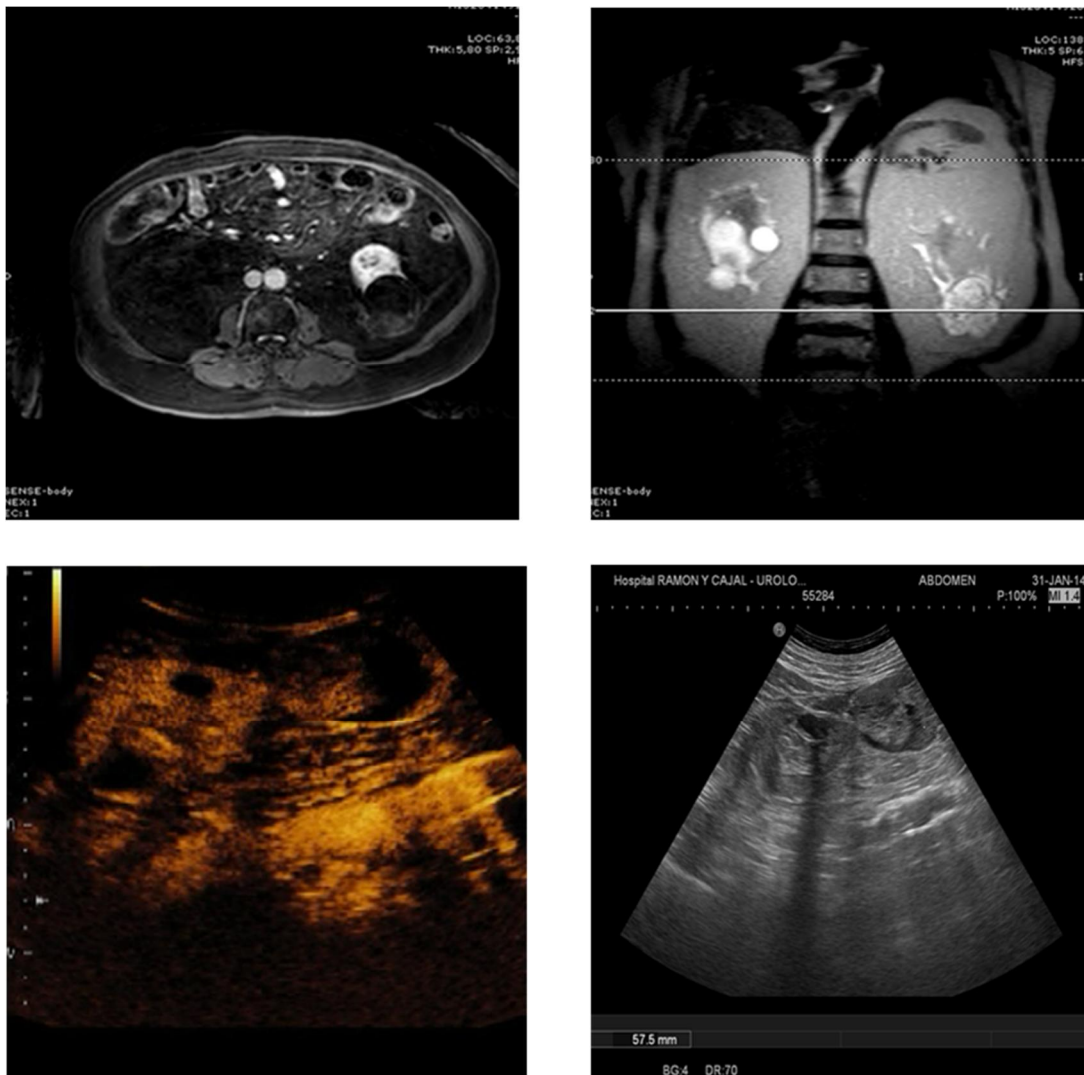


Figura 15: Quiste Bosniak IV.

Arriba imagen en RM: quiste con contenido sólido en polo inferior de riñón izquierdo. Abajo: derecha imagen EC, izquierda imagen en ecografía convencional.

El TC abdominal también aporta información sobre la función y morfología del riñón contralateral, extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal, la presencia de afectación venosa, adenopatías locorregionales, estado de las glándulas suprarrenales y del hígado(62).

La RM aportaría un alto contraste intrínseco de los tejidos blandos y capacidad de proporcionar imágenes multiplanares. Además presenta mayor sensibilidad en la detección de captación de contraste ya que los artefactos de pseudocaptación que a menudo afectan a exploraciones con TC, no suelen darse en imágenes con RM. En comparación con la ecografía, la técnica no depende

INTRODUCCIÓN

tanto del operador y la calidad de las imágenes no se ve influenciada por el hábito corporal del paciente. Sin embargo tiene ciertas limitaciones como la prolongada duración de adquisición de imágenes, mayor coste y disponibilidad más limitada. Además el contraste con gadolinio puede producir fibrosis nefrogénica sistémica(63).

La RM es útil en la detección y diferenciación de lesiones renales quísticas o sólidas, con precisión comparable o superior al TC, es muy fiable para la evaluación de masas de pequeño tamaño, para las cuales el TC puede presentar problemas de pseudocaptación.

Los tumores renales sólidos son típicamente isointensos o ligeramente hipointensos en las imágenes potenciadas en T1, aunque algunos pueden contener áreas hemorrágicas o contenido lipídico y mostrar hiperintensidad en T1. Tienden a ser ligeramente hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2 y mostrar captación variable en las imágenes dinámicas con contraste(64).

Los quistes simples son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, sin captación de contraste, aunque algunos quistes complejos pueden presentar una señal más alta en T1 y más baja en T2 por contener hemorragia, sedimento o material proteináceo. La existencia de componentes en el interior del quiste como nodulos murales, tabiques gruesos o paredes que capten contraste son sugestivos de malignidad. El TC y la RM tienen un valor similar para la clasificación de la mayoría de las lesiones quísticas, sin embargo, en alguna ocasión, las imágenes de la RM pueden mostrar tabiques adicionales, engrosamiento de la pared o de los tabiques, o captación, lo que puede aumentar el grado en la clasificación de Bosniak(65).

Las biopsias de tumores renales se utilizan cada vez más en el diagnóstico, el seguimiento en los programas de vigilancia activa y las técnicas de ablación. La biopsia tiene la finalidad de determinar la presencia de malignidad, así como el tipo histológico y el grado citológico de la masa renal evaluada. En la mayor parte de las publicaciones, una biopsia con aguja gruesa depara una sensibilidad y especificidad elevadas, según las series entre un 70-100% y 100% respectivamente, respecto a la presencia de una neoplasia maligna(66-71), aunque ha de señalarse que el 10-20 % de las biopsias no son concluyentes.

La Biopsia de masas renales tiene sus indicaciones más establecidas en casos en los que el resultado puede evitar la cirugía. La detección de masas renales en el seno de una enfermedad diseminada de dudoso origen primario, la presentación de un masa renal irreseccable o asociada con metástasis o la sospecha de Linfoma pueden precisar para su correcto manejo, una

INTRODUCCIÓN

caracterización histológica mediante punción biopsia. Rara vez se precisa una biopsia percutánea de masas renales grandes en las que se ha programado una nefrectomía. El valor predictivo positivo de los datos de imagen es tan elevado que un resultado negativo de la biopsia no altera la actitud diagnóstico-terapéutica(72).

En el siguiente algoritmo se representa el manejo diagnóstico ante una masa renal (Figura 16).

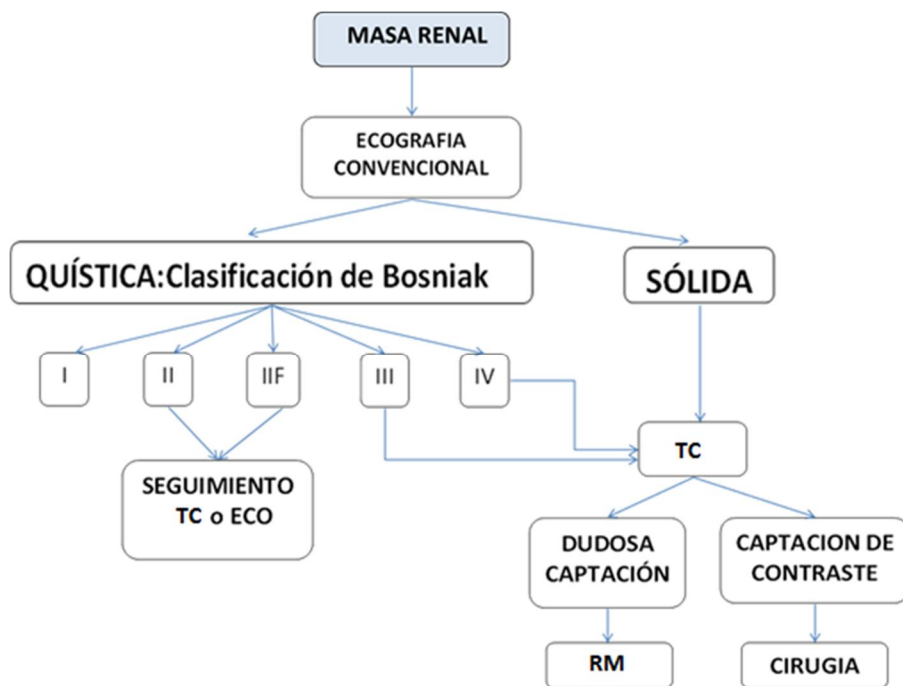


Figura 16 : algoritmo diagnóstico masas renales.

La EC podría tener varias ubicaciones en el presente algoritmo. En las masas quísticas podría sustituir al TC en el diagnóstico de los quistes Bosniak II y IIF, cuando la ecografía convencional genera dudas, así como en su seguimiento. Podría ser también utilizada previo al TC en los Bosniak III y IV para comprobar si existe captación de contraste en el interior de paredes, tabiques y componentes sólidos del quiste. En cuanto a las masas sólidas únicamente podría ser útil en aquellos casos que en el TC existan dudas en cuanto a la captación de contraste en el interior de la masa ya que es más sensible que el TC en detectar flujo en tumores hipovascularizados(28).

INTRODUCCIÓN

1.6. TRATAMIENTO ABLATIVO DE LOS TUMORES RENALES MEDIANTE CRIOTERAPIA. SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO.

La crioablación es una alternativa válida de tratamiento de las masas renales de pequeño tamaño (< 3,5 cm), y debe ser considerada como una opción terapéutica especialmente en pacientes de edad avanzada, con riñones únicos, insuficiencia renal o con presencia de comorbilidades(73) . Técnicamente puede llevarse a cabo mediante acceso laparoscópico o percutáneo, y sus potenciales ventajas frente a la nefrectomía parcial son una menor tasa de complicaciones, menor estancia hospitalaria, preservación de la función renal y un menor coste económico(74).

El control del resultado de la técnica ablativa se basa en la determinación de la viabilidad del tejido expresada como la presencia de captación de contraste. En este momento el TC o en su caso la RM se consideran la prueba de imagen de referencia, sin embargo, esta necesidad conlleva el empleo de altas dosis de radiaciones ionizantes y de contrastes iodados.

El empleo de las radiaciones repetidas es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de tumores(75), mientras que la nefrotoxicidad del contraste puede producir un deterioro agudo de la función renal(76), especialmente delicado en estos pacientes que habitualmente ya poseen cierto grado de insuficiencia renal. La RM tampoco ha supuesto una gran ventaja como alternativa en estos casos, ya que además de ser más costosa económicamente, el gadolinio empleado como medio de contraste también es nefrotóxico y ha dado lugar al desarrollo de la fibrosis nefrogénica sistémica(77).

El objetivo de las técnicas ablativas es inducir muerte celular en un área definida de tejido. definida de tejido. La crioablación ocasiona la destrucción tisular mediante un doble mecanismo: directo e indirecto o vascular y diferido en el tiempo. La congelación induce la formación de cristales de hielo inicialmente en el espacio extracelular, lo que ocasiona la deshidratación celular por un efecto osmótico, que conduce a la contracción celular y el daño de la membrana. Al continuar el enfriamiento se producirán cristales de hielo en el espacio intracelular, lo que resulta letal para la célula. La formación de hielo intracelular requiere alcanzar temperaturas inferiores a los -40° C.

Durante la fase de descongelación del ciclo de tratamiento, los cristales de hielo se fusionan en macrocristales, en un proceso de recristalización que conducirá a una mayor lesión de la membrana celular y su ruptura. Los procesos descritos constituyen el mecanismo directo de lesión

INTRODUCCIÓN

celular directa. El mecanismo indirecto, isquémico, depende de la vasoconstricción que acompaña inicialmente al enfriamiento y que produce una disminución del flujo sanguíneo, que cesa por completo en el momento de congelación. Durante la descongelación, por el contrario, se produce una vasodilatación transitoria. El resultado es el daño endotelial con incremento de la permeabilidad capilar, edema, agregación plaquetaria y finalmente trombosis. El resultado histológico es una necrosis coagulativa y fibrosis. La crioblación ocasiona la destrucción tisular mediante un doble mecanismo: directo e indirecto o vascular y diferido en el tiempo. La congelación induce la formación de cristales de hielo inicialmente en el espacio extracelular, lo que ocasiona la deshidratación celular por un efecto osmótico, que conduce a la contracción celular y el daño de la membrana. Al continuar el enfriamiento se producirán cristales de hielo en el espacio intracelular, lo que resulta letal para la célula. La formación de hielo intracelular requiere alcanzar temperaturas inferiores a los -40°C .

Durante la fase de descongelación del ciclo de tratamiento, los cristales de hielo se fusionan en macrocristales, en un proceso de recristalización que conducirá a una mayor lesión de la membrana celular y su ruptura. Los procesos descritos constituyen el mecanismo directo de lesión celular directa. El mecanismo indirecto, isquémico, depende de la vasoconstricción que acompaña inicialmente al enfriamiento y que produce una disminución del flujo sanguíneo, que cesa por completo en el momento de congelación. Durante la descongelación, por el contrario, se produce una vasodilatación transitoria. El resultado es el daño endotelial con incremento de la permeabilidad capilar, edema, agregación plaquetaria y finalmente trombosis. El resultado histológico es una necrosis coagulativa y fibrosis.

El TC y la RM son precisos en determinar la extensión de la necrosis. Una ablación eficaz es definida como la ausencia de captación de contraste en TC o RM junto a una disminución progresiva del tamaño de la lesión. Algunos autores defienden la realización de biopsia percutánea para confirmar la destrucción tisular después de la ablación, aunque existe una alta tasa de biopsias no diagnósticas, siendo muy bajo su rendimiento diagnóstico en comparación con la morbilidad de la técnica(78).

Tras crioterapia, la zona de ablación aparece en el TC como una región de baja atenuación, cuya apariencia depende del tamaño del tumor inicial, localización y composición. La mayoría presenta una disminución gradual de tamaño con un fino anillo periférico que habitualmente persiste meses

INTRODUCCIÓN

tras la crioblación. En RM la zona de ablación se observa hiper o isointensa en T1 e hipointensa en T2(79).

En este contexto la EC puede ser una herramienta útil y no invasiva para el control y seguimiento de masas renales tratadas mediante técnicas ablativas(25, 80). Su principal ventaja frente al TC es que no emplea radiaciones ionizantes, además de emplear un contraste que se elimina por la vía aérea y carece de nefrotoxicidad, pudiendo ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal. Adicionalmente, es una técnica más económica(81) y precisa un menor tiempo para su realización(66, 82) .

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Los contrastes ecográficos o potenciadores de eco administrados de forma intravenosa tienen la capacidad de realzar la señal ultrasonográfica y permiten realizar un análisis cuantitativo de la vascularización renal siendo posible seleccionar una región de interés, y cuantificar la absorción y características del lavado del contraste en el tiempo. Su capacidad para la detección y análisis de la vascularización tisular ha permitido su aplicación en el estudio de las masas renales. La EC aumenta la precisión en la clasificación de las masas quísticas renales y por lo tanto la precisión en su manejo terapéutico. En el contexto de las masas sólidas podría, así mismo, aumentar la precisión en la detección de su vascularización y por lo tanto mejoraría la caracterización de las masas tumorales hipovasculares.

Finalmente, la crioablación es una alternativa válida de tratamiento de las masas renales de pequeño tamaño y debe ser considerada como una opción terapéutica, especialmente en pacientes de edad avanzada, con riñones únicos, insuficiencia renal o con presencia de comorbilidades. El control del resultado de la técnica ablativa se basa en la determinación de la viabilidad del tejido expresada como la presencia de captación de contraste. La EC mostraría una mayor capacidad en la determinación de la presencia de vascularización de las lesiones sometidas a tratamiento ablativo, lo que permitiría su utilización en el seguimiento de los pacientes evitando el uso de radiaciones ionizantes y la nefrotoxicidad de los contrastes.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

PRINCIPALES

1. Determinar la concordancia de EC y TC en la caracterización de las masas renales quísticas atendiendo a la clasificación de Bosniak
2. Determinar el impacto clínico de la EC respecto al TC en el diagnóstico de las masas quísticas mediante el cálculo de las razones de verosimilitud y la Odds ratio.
3. Determinar la concordancia de EC y TC en el diagnóstico de las masas renales sólidas
4. Determinar la concordancia de EC y TC en la caracterización de la necrosis tisular y ausencia de vascularización de las masas renales tratadas mediante crioablación y su valor en el seguimiento.
5. Determinar el impacto clínico de la EC respecto al TC en el diagnóstico de las recurrencias en el seguimiento de las masas renales tratadas con crioablación, mediante el cálculo de las razones de verosimilitud y la Odds ratio.

SECUNDARIOS

1. Determinar la concordancia de EC y TC atendiendo a los distintos elementos de la evaluación de las masas quísticas: presencia de tabiques, engrosamiento de paredes, presencia de calcificaciones y captación de contraste.

MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO:

El diagnóstico se refiere a una situación en un punto concreto de la historia natural de la enfermedad. Los estudios de corte son el diseño más frecuente. A una muestra representativa de los sujetos en los que posteriormente se utilizará la prueba se les aplica la misma y todos los resultados, positivos y negativos, se confirman mediante prueba de referencia.

Se trata de un estudio transversal exploratorio y analítico para la evaluación de pruebas diagnósticas. Se diseñó de modo que la selección de la muestra se hizo de forma consecutiva en pacientes en estudio por una masa renal o sometidos a tratamiento ablativo de la misma mediante crioterapia.

4.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población estudiada está constituida por hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que fueron remitidos a las Consultas de Área u Hospitalarias de la Especialidad de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (HURyC).

La Ley 6/2009 de 16 de noviembre (Boletín oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM) número 274 de 18 de noviembre) de Libertad de Elección en la Sanidad de Madrid que modifica la Ley 12/2001 de 21 de diciembre y organiza el territorio de la Comunidad de Madrid en un Área Sanitaria única. El Decreto 52/2010, de 29 de julio (BOCM número 189 de 9 de agosto) establece en el área única de salud como estructura básica, la zona básica de salud.

El HURyC atiende, desde la puesta en vigor en la Comunidad de Madrid del Área Única de Salud, las zonas básicas de salud asignadas en su contrato de gestión y a todas aquellas personas que ejerzan su opción de libre elección sobre alguno o todos sus servicios.

Por lo tanto, al HURyC le correspondería la atención especializada del Área Noreste (antigua área 4) (figura 17). Constituida por los distritos de San Blas, Hortaleza y Ciudad Lineal.

MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 17: Zonificación previa a la implementación del Área Sanitaria única.

La población asignada con fecha 31/12/2012 fue de 555.655 personas (tabla 4).

NOMBRE CENTRO	LOCALIDAD	POBLACIÓN (31/12/2012)			Total
		<14	14-64	>=65	
C.S. ALAMEDA de OSUNA	MADRID	5.001	19.388	4.498	28.887
C.S. ALPES	MADRID	7.026	25.159	4.855	37.040
C.S. AQUITANIA	MADRID	3.504	14.775	3.827	22.106
C.S. AVDA ARAGÓN	MADRID	2.329	13.633	3.262	19.224
C.S. BARAJAS	MADRID	2.714	13.497	2.437	18.648
C.S. BENITA de ÁVILA	MADRID	2.479	12.948	5.257	20.684
C.S. CANAL de PANAMÁ	MADRID	3.273	20.516	7.043	30.832
C.S. CANILLEJAS	MADRID	5.033	25.801	6.977	37.811
C.S. DOCTOR CIRAJAS	MADRID	4.318	24.512	7.640	36.470
C.S. ESTRECHO de COREA	MADRID	3.398	19.588	6.171	29.157
C.S. GANDHI	MADRID	4.189	22.728	7.504	34.421
C.S. GARCÍA NOBLEJAS	MADRID	2.845	14.930	5.323	23.098
C.S. JAZMÍN	MADRID	4.365	17.321	4.263	25.949
C.S. MAR BÁLTICO	MADRID	5.984	36.093	12.597	54.674
C.S. MONÓVAR	MADRID	2.550	11.764	3.230	17.544
C.S. REJAS	MADRID	2.686	8.944	1.602	13.232
C.S. SANCHINARRO	MADRID	12.217	24.806	1.265	38.288
C.S. SILVANO	MADRID	4.910	24.760	5.395	35.065
C.S. VICENTE MUZAS	MADRID	2.838	13.758	4.062	20.658
C.S. VIRGEN del CORTIJO	MADRID	2.426	8.259	1.182	11.867
TOTAL		84.085	373.180	98.390	555.655

Tabla 4: Población asignada HURyC (fuente: memoria 2013 HURyC).

MATERIAL Y MÉTODOS

La figura 18 muestra la pirámide de población (fuente: Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2012. Madrid: Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid; 2012.)

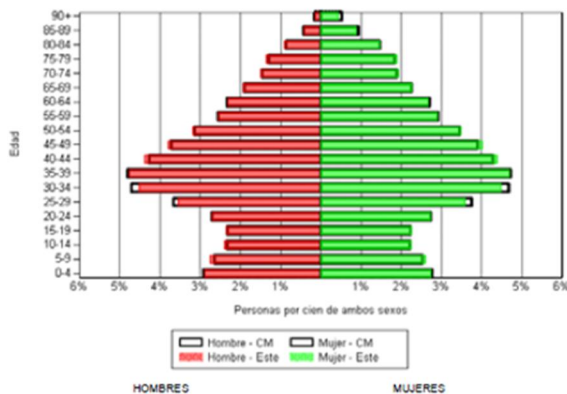


Figura 18: Pirámide de población asignada al HURyC.

A. Selección de pacientes.

Durante el periodo comprendido entre marzo de 2011 y julio de 2015 se seleccionaron en la Unidad de Diagnóstico del Servicio de Urología del HURyC aquellos pacientes en estudio por una masa renal o candidatos a tratamiento ablativo mediante crioterapia de una neoplasia renal a los que se realizó ecografía convencional y EC en tiempo real.

Posteriormente de forma independiente se revisaron la historia clínica (HC) y el estudio de TC realizados.

B. Criterios de Inclusión y Exclusión.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de masa renal y/o pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia renal y sometidos a tratamiento ablativo mediante crioterapia.
2. Aceptación de la inclusión en el estudio mediante consentimiento informado (anexo 1).
3. Disponibilidad de estudio de imagen diagnóstico mediante TC.
4. Ausencia de criterios de exclusión.

Criterios de exclusión:

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Hipersensibilidad al principio activo (microburbujas lipídicas de hexafluoruro de azufre) o alguno de los excipientes (macrogol 400, Distearol-fosfatidilcolina, dipalmitol, fosfatidilglicerol sódico, ácido palmítico).
2. Pacientes con derivaciones circulatorias derecha-izquierda
3. Pacientes con hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar > 90 mmHg)
4. Pacientes con HTA sistémica mal controlada.
5. Pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto.
6. Pacientes con inestabilidad cardiovascular en combinación con dobutamina.
7. No disponibilidad del estudio de imagen diagnóstico mediante TC.
8. Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

4.1.2. PROTOCOLO DE TRABAJO.

Se definieron tres grupos de estudio:

- Masas quísticas renales (MQ).
- Masas sólidas renales (MS).
- Seguimiento postcrioterapia de neoplasias renales (PC).

Todas las pruebas estudiadas fueron evaluadas personalmente por el investigador principal y los investigadores colaboradores.

Todos los datos de la HC y de las pruebas complementarias realizadas (EC y TC) se recogieron en un cuaderno de recogida de datos (CRD) y fueron trasladados a una tabla de datos combinada de Excel 2000 (Microsoft Office®) para PC (Anexo 2) cuyo contenido fue evaluado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HURyC (Anexo 3).

La recogida de datos de la HC y de los resultados de la prueba de referencia (TC) fue realizada después de la realización de la prueba en estudio (EC) manteniéndose el investigador principal responsable de su realización como observador único y ciego para dichos resultados.

La clasificación de Bosniak de las masas quísticas atendiendo a sus características radiológicas tiene como objetivos predecir el riesgo de malignidad y establecer una recomendación de tratamiento. Así los quistes Bosniak I y II presentan un riesgo de malignidad del 0% y no precisan

MATERIAL Y MÉTODOS

más seguimiento o tratamiento adicional. Los IIF presentan un riesgo de malignidad bajo del 5% y se recomienda seguimiento periódico, los Bosniak III presentan un riesgo de malignidad del 50% y se recomienda su tratamiento quirúrgico, al igual que los quistes Bosniak IV que se consideran lesiones, por definición malignas. Se consideraron lesiones benignas las II y IIF y malignas las III y IV.

4.1.3. INSTRUMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO.

A. Historia clínica.

La HC de cada caso se realizó en consulta de especialidad de área por el urólogo que inicialmente valoró al paciente y previamente a remitir el mismo a la Unidad de Diagnóstico, registrándose los datos en la HC del centro.

Posteriormente la recogida de datos se realizó en base a un protocolo estructurado de la forma siguiente:

Datos identificativos:

- Número de identificación.
- Número de HC.
- Sexo.
- Edad expresada en años cumplidos.

Datos fisiológicos:

- Índice de masa corporal (IMC) (en pacientes sometidos a técnica ablativa).
- Índice de Charlson (en pacientes sometidos a técnica ablativa).
- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) (en pacientes sometidos a técnica ablativa).

Datos de tratamiento y seguimiento:

- Tratamiento quirúrgico.
- Resultado anatomopatológico.
- Seguimiento.
- Técnica y fecha del último seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Resultado del seguimiento: estabilidad o progresión.
- Crioablación: técnica (laparoscópica, percutánea guiada por TC o por ecografía), número de criosondas, número de ciclos de congelación, fecha del primer TC y sucesivos, fecha de primera EC y sucesivas, resultado de seguimiento en TC y EC.

B. Tomografía Computarizada.

B.1. Equipos utilizados:

- TC Siemens Somatom Sensation: 64 detectores (figura 19)
- TC Philips Brilliance: 32 detectores (figura 20).
- TC Philips Brilliance: 16 detectores.



Figura 19: TC Siemens Somatom Sensation.

MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 20: TC Philips Brilliance.

B.2. Radiólogos: Los TC fueron informados por 4 radiólogos expertos en radiología abdominal con una experiencia entre 2 y 20 años.

B.3. Protocolo de estudio:

- Preparación previa: Ayuno de 8 horas
- En sala de espera: 45 minutos antes del inicio de la exploración, se administra 1 litro de agua con el objetivo de que, en el momento de la adquisición de las imágenes, exista una hiperexcreción renal que permita la opacificación y distensión adecuadas de todo el tracto urinario superior (TUS) simultáneamente.
- En sala de TC: Paciente en decúbito supino con brazos levantados, situándolos a ambos lados de la cabeza.

Canalización de vena antecubital.

Inicio del estudio multifásico:

1- TOPOGRAMA : desde bases pulmonares a cuellos femorales (representa algo similar a una Rx simple de abdomen donde se programan las distintas hélices que se adquieren)

2- BASAL (sin contraste intravenoso):

- FOV (Field Of View: campo de adquisición): desde el polo renal superior al margen inferior de sínfisis de pubis.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Grosor de corte: 0.6 mm x 32 detectores (que el espesor de corte sea < 1mm es esencial en la caracterización de lesiones focales renales, ya que permite detectar septos finos o pequeños nódulos y su realce).

- Reconstrucción de las imágenes:

*Gruesa: 3 mm x 1.5 mm (grosor de reconstrucción de 3 mm con solapamiento de 1.5 mm)

*Fina: 1.5 mm x 0.7 mm (grosor de reconstrucción de 1.5 mm con solapamiento de 0.7 mm), sólo bajo indicación del radiólogo.

- Reconstrucciones: MPR (Multiplanar Reconstruction) coronales y sagitales a la lesión

3.- Se administra la cantidad de 1.5 ml / Kg de peso de contraste yodado no iónico de una concentración mínima de 300 mg de yodo/ml (varía entre 300, 350 o 370), por vía intravenosa (iv), a una velocidad de inyección mínima de 3 ml/seg, seguido de un bolo de 250 ml de suero salino al 0.9 %.

4.- Se adquieren las distintas fases con contraste:

• 4.1.- FASE CÓRTICOMEDULAR:

Tiempo: a los 35" de la administración del contraste intravenoso.

FOV: desde cúpulas diafragmáticas hasta crestas iliacas.

Grosor de corte: 0.6 mm x 32 detectores.

Grosor de reconstrucción: 3 mm x 1.5 mm (fina, solo a petición del radiólogo).

Reconstrucciones: MPR coronales y sagitales a la lesión.

• 4.2.- FASE NEFROGRÁFICA:

Tiempo: a los 80" de la administración del contraste intravenoso.

FOV: desde cúpulas diafragmáticas hasta sínfisis de pubis.

Grosor de corte: 0.6 mm x 32 detectores.

Grosor de reconstrucción: 3 mm x 1.5 mm (fina, solo a petición del radiólogo).

Reconstrucciones: MPR coronales y sagitales a la lesión.

MATERIAL Y MÉTODOS

• 4.3.- FASE DE ELIMINACION / EXCRETORA

Se coloca al paciente en decúbito prono durante 10 minutos, tras lo cuales se le sitúa de nuevo en decúbito supino para la adquisición de la última fase.

Tiempo: a los 10 minutos de la administración del contraste intravenoso.

FOV: polo renal superior al margen inferior de sínfisis de pubis.

Grosor de corte: 0.6 mm x 32 detectores.

Grosor de reconstrucción: 3 mm x 1.5 mm (fina, solo a petición del radiólogo).

Reconstrucciones: Se envían reconstrucciones MIP (Proyección de Máxima Intensidad) coronales y VR (Volume Rendering) 3D de vía excretora.

Se define como incremento significativo en la captación de contraste el incremento mayor o igual a 20 UH.

Para los tres grupos de estudio (MQ, MS y PC) se recogieron los siguientes datos (Tabla 5, 6 y 7).

Descripción TC. Clasificación Bosniak		1= Bosniak II
Masas quísticas renales		2= Bosniak If
		3= Bosniak III
		4= Bosniak IV
		5= Masa sólida
Presencia de tabiques	Tabiques	0= No; 1= Si
	Número	Numérico
Calcificaciones		0= No; 1= Si
Componente sólido		0= No; 1= Si
Captación de contraste		0=No; 1= Captación pared; 2= Captación tabiques; 3= Captación componente sólido; 4= Captación ambos

Tabla 5: Masas quísticas. Evaluación TC

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción TC. Masas sólidas renales	1= Bosniak II 2= Bosniak IIF 3= Bosniak III 4= Bosniak IV 5= Masa sólida
Grado de captación	Numérica: Incremento de UH
Homogeneidad captación	1=homogénea 2=heterogénea

Tabla 6: Masas sólidas. Evaluación TC.

Descripción patrón TC post-crioterapia	0= Ausencia captación. 1= Captación periférica en anillo. 2= Captación difusa. 3= Captación focal. 4= No se observa defecto de perfusión
-----------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 7: Seguimiento tras crioterapia. Evaluación TC.

C. Ecografía con contraste.

La totalidad de estudios con contraste han sido realizados por un único observador que corresponde al investigador principal (ESM) perteneciente a la Unidad de Diagnóstico del Servicio de Urología y con 10 años de experiencia en la realización de ecografía urológica en todas sus aplicaciones.

C.1. Equipo:

Se utilizó el equipo Hitachi Hi-Vision Preirus (Figura 21).

MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 21: equipo ecográfico Hitachi Hi-Vision Preirus

Este modelo dispone de los siguientes modos convencionales de imagen:

- Modo B
- Modo M
- ODM – Omni Direccional Modo M (Dual ODM)
- Doppler pulsado (PW) y HPRF (Mult.-FFT, Dual Doppler)
- Doppler Color (CFM) y Color Doppler (CFA)
- Modo dual y Triples
- Modo Bi-Plano a tiempo real.

Modos avanzados de imagen:

- Modo Trapezoidal:
- Modo Fine Flow:
- Modo Doppler Tisular (TDI): Codifica el movimiento del tejido en color (paredes del corazón), sondas Phased Array.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Modo B - Oblicuidad: Posibilidad de angular la imagen en Modo B en sondas lineales: para procedimientos de biopsias y visualización difícil de bordes.
- HdTHI (3ª Generación de armónicos): armónicos de tejido de alta definición, 2 niveles: resolución y penetración
- dTHI-W (2ª Generación de armónicos): armónicos de tejido por inversión de pulso, 2 niveles: resolución y penetración
- dTHI (1ª Generación de armónicos): Armónicos por el método de filtro, 2 niveles: resolución y penetración.
- HI-REZ+ (3ª Generación de Filtro de adaptación tisular de alta Resolución a tiempo real): mejora la resolución de contraste y la Señal/Ruido (Reducción del patrón de interferencia);
- HI-COM (Imagen Compuesta, frecuencia y espacial a tiempo real: transmisión y recepción):
 - HI-COM - Oblicuidad: posibilidad de seleccionar la dirección de emisión del US con sondas lineales: para procedimientos de biopsias y visualización difícil de bordes
- Modo Coded: Amplificación de la señal para mejorar la penetración en sondas de alta frecuencia (superficial y micro-convexa): 4 niveles dependiendo de la aplicación/sonda: fino, resolución, general y penetración.
- HI-SUPPORT: Optimización automática de los parámetros (ganancia, PRF y línea de Base) en modos B y PW.
- Función Live-RF: posibilidad de modificar parámetros de la imagen en modo congelado.

También dispone de un software específico para el uso de contrastes ecográficos con las siguientes características:

- Modo alternativo: Visualización dual de la Imagen con contraste e imagen de referencia.
- UCI (Imagen Co-focal Uniforme): transmisión de un campo uniforme acústico en planos más elevados;
- Modo de disparo en varios pasos: Se puede realizar un protocolo para contraste imagen combinando un intervalo intermitente de transmisión y ejecutarlo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Función Flash : Rompe las burbujas del agente de contraste.
- MTI “microbubble trace Imaging”: (modo acumulación de microburbujas)
- Modo Color por Inversión de pulso
- Medida Dual del cursor: el cursor de distancia y trazo se visualiza simultáneamente en la misma posición.
- Cuantificación del contraste gracias a las curvas TIC.

La sonda utilizada para la realización de la ecografía fue la EUP-C715 de Hitachi. Es una sonda convexa, específica para exploración abdominal, con una frecuencia de 5,1 MHz y un ángulo de visión de 70 grados y preparada para el uso del software de contraste (figura 22).



Figura 22: sonda Hitachi EUP-C715.

C.2. Protocolo de realización de la EC:

C.2.1. Preparación del paciente:

- Comprobación de cumplimiento de criterios de inclusión.
- Información y firma del consentimiento informado de realización de la prueba y de recogida de datos (Anexo 4 y 1)
- Acceso venoso preferentemente en vena antecubital calibre 20 G.

C.2.2. Realización de ecografía convencional identificando la lesión. Se intenta buscar un acceso ecográfico en el que la visión de la masa no este artefactada por la presencia de gas intestinal,

MATERIAL Y MÉTODOS

intentando que el paciente realice una respiración muy superficial para que la imagen sea lo más estable posible. Se realizan fotografías de la lesión que serán almacenadas en la historia clínica.

C.2.3. Cambio de imagen a modo de contraste. Para tener mejor orientación espacial, ya que el modo de contraste tiene muy baja resolución debido al bajo IM y ganancia que utiliza (IM: 0-0,5; ganancia: 60 dB), es importante la disponibilidad del modo alternativo que permite la visualización dual de la Imagen con contraste e imagen de referencia. También se debe ascender el foco hasta el nivel donde se encuentra la lesión para así mejorar la resolución en ese punto.

C.2.4. Contraste utilizado: Sonovue® (Bracco, Milan, Italy), recibió autorización por la FDA (Food and Drug Administration) en octubre de 2014 con el nombre de Lumason ®. Había sido autorizado previamente por la EMA (European Medicines Agency) en 2001. Está compuesto de un núcleo central de Hexafluoruro de azufre rodeado por una monocapa de fosfolípido.

- Contenido (figura 23):
 - Vial con 25 miligramos de polvo liofilizado
 - Jeringa precargada con 5 mililitros de cloruro sódico.
 - Sistema de transferencia MiniSpike®



Figura 23: Sonovue, sistema de inyección.

- Preparación:
 - Conectar el émbolo a la jeringa (figura 24)

MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 24: conexión émbolo.

-Abrir el sistema MiniSpike® de transferencia dotado de filtros de seguridad y retirar el tapón de la jeringa. (Figura 25).



Figura 25: sistema minispike®

- Retirar el tapón del sistema de transferencia MiniSpike® y conectarlo a la jeringa (figura 26).



Figura 26: conexión jeringa.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Retirar el protector del vial, introducir el vial en el sistema de transferencia y presionar firmemente hasta que quede fijo (figura 27).



Figura 27: sistema de transferencia.

- Introducir el contenido de la jeringa en el vial. (figura 28)

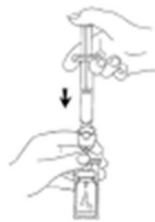


Figura 28: Introducir el contenido de la jeringa en el vial

- Agitar vigorosamente durante 20 segundos hasta mezclar el contenido en el vial, obteniendo una mezcla lechosa y homogénea (figura 29).

MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 29: agitar el vial.

- Invertir el sistema y aspirar el contenido en la jeringa. (figura 30)

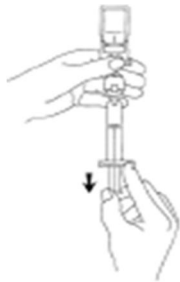


Figura 30: aspirar contenido

- Desenroscar la jeringa del sistema de transferencia MiniSpike® (figura 31)



Figura 31: desenroscar jeringa del sistema de transferencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Modo de inyección.

Se utilizan 2,4 mililitros de los 4,8 que vienen en la preparación pudiendo repetir la dosis en caso de ser necesario. La inyección debe ser rápida seguida inmediatamente de lavado con 10 mililitros de suero salino (figura 32).



Figura 32: Infusión iv de 2,4 ml de Sonovue seguido de 10 ml de suero salino.

El volumen preparado de la dispersión puede ser utilizado hasta 6 horas después de la preparación.

Una vez preparado, cada mililitro de dispersión contendrá 8 microlitros de microburbujas de Hexafluoruro de azufre. Las burbujas tienen un diámetro medio de 2,5 micras y el 90 % tienen un diámetro inferior a 6 micras.

La interfaz entre la microburbuja de Hexafluoruro de azufre y el medio acuoso actúa como reflector de la onda ultrasónica mejorando la ecogenicidad sanguínea y aumentando el contraste entre la sangre y el tejido que la rodea. La reflectividad es dependiente de la concentración de microburbujas y de la frecuencia de la onda ultrasónica.

C.2.5. Fases y tiempo de adquisición:

Tras la inyección de los 2,4 mililitros de Sonovue se inicia el sistema de grabación que nos permitirá obtener archivos de video, que se almacenan en el disco duro del ecógrafo, de hasta 3 minutos de duración. De esta manera, si existen dudas en la valoración de la captación de contraste, las imágenes pueden ser revisadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fases tras la administración del contraste:

- Fase arterial: a los 10-15 segundos (figura 33).

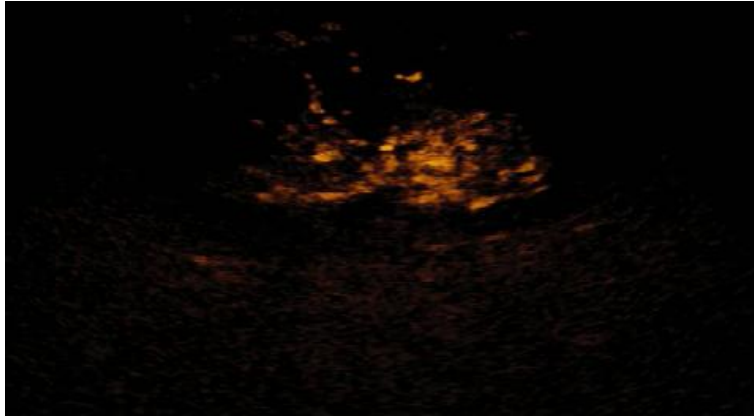


Figura 33: fase arterial.

- Fase cortical: 5 a 10 segundos después (15-25 segundos). (figura 34)

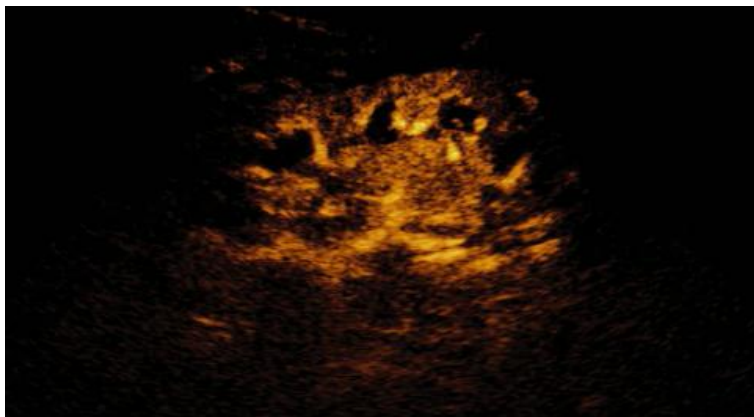


Figura 34: fase cortical.

- Fase nefrográfica: 30-40 segundos (figura 35).

MATERIAL Y MÉTODOS

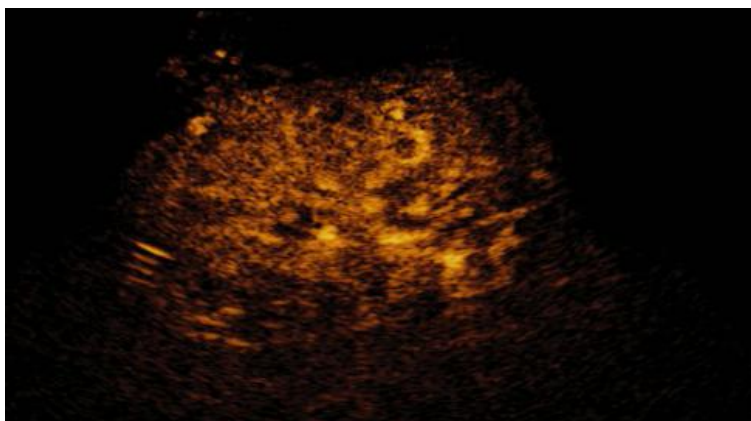


Figura 35: fase nefrográfica.

- Fase de eliminación del contraste: pasando la imagen de hipo a hiperecoica (figura 36).

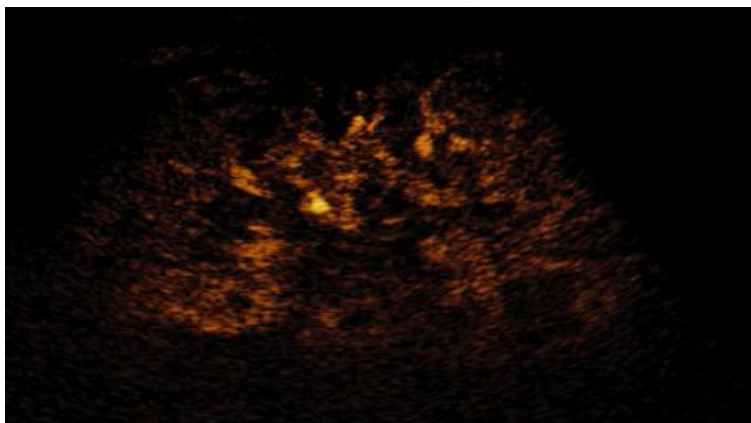


Figura 36: fase de eliminación.

C.3. Recogida de datos:

Para los tres grupos de estudio: MQ, MS y PC se recogieron los siguientes datos (tabla 8,9 y10).

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación Bosniak en EC		1= Bosniak II 2= Bosniak IIf 3= Bosniak III 4= Bosniak IV 5= Masa sólida
Presencia de tabiques	Tabiques	0= No; 1= Si
	Número	Numérico
Calcificaciones		0= No; 1= Si
Componente sólido		0= No; 1= Si
Engrosamiento pared		0: No; 1: Si
Captación de contraste		0=No 1= Captación pared 2= Captación tabiques 3= Captación componente sólido 4= Captación ambos

Tabla 8: Masas quísticas, evaluación EC.

Hallazgo EC	1=Bosniak II 2=Bosniak IIF 3=Bosniak III 4=Bosniak IV 5=Masa sólida
Grado de captación	0= menor que el parénquima 1= igual que el parénquima. 2= Intensa (\geq parénquima)
Homogeneidad captación	1= homogénea 2= heterogénea

Tabla 9: masas sólidas. Evaluación EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción patrón EC postcrioterapia	0= Ausencia captación. 1= Captación periférica en anillo. 2= Captación difusa. 3= Captación focal. 4= No se observa defecto de perfusión
----------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 10: Seguimiento postcrioterapia, evaluación EC.

4.2. PROTOCOLO CRIOTERAPIA

El procedimiento de crioablación se llevó a cabo con el sistema Cryocare SL® (HealthTronics Austin, TX, USA). Atendiendo a la vía de abordaje se utilizaron las siguientes agujas todas ellas con control en tiempo real de la temperatura en las zonas central y el margen del tumor.

- PCS-24, RS-24 es la habitual para punción con TC/ECO. Da lugar a una bola de hielo ovalada. Posee un diámetro de 2,4 mm y una longitud de 15 cm.

- PCS-24L, RS-24L es la utilizada en casos laparoscópicos. Posee un diámetro de 2,4 mm y una longitud de 23 cm. Da lugar a una bola de hielo ovalada.

- PCS-17, RS-17 para tumores pequeños o como complementaria si hay que poner varias. Posee un diámetro de 1,7 mm y una longitud de 15 cm. Da lugar a una bola de hielo de perfil ovalado.

El protocolo incluyó 2 ciclos de congelación-descongelación en el que en la fase de congelación se alcanza una temperatura central de -70°C y periférica de -40°C durante un periodo de 10 minutos, seguido de una fase de descongelación durante 10 minutos (% minutos de descongelación activa seguidos de 5 minutos de descongelación pasiva). La formación de la bola de hielo, que debe sobrepasar un mínimo de 5 mm el margen del tumor, puede controlarse mediante TC o ecografía en tiempo real.

MATERIAL Y MÉTODOS

El abordaje de la lesión se hizo de forma percutánea controlada mediante TC o ecografía, de forma laparoscópica controlada mediante ecografía y excepcionalmente de forma abierta, en función de las características de localización y tamaño del tumor y del paciente.

Todos los procedimientos percutáneos fueron llevados a cabo por un mismo equipo constituido por 1 radiólogo intervencionista (A.O.D.) y un urólogo (F.A.F.).

Los pacientes se colocaron en decúbito prono o decúbito lateral bajo anestesia local y analgesia intravenosa. El número y posición de las crio-agujas fue determinado por el tamaño y morfología de la lesión y el control de la formación de la bola de hielo controlado mediante TC o ecografía.

Los pacientes cuyo abordaje es laparoscópico, se colocaron en decúbito lateral en forma similar a la nefrectomía y se utilizaron 1 puerto de 10 mm para la cámara y 2 puertos de trabajo de 5 mm y 10 mm respectivamente, este último usado para la inserción de la sonda ecográfica bajo cuyo control se realiza la inserción de las crio-agujas y la formación de la bola de hielo. De nuevo, el número y posición de las crio-agujas dependen del tamaño y morfología del tumor.

El protocolo de tratamiento incluyó la realización de la biopsia percutánea de la lesión previa a iniciar el tratamiento de crioablación.

El esquema de seguimiento post-ablación no está bien establecido, sin embargo, se recomienda la realización periódica frecuente de una prueba de imagen, comúnmente TC o RM. Las lesiones tratadas con éxito aparecen como lesiones focales sin evidencia de captación de contraste y que frecuentemente disminuyen de tamaño a lo largo del tiempo. Por el contrario, los tumores residuales o recurrentes presentan áreas con captación de contraste (≥ 10 UH en TC o $\geq 15\%$ en RM). Es frecuente que persista un anillo periférico con realce durante los meses posteriores al tratamiento sin significado patológico.

El protocolo propuso la realización de un primer control de imagen a los 4 meses post-tratamiento, seguido por controles sucesivos cada 9 meses los 5 primeros años y anualmente con posterioridad. Los controles se realizaron con EC y TC (o RM en los pacientes alérgicos al contraste yodado o con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada) según los protocolos previamente descritos. El tiempo entre ambas pruebas fue siempre inferior a 60 días y el urólogo (ESM) con formación específica y responsable único del programa de EC, fue ciego para el resultado del TC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diagnóstico de persistencia o recurrencia se estableció por la presencia de captación de contraste y/o el crecimiento de la lesión. La persistencia o recurrencia del tumor aconsejó el tratamiento adicional mediante la repetición de la ablación, la nefrectomía parcial o radical o bien el mantenimiento de la observación en función de las condiciones individuales del paciente.

4.3. ANALISIS ESTADÍSTICO.

En el diagnóstico influyen dos tipos esenciales de variabilidad: la del sujeto y la del acto de medición. La variación del acto de la medición se articula a su vez, alrededor de los ejes de la reproducibilidad y la validez de la prueba diagnóstica.

La reproducibilidad mide el grado de coincidencia de dos mediciones sobre la misma muestra de individuos. La reproducibilidad es el paso previo en la valoración de una prueba porque si no existe un grado de coincidencia adecuado, difícilmente se podrá apreciar la existencia de validez.

Para valorar la validez es necesario la existencia de una prueba de referencia con la que comparar los resultados de las pruebas en evaluación.

Los trabajos de cálculo y análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS (versión 15.0) para Windows. Las variables continuas se describieron utilizando medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o intervalo de confianza).

Las variables categóricas se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas. En ciencias de la salud todas las medidas cuantitativas se redondean, excepto los tiempos transcurridos que se truncan si se registran en tiempo cumplido. Como la edad se registró en años cumplidos ha sido necesario corregir el sesgo y sumarle 0,5 años para poder realizar correctamente su descripción estadística.

Se describe a continuación la metodología utilizada para la evaluación de la concordancia y validez de los instrumentos de diagnóstico de masas renales.

A. Estudio de la concordancia de las pruebas diagnósticas.

La concordancia (reproductibilidad, acuerdo, consistencia) se puede definir como el grado en que concuerdan dos o más mediciones de un mismo aspecto realizadas sobre un sujeto, es decir, la

MATERIAL Y MÉTODOS

medición del acuerdo entre distintos valores de una misma variable o fenómeno para dos o más observadores, o para dos o más pruebas diagnósticas.

El grado de acuerdo entre dos o más pruebas diagnósticas realizadas a un mismo sujeto se debe evaluar con índices de acuerdo diferentes si esta variable es cuantitativa o categórica. Para medir la concordancia la estrategia más correcta consiste en calcular el índice kappa para variable categóricas y el coeficiente de correlación intraclass (ICC) para variables cuantitativas.

En lo que respecta a las masas quísticas las variables:

- Clasificación de Bosniak
- Presencia de tabiques
- Número de tabiques
- Calcificaciones
- Componente sólido
- Captación de contraste

Y las masas sólidas las variables:

- Grado de captación
- Homogeneidad de la captación.

Fueron estudiadas como variables categóricas en el TC y la EC. Para el análisis estadístico de la concordancia se utilizaron los acuerdos positivo y negativo. Los acuerdos específicos corregidos por el azar coinciden con la prueba Kappa.

Para calcular el grado de acuerdo entre los resultados positivo y negativo se valoró el acuerdo específico en lo positivo (PO+), el acuerdo específico en lo negativo (PO-) y el acuerdo total en lo positivo y lo negativo (PO). Teniendo en cuenta las frecuencias de la siguiente tabla (tabla 11) el cálculo de estos índices se realizó del siguiente modo.

MATERIAL Y MÉTODOS

	Negativo	Positivo	Total
Negativo	A(VN)	B(FN)	
Positivo	C(FP)	D(VP)	
Total			N

Tabla 11: Tabla de concordancia. VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VP: verdaderos positivos.

• **Acuerdo específico positivo** es el número de concordancia en los resultados positivos dividido por el total de observaciones positivo

$$PO+ = \frac{2d}{2d + b + c}$$

• **Acuerdo específico negativo** es el número de concordancia en resultados negativos, dividido por el total de observaciones negativas.

$$PO- = \frac{2a}{2a + b + c}$$

• **Acuerdo total**, en lo positivo y en lo negativo, es el número total de observaciones concordantes dividido por el total de observaciones.

$$PO = \frac{a + d}{n}$$

Como es posible que dos observaciones hechas sobre la misma muestra coincidan por azar aunque se hayan evaluado de forma totalmente independiente, es necesario calcular un índice corregido por azar.

El **índice Kappa de Cohen** es la medida del acuerdo global que tiene en cuenta la coincidencia meramente esperable por el azar (Pe).

$$K = \frac{\text{Acuerdo real}}{\text{Acuerdo potencial}} = \frac{PO - Pe}{1 - Pe}$$

MATERIAL Y MÉTODOS

Los valores Kappa se sitúan entre -1 +1. Un valor de +1 indica un acuerdo perfecto, una concordancia total. Un valor negativo de Kappa indica que se ha obtenido un acuerdo menor que el esperado por azar.

El acuerdo global y el índice kappa son pruebas ómnibus, en la que influyen varios hechos y no deben ser nunca un parámetro a utilizar exclusivamente en la toma de decisiones, por eso se aconseja que se informe sobre los acuerdos específicos positivo y negativo, además del índice Kappa.

Para el cálculo del índice Kappa se utilizó la macro Kappa que permitió calcular el índice Kappa, el intervalo de confianza de cada Kappa estimado, el acuerdo específico positivo y negativo y el porcentaje de desacuerdo de cada medición en cada sentido positivo o negativo detectando el sesgo que existe entre las herramientas de medición utilizadas. Se han publicado una serie de directrices para interpretar el nivel de acuerdo medido con el índice kappa. Fleiss definió diferentes rangos para los distintos valores de K en relación con el grado de concordancia: para valores de K superiores a 0,75 consideró que la concordancia podía considerarse excelente; para valores entre 0,75 y 0,4 estableció que el nivel de concordancia se podía considerar moderado; mientras que para valores inferiores a 0,4 acordó que la concordancia era pobre. Landis y Koch establecieron en 1981 otra clasificación algo más desglosada.

Ambas clasificaciones se detallan en la tabla. (tabla 12)

Fleiss		Landis y Koch	
Kappa	Concordancia	kappa	Concordancia
>0,75	Excelente	>0,8	Muy buena
		0,61-0,8	Buena
0,4-0,75	Moderada	0,41-0,6	Moderada
		0,21-0,4	Baja
<0,4	Pobre	<0,2	Pobre

Tabla 12: Valores de los índices Kappa y magnitud de la concordancia según Fleiss y Landis y Koch.

B. Estudio de validez de las pruebas diagnósticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

La validez es el grado en el que los resultados de una medición corresponden al fenómeno real que se mide ("la verdad"). La medición de la prueba problema se compara con el estándar aceptado, en nuestro caso los estudios radiológicos mediante TC o RM.

Existen dos parámetros de validez interna de la prueba: la Sensibilidad (Se) y la Especificidad (Sp). La Se es la capacidad que tiene una prueba para dar resultados positivos en los enfermos (prueba de referencia positiva).

$$Se = VP / (VP + FN)$$

La Sp es la capacidad que tiene una prueba de dar resultados negativos en los enfermos (prueba de referencia negativa).

$$Sp = VN / (VN + FP)$$

Sin embargo, en la clínica los parámetros relevantes son los valores predictivos. El Valor Predictivo Positivo (VPP) o probabilidad de acertar cuando la prueba da un resultado positivo mientras que el Valor Predictivo Negativo (VPN) es la probabilidad de acertar cuando la prueba da un resultado negativo.

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

Para el cálculo de los parámetros de validez se consideraron lesiones quísticas benignas aquellas con un diagnóstico histológico benigno o aquellas que se mantuvieron estables en el seguimiento y se consideraron lesiones malignas aquellas con diagnóstico histológico maligno o aquellas que mostraron progresión en el seguimiento. Estos fueron los criterios de referencia que permitieron la comparación de los resultados obtenidos por la EC y el TC.

El diagnóstico de la recurrencia o persistencia de la lesión tumoral después de su tratamiento mediante crioablación se estableció mediante la presencia de captación de contraste en cualquiera de las pruebas, lo que equivale a la utilización de las pruebas diagnósticas en paralelo, es decir,

MATERIAL Y MÉTODOS

para declarar la presencia de recurrencia se requiere un resultado positivo en cualquiera de las pruebas. El resultado será un incremento de la Se y una reducción de la Sp.

En la estimación de los valores predictivos no solo influyen la Se y Sp, sino también la prevalencia de la condición que se estudia; es decir la probabilidad anterior o pre prueba. Por ejemplo, la probabilidad de malignidad asociada a las diferentes categorías de la clasificación de Bosniak para las masas quísticas. El concepto de valores predictivos, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presenta la limitación de que dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio.

Finalmente, las razones de verosimilitud (positiva y negativa. LRp, LRn) establecen una relación entre la probabilidad pre prueba y la probabilidad post prueba de diagnóstico y por lo tanto valoran la contribución de la prueba en el diagnóstico del proceso.

$$LRp = Se / 1 - Sp$$

Cuanto mayor sea la LRp respecto a 1 mayor es la contribución de un resultado positivo de la prueba en el diagnóstico de la enfermedad. Para su interpretación usaremos la escala ofrecida en la tabla (tabla 13)

>10	Excelente
5-10	Buena
2-5	Regular
1-2	Pobre

Tabla 13: interpretación Razón de verosimilitud positiva (LRp).

Para interpretar la razón de verosimilitud negativa utilizaremos su inverso negativo LRn, lo que nos permitirá utilizar la misma escala que para la LRp para valorar la contribución de la prueba en la confirmación de que no se tiene la enfermedad (tabla 14).

$$LRn = Sp / 1 - Se$$

MATERIAL Y MÉTODOS

>10	Excelente
5-10	Buena
2-5	Regular
1-2	Pobre

Tabla 14: interpretación Razón de verosimilitud negativa (inverso negativo) LRn.

La Odds Ratio Diagnóstica (ORD) es un indicador de la capacidad diagnóstica de la prueba y se calcula mediante la fórmula:

$$\text{ORD} = \text{LRp} / (1/ \text{LRn}) = \text{LRp} \times \text{LRn}$$

Los parámetros de validez mencionados se estimarán mediante regresión logística (Macro.DT).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TOTAL.

Durante el periodo comprendido entre marzo de 2011 y Julio de 2015 se seleccionaron de forma consecutiva en la Unidad de Diagnóstico del Servicio de Urología 160 pacientes en estudio por una masa renal o candidatos a tratamientos ablativos mediante crioterapia de una neoplasia renal que cumplieran los criterios de inclusión del estudio.

La distribución de pacientes se llevó a cabo en tres grupos de estudio previamente definidos (tabla 15), siendo la siguiente:

- Masas quísticas (MQ): $N_{MQ}=67$ en un total de 66 pacientes.
- Masas sólidas (MS): $N_{MS}=60$ en un total de 60 pacientes.
- Seguimiento postcrioterapia (PC): $N_{PC}=34$ en un total de 34 pacientes.

Distribución de pacientes en los grupos de estudio		
	Lesiones (N)	Pacientes (N)
Masas Quísticas	67	66
Masas Sólidas	60	60
Postcrioterapia	34	34

Tabla 15: distribución de pacientes.

A continuación, se procede a la descripción por separado de los resultados obtenidos en los tres grupos de estudio.

5.1. MASAS QUÍSTICAS RENALES.

5.1.1. Datos generales y sociodemográficos.

RESULTADOS

Se estudiaron a 66 pacientes con 67 masas quísticas a los que se realizó EC y los resultados se confirmaron mediante TC.

El 72,7% (48/66) de los pacientes fueron varones y el 27,3% (18/66) mujeres.

La mediana de edad fue 67,8 años (AIQ 64,7;71,0). La figura 37 muestra la distribución de la edad en la muestra del estudio.

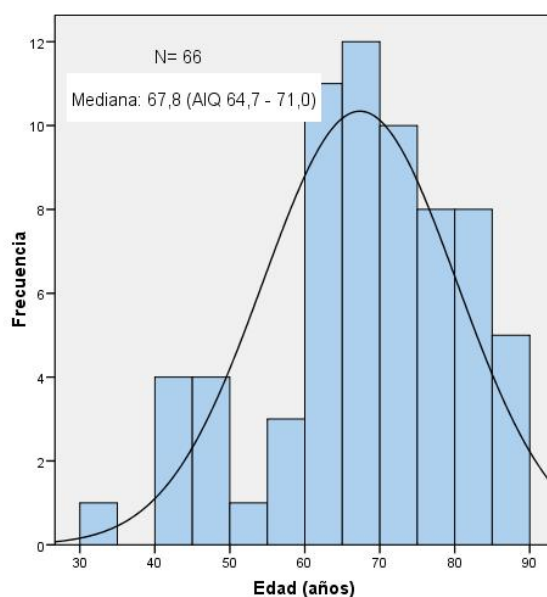


Figura 37: Distribución de la edad en la muestra del estudio (Masas Quísticas).

El 46,3% (31/67) de las MQ aparecieron en el riñón izquierdo, el 52,2 % (35/67) lo hicieron en el riñón derecho y el 1,5% (1/67) fueron bilaterales (tabla 16).

RESULTADOS

Características Generales de la Serie		
Sexo (♂/♀) %		72,7 / 27,3
Edad (Me AIQ)		67,8 (64,7- 71,0)
Lateralidad (%)	R. Derecho	52,2 (35/67)
	R. Izquierdo	46,3 (31/67)
	Bilateral	1,5 (1/67)
Tamaño (cm) (Me AIQ)	EC	3,8 (3,2 - 4,6)
	TC	3,9 (3,2 - 4,5)

Tabla 16: Características generales de la serie.

La mediana de tamaño medido por EC y TC fue de 3,8 cm (amplitud intercuartílica (AIQ) 3,2-4,6) y 3,9 (AIQ 3,2-4,5) respectivamente. Las figuras 38 y 39 muestran la distribución de los respectivos tamaños en la muestra de estudio.

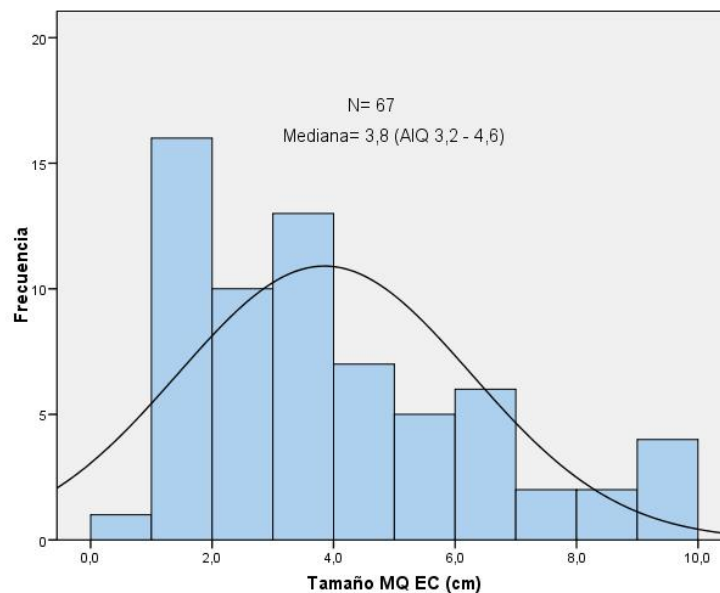


Figura 38: Distribución del tamaño medido por EC (cm)

RESULTADOS

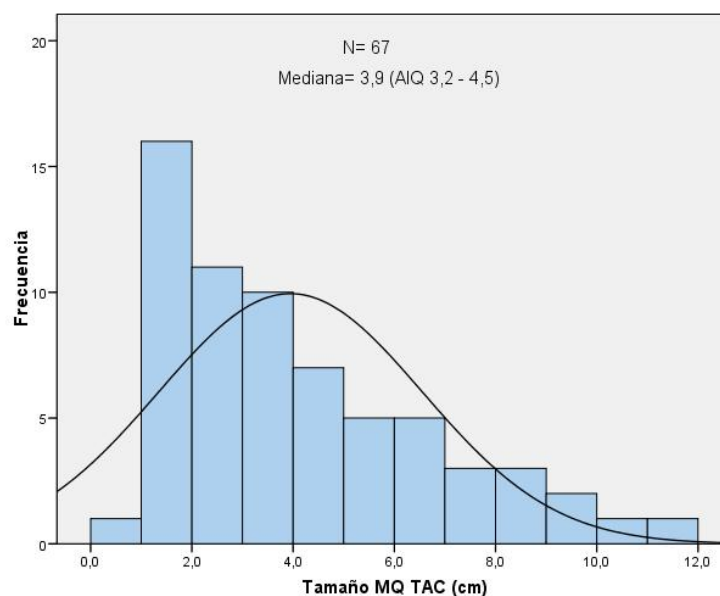


Figura 39: Distribución del tamaño medido por TC (cm)

5.1.2. Análisis estadístico de la concordancia y discordancia en el diagnóstico de las masas quísticas renales.

La tabla 17 muestra el índice de concordancia kappa para la clasificación de Bosniak entre EC y TC tanto global como por categorías.

El cálculo del kappa muestra la buena concordancia global entre las pruebas diagnósticas (0,71; intervalo de confianza (IC) 95% 0,57 a 0,85). La concordancia por categorías es así mismo buena con la excepción de la clasificación IIF en que sólo es moderada.

RESULTADOS

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la Clasificación de Bosniak entre EC y TC					
	Kappa	IC 95%		p	Fuerza de la Concordancia
		Inferior	Superior		Escala Landis y Koch
Global	0,71	0,57	0,85	0,000	Bueno
Bosniak II	0,79	0,64	0,94	0,000	Bueno
Bosniak IIF	0,51	0,16	0,87	0,000	Moderado
Bosniak III	0,67	0,45	0,90	0,000	Bueno
Bosniak IV	0,72	0,49	0,95	0,000	Bueno

Tabla 17: Índice de concordancia global y por categorías.

Se analiza a continuación la concordancia atendiendo a los distintos elementos de la evaluación de las masas quísticas: presencia de tabiques, engrosamiento de paredes, presencia de calcificaciones y captación de contraste.

A.- Presencia de tabiques:

La tabla 18 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, en los negativos y el acuerdo global entre las pruebas diagnósticas (EC y TC) para el establecimiento de la presencia de tabiques, siendo lo más importante, dado que no existe grupo control, el acuerdo específico en los positivo

Evaluación del grado de acuerdo en la Presencia de Tabiques entre EC y TC									
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global		
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
EC-TC	91,3	83,8	95,3	80,0	65,2	89,5	87,9	77,9	93,7

Tabla 18: Evaluación del grado de acuerdo en la presencia de tabiques.

RESULTADOS

La tabla 19 muestra el índice de concordancia kappa para la evaluación de la presencia de tabiques. El cálculo del kappa muestra la buena concordancia entre ambas pruebas (0,71; IC 95% 0,53 a 0,90).

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la Presencia de Tabiques entre EC y TC					
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch (Fuerza de la Concordancia)
		Inferior	Superior		
Global	0,71	0,53	0,90	0,000	Bueno

Tabla 19: Índice de concordancia para evaluación de la presencia de tabiques.

B.- Engrosamiento de paredes.

La tabla 20 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, en los negativos y el acuerdo global entre las pruebas diagnósticas (EC y TC) para la evaluación del engrosamiento de paredes.

Evaluación del grado de acuerdo en el Engrosamiento de Paredes entre EC y TC									
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global		
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
EC - TC	90,6	83,5	94,8	54,6	34,7	73,1	84,4	73,6	91,3

Tabla 20: Evaluación grado de acuerdo en el engrosamiento de paredes.

La tabla 21 muestra el índice de concordancia kappa para la evaluación del engrosamiento de paredes. Dada la presencia de desequilibrios entre los acuerdos en los positivos y negativos se procedió al cálculo del índice kappa ajustado: $K_{nor} = 2 P_o - 1$ donde P_o es el acuerdo global y $K_{nor} = (2 \times 0,84) - 1 = 0,68$, lo que resulta en una buena concordancia.

RESULTADOS

Índice de concordancia Kappa para la evaluación del Engrosamiento de Paredes entre EC y TC						
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch	Kappa ajustado
		Inferior	Superior			
Global	0,45	0,16	0,74	0,000	Moderada	0,68 (Buena)

Tabla 21: Concordancia kappa para la evaluación de engrosamiento de paredes.

C.- Presencia de calcificaciones.

La tabla 22 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, los negativos y el acuerdo global de las pruebas diagnósticas (EC y TC) para la determinación de presencia de calcificaciones.

Evaluación del grado de acuerdo en la Presencia de Calcificaciones entre EC y TC									
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global		
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
EC - TC	92,9	86,5	96,3	60,0	38,7	78,1	87,9	77,9	93,7

Tabla 22: Evaluación del grado de acuerdo en la presencia de calcificaciones.

La tabla 23 muestra el índice de concordancia kappa para la determinación de la presencia de calcificaciones. Dada la presencia de desequilibrios, como en el caso de la evaluación del engrosamiento de paredes, se procedió al cálculo del índice kappa ajustado.

$K_{nor} = 2P_o - 1 = (2 \times 0,88) - 1 = 0,76$, que mostró una buena concordancia.

RESULTADOS

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la Presencia de Calcificaciones entre EC y TC						
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch	Kappa ajustado
		Inferior	Superior			
Global	0,53	0,24	0,81	0,000	Moderada	0,76 (Buena)

Tabla 23: Concordancia kappa evaluación presencia de calcificaciones.

D.- Captación de contraste.

La tabla 24 muestra el índice kappa para la captación de contraste entre EC y TC tanto global como por categorías de localización de la captación. El cálculo del kappa muestra la buena concordancia global (0,67; IC 95% 0,51 a 0,83). Por el contrario, en el análisis por categorías sólo la ausencia de captación, la captación de la pared y la captación del componente sólido mostraron una buena concordancia. Sin embargo, la captación de los tabiques o la captación de múltiples elementos no mostraron resultados significativos.

Existieron un 18,5% de diagnósticos no concordantes, de los cuales el 15,4% correspondieron a diagnósticos positivos (captación de contraste) de la EC, con un sesgo del 12,3% que expresa la mayor capacidad de la EC para identificar la captación de contraste en las masas quísticas.

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la Captación de Contraste entre EC y TC						
	Kappa	IC 95%		p	Fuerza de la Concordancia	
		Inferior	Superior		Escala Landis y Koch	
Global	0,67	0,51	0,83	0,000	Bueno	
No captación	0,74	0,57	0,90	0,000	Bueno	
Captación pared	0,65	0,38	0,91	0,000	Bueno	
Captación tabiques	0,47	0,31	0,91	0,864	No significativo	
Captación c. sólido	0,68	0,39	0,97	0,003	Bueno	
Captación múltiple	0,65	0,21	1,1	0,610	No significativo	

Tabla 24: Concordancia kappa para la evaluación de captación de contraste.

RESULTADOS

E.- Componente sólido.

La tabla 25 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, en los negativos y el acuerdo global de las pruebas diagnósticas (EC y TC) para la evaluación de la presencia de componente sólido.

Evaluación del grado de acuerdo en la evaluación del Componente Sólido entre EC y TC									
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global		
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
EC - TC	87,2	79,0	92,5	68,4	52,5	80,9	81,8	70,9	89,3

Tabla 25: Evaluación del acuerdo en la evaluación del componente sólido.

La tabla 26 muestra el índice de concordancia kappa para la evaluación del componente sólido (0,56; IC 95% 0,34 a 0,78). Dada la presencia de desequilibrios procedemos al cálculo del índice kappa ajustado: $K_{adj} = 2P_o - 1 = (2 \times 0,82) - 1 = 0,64$, lo que resulta en una buena concordancia.

Existieron un 18,3% de diagnósticos no concordantes, de los cuales el 12,1% corresponden a diagnósticos positivos (detección de componente sólido) de la EC y el 6,1% a diagnósticos positivos del TC. Por lo tanto, existe un sesgo del 6% a favor de la EC lo que supone un incremento del diagnóstico del componente sólido en las masas quísticas por la EC.

RESULTADOS

Índice de concordancia Kappa para la evaluación del Componente Sólido entre EC y TC						
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch	Kappa ajustado
		Inferior	Superior			
Global	0,56	0,34	0,78	0,000	Moderada	0,64 (Buena)

Tabla 26: Concordancia kappa para la evaluación de componente sólido.

5.1.3. Reclasificación de las masas quísticas.

A continuación se llevó a cabo la reclasificación de las lesiones quísticas atendiendo a su riesgo de malignidad, según lo expuesto en material y métodos. (tabla 27)

Recodificación de la Clasificación Bosniak: Lesiones Benignas / Malignas						
		Clasificación Bosniak TC				Total
		Lesiones Benignas		Lesiones Malignas		
Clasificación Bosniak EC		II	IIF	III	IV	
	Lesiones Benignas	II	39	1		40
	Lesiones Malignas	III	7	20		27
	Total	IV	46	21		67

Tabla 27: Recodificación clasificación de Bosniak.

La tabla 28 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, en los negativos y el acuerdo global entre las pruebas diagnósticas (EC y TC) para la evaluación del riesgo de malignidad.

RESULTADOS

Evaluación del grado de acuerdo en la evaluación del Riesgo de Malignidad entre EC y TC									
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global		
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
EC - TC	90,5	82,3	95,1	83,3	70,4	91,3	87,9	77,9	93,7

Tabla 28: Grado de acuerdo en la evaluación del riesgo de malignidad.

La tabla 29 muestra el índice de concordancia kappa para la evolución del riesgo de malignidad. El cálculo del kappa muestra la buena concordancia entre las pruebas (0,74; IC 95% 0,58 a 0,91).

Índice de concordancia Kappa para la evaluación del Riesgo de Malignidad entre EC y TC					
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch (Fuerza de la Concordancia)
		Inferior	Superior		
Global	0,74	0,58	0,91	0,000	Buena

Tabla 29: Concordancia kappa para la evaluación del riesgo de malignidad.

Existieron un 12,1% de diagnósticos no concordantes, de los cuales el 10,6% correspondieron a diagnósticos positivos, es decir lesiones malignas de la EC, con un sesgo del 9,1% que expresa la mayor capacidad de la EC para el diagnóstico de lesiones malignas de acuerdo con la mayor capacidad demostrada para identificar la captación de contraste.

5.1.4 Tratamiento de las lesiones atendiendo al riesgo de malignidad.

5.1.4.1 Lesiones radiológicamente benignas.

Un total de 38 lesiones fueron radiológicamente clasificadas como benignas correspondiendo a lesiones II y IIF (tabla 30)

RESULTADOS

Lesiones Benignas (II y IIF). Clasificación Radiológica (TC / EC)						
Clasificación		N (38)	Tratamiento Recomendado	Tratamiento Realizado		Adecuación
Radiológicamente Concordantes	II	33	No precisa	No precisa	17/33	51,5%
				Seguimiento	14/33	
				Cirugía	1/33	
				Missing	1/33	
	IIF	3	Seguimiento	No seguimiento	3/3	0%
Radiológicamente Discordantes		2	Seguimiento	Seguimiento	1/2	50%
				No seguimiento	1/2	

Tabla 30: Tratamiento lesiones radiológicamente benignas.

De ellas 36 fueron clasificadas como concordantes por ambas pruebas radiológicas (EC y TC). Por el contrario 2 lesiones fueron radiológicamente discordantes.

Las lesiones de tipo II no precisarían ningún tipo de seguimiento o tratamiento. Sin embargo, sólo el 51,5% de las lesiones se adecuaron a esta recomendación. Un paciente fue sometido a cirugía a pesar de corresponder al tipo II por el tamaño de la lesión, el resultado histológico fue el de un quiste simple.

Las lesiones IIF precisan seguimiento, sin embargo, ninguna de ellas lo recibió.

Finalmente, las lesiones discordantes radiológicamente requerirían seguimiento, sin embargo la tasa de adecuación fue sólo del 50%.

5.1.4.2. Lesiones radiológicamente malignas.

Un total de 20 lesiones fueron radiológicamente clasificadas como malignas correspondiendo a lesiones tipo 3 y 4 (tabla 31).

RESULTADOS

Lesiones Malignas (III y IV). Clasificación Radiológica (TC / EC)					
Clasificación	N	Tratamiento		Adecuación	
		Recomendado	Realizado		
Radiológicamente Concordantes	III	10	Cirugía	Cirugía 8/10 Seguimiento 2/10	80%
	IV	8	Cirugía	Cirugía 7/8 Seguimiento 1/8	87,5%
Radiológicamente Discordantes		2	Cirugía	Cirugía 2/2 Seguimiento 0/2	100%

Tabla 31: Tratamiento lesiones radiológicamente malignas.

De estas lesiones, 18 fueron clasificadas como concordantes por ambas pruebas diagnósticas (EC y TC) y 2 como radiológicamente discordantes.

Las lesiones tipo III precisan, a no ser que exista alguna contraindicación, exploración quirúrgica. El 80% de estas lesiones fueron sometidas a cirugía. Las 2 lesiones restantes fueron inicialmente sometidas a seguimiento radiológico y en un caso a pesar de la progresión, la elevada comorbilidad contraindicó el tratamiento quirúrgico.

Las lesiones tipo IV precisan, atendiendo a su riesgo de malignidad, tratamiento quirúrgico. El 87,5% de las lesiones de tipo IV de la serie fueron sometidas a cirugía.

Una lesión de tipo IV fue sometida a seguimiento radiológico manteniéndose estable.

Las 2 lesiones radiológicamente discordantes fueron intervenidas quirúrgicamente.

La tabla 32 muestra el resultado anatomopatológico de aquellas lesiones sometidas a tratamiento quirúrgico.

RESULTADOS

Clasificación Radiológica		Histología
Lesiones Malignas		
Tipo III	N= 8	4 CCR 1 Nefroma multiquístico 1 Linfoma 1 Fibrosis 1 Hidronefrosis
Tipo IV	N= 7	5 CCR 1 Aneurisma a. renal 1 muestra insuficiente
Lesiones Discordantes	N= 2	2 CCR

Tabla 32: resultados anatomopatológicos.

El 75% (6/8) de las lesiones tipo III sometidas a cirugía correspondieron a formaciones neoplásicas: 4 CCR, 1 linfoma, 1 nefroma multiquístico (cuyo diagnóstico definitivo sólo es histológico). Si excluimos esta última como lesión neoplásica maligna, la tasa de malignidad de las lesiones tipo III fue del 62,5%.

El 71,4% (5/7) de las lesiones tipo IV sometidas a cirugía y con confirmación histológica correspondían a lesiones neoplásicas, que en todos los casos (5/5) fueron CCR.

Una lesión tipo IV de Bosniak dada la elevada comorbilidad del paciente y a la existencia de carcinoma urotelial de alto grado concomitante, fue sometido a tratamiento ablativo con crioterapia y la biopsia pretratamiento fue insuficiente para diagnóstico.

Finalmente, las 2 lesiones radiológicamente discordantes que fueron sometidas a cirugía correspondieron a CCR.

5.1.4.3 Lesiones radiológicamente discordantes.

Un total de 8 lesiones fueron radiológicamente discordantes no pudiendo establecerse su carácter benigno o maligno mediante las pruebas radiológicas (EC y TC).

RESULTADOS

La tabla 33 muestra la clasificación asignada en TC y EC; el tratamiento realizado y el diagnóstico histológico

N (8)	Clasificación Bosniak TC	Clasificación Bosniak EC	Tratamiento	Histología
1	II	IV	Cirugía	Carcinoma quístico
2	II	III	Cirugía	Nefroma multiquístico
3	II	III	Cirugía	CCR
4	II	IV	Cirugía	CCR
5	II	IV	Cirugía	CCR
6	IIF	III	Cirugía	Quiste simple
7	IIF	III	Cirugía	CCR
8	III	II	Seguimiento	No disponible

Tabla 33: Tratamiento lesiones radiológicamente discordantes.

El 87,5% (7/8) de las lesiones fueron clasificadas como lesiones malignas por la EC, dada la mayor capacidad de esta en la detección del componente sólido y la captación de contraste.

El 85,7% (6/7) fueron lesiones neoplásicas: 5 CCR y 1 nefroma multiquístico, cuyo diagnóstico definitivo sólo es histológico. Sólo 1 lesión correspondió a 1 quiste simple.

La única lesión sometida a seguimiento fue clasificada por la EC como una lesión tipo 2 y se ha mantenido estable en el seguimiento.

5.1.5. Rendimiento diagnóstico de la EC y el TC en la evaluación de las masas quísticas renales.

La tabla 34 muestra los parámetros de validez interna (Se y Sp) en el diagnóstico de lesiones benignas y malignas de la EC y el TC.

RESULTADOS

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC		
	Se (% válido) IC95%	Sp (% válido) IC95%
TC	73,7 (51,2 – 88,2)	83,7 (70,0 – 91,9)
EC	100 (83,2 – 100,0)	81,4 (67,4 – 90,3)

Tabla 34: Parámetros de validez interna TC y EC.

Sólo se considera aceptable el rendimiento diagnóstico y la capacidad de clasificación cuando Se y Sp superan el umbral del 75%.

La tabla 35 muestra los resultados de los valores predictivos de las pruebas diagnósticas.

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC		
	VPP (% válido) IC95%	VPN (% válido) IC95%
TC	66,7 (45,4 – 82,8)	87,8 (74,5 – 94,7)
EC	70,4 (51,5 – 84,1)	100,0 (90,1 – 100,0)

Tabla 35: Valores predictivos de TC y EC.

Existieron 5 datos perdidos respecto a la naturaleza benigna o maligna de la lesión. 3 de ellas fueron clasificadas como lesiones de tipo IIF por ambas pruebas diagnósticas y como quedó reflejado en la tabla 30 no se dispuso de seguimiento radiológico. Una lesión adicional fue clasificada como tipo II y tipo IIF por la EC y el TC respectivamente. La probabilidad prepueba de malignidad de las lesiones tipo IIF es sólo del 5%, por lo que se consideraron lesiones benignas. Finalmente, la última lesión fue clasificada como tipo III por la EC, por lo que para el análisis de sensibilidad se consideró inicialmente como maligna.

A continuación se procedió a repetir la determinación de los parámetros de validez interna (Se y Sp) y los valores predictivos teniendo en cuenta la asignación de los valores perdidos (tablas 36, 37,38,

RESULTADOS

		Riesgo de Malignidad		Total
		Lesión Benigna	Lesión Maligna	
Clasificación EC	Lesión Benigna	35 + 4 = 39	0 + 1 = 1	40
	Lesión Maligna	8	19	27
Total		47	20	67

Tabla 36: Tabla contingencia EC

		Riesgo de Malignidad		Total
		Lesión Benigna	Lesión Maligna	
Clasificación TC	Lesión Benigna	36 + 4 = 40	5 + 1 = 6	46
	Lesión Maligna	7	14	21
Total		47	20	67

Tabla 37: Tabla contingencia TC

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC (Corregido para Valores Perdidos)		
	Se (% válido) IC95%	Sp (% válido) IC95%
TC	70,0 (48,1 – 85,5)	85,1 (72,3 – 92,6)
EC	95,0 (76,4 – 99,1)	83,0 (69,9 – 91,1)

Tabla 38: Rendimiento diagnóstico corregido TC y EC (validez interna)

RESULTADOS

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC (Corregido para valores perdidos)		
	VPP (% válido) IC95%	VPN (% válido) IC95%
TC	66,7 (45,4 – 82,8)	87,0 (74,3 – 94,0)
EC	70,4 (51,5 – 84,1)	97,5 (87,1 – 99,6)

Tabla 39: Rendimiento diagnóstico corregido TC y EC (valores predictivos)

Tras la corrección para los valores perdidos, el VPP (70,4 vs 66,7) y el VPN (97,5 vs 87,0) continuaron siendo superiores.

Las razones de verosimilitud permiten cuantificar el impacto clínico de la prueba en estudio. La LRp o cociente de probabilidad positivo nos indica cuánto más probable es tener un positivo en un enfermo que en un sano. En el caso de la EC la LRp fue de 5,6, lo que puede interpretarse como es 5,6 veces más probable encontrar un resultado positivo en un paciente con una lesión maligna que en aquel con una lesión benigna. Esto supone una potencia buena de la prueba para apoyar el diagnóstico. La LRn fue de 16,6 lo que supone una contribución excelente de un resultado negativo para descartar la malignidad de una lesión quística. Por el contrario, la LRp y la LRn del TC fueron respectivamente 4,7 y 2,8 lo que supone una contribución regular tanto de los resultados positivos como negativos del TC. Por lo tanto, el impacto clínico de la EC es superior al del TC en el diagnóstico de la benignidad o malignidad de una lesión renal quística (Tabla 40).

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC corregido para Valores Perdidos		
	LRp	LRn
TC	4,7	2,8
EC	5,6	16,6

Tabla 40: rendimiento TC y EC corregido.

RESULTADOS

La ORD de la EC fue de 93,0, mientras que la ORD de la TC fue de sólo 13,2, claramente inferior a la de la EC.

5.2. MASAS SÓLIDAS RENALES.

5.2.1. Datos generales y sociodemográficos.

Se estudiaron 60 pacientes con 60 masas sólidas a los que se realizó EC y los resultados se confirmaron mediante TC, con una mediana de tiempo entre ambas exploraciones de 39,5 días (IC 95% 15,3; 63,8).

La tabla 41 muestra las características generales de la serie.

Características Generales de la Serie		
Sexo (♂/♀) %		78,3 / 21,7
Edad (Me AIQ)		67,5 (35,5- 89,5)
Lateralidad (%)	R. Derecho	43,3 (26/60)
	R. Izquierdo	56,7 (34/60)
Tamaño (cm) (Me AIQ)	EC	2,0 (1,0 – 14,5)
	TAC	2,4 (1,0 – 17,4)

Tabla 41: Características generales de la serie.

El 78,3% (47/60) de los pacientes fueron varones y el 21,7% (13/60) mujeres.

La mediana de edad fue de 67,5 años (AIQ 35,5 – 89,5). La figura 40 muestra la distribución de la edad en la serie del estudio.

RESULTADOS

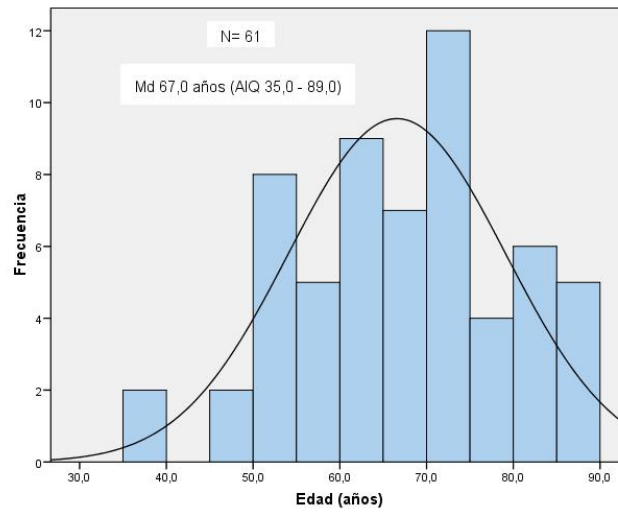


Figura 40: Distribución de la edad en la serie.

El 56,7% (34/60) de las masas sólidas aparecieron en el riñón izquierdo y el 43,3% (26/60) lo hicieron en el riñón derecho.

La mediana de tamaño medido por EC y TC fue de 2,08 cm. (AIQ 1,0-14,5) y 2,4 cm (AIQ 1,0-17,4) respectivamente. Las figuras 41 y 42 muestran la distribución de los respectivos tamaños en la muestra de estudio. Se observó una diferencia significativa en el tamaño medido por ambas técnicas de 0,2 cm. (IC 95% 0,1-0,3;p: 0,008).

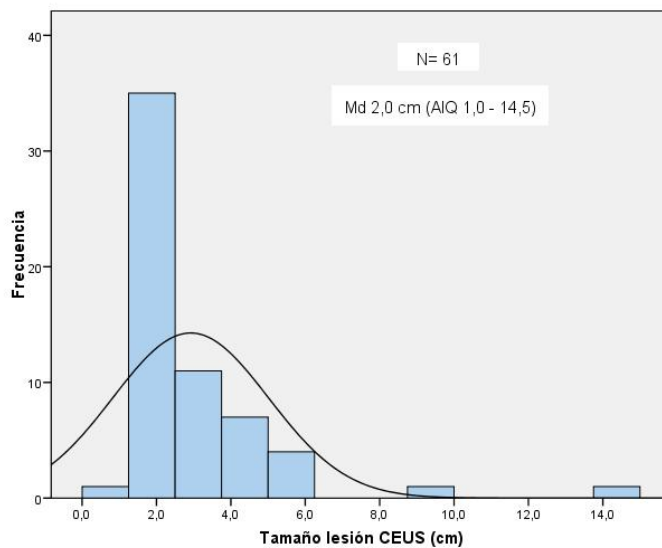


Figura 41: Curva de distribución de tamaños medida por EC.

RESULTADOS

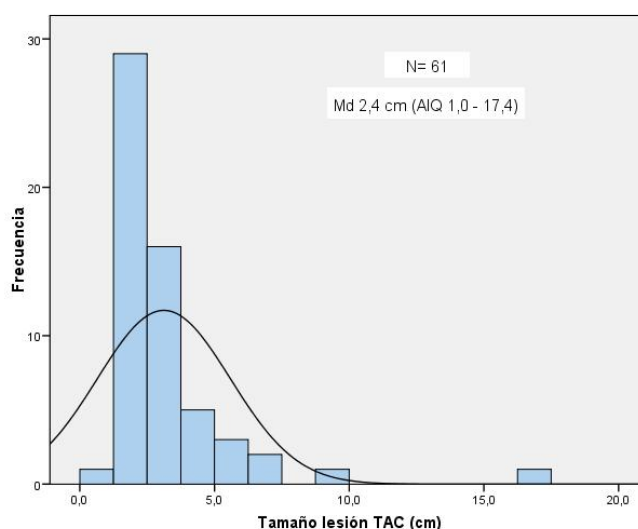


Figura 42: Curva distribución tamaño medida por TC.

5.2.2. Análisis estadístico de la concordancia y discordancia en el diagnóstico de las masas sólidas renales.

La tabla 42 muestra el índice de concordancia kappa para el tipo de lesión a estudio entre EC y TC. El cálculo del kappa (0,15; IC 95% 0,16 a 0,45) muestra la pobre concordancia entre las pruebas diagnósticas.

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de las lesiones sólidas entre EC y TC					
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch
		Inferior	Superior		
Global	0,15	-0,16	0,45	0,024	Pobre

Tabla 42: Índice de concordancia kappa para evaluación del tipo de lesión entre EC y TC.

Existieron un 15,3% de diagnósticos no concordantes, de los cuales el 11,9% correspondieron al diagnóstico de lesiones sólidas de la EC con un sesgo del 8,5% a favor de la EC, que expresa una mayor capacidad de la EC para identificar la naturaleza sólida de las lesiones.

RESULTADOS

A continuación se analizó la concordancia atendiendo a los distintos elementos de la evaluación de las masas sólidas: captación de contraste y homogeneidad de la captación.

a. Captación de contraste:

La tabla 43 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, en los negativos y el acuerdo global entre las pruebas diagnósticas (EC y TC) para el establecimiento de la captación de contraste, siendo lo más importante, dado que no existe grupo control, el acuerdo específico en los positivos.

Evaluación del grado de acuerdo en la Captación de Contraste entre EC y TC								
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global	
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior Superior
EC - TC	0,0	-29,9	0,0	91,7	85,1	95,6	84,8	73,5 91,8

Tabla 43: Evaluación del grado de acuerdo en la captación de contraste entre EC y TC.

El grado de acuerdo se consideró alto cuando fue superior al 80%.

La tabla 44 muestra el índice de concordancia kappa para la evaluación de la captación de contraste. El cálculo del kappa muestra una concordancia pobre entre las pruebas.

RESULTADOS

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la Captación de Contraste entre EC y TC					
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch (Fuerza de la Concordancia)
		Inferior	Superior		
Global	-0,031	-0,09	0,024	0,69	Pobre

Tabla 44: Concordancia para la evaluación de la captación de contraste entre EC y TC.

Dada la presencia de desequilibrios entre los acuerdos positivos y negativos, se procedió al cálculo del índice kappa ajustado (tabla 45), $Knor=2 Po-1$ donde Po es el acuerdo global. $Knor=(2 \times 0,84)-1=0,68$, lo que resultó en una buena concordancia.

Knor	2PO - 1	Resultado	Escala Landis y Koch
	$(2 \times 0,84) - 1$	0,68	Buena

Tabla 45: Cálculo índice kappa ajustado.

Existieron un 15,3% de diagnósticos no concordantes en la evaluación de captación de contraste, de los cuales el 13,6% correspondieron al diagnóstico de la captación de contraste del TC, con un sesgo del 11,9% a favor del mismo, que expresó una mayor capacidad del TC para identificar la captación de contraste por las masas sólidas.

b. Homogeneidad de la captación:

La tabla 46 muestra los resultados del acuerdo específico en los positivos, en los negativos y el acuerdo global de las pruebas diagnósticas (EC y TC) para la determinación de la homogeneidad de la captación.

RESULTADOS

Evaluación del grado de acuerdo en la Captación de Contraste entre EC y TC									
	Acuerdo específico negativo			Acuerdo específico positivo			Acuerdo Global		
	%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)		%	IC 95% (Wilson)	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
EC - TC	92,0	81,2	96,9	90,5	77,9	96,2	91,3	79,7	96,6

Tabla 46: Evaluación del grado de acuerdo entre EC y TC para la homogeneidad de la captación.

La tabla 47 muestra el índice de concordancia kappa para la determinación de la homogeneidad de la captación. El cálculo kappa muestra una concordancia muy buena entre las pruebas.

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la homogeneidad de captación de Contraste entre EC y TC					
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch (Fuerza de la Concordancia)
		Inferior	Superior		
Global	0,82	0,66	0,98	0,0000	Muy buena

Tabla 47: Índice de concordancia kappa para la evaluación de la homogeneidad de la captación de contraste entre EC y TC.

5.2.3. Tratamiento de las lesiones.

El 75% (45/60) fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, mientras que el 25% (15/60) fueron sometidos a tratamiento conservador (tabla 48).

RESULTADOS

Tratamiento Lesiones Sólidas	
Tratamiento Quirúrgico	75,0% (45/60)
Nefrectomía Radical	37,8% (17/45)
Nefrectomía Parcial	53,3% (24/45)
Crioterapia	8,9% (4/45)
Tratamiento Conservador	25,0% (15/60)
Seguimiento	86,7% (13/15)
No seguimiento	13,3% (2/15)

Tabla 48: Tratamiento de las lesiones sólidas.

En la tabla 49 se muestran los factores que influyeron en la selección del tratamiento: la edad, el tamaño de la lesión y la captación de contraste.

Factores en la Selección de Tratamiento			
Edad (años) Md (AIQ)			
	Tratamiento Quirúrgico	64,5 (35,5-87,5)	p= 0,000
	Tratamiento Conservador	80,5 (55,5-89,5)	
Tamaño Lesión (cm) Md (AIQ)			
EC	T. Quirúrgico	2,1 (1,4-14,5)	p= 0,640
	T. Conservador	2,0 (1,0-8,8)	
TC	T. Quirúrgico	2,4 (1,5-17,4)	p= 0,737
	T. Conservador	2,3(1,0-9,0)	
Captación contraste			
EC	T. Quirúrgico	45/60	p= 0,083
	T. Conservador	15/60	
TC	T. Quirúrgico	44*/60	p= 0,403
	T. Conservador	15/60	

Tabla 49: Factores en la selección del tratamiento.

RESULTADOS

- Tamaño de la masa: No se observaron diferencias significativas en el tamaño medido en EC o en TC atendiendo a la realización o no de tratamiento quirúrgico.
- Captación de contraste: No se observaron tampoco diferencias significativas en la presencia de captación de contraste en la EC o TC atendiendo a la realización o no de tratamiento quirúrgico.
- Edad del paciente: Por el contrario, la edad del paciente fue un factor significativo en la selección del tratamiento quirúrgico (figura 46). La mediana de edad de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente fue de 64,5 años (AIQ 35,5-87,5), mientras que la mediana de edad de los pacientes sometidos a seguimiento fue de 80,5 (AIQ 55,5-89,5) ($p=0,000$).

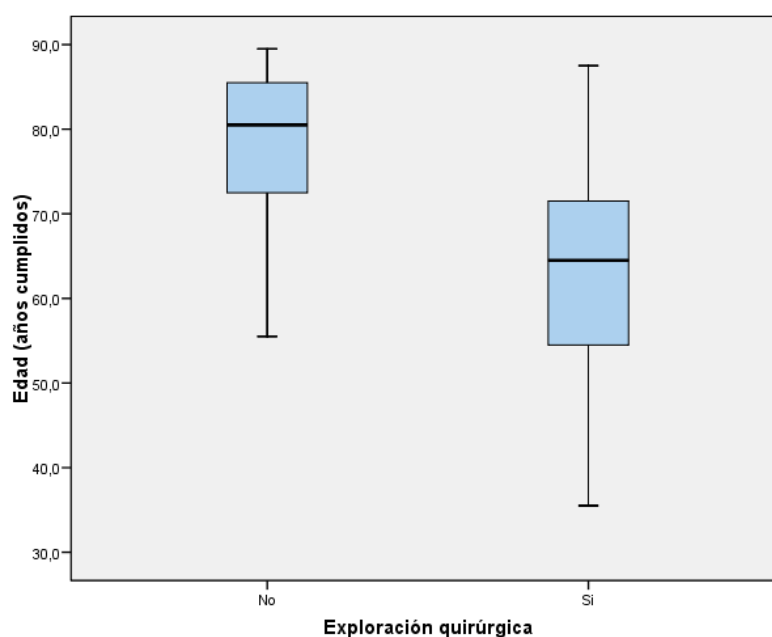


Figura 43: Distribución de edad en función del tratamiento realizado.

3.2.3.1 Tratamiento quirúrgico:

La tabla 50 muestra la distribución de los diferentes tipos de tratamiento quirúrgico (nefrectomía radical, nefrectomía parcial y crioterapia) en función de la edad y tamaño de la lesión medida por EC y TC.

RESULTADOS

Factores en la Selección de Tratamiento Quirúrgico			
Edad (años) Md (AIQ)			
	Nefrectomía Radical	63,5 (35,5-87,5)	
	Nefrectomía Parcial	65,0 (46,5-82,5)	p= 0,601
	Crioterapia	68,0 (63,5-71,5)	
Tamaño Lesión (cm) Md (AIQ)			
CEUS	Nefrectomía Radical	2,2 (1,4-14,5)	
	Nefrectomía Parcial	2,1 (1,5-5,2)	p= 0,277
	Crioterapia	2,2 (1,7-2,3)	
TC	Nefrectomía Radical	2,3 (1,5-17,4)	
	Nefrectomía Parcial	2,4 (1,5-5,9)	p= 0,326
	Crioterapia	2,4 (1,5-2,6)	

Tabla 50: Factores en la selección del tratamiento quirúrgico.

Los indicadores de calidad de la Asociación Española de Urología (AEU) determinan que la cirugía conservadora de nefronas en el tumor renal estadio T1a debe realizarse en por lo menos el 75% de los pacientes. Si entendemos como cirugía conservadora la nefrectomía parcial y la crioterapia, en nuestra serie se realizó en un 62,2%.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mediana de tamaño (medido en EC y TC) de la lesión (figuras 44 y 45) ni de la edad de los pacientes (figura 46).

RESULTADOS

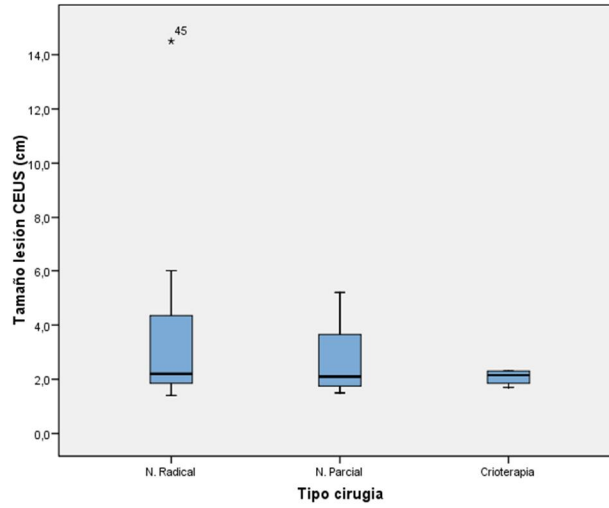


Figura 44: Tipo de cirugía en función de tamaño medido en EC.

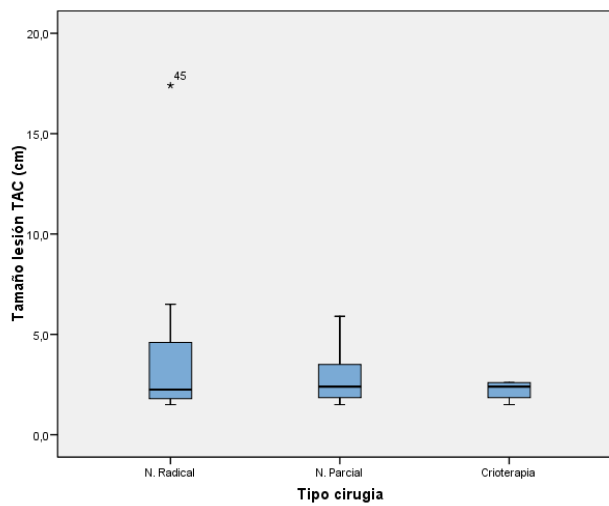


Figura 45: Tipo de cirugía en función de tamaño medido en TC.

RESULTADOS

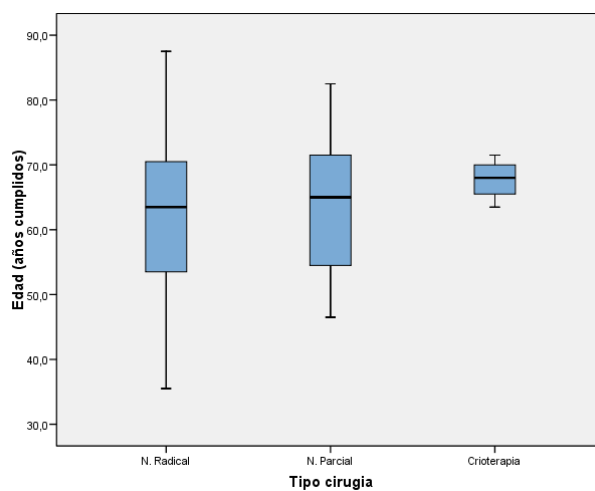


Figura 46: Tipo de cirugía en función de la edad.

En la tabla 51 se muestran los resultados histopatológicos de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. De las 17 nefrectomías radicales 15 fueron CCR, 1 adenoma y un paciente fue intervenido en otro centro no disponiendo de los informes anatomopatológicos. De los 24 pacientes sometidos a nefrectomía parcial 18 fueron CCR, 2 oncocitomas, 2 AML, 1 linfoma y 1 adenoma. En los 4 pacientes biopsiados antes de realizar tratamiento ablativo con crioterapia, 2 fueron CCR y en los otros 2 la biopsia no obtuvo una muestra suficiente para un diagnóstico histológico concluyente.

RESULTADOS

Anatomía Patológica	
Nefrectomía Radical (N= 17)	15 CCR (células claras) 1 Adenoma 1 histopatología desconocida
Nefrectomía Parcial (N= 24)	18 CCR (células claras) 2 Oncocitomas 2 AML 1 Linfoma 1 Adenoma
Crioterapia (Biopsia previa a ablación) (N= 4)	2 CCR (células claras) 2 muestra insuficiente

Tabla 51: Resultados anatomo-patológicos de los pacientes intervenidos.

3.2.3.2. Tratamiento conservador.

De los 15 pacientes no intervenidos quirúrgicamente, 13 realizaron seguimiento periódico y 2 pacientes se perdieron para seguimiento.

El tiempo medio de seguimiento fue de 19,2 meses (AIQ 2,9-67,1) (figura 47)

RESULTADOS

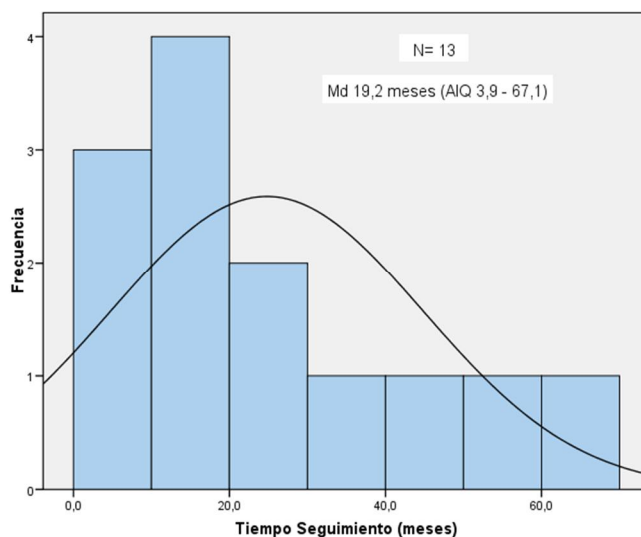


Figura 47: Tiempo y frecuencia de seguimiento

De los 13 pacientes 12 mostraron estabilidad y 1 progresión pero dada su edad (90 años) no fue sometido a tratamiento quirúrgico.

5.3. CONTROL POSTCRIOITERAPIA COMO TÉCNICA DE ABLACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS.

5.3.1 Datos generales y sociodemográficos.

Se estudiaron N 34 pacientes con 34 masas renales pequeñas, definidas como aquella menores o iguales a 4 centímetros. Se dispuso para el estudio de un total de 89 pares de pruebas (EC/TC) en el seguimiento de los pacientes.

El 76,5 % (26/34) de los pacientes fueron varones y el 23,5% (8/34) fueron mujeres.

RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes fue de 74,5 años (AIQ 43,5-89,5) La figura 48 muestra la distribución de la edad en la serie de estudio.

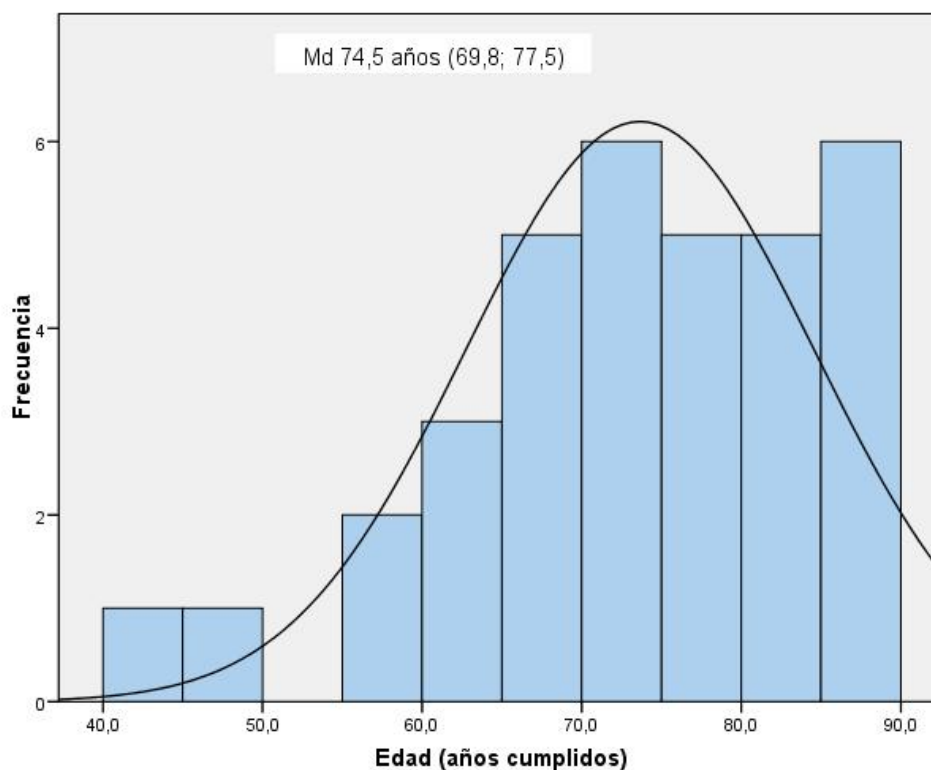


Figura 48: Distribución de la edad en la serie.

El 61,7% (21/34) de las lesiones tratadas aparecieron en el riñón izquierdo, el 39,4% (13/34) lo hicieron en el riñón derecho.

La mediana de tamaño de la lesión medida en el TC en el momento del diagnóstico fue de 2,6 cm (AIQ 1,0-4,0) correspondiendo a lo que se define como masa renal pequeña. La figura 49 muestra la distribución del tamaño de las lesiones en la muestra de estudio.

RESULTADOS

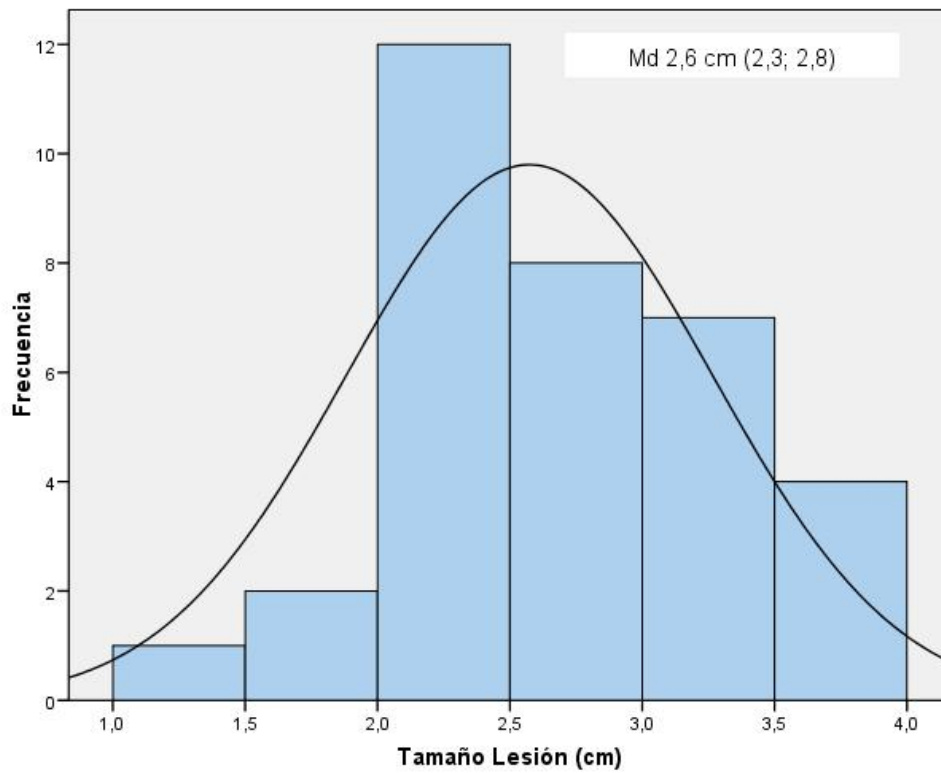


Figura 49: Distribución del tamaño de las lesiones.

La función renal medida pretratamiento medida como TFGe fue de 59,1 ml/min/1,73 m² (AIQ 44,3-78,8).

La figura 50 muestra la distribución de la función renal pretratamiento en la serie de estudio.

RESULTADOS

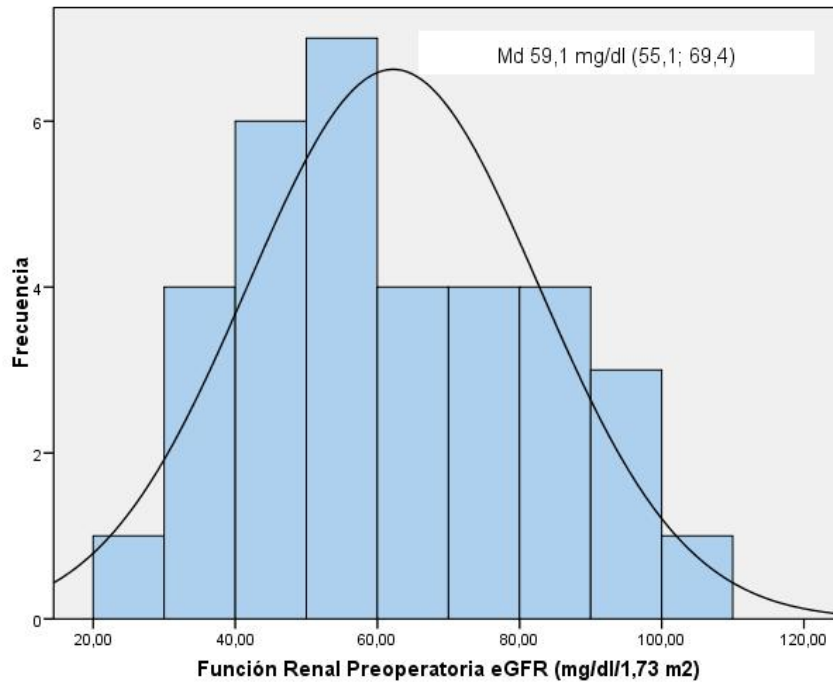


Figura 50: Distribución de la función renal pretratamiento.

Atendiendo a la clasificación por estadios de la ERC la distribución fue la siguiente (Tabla 52)

Distribución por Estadios de la Función Renal	
Estadio	% (N)
Estadio 1	11,8% (4/34)
Estadio 2	35,3% (12/34)
Estadio 3A	29,4% (10/34)
Estadio 3B	20,6% (7/34)
Estadio 4	2,9% (1/34)

Tabla 52: Distribución por estadios de ERC

RESULTADOS

La figura 51 muestra la distribución por estadios de la ERC en los pacientes de la serie.

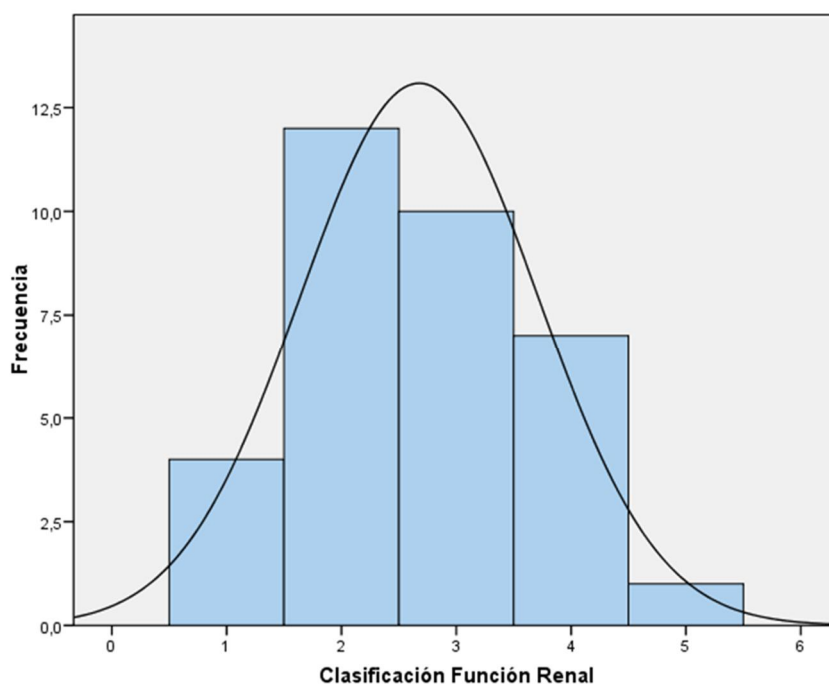


Figura 51: Distribución por estadios de ERC.

El 52,9% (18/34) de los pacientes de la serie padecían ERC atendiendo a la definición (TFGe <60 ml/min/1,73 m²).

La comorbilidad de los pacientes fue evaluada mediante el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad del paciente. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes de la serie fue de 6,5 (AIQ 5,3-7,7). La figura 52 muestra la distribución del índice de Charlson para la muestra de estudio.

RESULTADOS

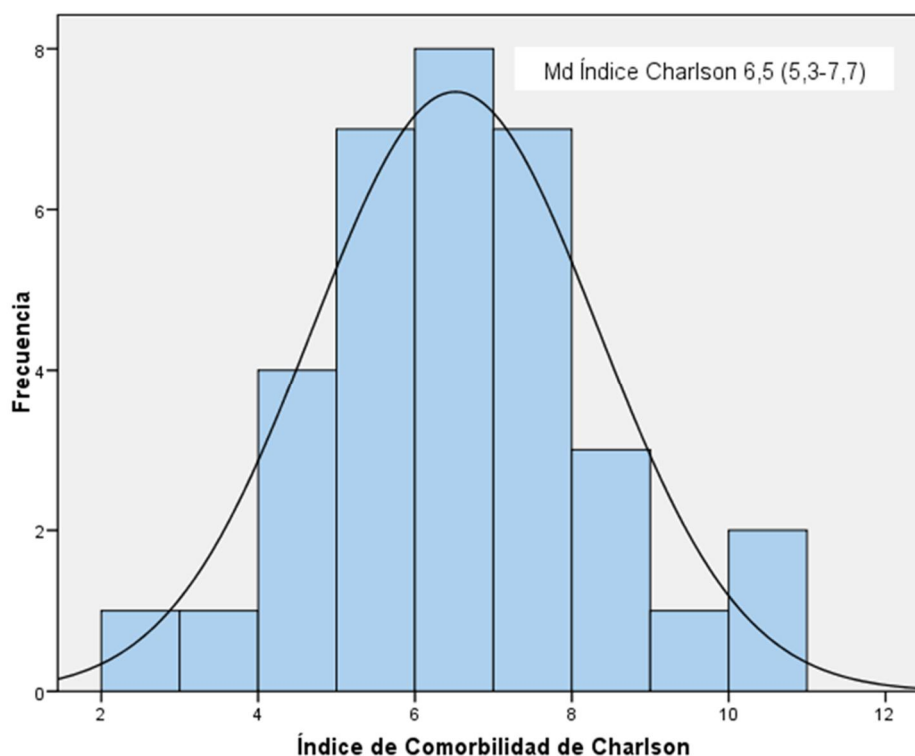


Figura 52: Distribución por índice de comorbilidad de Charlson.

En resumen, los pacientes sometidos a un tratamiento ablativo mediante crioterapia fueron pacientes ancianos (edad 74,5 años), con un elevado índice de comorbilidad (I. Charlson 6,5), con una proporción de ERC del 52,9% y portadores de una lesión renal pequeña (2,6 cm).

5.3.2 Técnica de tratamiento.

El 47,1% (16/34) de los pacientes fueron sometidos a crioablación percutánea con control ecográfico; el 29,4% (10/34) a crioablación percutánea mediante control con TC; el 20,6 % (7/34) a crioablación laparoscópica. Finalmente, un paciente (2,9%) recibió crioablación mediante abordaje abierto (Figura 53).

RESULTADOS

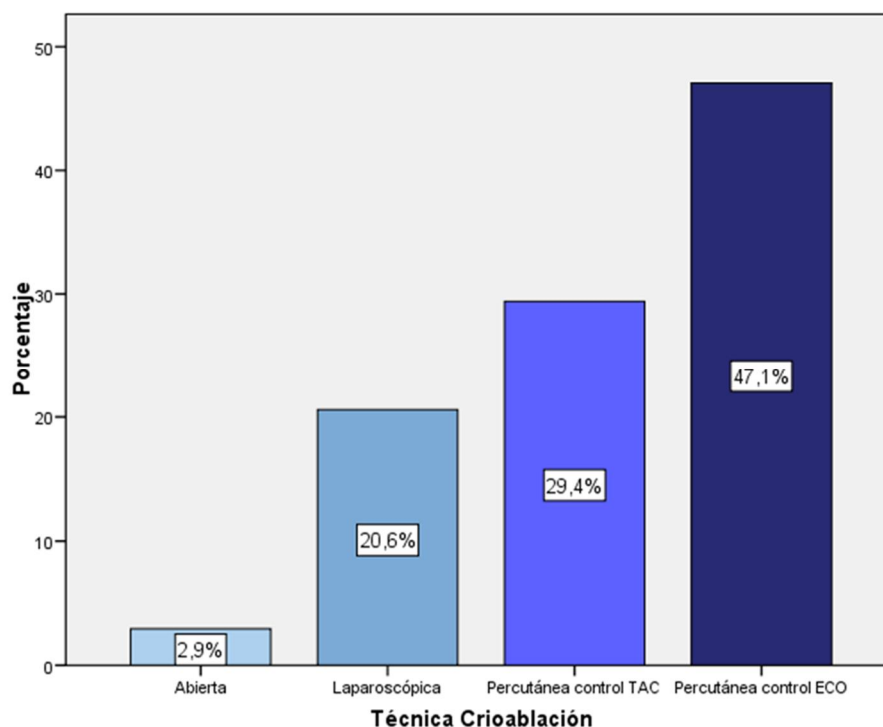


Figura 53: Técnica de crioblación.

5.3.3. Complicaciones.

El 91,2% de los pacientes no presentaron complicaciones asociadas al procedimiento. Un paciente presentó una complicación de grado I de la clasificación de Clavien-Dindo representada por un hematoma perirrenal que no requirió tratamiento. Otro paciente sufrió una complicación Clavien II por anemia y deterioro de la función renal que requirió transfusión. Y otro paciente presentó una complicación Clavien IIIa representada por hemorragia diferida 48 horas que requirió embolización selectiva y transfusión.

5.3.4. Estancia hospitalaria.

La mediana de días de la estancia hospitalaria fue de 2,0 días (AIQ 1,0-2,3). La figura 54 muestra la distribución de los días de estancia hospitalaria en los pacientes de la serie.

RESULTADOS

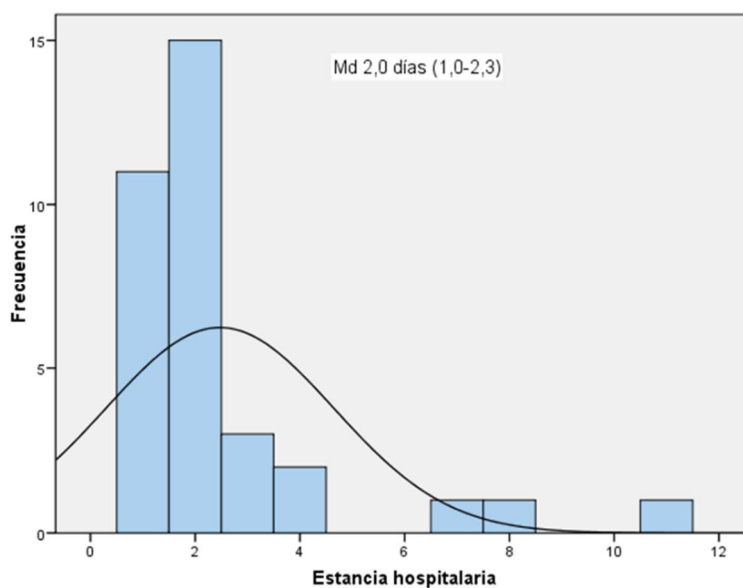


Figura 54: Estancia hospitalaria.

El 97,0% (32/34) de los pacientes tienen una estancia pretratamiento menor o igual a un día. El 41,2% (14/34) ingresaron el mismo día del tratamiento.

5.3.5. Biopsia precirugía.

El 79,4% (27/34) de los pacientes fueron sometidos a la biopsia percutánea de la lesión previa al tratamiento. El 55,6% (15/27) correspondió a CCR tipo células claras. En el 22,2% (6/27) el resultado de la biopsia no fue valorable. El 18,5% (5/27) presentaron lesiones benignas., incluidos 2 oncocitomas y finalmente un paciente (3,7%) presentó CCR tipo papilar (Tabla 53).

RESULTADOS

Histología Biopsia (N=27)	
Histología	% (N)
CCR Tipo células claras	55,6% (15/27)
No valorable	22,2% (6/27)
Lesión benigna	18,5% (5/27)
CCR Tipo papilar	3,7% (1/27)

Tabla 53: Resultado biopsias.

5.3.6. Función renal post-tratamiento.

La mediana de la función renal postcrioterapia fue de 58,8 ml/min/1,73 m² (AIQ 38,6-74,6).

La figura 55 muestra la distribución de la función renal post-tratamiento en la serie del estudio.

RESULTADOS

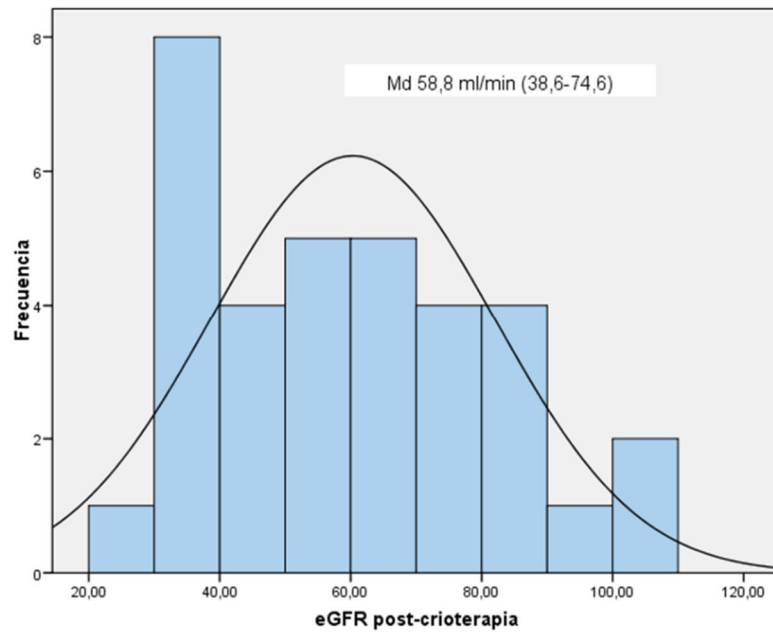


Figura 55: Función renal post-tratamiento.

Atendiendo a la distribución por estadios de la ERC, la distribución fue la siguiente (tabla 54).

Distribución por Estadios de la Función Renal Post-Tratamiento	
Estadio	% (N)
Estadio 1	8,8% (3/34)
Estadio 2	38,2% (13/34)
Estadio 3A	23,5% (8/34)
Estadio 3B	26,5% (9/34)
Estadio 4	2,9% (1/34)

Tabla 54: Función renal post-criterapia. Clasificación por Estadios

RESULTADOS

La figura 56 muestra la distribución por estadios de la ERC en los pacientes de la serie.

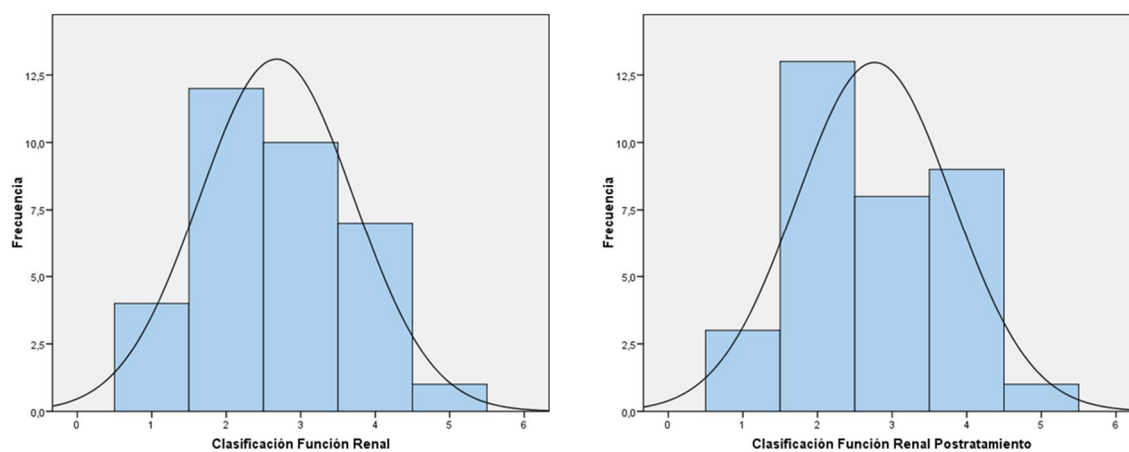


Figura 56: Distribución función renal pre y post-tratamiento por grado de ERC.

El 52,9% (18/34) de los pacientes de la serie mantuvieron la situación de ERC post-tratamiento, atendiendo a la definición.

No se identificó ninguna diferencia significativa entre la función renal pre y post-tratamiento (tabla 55).

Diferencia Función Renal Pre-Postratamiento Diferencia de Medias (T-Student)		
Diferencia Medias	IC 95%	p
1,9 ml/min	(-2,9; 6,8)	0,427

Tabla 55: Diferencias función renal pre y post-tratamiento.

5.3.7 Frecuencia de seguimiento.

El primer control post-tratamiento se realizó a los 4 meses, posteriormente cada 9 meses hasta el quinto año, luego anualmente.

RESULTADOS

5.3.8. Recurrencias.

El porcentaje detectado de recurrencias post-crioterapia fue del 26,5% (9/34) La mediana del tiempo hasta la recurrencia fue de 7,8 meses (3,1-17,9).

Dada la elevada comorbilidad de los pacientes el tratamiento después del diagnóstico de recurrencia fue la vigilancia activa, salvo en un paciente al que se le realizó una nefrectomía radical. No se observó progresión de la enfermedad ni enfermedad metastásica en ninguno de los casos.

5.3.9 Estudio de la concordancia.

Análisis estadístico de la concordancia y discordancia en el seguimiento de las masas renales tratadas con crioblación.

La tabla 56 muestra el índice de concordancia kappa para la captación de contraste entre EC y TC, que junto con el crecimiento de la lesión establecen el diagnóstico de persistencia o recurrencia de la lesión tumoral. El cálculo del índice kappa muestra la buena concordancia entre las pruebas diagnósticas: fue de 0,78 (IC 95%; 0,63-0,93).

Índice de concordancia Kappa para la evaluación de la Captación de Contraste entre EC y TC en el seguimiento de las masas renales post-crioterapia					
	Kappa	IC 95%		p	Escala Landis y Koch (Fuerza de la Concordancia)
		Inferior	Superior		
Global	0,78	0,63	0,93	0,000	Buena

Tabla 56: Concordancia EC y TC en captación de contraste.

Existieron un 8,0% de diagnósticos no concordantes. Sin embargo, el escaso sesgo entre ambas pruebas (1,1%) no parece dotar a ninguna de ellas de una clara ventaja diagnóstica atendiendo a este criterio.

RESULTADOS

5.3.10 Rendimiento diagnóstico de la EC y el TC en seguimiento de las masas renales tratadas mediante crioablación.

A continuación, mostramos las tablas de contingencia para la evaluación del rendimiento diagnóstico de la EC (tabla 57) y del TC (tabla 58) respectivamente.

EC	No Recurrencia	Recurrencia	Total
Captación	1	8	9
No captación	20	1	21
Total	21	9	30

Tabla 57: Tabla de contingencia para la evaluación del rendimiento diagnóstico de la EC.

TC	No Recurrencia	Recurrencia	Total
Captación	0	6	6
No captación	20	3	23
Total	20	9	29

Tabla 58: Tabla de contingencia para la evaluación del rendimiento diagnóstico del TC.

La tabla 59, muestra los parámetros de validez interna (Se y Sp) en el diagnóstico de recurrencia de la EC y el TC, siguiendo los criterios de recidiva expuestos en material y métodos.

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC				
	Se (% válido) IC95%		Sp (% válido) IC95%	
TC	66,7	(35,4 – 87,9)	100,0	(83,9 – 100,0)
EC	88,9	(56,5 – 98,0)	95,2	(77,3 – 99,2)

RESULTADOS

Tabla 59: Rendimiento diagnóstico TC y EC en el diagnóstico de recurrencia.

A continuación, se presenta el cálculo de los parámetros de validez interna en el supuesto del empleo de ambas pruebas en paralelo (el diagnóstico de recurrencia requiere un resultado positivo en cualquiera de las pruebas).

$$Se = (Se_{EC} + Se_{TC}) - (Se_{EC} \times Se_{TC}) = (0,89 + 0,66) - (0,89 \times 0,66) = 1,55 - 0,59 = \mathbf{0,96}$$

$$Sp = Sp_{EC} \times Sp_{TC} = 0,95 \times 1,0 = \mathbf{0,95}$$

La tabla 60 muestra los resultados de los valores predictivos de las pruebas diagnósticas.

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC		
	VPP (% válido) IC95%	VPN (% válido) IC95%
TC	100,0 (83,9 – 100,0)	87,0 (67,9 – 95,5)
EC	88,9 (56,5 – 98,0)	95,2 (77,3 – 99,2)

Tabla 60: Valores predictivos TC y EC

Las razones de verosimilitud permiten cuantificar el impacto clínico de la prueba en estudio. La LRP o cociente de probabilidad positivo nos indica cuánto más probable es tener un positivo en un enfermo que en un sano. En el caso de la EC la LRp para el seguimiento del tratamiento de la crioablación fue de 18,7 lo que puede interpretarse como es 18,7 veces más probable encontrar un resultado positivo en un paciente con una persistencia o recurrencia de la lesión tratada. Esto supone una potencia excelente de la prueba para apoyar el diagnóstico. La LRn fue de 8,6 lo que supone una contribución buena de un resultado negativo para descartar la recurrencia de la lesión post-tratamiento. Por el contrario, la LRn del TC fue de 3,0 lo que supone una contribución regular de los resultados negativos del TC. Por lo tanto el impacto clínico de la EC es superior al del TC en el seguimiento del tratamiento con crioterapia de las lesiones renales (tabla 61).

RESULTADOS

Rendimiento Diagnóstico en TC y EC corregido para Valores Perdidos			
	LRp	LRn	ORD
TC	*	3,0	*
EC	18,7	8,6	160,8

*LRp y ORD para el TC no pudieron ser calculadas al ser su Sp del 100% ($LRp = Se / 1 - Sp = 0,67 / (1-1) = Se/0$)

Tabla 61: Rendimiento diagnóstico TC y EC corregido para valores perdidos.

Finalmente, la LRp (18,7) y la LRn (8,6) de la EC suponen una contribución excelente de un resultado positivo y buena de un resultado negativo en el diagnóstico de las masas quísticas. Mientras la LRn (3,0) del TC supuso una contribución regular de un resultado negativo, mientras que no pudo calcularse la LRp ($0,66 / 1-1 = 0,66/0$).

RESULTADOS

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El desarrollo de las técnicas de imagen abdominal ha provocado un incremento significativo en la detección de masas de pequeño tamaño. El CCR es la neoplasia primaria más frecuente del riñón, representando el 2-3% de los cánceres detectados.

Los tumores renales son diagnosticados frecuentemente durante exámenes ecográficos abdominales rutinarios. En ocasiones éstos no nos permiten distinguir si son o no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, realizando habitualmente TC o RM(83). Esta laguna diagnóstica es debida a la ausencia de materiales de contraste ecográficos que nos permitan valorar la perfusión de la lesión. La angiogénesis es un proceso fundamental para el desarrollo y crecimiento de los tumores sólidos; el estudio Doppler de la vascularización tumoral se ha usado para su caracterización, pero no es suficiente para visualizar los vasos de bajo flujo, dándonos una idea de la macro pero no de la microcirculación. Con el desarrollo de contrastes ecográficos, la sensibilidad para la detección de flujos bajos y pequeños vasos ha aumentado significativamente, como se ha puesto claramente de manifiesto en el estudio de las masas quísticas renales cuando se compara la concordancia en su diagnóstico entre la EC y el TC, mejorando la definición de pequeñas masas renales(84).

Los contrastes ecográficos son compuestos proteínicos, sacáridos o lipídicos con un núcleo central relleno de gas, que administrados de forma intravenosa tienen la capacidad de realzar la señal ultrasonográfica(85). En 1968 se inició el desarrollo de estos medios de contraste(86); la innovación más importante en este sentido ha sido la utilización de microburbujas menores de 7 micras de diámetro, que pueden atravesar la circulación pulmonar, y el uso de un gas inerte no fácilmente soluble en plasma sanguíneo, lo que permite un incremento de la persistencia de las microburbujas. Los más usados en la actualidad son Levovist® (Schering) y Sonovue® (Bracco). Las microburbujas en el tejido son destruidas por las ondas ultrasonográficas de alta energía y dan información de la velocidad del flujo y de la perfusión tisular. Tienen la ventaja con respecto a los contrastes utilizados en TC y RM que no difunden fuera del espacio vascular y no son nefrotóxicos, pudiendo ser utilizados con seguridad incluso en pacientes con insuficiencia renal(87) . La única contraindicación para su uso es la insuficiencia respiratoria severa.

DISCUSIÓN

La clasificación de Bosniak para las masas quísticas complejas fue descrita en 1986 y es una herramienta comúnmente utilizada para su estudio. Se basó inicialmente en los hallazgos del TC, evaluándose: número de septos, grosor de la pared del quiste o de los septos, realce de la lesión, calcificaciones y presencia de componentes sólidos. Esta clasificación del TC puede ser extrapolada a la ecografía convencional y a la EC. La clasificación original describió cuatro grupos; las dos primeras categorías incluyen los quistes serosos y los mínimamente complicados o hemorrágicos en los que, basándose en los métodos de imagen, se puede evitar la intervención quirúrgica, siendo ésta precisa en las dos últimas categorías donde se integran los carcinomas quísticos uniloculares o multiloculares y los quistes más complicados(60) .

Israel(88) comparó los estudios de TC y RM sobre estas lesiones, pudiendo asemejar sus resultados a la hora de caracterizar las lesiones quísticas renales usando la clasificación de Bosniak.

En las últimas décadas ha habido una modificación de la clasificación de Bosniak que han influido en la práctica clínica(89) como son la introducción de la categoría IIF en 1993 como puente entre las categorías II y III, con la recomendación de seguimiento radiológico y la decreciente importancia de las calcificaciones nodulares que se categorizarían como Bosniak IIF en lugar de III(90).

La primera vez que fue descrito el uso de la EC en el estudio de las masas renales fue en 1994 por Filippone et al.(10) . Estos autores estudiaron a 30 pacientes con masas renales realizando eco doppler color antes y después de infusión intravenosa de Levovist®. Con doppler convencional encontró vasos sanguíneos en 13 de las masas y después de la inyección de contraste en 26, incrementando significativamente la sensibilidad en la detección de vascularización, lo que se ha mantenido como una constante en estudios ulteriores.

Hasta el momento actual el TC ha constituido la prueba radiológica de referencia, no sólo para diagnóstico sino para el seguimiento de las masas renales. Sin embargo, su uso supone la necesidad de radiación del paciente y en muchos casos la nefrotoxicidad es un efecto adverso a considerar en pacientes que presentan deterioro de función renal. Por este motivo, el objetivo del presente estudio y la correspondiente revisión de la literatura es analizar la concordancia de la EC respecto al TC como prueba radiológica de referencia y su precisión diagnóstica. El resultado de esta revisión podría permitir definir el interés de la EC en el algoritmo diagnóstico y seguimiento de las masas renales.

Varios estudios han comparado el TC con la EC en el estudio de las masas quísticas complejas.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio(91) se analizaron a 66 pacientes con 67 masas quísticas a los que se realizó EC y los resultados se confirmaron mediante TC, siendo el estudio prospectivo más amplio. Solo fue superado en número de pacientes por Xue et al (92) que realizaron un estudio de carácter retrospectivo que incluyó 70 pacientes. El 72,7% (48/66) de los pacientes fueron varones y el 27,3% (18/66) mujeres y la mediana de edad fue 67,8 años, siendo estos datos demográficos concordantes con la literatura referente a las masas renales y similares al resto de estudios. Todas las EC fueron realizadas por un único observador y se utilizó como medio de contraste 2,4 cc de Sonovue® administrado de forma intravenosa. Se analizaron la presencia de tabiques en el interior del quiste, calcificaciones, componente sólido, engrosamiento de pared y captación de contraste, tipificándolos según estas características en la clasificación de Bosniak modificada. Todos los TC fueron informados por 4 radiólogos expertos en radiología abdominal con una experiencia entre 2 y 20 años. Todos los estudios considerados siguieron protocolos similares, con excepción del de Park et al.(93) donde se utilizó como medio de contraste Levovist®. Respecto al tratamiento de las lesiones, en todos los estudios, sólo aquellas lesiones con sospecha de malignidad fueron sometidas a tratamiento quirúrgico. Por el contrario, en el estudio de Park et al.(93) todas las lesiones fueron extirpadas a pesar de que no tuvieran criterios radiológicos de malignidad. Esto permite un análisis exacto de la precisión diagnóstica de la EC, sin embargo puede resultar controvertido desde un punto de vista clínico.

Park et al. (93) entre enero de 2001 y octubre de 2005 realizaron un estudio retrospectivo en 31 pacientes con lesiones quísticas complejas detectadas de forma incidental en ecografía convencional, 23 pacientes (74,2%) fueron varones y 8 mujeres (25,8%). Su rango de edad varió entre los 29 y 68 años con una edad media de 50,0 años, algo inferior a la nuestra. A todos los pacientes se les realizó TC y EC.

Ascenti et al. (94) entre marzo de 2001 y enero 2004 realizaron un estudio prospectivo con todos los pacientes remitidos a su Unidad por masas quísticas complejas detectadas en ecografía convencional, realizándoles EC y TC. Este estudio incluyó 44 masas quísticas complejas en 40 pacientes consecutivos de los cuales 17 fueron mujeres (42,5%) y 23 hombres (57,5%) y con un rango de edad de 31-77 años.

Quaia et al.(95) realizaron un estudio retrospectivo con 55 pacientes con 55 masas quísticas complejas detectadas de forma incidental durante exámenes rutinarios (35 pacientes) mediante TC o ecografía abdominal o en pacientes sintomáticos a los que se realizaron estas pruebas por hematuria o dolor lumbar (20 pacientes). A todas estas masas complejas se les realizaron entre

DISCUSIÓN

los 3 a 25 días siguientes de la prueba inicial una EC. Se excluyeron a 15 pacientes debido a la calidad subóptima del TC o de la EC. Finalmente por lo tanto, el estudio incluyó 40 pacientes con 40 masas quísticas complejas (45% hombres y 55% mujeres (55,0%), con una mediana de edad de 64 años).

El estudio con mayor casuística fue el realizado por Xue et al. (92) con 103 pacientes con lesiones quísticas complejas a los que realizaron ecografía convencional y EC. La muestra comprendió 67 varones (65,0%) y 36 mujeres (35,0%) con una edad media 50,7 años (rango 20-73 años) algo inferior a la del resto de estudios. Del total de pacientes, a 33 se les realizó la exploración con TC en otros centros siendo excluidos para el estudio, siendo, 70 pacientes, por lo tanto, el número final considerado, muy similar al objeto de esta Tesis.

En síntesis, la mayor parte de los estudios consideraron pacientes de predominio masculino (frecuencia 2/1) en la 5ª-6ª década de la vida y el hallazgo incidental de una masa renal quística cuyo estudio conllevó la realización de TC y EC, siendo Sonovue® el contraste más frecuentemente utilizado.

El estudio de concordancia entre la EC y el TC para la tipificación de las masas quísticas según la clasificación de Bosniak fue, en nuestra serie y calculada mediante el índice kappa, de 0,71 (IC 95% 0,57 a 0,85), que según la escala de Landis y Koch se considera buena(91). La concordancia fue buena en todas las categorías salvo en la IIF en la que resultó moderada ($k= 0.51$). Estos resultados fueron similares a los encontrados por Park et al.(93) que obtuvieron un índice kappa global de 0,74 y a los de Ascenti et al.(94) con un kappa de 0,79, todos ellos correspondientes a un nivel bueno de concordancia.

Atendiendo a los distintos elementos de la evaluación de las masas quísticas la concordancia fue: buena ($K=0,71$) para la presencia de tabiques; buena ($K=0,68$) para la evaluación del engrosamiento de paredes; buena para la presencia de calcificaciones ($K=0,76$); buena para la captación de contraste ($K=0,67$) y buena para la evaluación del componente sólido ($K=0,64$).

Después de reclasificar las masas quísticas como benignas, que incluyen las categorías Bosniak II y IIF y malignas las III y IV, y realizar el análisis de concordancia entre EC y TC el resultado fue un índice kappa de 0,74 que demuestra una buena concordancia, siendo inferior a la obtenida por Ascenti et al.(94) en cuya serie la concordancia fue completa ($K=1,00$).

En nuestro estudio existieron un 12,1% de diagnósticos no concordantes, de los cuales el 10,6% corresponden a diagnósticos positivos, es decir lesiones clasificadas como malignas de la EC, con un sesgo del 9,1% que expresa su mayor capacidad para el diagnóstico de lesiones malignas a

DISCUSIÓN

expensas de su mayor capacidad para la detección de vascularización y del componente sólido en las lesiones quísticas complejas. Estos hallazgos coinciden con el estudio de Park et al.(93) donde existieron un 26% de diagnósticos no concordantes, todos ellos sobregraduados por la EC, lo cual demuestra su mayor capacidad para detección de vascularización. También ocurre lo mismo en el estudio de Ascenti et al.(94) que encontraron un 14% de lesiones no concordantes todas ellas sobregraduadas por la EC. La EC detectó más septos que el TC y en un 9% detectó vascularización en quistes en los que el TC no la encontró.

Cuando las lesiones quísticas se reclasificaron atendiendo al riesgo de malignidad, un total de 38 lesiones fueron radiológicamente consideradas como benignas correspondiendo a lesiones II y IIF. Del total de lesiones, 36 fueron clasificadas como concordantes por ambas pruebas radiológicas (EC y TC). Por el contrario 2 lesiones fueron radiológicamente discordantes; una de ellas fue sometida a seguimiento y se mantuvo estable. La lesión restante fue sometida a tratamiento quirúrgico por el tamaño de la lesión siendo el resultado histopatológico de quiste simple.

Por otro lado, un total de 20 lesiones fueron radiológicamente clasificadas como malignas correspondiendo a lesiones tipo III y IV. 18 fueron clasificadas como concordantes por ambas pruebas diagnósticas (EC y TC). Por el contrario 2 lesiones fueron radiológicamente discordantes. Las 2 lesiones radiologicamente discordantes fueron intervenidas quirúrgicamente correspondiendo ambas a CCR. El 80% (8/10) de las lesiones Bosniak III fueron sometidas a cirugía siendo el 75% (6/8) de las lesiones formaciones neoplásicas: 4 CCR, 1 linfoma, 1 nefroma multiquístico cuyo diagnóstico definitivo sólo es histológico. Si excluimos esta última como lesión neoplásica maligna, la tasa de malignidad de las lesiones tipo 3 fue del 62,5%.

El 87,5% (7/8) de las lesiones Bosniak IV recibieron tratamiento, en 7 casos mediante extirpación quirúrgica y en 1 caso mediante crioablación. De los 7 casos sometidos a tratamiento quirúrgico, 5 correspondieron a lesiones neoplásicas del tipo CCR (71,4%). El paciente cuya lesión fue tratada mediante crioablación, la biopsia pretratamiento fue no concluyente.

Estos resultados son similares a los encontrados en la literatura con una tasa de malignidad del 0,18 (0,12, 0,26) en los Bosniak IIF, 0,51 (0,42, 0,61) en los Bosniak III y 0,86 (0,81, 0,89) en los Bosniak IV(89).

Un total de 8 lesiones fueron radiológicamente discordantes no pudiendo establecerse su carácter benigno o maligno mediante las pruebas radiológicas (EC y TC). El 87,5% (7/8) de las lesiones fueron clasificadas como lesiones malignas por la EC que, como hemos observado en diversos

DISCUSIÓN

estudios, ha demostrado una mayor capacidad en la detección del componente sólido y la captación de contraste. 7 de ellas fueron sometidas a tratamiento quirúrgico correspondiendo el 85,7% (6/7) a lesiones neoplásicas: 5 CCR y 1 nefroma multiquístico, cuyo diagnóstico definitivo sólo es histológico. Solo 1 lesión correspondió a 1 quiste simple. La única lesión sometida a seguimiento fue clasificada por la EC como una lesión tipo 2 y se ha mantenido estable en el seguimiento.

En el estudio de Park et al. (93) las 31 lesiones fueron estudiadas histopatológicamente, 30 pacientes fueron intervenidos mediante nefrectomía radical (27) o parcial (3) y a uno se realizó biopsia percutánea. El diagnóstico patológico fue: 26 CCR, 2 metástasis de cáncer de pulmón, un quiste hemorrágico, una pielonefritis xantogranulomatosa y un nefroma quístico multilocular.

Las 3 lesiones benignas fueron diagnosticadas erróneamente como lesión quística maligna en ambas pruebas. Los 8 pacientes en los que existía discordancia entre TC y EC fueron todos malignos en el estudio histopatológico, 6 CCR y 2 metástasis de cáncer de pulmón, al igual que en nuestro estudio, fueron correctamente valorados por EC como Bosniak III o IV e infragraudados por TC como Bosniak IIF o inferior, lo cual demuestra la mayor capacidad de la EC en detectar vascularización. Aunque, como se comentó previamente, disponer del estudio histopatológico de la totalidad de las lesiones, permite evaluar con una precisión completa la validez de la EC como prueba diagnóstica, desde un punto de vista clínico el conocimiento del bajo riesgo de malignidad de aquellas lesiones clasificadas como benignas, hace controvertido el abordaje quirúrgico de las mismas.

En el estudio de Ascenti et al.(94) 9 de 10 pacientes clasificados como Bosniak III o IV fueron sometidos a cirugía y 31 clasificados como Bosniak II o IIF fueron seguidos en el tiempo; 16 pacientes fueron seguidos con TC los 15 restantes fueron seguidos con EC. El tiempo de seguimiento fue un mínimo de 12 meses y un máximo de 24. El criterio utilizado para evaluar la estabilidad fueron, la ausencia de crecimiento y la ausencia de modificaciones morfológicas o de captación de contraste. Al igual que en nuestro estudio y a diferencia que en el de Park et al(93), solo fueron sometidos a cirugía aquellos pacientes con sospecha de malignidad. Las lesiones en EC fueron clasificadas como: categoría Bosniak II (n=18), IIF (n=16), III (n=7) y IV (n=3) y en TC como: Bosniak II (n=24), IIF (n=10), III (n=7) y IV (n=3). La concordancia fue completa para aquellas lesiones clasificadas como categorías III y IV de Bosniak. Sin embargo, la EC clasifica a más pacientes como IIF que el TC probablemente por su mayor capacidad para detectar septos.

DISCUSIÓN

Los estudios histopatológicos de las 9 masas extirpadas quirúrgicamente (6 Bosniak III y 3 Bosniak IV) fueron: 5 CCR quísticos, 2 quistes inflamatorios, una pielonefritis xantogranulomatosa y un carcinoma quístico multilocular. Es decir, la tasa de malignidad confirmada para la categoría Bosniak III fue del 66,7% (6/9). Un paciente con un quiste Bosniak III se negó a someterse a una cirugía y se mantuvo estable tras 18 meses de seguimiento.

Los 34 restantes masas quísticas clasificadas como categoría II o IIF se mantuvieron estables tras 12-24 meses de seguimiento.

En el estudio de Quaia et al(95) las masas renales quísticas que fueron clasificadas en la categoría Bosniak III o IV (n = 28) fueron tratadas quirúrgicamente, mientras que aquellas clasificadas como Bosniak categoría IIF (n = 5) o II (n = 7) se sometieron a seguimiento con TC o ecografía convencional durante un tiempo mínimo de 12 meses y máximo de 24 (tiempo medio de seguimiento 18 meses). Hubo 4 masas que durante el seguimiento mostraron cambios consistentes en engrosamiento de pared o septos y la presencia de nódulos septales y como consecuencia, todas ellas fueron resecadas quirúrgicamente.

Las 18 lesiones resecadas correspondientes a quistes Bosniak IV correspondían a CCR y por lo tanto la tasa de malignidad alcanzó en este grupo el 100%. Por el contrario, de las 13 lesiones Bosniak III resecadas sólo 2 correspondieron a CCR, 7 a quistes hemorrágicos, 2 a quistes inflamatorios y 2 a nefromas quísticos. La tasa de malignidad en este grupo fue únicamente del 15,4% (2/13) muy por debajo de lo comunicado comúnmente en la literatura.

Finalmente, en el estudio de Xue et al (92), y considerando el conjunto de las lesiones, la totalidad de ellas fueron tratadas quirúrgicamente. 41 pacientes se sometieron a nefrectomía radical, 6 a nefrectomía simple, 50 a nefrectomía parcial, en 6 pacientes se realizó marsupialización de la pared del quiste. En 58 pacientes se confirmó histopatológicamente la presencia de lesiones malignas (56,3%) y mientras que 45 lesiones renales fueron benignas (43,7%). Dentro de las malignas 12 fueron carcinomas quísticos multiloculares y 46 carcinomas renales quísticos. Las lesiones benignas correspondían a quistes hemorrágicos o infectados en 33 casos, pielonefritis crónica en 5 pacientes, 5 hematomas renales, 1 divertículo calicial y un granuloma después de esclerosis de quiste renal.

Respecto a la capacidad diagnóstica de la EC, fue evaluada mediante los parámetros de validez: Se, Sp, VPP y VPN y su comparación con los respectivos parámetros del TC mediante la construcción de las correspondientes curvas ROC. En nuestro estudio(91), de acuerdo con otros

DISCUSIÓN

autores, se consideraron lesiones benignas aquéllas con un diagnóstico histológico benigno o aquéllas que se mantuvieron estables en el seguimiento y lesiones malignas aquellas con diagnóstico histológico maligno o aquellas que mostraron progresión en el seguimiento. Estos se consideraron los criterios de referencia que permitieron la comparación de los resultados obtenidos por la EC y el TC.

La EC mostró una Se, Sp, VPP y VPN del 95,0%, 83,0%, 70,4% y 97,5% respectivamente, frente al 70,0%, 85,1%, 66,7% y 87,0% que mostró el TC en nuestra serie.

En el estudio de Park et al(93) la precisión diagnóstica del TC y la EC fue del 74% y 90% respectivamente, si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Quaia et al (95), analizaron los resultados obtenidos por la ecografía convencional, la EC y el TC. La ecografía convencional presentó una Se, Sp, VPP y VPN del 48,0%, 11%, 37% y 15% respectivamente que fueron ampliamente superados por los correspondientes parámetros del TC: 81,0%, 68,0%, 74,0%, 76,0% y de la EC: 86,0%, 79,0%, 82,0% y 83,0%.

Por último, los resultados presentados por Xue et al(92) para la EC fueron una Se del 93,1%, SP del 84,4%, VPP del 88,5%, VPN del 90,5%. Si solo tenemos en cuenta los 70 pacientes a los que se les realizó también TC en el mismo centro, los parámetros de validez de la EC fueron: Se fue del 94,3%, Sp del 80,0%, VPP del 82,5% y VPN del 93,3%. En estos pacientes el TC obtuvo una Se del 82,9%, Sp del 85,7%, VPP del 85,3% y VPN del 83,3%.

Cuando los comparamos con los resultados disponibles, nuestro estudio mostró unos parámetros de validez diagnóstica superiores a los de Quaia et al(95), y similares a los de Xue et al(92).

Finalmente, las razones de verosimilitud establecen una relación entre la probabilidad pre prueba y la probabilidad post prueba de diagnóstico y por lo tanto valoran la contribución de la prueba en el diagnóstico del proceso ayudando a elegir una prueba apropiada o la secuencia de pruebas. En el caso de las masas quísticas, la LRp (5,6) y la LRn (16,6) de la EC supusieron una contribución buena de un resultado positivo, es decir, compatible con una lesión maligna o categorías III y IV de la clasificación de Bosniak, y excelente o concluyente de un resultado negativo en el diagnóstico de las masas quísticas. Mientras la LRp (4,7) y la LRn (2,8) del TC sólo supusieron una contribución regular o moderada tanto de los resultados positivos como negativos. El conocimiento de las fórmulas de cálculo de LRp y LRn nos permitió su determinación en las series presentadas por los distintos autores. Así, la contribución de la EC y TC al diagnóstico de las masas renales quísticas, en la serie de Quaia et al(95) fue sólo regular con una LRp y LRn de 2,5 y 3,6 respectivamente para el TC, mientras que la LRn para la EC fue buena (5,6) aunque inferior a

DISCUSIÓN

nuestra serie. Por el contrario, en la serie de Xue et al(92), la contribución del TC fue buena (LRp y LRn 5,9 y 5,1 respectivamente), mientras la contribución de un resultado negativo de la EC, es decir compatible con una lesión benigna o categorías II y IIF de la clasificación de Bosniak se puede considerar excelente o concluyente (LRn 13,3) como ocurre en la serie motivo de esta Tesis. En la tabla 62 se resumen los datos fundamentales de los diferentes estudios.

Autores	N	Concordancia global EC/TC (kappa)	Diagnósticos no concordantes	Se EC/TC	Sp EC/TC	VPP EC/TC	VPN EC/TC
Sanz et al(91)	67	0.71	12%	95/70%	83/85,1%	70,4/66,7%	97,5/87%
Park et al(93)	31	0.74	26.3%	-	-	-	-
Ascenti et al(94)	44	0.79	14%	-	-	-	-
Quaia et al(95)	55	-	-	86/81%	79/68%	82/74%	83/76%
Xue et al(92)	70	-	-	94,3/82,9%	80/85,7%	82,5/85,3%	93,3/83,3%

Tabla 62: Estudios EC en masas quísticas.

Los CCR son habitualmente heterogéneos debido a la presencia de áreas quísticas y de necrosis en su interior y/o calcificaciones (96), es también frecuente la presencia de pseudocápsula con halo periférico hipoeoico. En EC, éste presenta un rápido e intenso realce arterial con lavado progresivo en imágenes tardías. Las arterias intratumorales predominan en el CCR comparado con la distribución periférica o mixta del AML (94). Bosniak (97) describió el AML con una única vena central que penetra en el tumor. Las áreas no realzadas tras inyección de contraste corresponden a zonas de necrosis o hemorragia típico del CCR y la presencia de pseudocápsula se caracteriza por el progresivo realce periférico en fase tardía debido al contenido fibroso(98).

En nuestro estudio se analizaron 60 pacientes con 60 masas sólidas a los que se realizó EC y los resultados se confirmaron mediante TC con un intervalo entre las pruebas de 39,5 días de mediana (IC 95% 15,3;63,8), lo que lo convierte en uno de los estudios con mayor número de pacientes solamente superado por los estudios de Roy et al.(99) con 67 pacientes, Jianget al.(100) con 92 y

DISCUSIÓN

Atri et al.(101) con 94. El 78,3% (47/60) de los pacientes fueron varones y el 21,7% (13/60) mujeres, siendo la incidencia en varones incluso superior a lo descrito en la literatura donde se demuestra un predominio 1,5:1 de los varones sobre las mujeres. La incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad(102), en nuestro estudio, la mediana de edad fue de 67,5 años (AIQ 35,5 – 89,5). El 56,7% (34/60) de las masas sólidas aparecieron en el riñón izquierdo y el 43,3% (26/60) lo hicieron en el riñón derecho. La mediana de tamaño medido por EC y TC fue de 2,08 cm. (AIQ 1,0-14,5) y 2,4 cm (AIQ 1,0-17,4) respectivamente. Debido a la mayor detección de tumores renales mediante técnicas de imagen, como ecografía y TC, ha aumentado el número de CCR diagnosticados de manera fortuita. Estos tumores son, con más frecuencia, de menor tamaño y se encuentran en un estadio más bajo. Esta distribución demográfica es similar al resto de la literatura que a continuación se desarrolla. Múltiples autores han mostrado interés en el estudio de las masas renales sólidas mediante EC con el interés de poder determinar su diagnóstico histológico preoperatorio atendiendo a su distribución microvascular.

Roy et al.(99) estudió con EC 86 masas renales en 83 pacientes a los que se les detectó por ecografía convencional; 67 de estas fueron también evaluadas con TC y de éstas, 19 de forma combinada con RM.

Pallwein et al.(103) estudiaron 51 pacientes con masas menores de 3 cm detectadas en TC y/o RM a los que se les sometió a tratamiento quirúrgico mediante nefrectomía radical o parcial; previo a éste se les realizó un eco doppler convencional y una EC.

Dong et at.(104) estudiaron a 42 pacientes con CCR a los que se les realizó eco convencional y EC antes de la cirugía. El diámetro del tumor varió de 1.8 a 11,2 cm.

Tamai et al. (105) estudiaron 29 pacientes con tumores sólidos detectados por eco convencional y cuyo estudio se completó con la realización de EC y TC. Todos ellos fueron tratados quirúrgicamente por sospecha de malignidad. Comparó los hallazgos del TC y la EC en cada caso. El tamaño medio del tumor fue de $5,1 \pm 2,1$ cm.

Jiang et al.(100) valoraron las características en EC de las masas renales en función de su tamaño. Estudió a 89 pacientes con 92 masas renales que fueron confirmadas histopatológicamente como carcinoma de células claras. La mediana de tamaño del tumor fue de 3,9 cm (1,1-10,3 cm).

Siracusano et at.(85) describen los resultados obtenidos con la EC en la caracterización de 23 pacientes con masas renales de 1 a 8 cm a los que también se realizó TC antes de su extirpación.

DISCUSIÓN

Atri et al.(101) estudiaron a 91 pacientes con 94 lesiones a los que realizó EC, 87 lesiones fueron confirmadas por TC y 1 por RM. El tamaño medio de la lesión fue de 2,7 cm con un rango de 1,1 a 4 cm.

Finalmente, Bertolotto et al. (106) llevaron a cabo un estudio en el que la EC tenía como objetivo complementar la información proporcionada por el TC y que incluyó a 47 pacientes que presentaban lesiones sólidas indeterminadas en TC (el realce tras la administración de contraste era inferior a 20 UH). Las lesiones tenían un diámetro medio de 2,3 cm.

A diferencia de lo ocurrido con las lesiones quísticas, en nuestro estudio el cálculo del índice de concordancia kappa entre EC y TC para las lesiones sólidas renales, mostró una pobre concordancia entre ambas pruebas: $K= 0,15$ (IC 95% 0,16 a 0,45).

Existieron un 15,3% de diagnósticos no concordantes, de los cuales el 11,9% correspondieron al diagnóstico de lesiones sólidas de la EC con un sesgo del 8,5% a favor de la EC, que expresa una mayor capacidad de la EC para identificar la naturaleza sólida de las lesiones.

En cuanto a la captación de contraste el cálculo de índice kappa ajustado entre ambas pruebas demostró una buena concordancia ($K_{\text{Nor}}= (2 \times 0,84)-1= 0,68$). Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurría en el estudio de las masas quísticas, existieron un 15,3% de diagnósticos no concordantes en la evaluación de captación de contraste, de los cuales el 13,6% correspondieron al diagnóstico de la captación de contraste del TC, con un sesgo del 11,9% a favor del mismo, que expresó una mayor capacidad del TC para identificar la captación de contraste para las masas sólidas. Así mismo, el cálculo del índice kappa en la homogeneidad de la captación demostró una muy buena concordancia entre ambas pruebas ($K=0,82$). Ninguno de los autores consultados realizó un análisis de concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas, centrando sus observaciones en la descripción de los diferentes patrones de captación de contraste y su potencial capacidad para el diagnóstico histopatológico para el cual el TC había demostrado previamente su limitación.

Diversos estudios, por lo tanto, intentaron identificar patrones de captación característicos en función de la histología. En el estudio de Roy et al.(99) el 100% de las lesiones sólidas se realizaron tras la inyección de contraste, y permitió su diferenciación de las lesiones quísticas. El CCR de células claras presentaba un rápido e intenso realce heterogéneo. El CCR papilar presentaba un lento y pobre realce siendo inferior al del parénquima renal en fase tardía. Todos los tumores malignos fueron hipoecoicos comparados con el parénquima normal en fase tardía debido a la

DISCUSIÓN

rápida eliminación del contraste En los oncocitomas detectados el realce fue bastante homogéneo y su persistencia hacía que permanecieran isoecoicos con el parénquima adyacente. Mientras el patrón característico en rueda de carro sólo fue detectado en 3 casos, una cicatriz central fue identificada en todos los casos rodeada de un intenso y homogéneo realce que persistía en fases tardías. La pseudocápsula fue detectada en 3 CCR de células claras, 9 CCR papilares y 4 oncocitomas. Los 4 pseudotumores realizaban de forma idéntica al parénquima normal adyacente durante toda la exploración. Las metástasis no presentaron un patrón claro salvo que en ninguna de ellas y a diferencia de los tumores primarios renales, se observó la presencia de pseudocápsula. Pallwein et al.(103), con el mismo objetivo de predecir la naturaleza de la lesión, compararon los resultados del eco doppler convencional con la EC. El eco doppler detectó vascularización en 26 de las 51 masas renales (51,0%), frente a la EC que detectó vascularización en 48 (94,0%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Dividió las masas en 4 tipos según su vascularización: 0 - ausencia de vascularización, I - venas peritumorales, II - venas peri y menos de 2 intratumorales (típico del AML), III - venas peri y entre 2-4 intratumorales y por último IV - venas peri y más de 5 intratumorales. Los tres primeros tipos eran considerados como propios de patología benigna y los dos últimos de maligna. Estudiaron también la velocidad sistólica pico; si ésta era mayor a 80 cm/s, podía ser debida a fistulas arteriovenosas en el contexto de un CCR. También estudiaron el índice de resistencia y el índice de pulsatibilidad. La velocidad sistólica pico fue mayor de 80 cm/s en 19 pacientes, todos ellos tumores malignos. Sin embargo, el índice de resistencia y de pulsatibilidad fueron variables y no permitieron el diagnóstico diferencial. Los grados 0, I y II se detectaron en 9 de las 16 masas benignas con una especificidad del 56%. Los grados III y IV se detectaron en 29 de las 35 lesiones malignas obteniendo una sensibilidad del 83%.

En el estudio de Dong et al.(104) la ecografía convencional fue capaz caracterizar como masas solidas el 71% de las lesiones frente al 100% de la EC. De acuerdo con las curvas de perfusión/regresión, dividen los hallazgos en 4 tipos: Tipo I (26,19%): rápida perfusión y rápida regresión comparado con el parénquima renal; es debida a que son tumores pobremente diferenciados con gran densidad vascular y shunts arteriovenosos que disminuyen el tiempo de perfusión y regresión del contraste. Tipo II (40,48%): rápida perfusión y lenta regresión, debida a la gran neoangiogénesis en el tumor que permite la rápida entrada de contraste, pero existen embolizaciones venosas en su interior que retrasan su evacuación. Tipo III (16,67%): simultánea perfusión y regresión; debido a que el aporte vascular del riñón y del tumor son ambos originados en la arteria renal, no formando el tumor su propia vascularización. Tipo IV (16,67%): lenta

DISCUSIÓN

perfusión y regresión, que corresponde con tumores con más tejido mesenquimal y una baja densidad vascular, con embolizaciones vasculares y sin shunts arteriovenosos. En el 66,7% de los casos se encontraron patrones I o II, lo cual quiere decir que la velocidad de perfusión de las lesiones es generalmente mayor que el parénquima adyacente y la regresión es más lenta (46% tipo II). Otros autores realizaron trabajos con resultados parecidos. Así, *Shen et al*²⁴ encontraron rápida perfusión y regresión en el 76,9% de los casos y *Li et al*²⁵ obtuvieron similares resultados en su estudio con 25 pacientes.

Jiang et al.(100) dividieron las lesiones en 6 grupos dependiendo del tamaño con un intervalo de 1 cm y tuvo en cuenta 3 variables: grado de realce, homogeneidad del realce y la presencia de pseudocápsula. El grado de realce fue intenso en la mayoría de pacientes independientemente del tamaño ya que está en relación con la vascularización tumoral. El CCR de tipo células claras tiene una naturaleza hipervasculada, por ello realza de forma intensa independientemente del tamaño. La homogeneidad variaba de forma significativa dependiendo del tamaño, de forma que el 72% de los menores de 3 cm eran homogéneos y sólo lo eran el 9% de los mayores de 3 cm. La presencia de hemorragia, necrosis y áreas quísticas intratumorales es un hallazgo frecuente en el CCR de células claras; esto se demuestra por la heterogeneidad del realce debido a estas áreas con baja o ausente vascularización. Los tumores de pequeño tamaño habitualmente tienen un crecimiento lento y raramente presentan zonas de necrosis. Sin embargo, conforme van desarrollándose, la velocidad de crecimiento genera áreas de escasa vascularización y necrosis provocando heterogeneidad. La pseudocápsula es un hallazgo encontrado con frecuencia en el CCR de bajo grado y estadio precoz, y está compuesta por tejido fibroso y parénquima renal comprimido. El crecimiento tumoral genera compresión, isquemia y necrosis del parénquima adyacente con el subsiguiente depósito de material fibroso formando la pseudocápsula. En ecografía convencional aparece como un halo perilesional hipoecoico o anecoico, y al introducir el contraste ecográfico lo hace como un anillo perilesional de realce. De los analizados, 46 tumores presentaban pseudocápsula en la EC, siendo ésta más frecuente en tumores entre 2 y 5 cm. Este hecho podría explicarse porque en los menores de 2 cm la pseudocápsula es más delgada o no existe, debido a que la masa no ha tenido tiempo suficiente para crecer y estimular el tejido fibroso, mientras que en los mayores de 5 cm puede que no aparezca porque el rápido crecimiento hace que sea más delgada o se altere debido a la infiltración por el tumor.

En el estudio de Siracusano et al.(85) los CCR de pequeño tamaño presentaban en la EC al igual que en el TC un realce homogéneo e intenso comparado con el parénquima adyacente con una

DISCUSIÓN

progresiva regresión en la fase tardía. Los CCR mayores de 3 cm eran heterogéneos con zonas no realizadas secundarias a necrosis o hemorragias intratumorales. Los AML no hipervasculares presentaban un bajo grado de realce en fase arterial, mientras que en los hipervasculares el realce era medio o intenso siendo imposible diferenciarlos de los CCR.

En el estudio de Atri et al. (101), se detectó vascularización con la EC en las 94 lesiones, sin embargo en el TC hubo dos lesiones en las que el realce fue inferior a 20 UH. La presencia de intensidad de vascularización en el interior de la lesión inferior al parénquima renal estuvo siempre asociada con lesiones malignas.

Como puede observarse, los sistemas de clasificación utilizados fueron heterogéneos sin poder identificar patrones claros de captación de contraste atendiendo a histología de la lesión, si bien el CCR presentó comúnmente una rápida captación de contraste inicial y un lavado lento asociado a su carácter hipervascular, así como una mayor homogeneidad de la captación en las lesiones de pequeño tamaño que no presentan áreas extensas de necrosis.

En nuestro estudio el 75% de los pacientes (45/60) fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, mientras que el 25% (15/60) fueron sometidos a tratamiento conservador, ya sea en forma de tratamiento ablativo mediante crioterapia o de seguimiento, debido a la comorbilidad de los pacientes. De las 45 masas intervenidas el 80% fueron malignas.

El tratamiento quirúrgico incluyó: 17 nefrectomías radicales de las cuales, 15 fueron CCR, 1 adenoma y un paciente fue intervenido en otro centro no disponiendo de los informes anatomopatológicos con una tasa de malignidad del 88,2%. Se realizaron 24 nefrectomías parciales de las cuales, 18 fueron CCR, 2 oncocitomas, 2 AML, 1 linfoma y 1 adenoma y por lo tanto, el 79,1% fueron lesiones malignas. 4 pacientes fueron tratados mediante crioablación, todos ellos fueron biopsiados antes de realizar el tratamiento, 2 fueron CCR y en los otros 2 la biopsia no obtuvo una muestra suficiente para un diagnóstico histológico concluyente. La tasa de malignidad varió en los diferentes estudios entre el 69,0% y el 100,0%. El tipo histológico más frecuente entre las lesiones malignas correspondió en todos los estudios a CCR de células claras, mientras que las lesiones benignas más frecuentes correspondieron a AML y oncocitomas con una distribución variable en función de las series(85, 99) (100) (101) (103) (104) (105).

Con la excepción de la serie de Bertolotto et al.(106), todos los estudios realizaron el tratamiento quirúrgico de las masas renales. En la serie mencionada se realizó seguimiento de las lesiones en 17 pacientes, dos de ellos progresaron en el plazo de 1-2 años y 15 permanecieron estables

DISCUSIÓN

durante más de 3 años. Se dispuso de confirmación histológica en 30 pacientes, de los cuales, 28 pacientes fueron sometidos a cirugía, mientras que en dos pacientes con neoplasias previas y sospecha de metástasis en el parénquima renal, se realizó biopsia percutánea que confirmó el diagnóstico de metástasis. De las 28 lesiones extirpadas, 25 fueron malignas correspondiendo en su totalidad a CCR con una tasa de malignidad del 89,3% y 3 benignas: 1 oncocitoma y 2 nefromas quísticos multiloculares cuyo diagnóstico solo puede ser histopatológico.

La exposición anterior pone de manifiesto el valor limitado de la EC en el diagnóstico de las masas renales sólidas, si bien mostró una mayor capacidad de la EC comparado con el TC para identificar la naturaleza sólida de las lesiones así como, la captación de contraste para las mismas, pudiendo colaborar en la caracterización de lesiones sólidas hipocaptantes en TC.

Durante la última década, y debido al incremento del uso de las técnicas de imagen, se ha producido un aumento de la incidencia de pequeñas masas renales incidentales. En la actualidad más de la mitad de las masas renales son detectadas de forma incidental(107). Más del 50% de los pacientes diagnosticados de masas renales eran mayores de 70 años. Es en esta población de pacientes en la que se espera una asociación con una mayor comorbilidad(108)

Las técnicas ablativas, mínimamente invasivas y conservadoras de parénquima están destinadas a tratar a pacientes con tumores renales pequeños y elevada comorbilidad. Las técnicas ablativas destruyen el tejido, al contrario que con la cirugía que se extirpa, con la ventaja de una menor morbilidad y una estancia hospitalaria más breve, así como una mejor preservación de la función renal. La crioterapia es la más estudiada y clínicamente probada de todas las técnicas ablativas. Los tratamientos ablativos son de elección en determinadas situaciones clínicas como en el caso de progresivo desarrollo tumoral durante el curso de la vida como sería la enfermedad de Von Hippel Lindau o en pacientes con insuficiencia renal o monorrenos, así como en aquellos que con limitada expectativa de vida no son tributarios de una cirugía agresiva(109).

El objetivo de la crioablación no es la escisión de la masa tumoral sino la necrosis "in situ". Tras la crioterapia la lesión permanece, pero sufre cambios asociados a la inflamación y la necrosis. Las pruebas radiológicas comúnmente utilizadas, TC y RM permiten determinar con precisión la extensión de la necrosis. Una ablación eficaz es definida como la ausencia de captación de contraste en TC o RM. Algunos autores defienden la realización de biopsia percutánea para confirmar la destrucción tisular después de la ablación, aunque existe una alta tasa de biopsias no diagnósticas, siendo muy bajo su rendimiento en comparación con la morbilidad de la técnica. La ecografía convencional no proporciona datos de la perfusión tisular. La ecografía doppler permite

DISCUSIÓN

visualizar el flujo vascular pero solo de grandes vasos no siendo capaz de detectar pequeñas zonas de reperfusión. La capacidad de la EC para la visualización de la microcirculación puede ser útil en el seguimiento del tumor residual demostrando si existe o no vascularización en su interior, pudiendo así reducir la radiación a la que se somete al paciente y la toxicidad de los contrastes(79).

La necesidad de un estrecho seguimiento tras la ablación constituye una desventaja fundamentalmente en base a dos aspectos asociados al TC: las radiaciones ionizantes y la nefrotoxicidad del contraste. El empleo de las radiaciones repetidas es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de tumores (75), mientras que la nefrotoxicidad del contraste puede producir un deterioro agudo de la función renal(110) , especialmente delicado en estos pacientes que habitualmente ya poseen cierto grado de insuficiencia renal. La RM tampoco ha supuesto una gran ventaja como alternativa en estos casos, ya que además de ser más costosa económicamente, el medio de contraste que emplea (gadolinio) es también nefrotóxico(77).

La EC es una técnica novedosa de probada eficacia en el estudio de las masas renales como ha quedado reflejado en la discusión previa. Su principal ventaja frente al TC radica en que no emplea radiaciones, además de emplear un contraste que se elimina por la vía aérea y carece de nefrotoxicidad (84), siendo, por lo tanto, inocua para los pacientes. Adicionalmente, es una técnica más económica (81) y precisa menor duración para ser realizada consumiendo menos recursos. A pesar de lo anterior, actualmente existe una información limitada en la literatura acerca del valor de la EC en el seguimiento de las masas renales tratadas con crioterapia.

En nuestro estudio se analizaron 34 pacientes con 34 masas renales pequeñas definidas como aquella menores o iguales a 4 cm. Se dispuso para el estudio de un total de 89 parejas de pruebas (EC/TC) en el seguimiento de los pacientes, siendo el objetivo principal del estudio el establecimiento del grado de concordancia entre ambas pruebas diagnósticas. El número de pacientes solo fue superado por Barwari et al.(82) que estudió a 45 pacientes, pero de ellos, solo 32 tenían control simultáneo de EC y TC a los 3 meses y 21 a los 12 meses; Meloni et al.(32) estudió a 29 pacientes con 30 tumores renales tratados mediante ablación por radiofrecuencia; Wink et al.(80) realizó un estudio con 7 pacientes sometidos a crioablación y Zeccolini et al.(111) estudió 25 pacientes con masas renales tratadas también con crioablación.

El 76,5 % (26/34) de los pacientes fueron varones y el 23,5% (8/34) fueron mujeres, al igual que en el resto de estudios donde la incidencia fue sistemáticamente superior en varones: en el estudio de Meloni et al.(32) 18 pacientes fueron varones y 11 mujeres, en el de Wink et al.(80) 6 varones

DISCUSIÓN

y una mujer, en el de Barwari et al.(82) 34 eran varones (76%) y 11 mujeres (24%) y en el de Zeccolini et al.(111) 20 eran varones y 5 mujeres.

La mediana de edad de los pacientes fue de 74,5 años (AIQ 43,5-89,5). Todos los estudios similares presentaban una mediana de edad superior a los 65 años: Meloni et al.(32) 73,0 años (rango 53-83 años); Wink et al.(80) entre 52 y 78 años, Barwari et al.(82) 68,9 años (rango 39-86 años) y Zeccolini et al.(111) 67,7 años (rango 56-79 años).

La mediana de tamaño de la lesión medida en el TC en el momento del diagnóstico fue de 2,6 cm (AIQ 1,0-4,0), siendo similar al del resto de estudios donde la mediana no superó los 3 cm, representando el límite en la capacidad de ablación tumoral de las diversas técnicas. En el estudio de Meloni et al.(32) el tamaño medio fue de 3,2 cm (rango 1,8-7 cm), en el Wink et al.(80) el tamaño variaba de 1,1 a 3,2 cm, en el de Barwari et al.(82) la media de tamaño fue de 2,7 cm (1,4-5 cm) y en el de Zeccolini et al. (111) de 2,8 cm (1,5-3,5 cm).

La función renal pretratamiento medida como la TFGe fue de 59,1 ml/min. (AIQ 44,3-78,8). El 52,9% (18/34) de los pacientes de la serie padecían algún grado de ERC definida como un TFGe <60 ml/min, siendo la función renal inferior a la del estudio de Barwari et al.(82) en cuya serie fue de 85 ml/min.

La comorbilidad de los pacientes fue evaluada mediante el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad del paciente. Sólo alguno de los estudios proporcionó información estandarizada de la comorbilidad de los pacientes de la muestra. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson para los pacientes de la serie fue de 6,5 (AIQ 5,3-7,7), manifiestamente superior al del estudio de Barwari et al.(82) que fue de 3 (rango 0-11), mientras que en el estudio de Zeccolini et al.(108) todos los pacientes incluidos fueron ASA 3.

En resumen, la crioablación de tumores renales fue dirigida a pacientes ancianos, con elevada comorbilidad y algún grado de ERC, hallazgos comunes al resto de series publicadas en la literatura.

En 2015 nuestro grupo publicó los resultados de un estudio preliminar (112) con 16 pacientes, cuya edad media de 74 años (rango 66,7-79) fue similar, como lo fueron la distribución por sexo y el tamaño medio del tumor que fue de 2,7 cm (rango 2,2-3,0 cm).

Se han descrito técnicas de crioterapia abierta, laparoscópica o percutánea para crioablación renal. Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes. Aunque el concepto de procedimiento mínimamente invasivo se aplica indistintamente a procedimientos laparoscópicos o percutáneos, nosotros reservamos la vía laparoscópica para aquellos tumores que por su localización, hacen

DISCUSIÓN

difícil o con riesgo de complicaciones la punción percutánea. En nuestro estudio el 47,1% (16/34) de los pacientes fueron sometidos a crioablación percutánea con control ecográfico; el 29,4% (10/34) a crioablación percutánea mediante control con TC y el 20,6 % (7/34) a crioablación laparoscópica. Sólo un paciente (2,9%) recibió crioablación mediante abordaje abierto. Es decir, de forma global, el 76,5% de las lesiones fueron tratadas por alguna forma de crioablación percutánea. Estos porcentajes cambian en los diferentes estudios: Meloni et al. (32) realizó todas las ablaciones por vía percutánea bajo control ecográfico; Wink et al. (80) trató todas las lesiones mediante abordaje laparoscópico o retroperitoneoscopia utilizando una sonda ecográfica laparoscópica para el control del proceso de congelación; Barwari et al.(82) llevó a cabo por vía laparoscópica todos los tratamientos y Zeccolini et al. (111) realizó la crioablación dependiendo de la localización por vía laparoscópica o por vía percutánea bajo control ecográfico y/o TC simultáneo.

Las complicaciones de las técnicas de ablación fueron generalmente poco frecuentes y de escasa importancia. En nuestro estudio 3 pacientes (8,8%) sufrieron algún tipo de complicación que fueron categorizadas atendiendo a la clasificación de Clavien-Dindo. Una complicación de grado I consistente con un hematoma perirrenal; una segunda lesión de grado II que correspondió a hemorragia con anemia del paciente y que requirió transfusión y ocasionó deterioro de función renal. Por último, una hemorragia diferida que requirió embolización correspondió a una complicación grado IIIa. Esta tasa de complicaciones es similar a lo descrito en la literatura(113, 114). Los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico(113) con experiencia combinada (radiofrecuencia y crioterapia) en 139 casos han revelado que la tasa de complicaciones mayores y menores atribuible a la crioterapia oscila entre un 1,8 y un 9,2%. La complicación más frecuente fue la presencia de dolor o parestesia en el área de inserción de las agujas, esta complicación que correspondería a un grado I de la clasificación de Clavien-Dindo, no fue específicamente recogida en nuestro estudio. Más recientemente se han publicado los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico(114) con el empleo de crioterapia utilizando como en nuestro caso, el sistema Clavien-Dindo para la estratificación de las complicaciones. Este estudio puso de manifiesto la presencia de complicaciones en un 15,5%, siendo algo superior a la encontrada en nuestro estudio. La mayoría de ellas fueron Clavien grado I o II. La presencia de problemas cardíacos, el sexo femenino y el tamaño tumoral fueron identificados como factores pronósticos independientes para la presencia de complicaciones. Podemos concluir que la tasa de complicaciones, fue en todo

DISCUSIÓN

caso, baja y mayoritariamente constituida por complicaciones menores, lo que dota a la técnica de un adecuado perfil de seguridad en la población de pacientes a los que se encuentra dirigida.

Respecto a la estancia, en nuestra serie la mediana fue de 2 días (AIQ 1,0-2,3), algo inferior que en otras series publicadas donde la estancia media varió entre 2,9 y 3,8 días (115-117). Sin embargo en el estudio de Zeccolini et al.(111) fue algo superior, siendo la media de 4 días con un rango de 1 a 7 días, aunque no parecen identificarse diferencias significativas en las características de la serie o en la técnica de tratamiento que puedan explicar la prolongación de la estancia hospitalaria.

La clasificación histológica y el grado de diferenciación celular pueden ser factores pronósticos en la evolución de la enfermedad. En nuestro estudio (figura 57) el 79,4% (27/34) de los pacientes fueron sometidos a la biopsia percutánea de la lesión previa al tratamiento. El 55,6% (15/27) correspondió a CCR tipo células claras. En el 22,2% (6/27) el resultado de la biopsia no fue valorable. El 18,5% (5/27) presentaron lesiones benignas, incluidos 2 oncocitomas. Finalmente, un paciente (3,7%) presentó CCR tipo papilar. Por lo tanto la tasa de malignidad determinada fue del 59,3%.

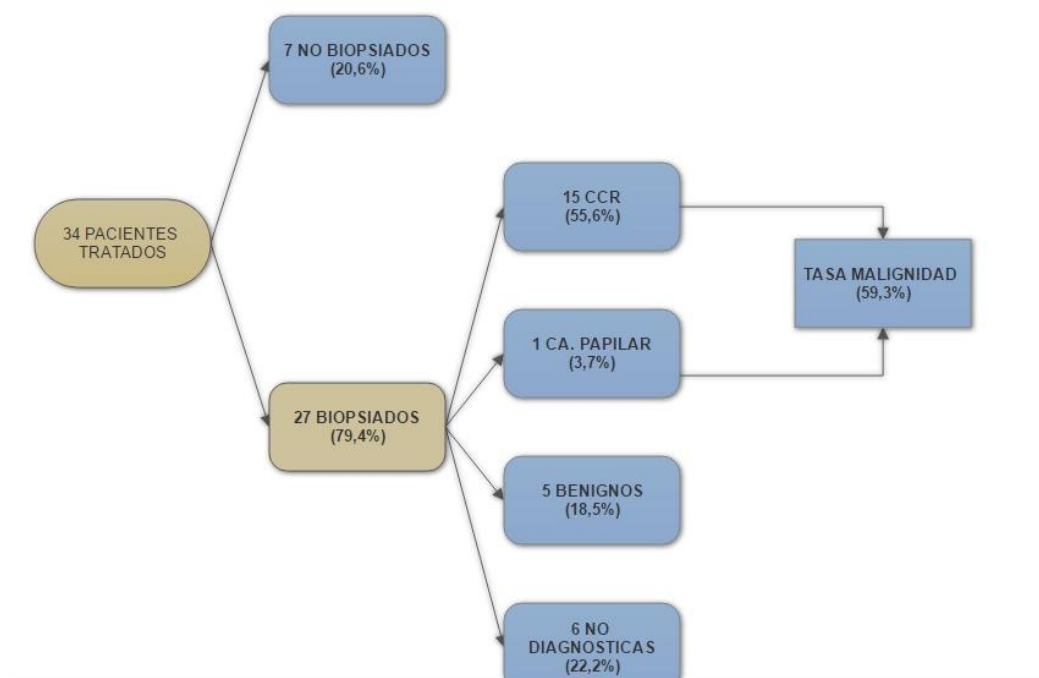


Figura 57: Clasificación histológica de los pacientes tratados con crioterapia.

DISCUSIÓN

Diversos estudios en la literatura han evaluado la rentabilidad diagnóstica de la biopsia pretratamiento de las masas renales. La revisión sistemática de Lane et al.(66) que incluyó un total de 2474 pacientes pertenecientes a 28 estudios realizados antes de 2001, mostró un porcentaje de biopsias no diagnósticas entre 0,0 y 25,0%. Estudios más recientes(118) (71), demuestran un aumento de la exactitud diagnóstica.

En el estudio de Barwari et al.(82) todos los pacientes fueron biopsiados, siendo los resultados equiparables a los encontrados en nuestra serie: 29 CCR (64,0%), 4 Oncocitomas (9,0%), 1 AML (2,0%) y 11 biopsias fueron no diagnósticas (24,0%). En el estudio de Zeccolini et al.(111), de nuevo todos los pacientes fueron biopsiados y en todos el resultado histopatológico fue de CCR.

Respecto a la función renal post-tratamiento, en nuestro estudio la mediana de la función renal fue de 58,8 ml/min. (AIQ 38,6-74,6), no mostrando diferencia significativa respecto a la función pre-tratamiento. El 52,9% (18/34) de los pacientes de la serie mantuvieron estable la situación de ERC post-tratamiento. En el estudio de Zeccolini et al.(111) tampoco se encontraron diferencias significativas en la función renal pre y postablación. Gill et al (119) publicaron un estudio con un seguimiento de 3 años en el que la creatinina del paciente ascendió de 1,2 a 1,4 mg/dl. 10 pacientes con riñón único presentaron un ascenso de la creatinina media, pasando de 2,2 a 2,6 mg/dl en el postoperatorio. 13 pacientes con una ERC de base presentaron niveles de creatinina de 3,0 y 2,7 mg/dl antes y después de la técnica ablativa, respectivamente.

En cuanto al seguimiento en nuestro estudio el primer control post-tratamiento se realizó a los 4 meses y posteriormente cada aproximadamente 9 meses hasta el quinto año para seguir con revisiones anuales posteriores. No existe ningún algoritmo de seguimiento establecido, pero se considera que los pacientes necesitan un seguimiento estrecho (cada 3 meses) durante 12-18 meses, seguido de una vigilancia a largo plazo que puede ser anual si la lesión permanece estable, hasta un mínimo de 5 a 10 años(120) (121). La elevada comorbilidad de los pacientes de nuestra serie hizo que el seguimiento no fuera tan estrecho y en el momento actual en nuestro Servicio se ha aceptado la realización de un primer control con analítica, TC y EC a los 3 meses de la ablación, seguido de TC toraco-abdominal y EC a los 6 meses y posteriormente de forma anual hasta los 5

DISCUSIÓN

años pudiendo considerarse el control exclusivo o alterno con EC en caso de no haberse detectado presencia de captación de contraste en el control a los 6 meses.

En nuestro estudio el porcentaje detectado de recurrencias post-crioterapia fue del 26,5% (9/34), todas ellas se detectaron de forma temprana, por lo que probablemente corresponden realmente a persistencia del tumor. La mediana del tiempo calculada hasta la recurrencia fue de 7,8 meses (3,1-17,9). No se observó progresión ni enfermedad metastásica en ninguno de los casos. La tasa de recurrencia fue superior a la referida en un metaanálisis(122) de 19 estudios con 496 tumores renales, con una media de tamaño de 2,5 cm, tratados con crioablación y con un seguimiento medio de 18,3 meses, que demostró una tasa de recurrencia local de 4,6 % (23 de 496 pacientes) y una tasa de progresión metastásica del 1,2%.

La recurrencia local del tumor fue detectada por la presencia de captación de contraste en la lesión tratada. Esta captación fue puesta de manifiesto por TC en 6 casos mientras que la EC detectó la captación de contraste no sólo en los 6 anteriores sino en 3 casos adicionales de los cuales sólo disponemos de estudio anatomopatológico en 1 de ellos correspondiente a un CCR. Se desconoce el verdadero valor que pudiera tener la discordancia en la captación entre ambas pruebas, siendo la única manera de saber si existe tejido tumoral viable y por lo tanto su capacidad diagnóstica, la extirpación o la biopsia de la masa. Sin embargo, y a juicio de nuestro grupo, la EC creemos que puede ser más exacta al evaluar estas lesiones pues ha demostrado no sólo una mayor capacidad en el diagnóstico de lesiones sólidas sino en la determinación de su vascularización lo que podría depender de la sincronización del momento de captura de la imagen con la infusión de contraste intravenoso en el TC, mientras que la EC proporciona información en tiempo real siendo posible la repetición de la infusión de contraste sin morbilidad añadida.

En ocasiones, la captación de contraste en la masa se encuentra presente en el primer TC realizado, desapareciendo espontáneamente en más del 50% de las mismas(123) en los estudios posteriores. Este patrón sería concordante con una captación de contraste secundaria al incremento de la vascularización característica del tejido de granulación inicial existente en el lecho de la crioablación. Sin embargo, la aparición tardía de captación de contraste con imágenes previamente negativas ha de orientar más a la presencia de una verdadera recidiva local con presencia de tejido tumoral viable. En nuestra serie, 8 de las 9 captaciones de contraste se encontraron presentes en la primera EC realizada 4 meses después del tratamiento,

DISCUSIÓN

manteniéndose iguales en posteriores controles, debido probablemente a que se deba a un fracaso de la crioablación más que a una recidiva local.

El objetivo principal de nuestro estudio fue establecer el nivel de concordancia de la EC respecto a la prueba diagnóstica considerada como referencia, el TC, de manera que podamos determinar el papel de la EC en el seguimiento del tratamiento ablativo de las masas renales. El índice de concordancia kappa para la captación de contraste entre EC y TC, que junto con el crecimiento de la lesión establecen el diagnóstico de persistencia o recurrencia de la lesión tumoral, fue de 0,78 (IC 95%; 0,63-0,93), lo que muestra la buena concordancia entre las pruebas diagnósticas. Existieron un 8,0% de diagnósticos no concordantes. Sin embargo, el escaso sesgo entre ambas pruebas (1,1%) no parece dotar a ninguna de las pruebas con una clara ventaja diagnóstica atendiendo a este criterio.

En el estudio preliminar(112) con los 17 primeros pacientes el grado de concordancia fue también bueno con un kappa de 0,76 (IC 95% 0,33-1,19).

Salvo Meloni et al.(32), en su estudio en pacientes tratados con radiofrecuencia, y Zeccolini et al.(111) que encontraron una concordancia del 100% entre TC y EC, el resto de autores presentaron resultados de concordancia similares a los nuestros.

Wink et al.(80) en su estudio con 7 pacientes encontró concordancia entre TC y EC en 5, en los que no existía captación de contraste en ambas pruebas. En un paciente que no se detectó perfusión al mes en ambas técnicas, sí que se detectó a los 8 meses, pero solo en la EC. Hubo un paciente en el que la lesión tratada, no consiguió visualizarse con ninguna de las dos técnicas. En el estudio de Barwari et al.(82) en el primer control a los 3 meses se realizó TC o RM y EC en 32 de los 45 pacientes y el grado de concordancia entre ambas fue del 72% (23 pacientes), en 7 pacientes hubo captación en TC o RM que no se evidenció en la EC y en dos casos hubo captación en EC que no se vio en TC o RM. En el control a los 12 meses, solo 21 pacientes disponían de ambas pruebas, de los cuales hubo concordancia en 19 (91%), en los 2 pacientes discordantes hubo captación en la EC que no se demostró en TC o RM.

En la tabla 63 se resumen de los datos de los diferentes estudios.

DISCUSIÓN

Autores	N	Fuente de ablación	Tamaño medio Lesión (cm)	Diagnósticos no concordantes TC/EC	
Sanz et al.(112)	34	crioterapia	2.6	8%	
Barwari et al.(82)	32	crioterapia	2.7	6 meses 28%	1 año 9%
Meloni et al.(32)	30	radiofrecuencia	3.2	0%	
Wink et al.(80)	7	crioterapia		28.5%	
Zeccolini et al.(111)	25	crioterapia	2.8	0%	

Tabla 63: Estudios EC control crio.

Por tanto, la EC se podría considerar una técnica novedosa y coste-eficaz que nos da información en tiempo real de la perfusión renal y puede ser utilizada con seguridad incluso en pacientes con insuficiencia renal.

Es útil en el seguimiento tras terapias ablativas, demostrando si existe vascularización en el tumor residual. Presenta una concordancia excelente con el TC y una alta sensibilidad, pudiendo reducir la sobreexposición a radiaciones a la que se somete a estos pacientes.

La EC, como toda técnica, no está exenta de limitaciones tanto para el análisis de las masas quísticas, sólidas o el control tras crioterapia. Una de las desventajas de la EC es que es insuficiente para evaluar otras anomalías intraabdominales (adenopatías retroperitoneales, otros tumores...) o torácicas (metástasis, adenopatías mediastínicas...). Así mismo, está influenciada por la localización de la lesión y la constitución del paciente, siendo dificultosa la visualización de masas a nivel del polo superior con mala ventana intercostal o masas de polo inferior en pacientes con abundante contenido de gas intestinal, así como en pacientes obesos. Para su uso es necesario un software especial, no disponible en todos los ecógrafos convencionales, que aporta una baja resolución espacial; el rápido realce y lavado del contraste puede dar problemas en la interpretación de las imágenes, por lo que se recomienda grabar las imágenes para poder visualizarlas repetidas veces. Por tanto, al igual que la ecografía convencional, es una técnica operador-dependiente, requiriendo una experiencia suficiente para su correcta interpretación.

El presente estudio tiene limitaciones derivadas de dos hechos: de un lado la ausencia de estudio histopatológico en la totalidad de los pacientes; de otro la variabilidad en el número de

DISCUSIÓN

observadores en la interpretación del TC. En cuanto al primero, los resultados anatomopatológicos son los únicos que se pueden considerar como el patrón de referencia en la medida de la capacidad diagnóstica de las distintas pruebas. Aquellos pacientes que, debido a su comorbilidad, o a que no existía sospecha de malignidad en sus lesiones, ateniéndonos a las recomendaciones de la práctica clínica, no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, a diferencia de otros estudios donde todos fueron intervenidos independientemente del tipo de lesión.

En cuanto al segundo, el número de radiólogos que interpretaron los TC fue de 4, todos ellos pertenecientes a la Unidad de abdomen, a diferencia de otros estudios donde fueron realizados siempre por el mismo radiólogo o pareja de radiólogos en un intento de mantener la homogeneidad del estudio, si bien esto puede ir en detrimento de la validez externa. Sin embargo, un valor añadido del estudio es que la totalidad de las EC fueron realizadas por el mismo observador, circunstancia que se compara favorablemente con los datos de la literatura en la que fueron realizadas por dos radiólogos.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Respecto a los Objetivos Principales:

1. La concordancia de EC y TC en la caracterización de las masas renales quísticas atendiendo a la clasificación de Bosniak, fue buena con un índice Kappa de 0,71 (IC 95% 0,57 a 0,85)
2. Las LRp y LRn de la EC fueron respectivamente 5,6 y 16,6, lo que supuso una contribución buena de un resultado positivo, es decir, compatible con una lesión maligna o categorías III y IV de la clasificación de Bosniak, y excelente o concluyente de un resultado negativo en el diagnóstico de las masas quísticas. Por el contrario, la LRp (4,7) y la LRn (2,8) del TC sólo supusieron una contribución regular o moderada tanto de los resultados positivos como negativos. Por lo tanto, el impacto clínico de la EC es superior al del TC en el diagnóstico de la benignidad o malignidad de una lesión renal quística.
3. La concordancia de EC y TC en el diagnóstico de las masas renales sólidas fue pobre con un índice Kappa de 0,15 (IC 95% 0,16 a 0,45) con una mayor capacidad de la EC para identificar la naturaleza sólida de las lesiones.
4. La concordancia de EC y TC en la caracterización de la necrosis tisular en el seguimiento de las masas renales tratadas mediante crioablación fue buena con un índice Kappa de 0,78 (IC 95%; 0,63-0,93).
5. Las LRp y LRn de la EC fueron respectivamente 18,7 y 8,6 lo que supuso una contribución excelente o concluyente de un resultado positivo, es decir, compatible con el diagnóstico de recurrencia, y buena de un resultado negativo. Por el contrario, la LRp no pudo ser calculada y la LRn (3,0) del TC sólo supuso una contribución regular de los resultados negativos en el diagnóstico de recurrencia. Por lo tanto, el impacto clínico de la EC es superior al del TC en el seguimiento del resultado de tratamiento con crioterapia de las lesiones renales.

Respecto a los Objetivos Secundarios:

1. La concordancia de EC y TC atendiendo a los distintos elementos de la evaluación de las masas quísticas fue buena variando el índice Kappa entre 0,64 y 0,76

ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento aceptación inclusión en el estudio.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REGISTRO DE DATOS CLINICOS

v.2 08-10-2014

Servicio/ Unidad: UROLOGÍA

Persona responsable del registro: Dr Enrique Sanz Mayayo

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre la elaboración de un registro o base de datos clínicos solicitándole permiso para la inclusión de sus datos con fines de investigación. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para formar parte de este registro, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

FUNDAMENTO

En nuestro Servicio desde hace varios años se recogen los datos clínicos de los pacientes en una base de datos con fines tanto asistenciales, para facilitar el seguimiento clínico de los pacientes que atendemos, como con fines de investigación y docencia. Sus datos clínicos como resultados de pruebas de imagen, análisis de sangre, otras pruebas clínicas y datos referentes a intervenciones médicas o evolución de su enfermedad se almacenarán junto con los datos de otros pacientes y serán analizados para diferentes proyectos de investigación siempre en relación con su patología actual motivo de su consulta en nuestro Servicio. Estos proyectos de investigación serán evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro hospital antes de su inicio.

Le informamos, así mismo, de que el CEIC ha dado el visto bueno al contenido de esta hoja de información/consentimiento informado que ahora le presentamos.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Dando su permiso para guardar y analizar sus datos clínicos usted no obtiene un beneficio directo. El objetivo último es mejorar el conocimiento de la patología de estudio y que en

el futuro los pacientes puedan beneficiarse, no se descarta que Ud mismo se pudiera beneficiar de los nuevos datos, pero esto no se lo podemos garantizar.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, **serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el RD 1720/2007. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento.** Sólo aquellos datos de la historia clínica relacionados con la patología de estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizarán los médicos investigadores del Servicio, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el registro estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Los datos estarán incluidos en un fichero de datos personales bajo la responsabilidad del centro.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores responsables del registro (Dr Sanz Mayayo) en el teléfono: 91-336 8760 / 91-336 8759

Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

<p>Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente</p>

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Registro: Ecografía con contraste

Servicio: UROLOGÍA

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el registro.

He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR

- Masas sólidas:

MCC	Fedatario	Edad	Sexo	Fecha CEIS	Fecha MAC	Tratamiento CEIS	Tratamiento MAC	Edad	Incidencia	Compl. Cas	Albazo scortificio	Capción de Smonue	Incidencia de capación	Homogeneidad	Palitazgo 7 ACPNM	Capción de conense MAC	Cambio UI	Homogeneidad	Clonja	ton orngje	suplimento	Masena Prólógica	Tronca de seguimiento	Fecha ultimo seguimiento	Colonia
63361	1403193	59	1	03/03/2012	23/03/2012	139	24	1	2	0	5	5	1	2	5	1	50	2	1	2					
63361	2207194	72	1	23/03/2012	03/03/2012	310met/débito	18	2	2	0	5	5	1	2	5	1	60	2	1	1					
21262	04/01/975	37	1	11/04/2012	31/03/2012	2.00	1.8	2	2	0	5	5	1	2	5	1	40	1	1	1					
28677	10/02/194	67	1	11/04/2012	03/04/2012	3.00	3	1	2	0	4	4	2	2	4	20	2	1	1						
27203	28/03/193	81	1	25/04/2012	13/04/2012	4.88	4.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	60	2	1	2					
62363	18/04/194	65	1	11/07/2012	13/06/2012	2.20	2.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	60	2	1	2					
47073	13/11/193	49	2	2/06/2012		4.20	4.7	1	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	1	2					
30732	25/08/192	79	2	04/05/2011	03/05/2011		3.50	3	1	2	0	3	3	0	5	1	1	1	2	1	2				
63361	22/07/198	62	2	23/03/2011	15/04/2011	2.00	2	2	2	0	5	5	1	2	5	1	0	1	1	1					
28364	16/01/192	79	1	14/03/2011	28/04/2011	1.50	1.6	1	2	0	5	5	1	2	5	1	50	1	1	1					
96076	10/05/192	70	1	02/02/2011	15/02/2012	1.40	1.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	1	1					
25704	14/12/198	64	1	18/03/2011	11/04/2011	2.10		1	2	0	5	5	1	2	H.c. Sern	1	20	1	1	2					
28303	27/03/194	62	1	11/12/2011	30/11/2012	2.00	2.1	2	2	0	5	5	1	2	5	1	20	1	1	2					
55192	03/01/192	86	1	05/10/2011	20/09/2010	2.00	2	2	2	0	5	5	1	2	5	1	20	1	1	0					
51010	07/11/193	62	2	3/01/2013	15/03/2013	2.00	2.1	2	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	0	2					
6341	19/11/194	72	1	10/02/2013	19/10/2012	1.50	1.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	1	2					
96381	11/01/194	71	2	13/03/2013		2.00	2	1	2	0	5	5	1	2	5	1	20	2	0	1					
53633	06/01/192	88	1	24/05/2013	15/10/2012	2.50	2.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	40	1	1	2					
96418	15/01/198	59	1	03/05/2013	18/07/2013	1.70	1.8	1	2	0	5	5	1	2	5	1	40	1	1	2					
31614	09/02/193	78	2	21/05/2013		1.50	1.7	2	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	2	3					
66701	10/11/194	67	1	14/05/2013	13/05/2013	1.70	1.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	100	1	1	3					
44674	23/01/192	71	1	01/07/2013	05/09/2013	2.30	2.6	1	2	0	5	5	1	2	5	1	2	2	1	3					
72693	12/12/194	89	1	03/01/2014	24/12/2013	2.70	3	1	2	0	5	5	1	2	5	1	40	2	0	0					
6346	18/01/194	64	1	15/01/2014	09/03/2014	1.70	1.8	1	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	1	1					
54697	28/03/193	54	2	18/04/2014	10/04/2014	2.00	2.4	2	2	0	5	5	1	2	5	1	100	2	1	2					
6351	23/07/191	63	1	14/05/2014	24/03/2014	2.00	2.2	1	2	0	5	5	1	2	5	1	40	1	1	3					
72651	16/01/192	51	2	14/05/2014	16/07/2014	3.80	3.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	80	2	1	1					
96910	12/01/197	67	2	14/05/2014		1.80	1.8	1	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	1	1					
31683	02/01/193	61	1	28/05/2014		4.30	3.9	1	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	2	1					
32516	18/01/192	88	2	11/06/2014	01/05/2014	2.30	2.6	2	2	0	5	5	1	2	5	1	60	2	1	3					
31723	30/12/192	71	1	06/03/2014	04/09/2014	1.80	1.8	2	2	0	5	5	1	2	5	1	20	2	1	2					
69151	16/01/193	81	2	23/06/2014	23/05/2014	1.90	1.9	1	2	0	5	5	1	2	5	1	100	2	0	0					
10277	24/03/193	53	1	25/06/2014	14/02/2014	1.00	1	1	2	0	5	5	1	2	5	1	50	1	1	0					
21781	10/03/194	50	1	28/07/2014	24/07/2014	1.80	1.9	1	2	0	5	5	1	2	5	1	20	1	1	1					
96571	22/01/197	67	1	28/02/2014	3/04/2014	1.80	2.7	1	2	0	5	5	1	2	5	1	20	1	1	1					
16946	30/05/193	70	1	21/02/2014	03/04/2014	3.20	3.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	30	1	1	2					
67016	02/01/191	74	1	28/11/2014	13/09/2014	4.50	4.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	2	2	1	1					
33693	04/01/192	71	1	24/10/2014	01/09/2014	1.80	2.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	20	2	0	0					
56928	27/04/194	60	1	2/10/2014	15/07/2014	5.80	6	1	2	0	5	5	1	2	5	1	40	1	1	0					
40351	09/14/191	54	1	13/08/2014	20/07/2014	3.00	2.4	1	2	0	5	5	1	2	5	1	1	1	0	0					
79361	17/08/193	61	1	12/12/2014	28/11/2014	4.50	17.4	2	2	0	5	5	1	2	5	1	20	2	1	2					
32671	23/01/191	64	1	10/12/2014	03/09/2014	1.70	1.7	2	2	0	5	5	1	2	5	1	20	2	1	2					
66371	19/11/197	56	1	28/01/2015	19/07/2015	3.10	3.4	1	2	0	5	5	1	2	5	1	80	2	1	1					
79496	23/01/192	53	1	18/02/2015	12/10/2014	2.80	2.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	20	2	1	2					
99391	16/03/194	86	1	25/02/2015	08/07/2015	5.20	5.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	4	2	1	2					
24631	09/12/193	46	1	04/02/2015	13/02/2015	1.70	2.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	40	2	1	2					
41628	23/11/191	63	1	13/03/2015		1.90	1.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	2	2	1	1					
18192	31/03/194	70	1	25/03/2015	13/02/2015	4.70	4.4	2	2	0	5	5	1	2	5	1	0	2	1	2					
37393	15/11/193	59	2	10/04/2015	20/04/2015	3.80	4.8	1	2	0	5	5	1	2	5	1	100	2	1	2					
71401	04/03/192	53	1	29/04/2015	20/05/2015	6.00	6.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	40	2	1	1					
32024	28/10/197	77	1	22/04/2015	03/01/2015	1.80	1.7	2	2	0	5	5	1	2	5	1	120	2	2	0					
31631	09/01/194	71	1	27/05/2015	03/02/2015	1.80	1.7	2	2	0	5	5	1	2	5	1	30	1	1	1					
79391	08/01/193	54	1	2/05/2015	07/03/2015	2.00	2	1	2	0	5	5	1	2	5	1	20	1	1	2					
88391	14/01/195	60	1	05/05/2015	13/04/2015	6.00	6.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	40	2	1	1					
32671	28/10/197	77	1	22/04/2015	03/01/2015	1.80	1.7	2	2	0	5	5	1	2	5	1	120	2	2	0					
71401	04/03/192	53	1	29/04/2015	20/05/2015	6.00	6.5	2	2	0	5	5	1	2	5	1	40	2	1	1					
31631	09/01/194	71	1	27/05/2015	03/02/2015	1.80	1.7	2	2	0	5	5	1	2	5	1	30	1	1	1					
43163	28/04/192	67	1	27/05/2015	27/05/2015	2.40	2.5	1	2	0	5	5	1	2	5	1	80	1	1	1					
77831	24/04/193	80	1	1/07/2015	28/03/2015	3.20	3.2	2	2	0	5	5	1	2	5	1	40	1	1	0					
76791	15/01/195	59	1	1/07/2015	13/07/2015	2.80	2	1	2	0	5	5	1	2	5	1	100	2	1	2					
13473	08/11/193	64	1	1/07/2015	13/07/2015	8.80	9	2	2	0	5	5	1	2	5	1	100	2	1	2					
67413	16/04/193	73	1	17/07/2015	28/04/2015	1.80	2	2	2	0	5	5	1	2	5	1	20	1	1	0					

ANEXO 3: Aprobación CEIC

	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Victoria Ureña Vilardell Adjunta a la Gerencia en Gestión del Conocimiento del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica de este Centro

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en el Hospital Ramón y Cajal el Estudio Observacional, titulado:

BASE DE DATOS DE ECOGRAFÍA CON CONTRASTE.

Y que será realizado por el Dr. **Enrique Sanz Mayayo** como Investigador Principal.

Servicio: **Urología**

Que acepta la realización de dicho Estudio Observacional en este Hospital siempre y cuándo no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 09 de Octubre de 2014



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
UNIDAD DE GESTIÓN
DEL CONOCIMIENTO
Comunidad de Madrid

Fdo. Dra. Victoria Ureña Vilardell



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid

COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Etico de
Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica, ha evaluado el **ESTUDIO
OBSERVACIONAL:**

Título:

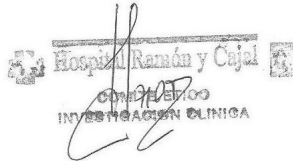
BASE DE DATOS DE ECOGRAFÍA CON CONTRASTE.

Investigador Principal: **Dr. Enrique Sanz Mayayo**

Servicio: **Urología**


Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 09 de Octubre de 2014



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

ANEXO 4: Consentimiento informado de la prueba.

	APELLIDOS: NOMBRE: SERVICIO: CAMA:
CONSENTIMIENTO INFORMADO	Fecha Ingreso: N.H.C.
<h3>UTILIZACIÓN DE POTENCIADORES DE SEÑAL EN LOS ESTUDIOS ULTRASONOGRÁFICOS (SONOVUE)</h3> <p>SERVICIO: GASTROENTEROLOGÍA (UNIDAD DE ECOGRAFIAS)</p> <p>MÉDICO QUE INFORMA: APELLIDOS: NOMBRE:</p> <p>¿QUÉ ES Y CÓMO SE REALIZA?</p> <p>Esta técnica se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre, lo que tiene como resultado una mejoría de la proporción señal-ruido, llamado efecto Doppler (flujo sanguíneo dentro de un vaso o lesión) de las lesiones hepáticas para caracterizar el tipo de lesión que presenta usted. El patrón de distribución y velocidad de la señal, permite realizar el diagnóstico entre diferentes lesiones, benignas o malignas.</p> <p>¿En qué consiste esta prueba? Consiste en introducir 8 µl de hexafluoruro de azufre en microburbujas, equivalente a 45 microgramos, por vía intravenosa. La dispersión de microburbujas se prepara con 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyección al contenido del vial. El vial es después agitado y administrado en una vena periférica.</p> <p>¿Cómo se hace? El paciente debe estar en ayunas. Se administra por vía venosa periférica. La exploración no precisa sedación intravenosa.</p> <p>¿Es dolorosa? No lo es, salvo por la necesidad de colocar una vía periférica..</p> <p>¿CONSECUENCIAS SEGURAS?</p> <p>Durante la administración del contraste puede notar sensación de calor en el brazo y mareo. Si no tiene contraindicaciones para su administración (ver más abajo), su administración es habitualmente asintomática y pasados unos minutos desaparecen los posibles efectos al ser eliminado el contraste por el aire espirado</p> <p>¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER?</p> <p>La mayoría de los efectos secundarios de SonoVue son raros y no suelen ser graves</p> <p>No se puede usar SonoVue:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si es alérgico a hexafluoruro de azufre. - Si el médico le ha dicho que tiene una derivación cardíaca de derecha a izquierda. - Si padece hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar > 90 mm Hg). - Si padece hipertensión no controlada. - Si padece un síndrome de distress respiratorio del adulto (una enfermedad grave que se caracteriza por una inflamación diseminada en los pulmones). - Si le han indicado que no tome dobutamina (un medicamento que estimula el corazón) debido a la enfermedad cardíaca grave que padece. <p>O si en los 2 últimos días ha presentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarto de miocardio o se ha sometido recientemente a una intervención coronaria. - Padece angina de pecho, dolor en el pecho o cardiopatía grave. - Padece trastornos graves del ritmo cardíaco. - La cardiopatía que padece ha empeorado últimamente. - Padece una inflamación cardíaca aguda de la membrana del corazón (endocarditis). - Tiene implantadas válvulas cardíacas artificiales. - Padece una inflamación o infección generalizadas agudas. - Tiene problemas conocidos de coagulación de la sangre. - Padece una enfermedad renal o hepática graves. - Padece una enfermedad neurológica inestable. - Padece una enfermedad grave de los pulmones o precisa respiración asistida. <p>¿Puede haber complicaciones?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de cabeza, entumecimiento, mareos, extraño sabor en la boca, enrojecimiento, malestar en el pecho, irritación de garganta, sensación de malestar (náuseas), dolor abdominal, picores, erupción cutánea, dolor de espalda, sensación de calor, reacciones locales donde se aplicó la inyección, tales como: dolor o una sensación inusual en el lugar de la inyección, aumento de los niveles de azúcar en sangre. ▪ Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): dificultad para dormir, dolor o presión en la frente, las mejillas, la nariz y entre los ojos, visión borrosa, disminución de la presión arterial, dolor en general, dolor en el pecho, fatiga, reacciones alérgicas graves y menos graves (incluyendo enrojecimiento de la piel, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, falta de aire, pérdida de consciencia, paro cardíaco/cardio-respiratorio o reacción más grave acompañada de dificultad para respirar y mareo. 	

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA UTILIZACION DE POTENCIADORES DE SEÑAL EN LOS ESTUDIOS ULTRASONICOS (SONOVUE)

CI 799

En estudios animales, puede producir daño celular endotelial y ruptura capilar (pequeños vasos) por interacción con la onda ultrasónica. Aunque estos efectos adversos biológicos no se han comunicado en humanos, se recomienda utilizar un índice mecánico bajo.

No se dispone de datos clínicos en pacientes embarazadas. Con respecto a la lactancia, debido a su rápida eliminación corporal a través del aire espirado, se considera que la lactancia materna se puede reanudar dos o tres horas después de la administración de SonoVue.

- **Excepcionalmente** puede haber depresión o parada respiratoria con un riesgo mínimo de mortalidad
- **Riesgos específicamente relacionados con el paciente:**

Además de los riesgos anteriormente citados, en relación con sus circunstancias personales o por las enfermedades que padece:

..... puede aumentar la frecuencia de riesgos o complicaciones ó Puede presentar otras complicaciones.....

• **Después del Procedimiento:**

Se recomienda mantener a los pacientes bajo estrecha supervisión médica durante la administración de SonoVue al menos en los 30 minutos siguientes.

¿HAY OTRAS ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO?

TAC o Resonancia Magnética con contraste

¿QUÉ CONSECUENCIAS SON PREVISIBLES DE LA NO REALIZACIÓN?

La no realización del procedimiento puede provocar un retraso en el diagnóstico de la enfermedad que padece

El paciente D./Dña. o su representante legal declara que:

- **HA RECIBIDO INFORMACIÓN** sobre el procedimiento propuesto y sus posibles alternativas.
- **ESTÁ SATISFECHO** con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema.
- **CONCEDE SU CONSENTIMIENTO** para que se le realice el procedimiento previsto y conoce su derecho a revocar dicho consentimiento en cualquier momento previo a la realización del mismo sin necesidad de tener que explicar sus causas.

Madrid, de de

Fdo:
EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL

Fdo:
EL MÉDICO INFORMANTE

RENUNCIA A LA INFORMACION:

Manifiesto que, por razones personales y en el momento actual, renuncio al derecho a la información que me corresponde como paciente sobre el proceso de mi enfermedad, sin que ello implique dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención/procedimiento

Madrid, de de

Fdo:
EL PACIENTE O RESPONSABLE LEGAL

Fdo:
EL MEDICO INFORMANTE

NO CONSIENTO y rechazo el procedimiento propuesto y al hacerlo libero al Servicio de Gastroenterología de toda responsabilidad relativa a mi

REVOCO el consentimiento previamente concedido

Madrid, de de

Fdo:
EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL

Fdo:
EL MÉDICO INFORMANTE

BIBLIOGRAFIA

1. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest radiol.* 1968;3(5):356-66.
2. Kremkau F, Gramiak R, Carstensen E, Shah P, Kramer D. Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol.* 1970;110(1):177-83.
3. Ziskin MC, Bonakdarpour A, Weinstein DP, Lynch PR. Contrast agents for diagnostic ultrasound. *Invest radiol.* 1972;7(6):500-5.
4. Kerber RE, Kioschos JM, Lauer RM. Use of an ultrasonic contrast method in the diagnosis of valvular regurgitation and intracardiac shunts. *Am J Cardiol.* 1974;34(6):722-7.
5. Reid CL, Kawanishi DT, McKay CR, Elkayam U, Rahimtoola SH, Chandraratna PAN. Accuracy of evaluation of the presence and severity of aortic and mitral regurgitation by contrast 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):519-24.
6. Valdes-cruz LM, Sahn DJ. Ultrasonic contrast studies for the detection of cardiac shunts. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(4):978-85.
7. Roelandt J. Contrast echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 1982;8(5):471483-81492.
8. Carroll BA, Turner RJ, Tickner EG, Boyle DB, Young SW. Gelatin encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents. *Invest radiol.* 1980;15(3):260-6.
9. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang B-L, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):595-600.
10. Filippone A, Muzi M, Basilico R, Di Giandomenico V, Trapani A, Bonomo L. Color Doppler flow imaging of renal disease. Value of a new intravenous contrast agent: SH U 508 A (Levovist). *Radiol Med.* 1994;87(5 Suppl 1):50-8.
11. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas J-M, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound-january 2004. *Ultraschall Med.* 2004;25(04):249-56.
12. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *Ultraschall Med.* 2008;29(01):28-44.
13. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich Ca, Cosgrove D, Gilja O, Nielsen MB, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012;33(01):33-59.
14. Burns PN, Wilson SR. Microbubble contrast for radiological imaging: 1. Principles. *Ultrasound Q.* 2006;22(1):5-13.

15. Mattrey RF, Scheible FW, Gosink BB, Leopold GR, Long DM, Higgins CB. Perfluorocetyl bromide: a liver/spleen-specific and tumor-imaging ultrasound contrast material. *Radiology*. 1982;145(3):759-62.
16. Fritzsche T, Schlieff R. Future prospects for echo-enhancing agents. *Clin Radiol*. 1996;51:56-8.
17. Mattrey RF, Leopold G, VanSonnenberg E, Gosink B, Scheible F, Long D. Perfluorochemicals as liver- and spleen-seeking ultrasound contrast agents. *J Ultrasound Med*. 1983;2(4):173-6.
18. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study 1. *Radiology*. 2003;227(2):361-70.
19. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;43(1-2):1-9.
20. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, Von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions—diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med*. 2008;29(05):499-505.
21. Clevert D-A, Weckbach S, Minaifar N, Stickel M, Reiser M. Contrast-enhanced ultrasound versus MS-CT in blunt abdominal trauma. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4):155-69.
22. Correas J-M, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol*. 2001;11(8):1316-28.
23. Gómez-Rodríguez N, Ibáñez-Ruán J, González-Pérez M. Artritis del hombro por *Salmonella enteritidis*. *Reumatol Clin*. 2005;1(3):181-2.
24. Valentino M, Serra C, Zironi G, De Luca C, Pavlica P, Barozzi L. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1361-7.
25. Setola S, Catalano O, Sandomenico F, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the kidney. *Abdom Imaging*. 2007;32(1):21-8.
26. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*. 2007;64(2):231-8.
27. Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys. *Eur Radiol*. 2004;14:P104-P9.
28. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, Shingaki N, Enomoto S, Shiraki T, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med*. 2005;24(12):1635-40.

29. Ripollés T, Puig J. Actualización del uso de contrastes en ecografía. Revisión de las Guías Clínicas de la Federación Europea de Ecografía (EFSUMB). *Radiología*. 2009;51(4):362-75.
30. Ignee A, Straub B, Schuessler G, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound of renal masses. *World J Radiol*. 2010;2(1):15.
31. Hoeffel C, Pousset M, Timsit M-O, Elie C, Méjean A, Merran S, et al. Radiofrequency ablation of renal tumours: diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour. *Eur Radiol*. 2010;20(8):1812-21.
32. Meloni MF, Bertolotto M, Alberzoni C, Lazzaroni S, Filice C, Livraghi T, et al. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI. *AJR Am J Roentgenol*.. 2008;191(4):1233-8.
33. Bertolotto M, Martegani A, Aiani L, Zappetti R, Cernic S, Cova MA. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. *Eur Radiol*. 2008;18(2):376-83.
34. Blebea J, Zickler R, Volteas N, Neumyer M, Assadnia S, Anderson K, et al. Duplex imaging of the renal arteries with contrast enhancement. *Vasc Endovascular Surg*. 2003;37(6):429-36.
35. Correas J-M, Claudon M, Tranquart F, Hélénon O. The kidney: imaging with microbubble contrast agents. *Ultrasound Q*. 2006;22(1):53-66.
36. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Gaeta M, Lamberto S, Scribano E. Contrast-enhanced power Doppler US in the diagnosis of renal pseudotumors. *Eur Radiol*. 2001;11(12):2496-9.
37. Barr RG, Peterson C, Hindi A. Evaluation of indeterminate renal masses with contrast-enhanced US: a diagnostic performance study. *Radiology*. 2013;271(1):133-42.
38. Mazziotti S, Zimbaro F, Pandolfo A, Racchiusa S, Settineri N, Ascenti G. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of renal pseudotumors. *Abdom Imaging*. 2010;35(2):241-5.
39. Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG. Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am*. 2003;41(5):963-78.
40. Tranquart F, Correas J, Martegani A, Greppi B, Bokor D. Feasibility of real time contrast enhanced ultrasonography in renal disease. *Clin Imag*. 2004;28(5):388.
41. Catalano O, Aiani L, Barozzi L, Bokor D, De Marchi A, Faletti C, et al. CEUS in abdominal trauma: multi-center study. *Abdom Imaging*. 2009;34(2):225-34.
42. Lefèvre F, Correas JM, Briançon S, Hélénon O, Kessler M, Claudon M. Contrast-enhanced sonography of the renal transplant using triggered pulse-inversion imaging: preliminary results. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(3):303-14.

43. Benozzi L, Cappelli G, Granito M, Davoli D, Favali D, Montecchi M, et al. Contrast-enhanced sonography in early kidney graft dysfunction. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1214-5.
44. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *Pediatric radiology.* 2008;38(1):54-63.
45. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol.* 2008;38(1):40-53.
46. Duran C, Valera A, Alguersuari A, Ballesteros E, Riera L, Martin C, et al. Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique. *Pediatr Radiol.* 2009;39(2):124-31.
47. Berrocal T, Gayá F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteral Reflux: Diagnosis and Grading with Echo-enhanced Cystosonography versus Voiding Cystourethrography 1. *Radiology.* 2001;221(2):359-65.
48. Drudi F, Cantisani V, Liberatore M, Iori F, Erturk S, Cristini C, et al. Role of low-mechanical index CEUS in the differentiation between low and high grade bladder carcinoma: a pilot study. *Ultraschall Med.* 2010;31(06):589-95.
49. Caruso G, Salvaggio G, Campisi A, Melloni D, Midiri M, Bertolotto M, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced and gray-scale ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):151-6.
50. Zagoria RJ. Imaging of small renal masses: a medical success story. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(4):945-55.
51. Goiney RC, Goldenberg L, Cooperberg P, Charboneau J, Rosenfield A, Russin L, et al. Renal oncocytoma: sonographic analysis of 14 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143(5):1001-4.
52. Forman HP, Middleton WD, Melson GL, McClennan B. Hyperechoic renal cell carcinomas: increase in detection at US. *Radiology.* 1993;188(2):431-4.
53. Habboub H, Abu-Yousef M, Williams R, See W, Schweiger G. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(1):267-71.
54. McGahan JP, Blake LC, deVere White R, Gerscovich EO, Brant W. Color flow sonographic mapping of intravascular extension of malignant renal tumors. *J Ultrasound Med.* 1993;12(7):403-9.
55. Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, Mukai M, Hiramatsu K, Murai M, et al. Small solid renal lesions: usefulness of power Doppler US. *Radiology.* 1998;209(2):543-50.

56. Kopka L, Fischer U, Zoeller G, Schmidt C, Ringert R, Grabbe E. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(6):1573-8.
57. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in Renal Mass Evaluation and How to Avoid Them 1. *Radiographics.* 2008;28(5):1325-38.
58. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, et al. Solid Renal Cortical Tumors: Differentiation with CT 1. *Radiology.* 2007;244(2):494-504.
59. Schuster TG, Ferguson MR, Baker DE, Schaldenbrand JD, Solomon MH. Papillary renal cell carcinoma containing fat without calcification mimicking angiomyolipoma on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1402-4.
60. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158(1):1-10.
61. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU int.* 2005;95(7):939-42.
62. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol.* 2007;62(2):295-301.
63. Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES. MR imaging of renal neoplasms. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000;8(4):813-36.
64. Eilenberg SS, Lee JK, Brown J, Mirowitz SA, Tartar VM. Renal masses: evaluation with gradient-echo Gd-DTPA-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology.* 1990;176(2):333-8.
65. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of Cystic Renal Masses: Comparison of CT and MR Imaging by Using the Bosniak Classification System 1. *Radiology.* 2004;231(2):365-71.
66. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy—a renaissance?. *J Urol.* 2008;179(1):20-7.
67. Brierly R, Thomas P, Harrison N, Fletcher M, Nawrocki J, Ashton-key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU int.* 2000;85(1):14-8.
68. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeROY AJ, Farrow GM, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J. Urol.* 2003;169(1):71-4.
69. Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol.* 2009;55(2):359-67.

70. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol.* 2008;180(4):1257-61.
71. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol.* 2008;180(6):2333-7.
72. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: The role of percutaneous biopsy 1. *Radiology.* 2006;240(1):6-22.
73. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, Gill IS, Jewett MA, Joniau S, et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol.* 2011;60(3):501-15.
74. Aron M, Hegarty NJ, Remer E, O'Malley C, Goldfarb D, Kaouk JH. Percutaneous radiofrequency ablation of tumor in transplanted kidney. *Urology.* 2007;69(4):778. e5- e7.
75. Zondervan RL, Hahn PF, Sadow CA, Liu B, Lee SI. Body CT scanning in young adults: examination indications, patient outcomes, and risk of radiation-induced cancer. *Radiology.* 2013;267(2):460-9.
76. Graziani G, Degnoni V, Oldani S, Buskermolen M, Brambilla G. Pathophysiology and prevention of contrast-induced acute renal failure. *G Ital Nefrol.* 2006;24:20-4.
77. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis in patients with kidney disease. *Am J Med.* 2007;120(7):561-2.
78. Beemster P, Phoa S, Wijkstra H, De La Rosette J, Laguna P. Follow-up of renal masses after cryosurgery using computed tomography; enhancement patterns and cryolesion size. *BJU int.* 2008;101(10):1237-42.
79. Rioja J, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Laguna MP. Advances in diagnosis and follow-up in kidney cancer. *Curr Opin Urol.* 2008;18(5):447-54.
80. Wink MH, Laguna MP, Lagerveld BW, De La Rosette JJ, Wijkstra H. Contrast-enhanced ultrasonography in the follow-up of cryoablation of renal tumours: a feasibility study. *BJU int.* 2007;99(6):1371-5.
81. Romanini L, Passamonti M, Aiani L, Cabassa P, Raieli G, Montermini I, et al. Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. *Eur Radiol.* 2007;17(6):99-106.
82. Barwari K, Wijkstra H, van Delden OM, de la Rosette JJ, Laguna MP. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of the cryolesion after laparoscopic renal cryoablation: an initial report. *J Endourol.* 2013;27(4):402-7.

83. Sanz Mayayo E, García Navas R, Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Arias Fúnez F, Lennie Zuccarino A, Mayayo Dehesa T. Estudio ultrasonográfico de las masas renales de pequeño tamaño. *Arch Esp Urol*. 2006;59(4):333-42.
84. Mayayo ES, Palacios VH, Fúnez FA, Rodríguez SÁ, Rodríguez RR-P, Dehesa TM, et al. Revisión bibliográfica sobre la utilidad de los contrastes ecográficos en el estudio de las masas renales. *Arch Esp Urol*. 2012;65(5):556-66.
85. Siracusano S, Quaia E, Bertolotto M, Ciciliato S, Tiberio A, Belgrano E. The application of ultrasound contrast agents in the characterization of renal tumors. *World J Urol*. 2004;22(5):316-22.
86. Ophir J, Parker KJ. Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1989;15(4):319-33.
87. Kalantarinia K, Okusa MD. Ultrasound contrast agents in the study of kidney function in health and disease. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2007;4(3):153-8.
88. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*. 2004;231(2):365-71.
89. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PC. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*. 2017;198(1):12-21.
90. Israel GM, Bosniak MA. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology*. 2003;226(1):47-52.
91. Sanz E, Hevia V, Gómez V, Álvarez S, Fabuel J-J, Martínez L, et al. Renal Complex Cystic Masses: Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Their Assessment and Its Agreement with Computed Tomography. *Curr Urol Rep*. 2016;17(12):89.
92. Xue L-Y, Lu Q, Huang B-J, Ma J-J, Yan L-X, Wen J-X, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of cystic renal mass: in comparison to contrast-enhanced CT and conventional ultrasound. *Abdom Imaging*. 2014;39(6):1274-83.
93. Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):310-4.
94. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology*. 2007;243(1):158-65.
95. Quaia E, Bertolotto M, Cioffi V, Rossi A, Baratella E, Pizzolato R, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the

diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(4):1239-49.

96. Helenon O, Correas J, Balleyguier C, Ghouadni M, Cornud F. Ultrasound of renal tumors. *Eur Radiol.* 2001;11(10):1890-901.

97. Bosniak MA. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol.* 1981;3(3):135-42.

98. Pickhardt PJ, Lonergan GJ, Davis Jr CJ, Kashitani N, Wagner BJ. From the Archives of the AFIP: Infiltrative Renal Lesions: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2000;20(1):215-43.

99. Roy C, Gengler L, Sauer B, Lang H. Role of contrast-enhanced US in the evaluation of renal tumors. *Clin Imag.* 2009;33(4):333.

100. Jiang J, Chen Y, Zhou Y, Zhang H. Clear cell renal cell carcinoma: contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):162-7.

101. Atri M, Tabatabaeifar L, Jang H-J, Finelli A, Moshonov H, Jewett M. Accuracy of contrast-enhanced US for differentiating benign from malignant solid small renal masses. *Radiology.* 2015;276(3):900-8.

102. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6):2353-8.

103. Pallwein L, Mitterberger M, Aigner F, Pinggera GM, Gradl J, Klauser A, et al. Small renal masses: the value of contrast-enhanced colour Doppler imaging. *BJU int.* 2007;99(3):579-85.

104. Dong X-Q, Shen Y, Xu L-w, Xu C-m, Bi W, Wang X-M. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma. *Chin Med J.* 2009;122(10):1179-83.

105. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, Shingaki N, Enomoto S, Shiraki T, et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Solid Renal Tumors. *J Ultrasound Med.* 2005;24(12):1635-40.

106. Bertolotto M, Cicero C, Perrone R, Degrassi F, Cacciato F, Cova MA. Renal masses with equivocal enhancement at CT: characterization with contrast-enhanced ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(5):W557-W65.

107. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radiology.* 2008;249(1):16-31.

108. Chow W-H, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *Jama.* 1999;281(17):1628-31.

109. Laguna M, Lagerveld B, Kummerlin I, de la Rosette J. Laparoscopic assisted cryoablation of small renal masses. *Actas Urol Esp.* 2005;29(9):860-8

110. Andreucci M, Faga T, Michael A. Cytotoxic Effects of Contrast Media on Renal Tubular Cells. Pathogenesis of Contrast-induced Acute Kidney Injury and Prevention. *Biomed Res Int.* 2015;1(1).
111. Zeccolini G, Del Biondo D, Cicero C, Casarin A, Guarise A, Celia A. Comparison of Contrast-Enhanced Ultrasound Scan (CEUS) and MRI in the follow-up of cryoablation for small renal tumors. Experience on 25 cases. *Urologia.* 2014;81.
112. Sanz E, Hevia V, Arias F, Fabuel JJ, Álvarez S, Rodríguez-Patrón R, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS): an excellent tool in the follow-up of small renal masses treated with cryoablation. *Curr Urol Rep.* 2015;16(1):469.
113. Johnson DB, Solomon SB, Su L-M, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, et al. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J Urol.* 2004;172(3):874-7.
114. Laguna MP, Beemster P, Kumar P, Klingler HC, Wyler S, Anderson C, et al. Perioperative morbidity of laparoscopic cryoablation of small renal masses with ultrathin probes: a European multicentre experience. *Eur Urol.* 2009;56(2):355-62.
115. Nadler RB, Kim SC, Rubenstein JN, Yap RL, Campbell SC, User HM. Laparoscopic renal cryosurgery: the Northwestern experience. *The Journal of urology.* 2003;170(4):1121-5.
116. Colón I, Fuchs GJ. Early experience with laparoscopic cryoablation in patients with small renal tumors and severe comorbidities. *J Endourol.* 2003;17(6):415-23.
117. Cestari A, Guazzoni G, DELL'ACQUA V, Nava L, Cardone G, Balconi G, et al. Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup. *J Urol.* 2004;172(4):1267-70.
118. Lechevallier E, André M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M, et al. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology.* 2000;216(2):506-10.
119. Carvalhal EF, Gill IS, Meraney AM, Desai MM, Schweizer DK, Sung GT. Laparoscopic renal cryoablation: impact on renal function and blood pressure. *Urology.* 2001;58(3):357-61.
120. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58(3):398-406.
121. Bolte SL, Ankem MK, Moon TD, Hedican SP, Lee FT, Sadowski EA, et al. Magnetic resonance imaging findings after laparoscopic renal cryoablation. *Urology.* 2006;67(3):485-9.
122. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008;179(4):1227-34.

123. Tsivian M, Kim CY, Caso JR, Rosenberg MD, Nelson RC, Polascik TJ. Contrast enhancement on computed tomography after renal cryoablation: an evidence of treatment failure? J Endourol. 2012;26(4):330-5.