

Victoria Capapé Poves

Estudio experimental en modelo  
porcino comparando dos técnicas  
de nefrectomía parcial  
laparoscópica: técnica mediante  
electrodo de radiofrecuencia sin  
clampaje vascular con sutura del  
hilio renal, frente a técnica estándar

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Sánchez Zalabardo, José Manuel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO EXPERIMENTAL EN MODELO PORCINO  
COMPARANDO DOS TÉCNICAS DE  
NEFRECTOMÍA PARCIAL LAPAROSCÓPICA:  
TÉCNICA MEDIANTE ELECTRODO DE  
RADIOFRECUENCIA SIN CLAMPAJE VASCULAR  
CON SUTURA DEL HILIO RENAL, FRENTE A  
TÉCNICA ESTÁNDAR

Autor

Victoria Capapé Poves

Director/es

Sánchez Zalabardo, José Manuel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia





Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina



**Estudio experimental en modelo porcino comparando dos técnicas de nefrectomía parcial laparoscópica: técnica mediante electrodo de radiofrecuencia sin clampaje vascular con sutura del hilio renal, frente a técnica estándar.**

Tesis Doctoral

D<sup>a</sup> Victoria Capapé Poves

Zaragoza, 2014

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Universidad de Zaragoza

---

D. JOSÉ MANUEL SÁNCHEZ ZALABARDO, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Sección de Cirugía Laparoscópica del servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa,

Certifica,

Que la Tesis Doctoral titulada **“Estudio experimental en modelo porcino comparando dos técnicas de nefrectomía parcial laparoscópica: técnica mediante electrodo de radiofrecuencia sin clampaje vascular con sutura del hilio renal, frente a técnica estándar”** presentada por Dña. Victoria Capapé Poves, ha sido realizada en el departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia bajo mi dirección. Se ajusta al proyecto aprobado por la Comisión de Doctorado de la Sección de Tercer Ciclo con fecha 13 de Diciembre de 2013 y reúne los requisitos necesarios para ser presentada por su autor para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, 14 de Marzo de 2013

Fdo: Dr. JM. Sánchez Zalabardo



## **ABREVIATURAS**

Ac: Anticuerpo

AEU: Asociación Europea de Urología

Ag: Antígeno

$\alpha$ HIF: Factor Inducible por Hipoxia Alfa

BMI: Body Mass Index

CA IX: Anhidrasa Carbónica IX

CC: Con Clampaje

CCR: Carcinoma de Células Renales

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

DM: Diabetes Mellitus

EAU: European Association of urology

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EEUU: Estados Unidos

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Hb: Hemoglobina

H & E: Hematoxilina y Eosina

HIFU: High-Intensity Focused Ultrasound

HTA: Hipertensión Arterial

IARC: International Agency for Research on Cancer

IFG: Índice de Filtrado Glomerular

IL-2: Interleucina 2

IMC: índice de Masa Corporal

IMP3: insulin-like growth factor II messenger ribonucleic acid-binding protein 3

INF $\alpha$ : Interferón alfa

ITU: Infección del Tracto Urinario

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

LDH: Lactato Deshidrogenasa

MDACC: MD Anderson Cancer Center

MMP: Metaloproteinasas de la matriz

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NADH- diaforasa: Nicotinamida-adenina-dinucleótido diaforasa

NAG: N- acetil glucosaminidasa

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NPA: Nefrectomía Parcial Abierta

NPL: Nefrectomía Parcial Laparoscópica

NPR: Nefrectomía Parcial Robótica

NRA: Nefrectomía Radical Abierta

NRL: Nefrectomía Radical Laparoscópica

NRR: Nefrectomía Rdical Robótica

NTA: Necrosis Tubular Aguda

OMS: Organización Mundial de la Salud

P AKT: Protein Kinase B

PCR: Proteína C Reactiva

PDGF: platelet derived growth factor

PS 6: Proteína Ribosomal 6

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

RF: Radiofrecuencia

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

RRF: Recurrence Risk Formula

SAR: Specific Absorption Rate

SC: Sin Clampaje

Sd: Síndrome

SSIGN: Stage, Tumor Size, Führman grade, tumor Necrosis

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TC: Tomografía Computarizada

THI: Tissue Harmonic Imaging

TNM: Tumor Node Metastases system

UISS: Iniversity of California Los Angeles Integrated Staging System

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHL: Von Hippel Lindau

vs: versus



# ÍNDICE

---

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.....	2
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.2. ETIOLOGÍA.....	4
1.3. HISTOLOGÍA.....	8
1.4. DIAGNÓSTICO .....	11
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS .....	23
1.6. TRATAMIENTO .....	34
1.7. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.....	47
2. CIRUGÍA DEL CCR LOCALIZADO.....	49
2.1. NEFRECTOMIA RADICAL .....	49
2.2. CIRUGÍA CONSERVADORA RENAL.....	60
2.2.1. NEFRECTOMÍA PARCIAL .....	60
2.2.2. TÉCNICAS DE ABLACIÓN TUMORAL RENAL.....	107
3. RADIOFRECUENCIA.....	109
3.1. BASES DE LA RADIOFRECUENCIA:.....	109
3.2. APLICACIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:.....	115
3.3. APLICACIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA EN LA NEFRECTOMÍA PARCIAL.....	116
3.4. DISPOSITIVO ASISTIDO POR RADIOFRECUENCIA DE NUESTRO GRUPO .....	119
<b>OBJETIVO E HIPÓTESIS .....</b>	<b>126</b>
1. OBJETIVOS.....	127
2. HIPÓTESIS .....	128
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>129</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	130
1.1. SUJETOS A ESTUDIO.....	130
1.2. GRUPOS DE ESTUDIO .....	131
1.3. INSTALACIONES.....	131
1.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	135
1.5. PROTOCOLO DE SUPERVISIÓN DEL ANIMAL EN EL POSTOPERATORIO .....	146
1.6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL ANALÍTICO.....	149
1.7. MANEJO DE LAS MUESTRAS PARA ESTUDIO DE MICROSCOPIA ÓPTICA.....	155
1.8. RECOGIDA DE DATOS.....	157
2. VARIABLES.....	157

2.1. VARIABLES PRINCIPALES .....	157
2.2. VARIABLES SECUNDARIAS .....	158
3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	162
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	164
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	164
4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL .....	164
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>166</b>
1. RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EXPERIMENTAL	167
1.1. INCIDENCIAS DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE NEFRECTOMÍA PARCIAL	
LAPAROSCÓPICA .....	170
1.2. INCIDENCIAS DURANTE EL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO .....	171
1.3 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA NECROPSIA .....	172
2. HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS.....	177
2.1. MACROSCOPÍA DEL POLO RENAL OBTENIDO EN LA NEFRECTOMÍA PARCIAL.....	177
2.2. HISTOLOGÍA DEL POLO RENAL OBTENIDO EN LA NEFRECTOMÍA PARCIAL .....	178
2.3. MACROSCOPÍA DE LA PIEZA RENAL OBTENIDA EN LA NECROPSIA .....	181
2.4. HISTOLOGÍA DE LA PIEZA RENAL OBTENIDA EN LA NECROPSIA .....	183
3. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	186
3.1. PARÁMETROS OBTENIDOS EN SUERO .....	186
3.2. PARÁMETROS OBTENIDOS EN ORINA .....	187
3.3. DIFERENCIAS EN LOS PARÁMETROS DE SANGRE Y ORINA TRAS LOS 21 DÍAS DE	
SUPERVIVENCIA.....	190
4. VALORES DE NAG Y COCIENTE NAG/CREATININA .....	197
4.1. VALORES DE NAG Y NAG/CREATININA EN SUERO .....	197
4.2. VALORES DE NAG Y NAG/ CREATININA EN ORINA.....	198
4.3. DIFERENCIAS EN EL NAG EN SANGRE Y ORINA A LOS 21 DÍAS DE SUPERVIVENCIA.	
.....	199
5. RESULTADOS COMPARATIVOS CON EL ESTUDIO PREVIO .....	206
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>208</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>221</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>223</b>



# INTRODUCCIÓN

---

# **INTRODUCCIÓN**

## **1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES**

### **1.1. EPIDEMIOLOGÍA**

El Carcinoma de Células Renales (CCR) representa el 90% de todos los procesos malignos que afectan al riñón. Es la tercera enfermedad maligna más frecuente del aparato urinario (1).

A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y del diagnóstico incidental de la mayoría de los tumores, del 20-al 30% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Además, el 20% de los pacientes sometidos a nefrectomía recidivarán o desarrollarán metástasis (1).

A nivel mundial el CCR es la decimotercera enfermedad maligna más frecuente con 271.000 nuevos casos en 2008. La incidencia del CCR varía geográficamente: las tasas son más altas en Europa, Norteamérica, y Australia. Mientras que son inferiores en India, Japón, África y China.

La incidencia se ha incrementado más de un 30% en las últimas dos décadas. Se postula que se debe a un uso generalizado de las técnicas de imagen (1).

La tasa de supervivencia a 5 años es del 60% (1).

En 2008 el CCR fue el responsable de 116.000 muertes, con tasas dos veces más altas para los varones respecto a las mujeres. Las cifras más altas de mortalidad se encuentran en: Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda, y Europa. Por otro lado África, Asia tienen las tasas de mortalidad más bajas.

#### *Incidencia y mortalidad en Europa*

En Europa la incidencias por cada 100.000 habitantes es de 15,8 para los varones y de 7.1 para las mujeres.

La República Checa, Lituania, Letonia, Estonia e Islandia tienen el mayor número de casos de CCR en Europa, mientras que Rumanía, Chipre, y Portugal tienen la menor incidencia.

La incidencia está declinando en algunos países como Suecia, Polonia, Finlandia y Holanda.

En 2008 el CCR fue el responsable de 39.300 muertes en Europa. La mortalidad varía entre los diferentes países de Europa. Observando un descenso de la mortalidad en los Países Escandinavos, Francia, Alemania, Italia y Austria; mientras que por otro lado la mortalidad está aumentando en países como Irlanda y Eslovenia (2, 3) (Figura 1).

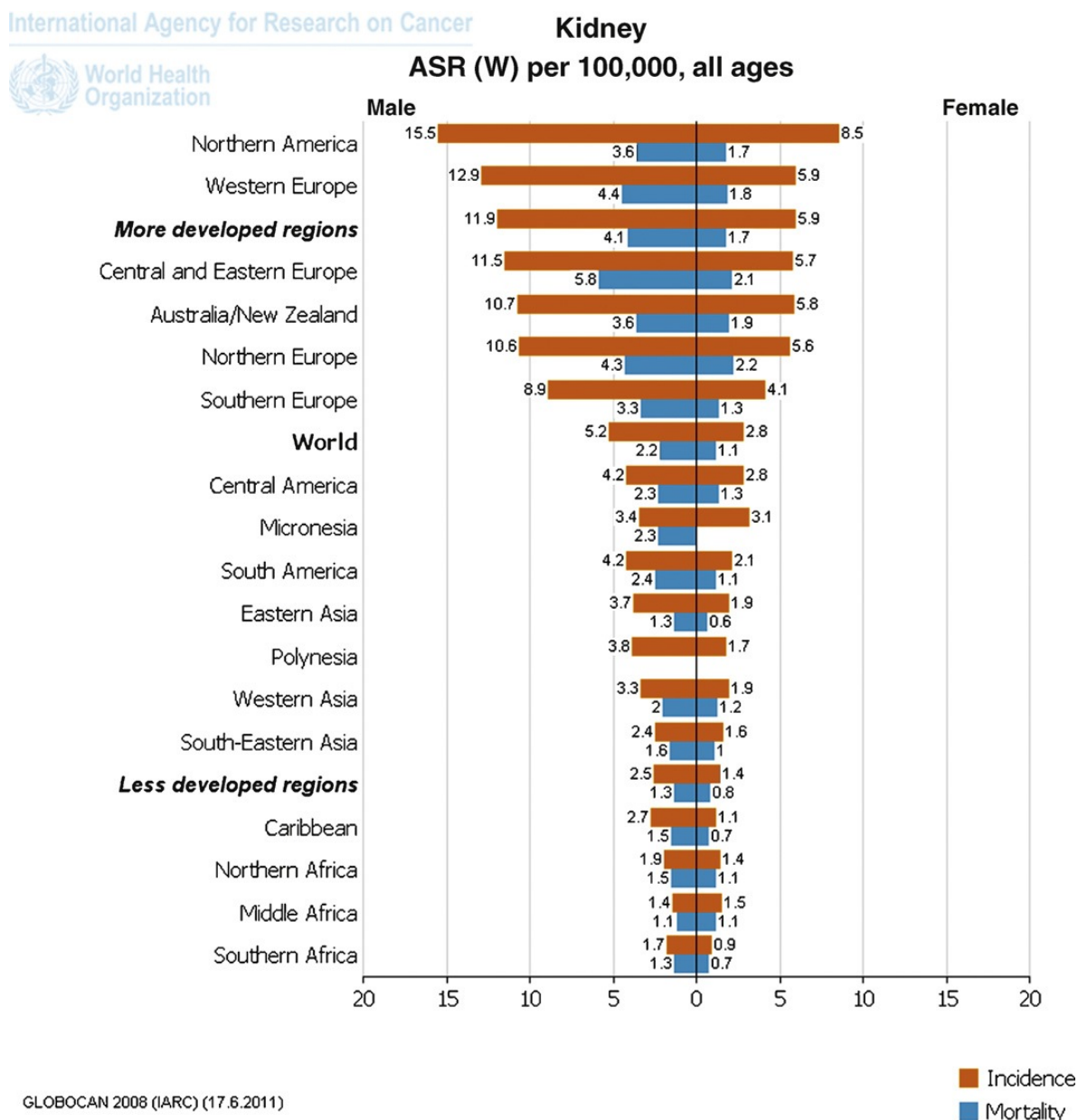


Figura 1: Tasas de incidencia y mortalidad del CCR por género en los diferentes continentes. Datos procedentes de la IARC (International Agency for Research on Cancer) (2).



## **1.2. ETIOLOGÍA**

Factores relacionados con la incidencia de CCR :

❖ Factores demográficos, edad, y sexo.

La incidencia de CCR es menor en los asiáticos y en los africanos. La mayor incidencia se da en los afroamericanos de los Estado Unidos. Las diferencias de incidencia debidas a factores raciales se han atribuido a diferencias en el acceso a los recursos sanitarios, a la frecuencia de diagnóstico por imagen, antecedentes genéticos...

La edad típica de presentación es en la sexta y séptima décadas de vida (1).

El riesgo de desarrollar CCR es mayor en los varones (3:2); probablemente se relaciona con la mayor prevalencia de tabaquismo y factores ocupacionales.

❖ Estilo de vida.

- Hábito tabáquico: El riesgo relativo de padecer CCR en los fumadores del 30-50%. (1) Un metaanálisis compuesto por 19 estudios tipo caso-control y 5 estudios de cohortes confirmó que el tabaquismo incrementa el riesgo de padecer CCR. El riesgo aumenta un 50% en los varones y un 20% en las mujeres. Existe una relación dosis-respuesta (mayor riesgo de CCR a mayor número de cigarrillos consumidos). El abandono del tabaquismo reduce el riesgo de padecer CCR, igualándose al riesgo de los no fumadores tras 10 años.

- ❖ Obesidad: Un metaanálisis de estudios prospectivos mostró que existe aumento del riesgo de desarrollar CCR, un 1.24 en los varones y un 1.34 en las mujeres por cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el índice de masa corporal (IMC). Los resultados del estudio sugieren que la asociación entre CCR y obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres.

### ❖ Comorbilidad.

- Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo: en varios estudios se ha encontrado un riesgo más elevado de CCR con cifras altas de tensión arterial. Un mejor control de la tensión arterial disminuye el riesgo de CCR.

No hay estudios que concluyan si el uso de antihipertensivos es factor de riesgo, aunque algunos apuntan a que los diuréticos tiazídicos pueden serlo (1). El riesgo es mayor en los individuos que padecen conjuntamente obesidad e HTA, con respecto a aquellos que tienen sólo uno de estos factores.

- Enfermedad renal quística adquirida: La incidencia de CCR es de 3 a 6 veces mayor en los pacientes con enfermedad renal quística adquirida respecto a la población general. Lleva en muchos casos a insuficiencia renal terminal y a hemodiálisis.

Está documentado que el tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis se asocia a mayor incidencia de CCR. El CCR que aparece en pacientes con insuficiencia renal terminal aparece a edad más temprana que el que aparece en la población general, y con más frecuencia son bilaterales.

Algunos investigadores han señalado que cuando un paciente con enfermedad renal quística adquirida se somete a un trasplante renal se reducen los quistes, pero no disminuye el riesgo de desarrollar CCR.

- Infección del tracto urinario (ITU): Chow et al. estudiaron el riesgo de desarrollar CCR en una cohorte de 61144 pacientes hospitalizados por litiasis urinaria en Suecia entre 1965 y 1983. Tras 25 años de seguimiento no se observó mayor incidencia de CCR en aquellos pacientes que habían presentado episodios de infección del tracto urinario. Por el contrario un estudio tipo casos control de los Estados Unidos mostró asociación positiva entre padecer episodios de ITU y desarrollar CCR. Dada la inconsistencia de los resultados de los estudios resulta controvertido considerar los episodios de ITU como factor de riesgo de CCR. (3)

### ❖ Factores nutricionales.

La variación mundial de la incidencia de CCR coincidiendo con cambios en los suplementos alimenticios y patrones dietéticos; sugieren que el estilo de vida, especialmente la dieta juegan un papel en el desarrollo de CCR.

Dietas ricas en frutas y verduras se correlacionan inversamente con el riesgo de padecer CCR. También se han visto efectos protectores en las vitaminas C, E y carotenos. (1)

Un estudio ecológico ha mostrado que una alta ingesta diaria per cápita de grasas y proteínas se correlaciona positivamente con la incidencia de CCR, tanto en varones como en mujeres. Aunque un reciente estudio multicéntrico europeo no ha revelado que exista asociación entre estos macronutrientes y el CCR.

Un análisis de 13 estudios de cohortes mostró que el consumo de vegetales y frutas se asocia con menor riesgo de CCR.

El consumo moderado de alcohol se asocia inversamente con el riesgo de padecer CCR. Se ha estimado que el riesgo de padecer CCR se reduce un 28% en aquellos individuos que consumen unos 15 gramos de alcohol al día.

La ingesta total de fluidos no se asocia con el CCR.

### ❖ Ocupación.

Aunque el CCR no es una enfermedad típicamente ocupacional se ha relacionado con la exposición a determinadas sustancias ocupacionales: tricloroetileno (desengrasante de metales); metales como el arsénico, cadmio, cromo, níquel, plomo; fibras de vidrio; polvo de ladrillo.

No se ha relacionado con la exposición a asbesto.

### ❖ Factores genéticos.

- Síndromes familiares y hereditarios: aproximadamente el 2-3% de los CCR son familiares. El riesgo de padecer CCR en un familiar de primer grado de un paciente con CCR es de dos veces superior.

Las variaciones en determinados genes aumentan el riesgo de desarrollar CCR, como por ejemplo alteraciones en el gen que codifica el factor inducible por hipoxia.

Cada subtipo histológico de CCR se corresponde con un síndrome familiar, y cada uno de ellos está causado por una alteración genética diferente. Las mutaciones germinales en el Von Hippel Lindau (VHL) son la alteración que aparece con más frecuencia en el CCR. En los síndromes familiares el CCR

aparece a edades más tempranas y con frecuencia es múltiple o bilateral. La herencia es autosómica dominante.

- Síndrome Von Hippel Lindau (VHL): el síndrome familiar del CCR de tipo células claras es el VHL. Su herencia es autosómica dominante. Ocurre con una frecuencia de 1/ 40.000 nacimientos. Son pacientes que además desarrollan hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos, quistes renales, quistes pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído y feocromocitomas. La probabilidad de desarrollar CCR es del 70%, ocurre a edades tempranas, en torno a los 35 años, y suele ser bilateral y multifocal. Se debe a defectos en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26) que conllevan mutaciones en el gen VHL. El gen VHL codifica una proteína que degrada los factores inducibles por hipoxia mediante la ubiquitina. La pérdida de función de esta proteína conlleva el acúmulo de factores inducibles por hipoxia, consecuentemente se sobreexpresan factores de crecimiento endotelial que promueven la angiogénesis y el crecimiento tumoral.
- CCR papilar hereditario: este síndrome está causado por la activación del protooncogen c-met que codifica un factor de crecimiento. Este protooncogen se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.3). Es autosómico dominante. Únicamente se observa CCR papilar tipo 1, no hay manifestaciones en otros órganos. La edad media de presentación es de 45 años. Frecuentemente es bilateral y multifocal. Estos pacientes pueden desarrollar 3400 CCR microscópicos tipo papilar en cada riñón.
- CCR y leiomiomatosis familiar: Es de transmisión autosómica dominante. Estos pacientes presentan leiomiomas cutáneos y fibromas uterinos además de CCR. Las mujeres son frecuentemente histerectomizadas a edades tempranas por leiomiomas uterinos. El tipo de CCR que presentan es el papilar tipo 2, es de rápido crecimiento y metastatiza tempranamente. El gen correlacionado con este síndrome es la fumarato hidratasa localizado en el cromosoma 1q(43).
- Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: Es de herencia autosómica dominante. En este síndrome los pacientes desarrollan fibrofolliculomas cutáneos, neumotórax espontáneo, quistes pulmonares, pólipos de colon, carcinoma medular de tiroides y varios tipos de CCR: cromóforo, oncocitoma y tumores híbridos con

mezcla de varios subtipos histológicos. Son tumores muy agresivos con gran capacidad para desarrollar metástasis y de letalidad. Se correlaciona con mutaciones en el gen supresor tumoral que codifica la foliculina (2).

### **1.3. HISTOLOGÍA**

Las neoplasias malignas renales se desarrollan en el componente epitelial por ello se hace referencia a los tumores malignos renales como carcinoma de células renales (CCR). Se incluyen varios subtipos histológicos con entidad propia y significado pronóstico distinto (Tabla 1).

La mayoría de los CCR comparten características ultraestructurales, como las microvellosidades superficiales y las uniones intracelulares complejas, con las células tubulares proximales normales.

Estudios de caracterización antigénica y citogenética realizados en los últimos años, han significado un cambio importante en la concepción patológica del cáncer renal.

De esta manera se ha pasado del concepto de tumor único, adenocarcinoma originado en el epitelio del túbulo proximal de la nefrona, a la consideración de que los subtipos histológicos son entidades independientes con determinantes génicos específicos (4).

HISTOLOGÍA	SUBTIPO	FACTORES GENÉTICOS
<b>Convencional</b>  70-80%	Células claras	Deleciones del cromosoma 3
	Granular	Mutaciones del gen VHL
	Mixto	Pérdida de cromosomas 8p, 9p, 14q Ganancia del cromosoma 5q.
<b>Papilar</b>  10-15%	Tipo1	Trisomía de los cromosomas 7 y 17
	Tipo2	Anomalías del protooncogen met Pérdida de los cromosomas 14 e Y Ganancia de los cromosomas 12,16, 20.
<b>Cromóforo</b>  3-5%	Tipo1 clásico	Pérdida de los cromosomas 1,2,6,10,13,17 y 21.
	Tipo2 eosinofílico	
<b>Túbulo colector</b>  1%		Pérdida de los cromosomas 1,6,8,11,18,21,e Y.  Pronóstico desfavorable.
<b>Medular</b> 1%		
<b>No clasificada</b> 1%		Poco definidos

Tabla 1: Clasificación patológica de los carcinomas de células renales de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (5).

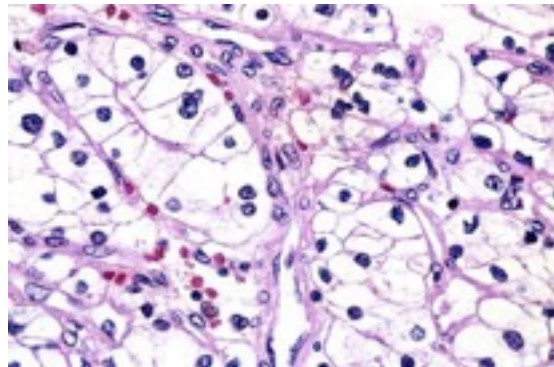
De todos los tipos de CCR el más frecuente (80%) es el carcinoma de células claras, que deriva de la nefrona proximal.

Se trata de una tumoración única bien delimitada por una pseudocápsula derivada de la compresión de los tejidos de su entorno. Al corte muestra un color amarillo, con posibles áreas hemorrágicas y zonas necróticas y con calcificación. A veces está constituido por quistes neoplásicos, semejando al quiste multilocular, variante

considerada en la clasificación de la OMS como carcinoma renal quístico multilocular (5).

Los tumores bivalvos generalmente son amarillos y sumamente vascularizados dado que contienen una red de sinusoides vasculares delicados entremezclados con láminas de acinos de células tumorales (4).

Ocasionalmente el carcinoma de células claras esporádico es multicéntrico (4%) y bilateral (3%). No ocurre así en el CCR de células claras asociado a la enfermedad de von Hippel Lindau, donde es característica la multifocalidad, bilateralidad y el patrón sólido quístico (5). Este tumor está constituido por células de citoplasma claro por el alto contenido de lípidos, colesterol, ésteres de colesterol y glucógeno (Figura 2). Tienden a formar quistes (6). No obstante, a veces, puede observarse un predominio de células eosinófilas-granulares, que se organizan en un patrón sólido o tubular, presenta un citoplasma eosinófilo con abundantes mitocondrias. Ocasionalmente hay focos de patrón papilar y fuso celular sarcomatoide (del 2-5%) (4, 5, 7). Vasos sanguíneos muy delicados forman una red entorno a las células tumorales (6).



---

Figura 2: CCR de células claras

---

Ultraestructuralmente se identifican desmosomas y microvellosidades intraluminales.

Inmunohistoquímicamente se caracteriza porque mayoritariamente expresan vimentina, CD10, antígeno CCR, CK AE1/AE3, anhidrasa II (6, 8, 9).

El carcinoma renal de células claras es uno de los grandes mimetizadores con el melanoma. Puede metastatizar en cualquier parte del organismo incluso años después del diagnóstico inicial. El diagnóstico diferencial con otros tumores es difícil porque a veces el carcinoma renal de células claras no muestra una gran preponderancia de



células claras, y en otras ocasiones otros tumores, renales y no renales también se manifiestan con células claras.

### **1.4. DIAGNÓSTICO**

La evaluación diagnóstica según las Guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (10) comprende:

- Examen físico completo.
- Hemograma y bioquímica.
- Estudio de coagulación: tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial.
- Técnicas de imagen:
  - TC abdomino-pelviano con contraste.
  - Radiografía de tórax.
  - RMN: si se sospecha invasión de vena cava.

#### **1.4.1. Manifestaciones clínicas**

La mayoría de los tumores renales permanecen asintomáticos hasta la enfermedad avanzada debido a la localización retroperitoneal de los riñones. Los síntomas locales aparecen cuando el tumor alcanza suficiente tamaño. Los signos y síntomas suelen permanecer latentes por lo que se suele denominar al CCR como el “tumor del internista”.

Afortunadamente con el desarrollo y el uso frecuente de técnicas de imagen más del 50% de los CCR se diagnostican de manera incidental en estadios tempranos y estando el paciente asintomático. Algunos investigadores han demostrado que el CCR se encuentra localizado en más del 85% de los incidentalomas, comparado con el 40-45% en los casos sintomáticos (1).

La clásica triada de presentación con dolor en flanco, hematuria y masa palpable aparece en menos del 10% de los pacientes (11). Casi la mitad de los pacientes que presentan los tres síntomas ya han desarrollado metástasis.

La hematuria es el síntoma más frecuente, ocurre en el 40-60% de los casos. El dolor en el flanco se puede observar en hasta el 40% de los pacientes, está causado tanto

por sangrado como por invasión de los tejidos contiguos. La masa palpable aparece en un tercio de los casos.

Los síntomas constitucionales como fatiga, malestar, pérdida de peso, varicocele, náuseas, fiebre, sudoración nocturna... indican enfermedad avanzada.

Síntomas relacionados directamente con enfermedad metastásica como dolor óseo o tos persistente como síntomas iniciales se ven en una minoría de pacientes.

Los síndromes paraneoplásicos asociados al CCR suelen ser tardíos, aparecen en el 10-40% de los pacientes con CCR, suelen estar provocados por el incremento en los niveles de citoquinas, en particular la interleukina 6; y por la producción de sustancias biológicamente activas como hormonas (paratiroides like, gonadotropinas, renina, eritropoyetina, glucagon,  $\beta$  HCG, insulina, adenocorticotropina like). (12)

Los síndromes sistémicos asociados más frecuentemente con el CCR son (13):

- Hipercalcemia: 10-20%. Debido a la producción de paratiroides like. Cursa con náuseas, anorexia, fatiga, estreñimiento, disminución de los reflejos tendinosos.
- Policitemia: por producción elevada de eritropoyetina. En respuesta a la hipoxia inducida por el crecimiento tumoral.
- Eritrosedimentación elevada: 55.6%
- Hipertensión: 25-40%. Se debe a la producción de renina por el tumor, a la compresión de la arteria renal por el crecimiento tumoral o a la aparición de una fístula arteriovenosa.
- Anemia: 36.3%.
- Caquexia y pérdida de peso: 34.5%.
- Disfunción hepática no metastásica o Síndrome de Stauffer: cursa con elevación de la fosfatasa alcalina, tiempo alargado de protrombina, aumento de alfa-globulinas, hipoalbuminemia, aumento de bilirrubina sérica, aumento de transaminasas. Este síndrome se resuelve en el 60-70% de los casos con la nefrectomía (1).

#### **1.4.2. Pruebas de imagen (14)**

##### Urografía:

La urografía se ha utilizado durante varios años para el diagnóstico de los tumores renales. Tiene una sensibilidad del 80-85% para masas de más de 3cm. Después del desarrollo de las técnicas de imagen seccionales el papel de la urografía en la detección de tumores renales sólidos ha descendido y ha ido siendo sustituida por la ecografía y el Uro-TC.

##### Ecografía:

Se trata de la prueba inicial ideal para aproximarnos en el diagnóstico ante pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad renal, se trata de una prueba rápida en su realización de bajo coste, no invasiva y de fácil acceso.

El uso multidisciplinar de la ecografía en la patología abdominal ha permitido la detección temprana de tumores renales y de menor tamaño; la incidencia de masas renales asintomáticas ha aumentado al 30-60%; y en torno al 83% de los tumores asintomáticos se descubren casualmente por ecografía. Además se utiliza intraoperatoriamente durante la nefrectomía parcial para identificar pequeños nódulos intraparenquimatosos no identificables con otras pruebas de imagen.

Su principal ventaja es discernir entre el tumor quístico del sólido enfocándonos hacia patología maligna (Figuras 3 y 4).

La principal limitación es su limitado papel ante lesiones renales de pequeño tamaño, particularmente aquellas que no distorsionan el parénquima renal.

En la ecografía el tumor renal puede aparecer como una lesión hiperecoica, isoecoica, hipoecoica o con ecoestructura mixta. El patrón más frecuente es que sea hipoecoico con respecto al parénquima renal adyacente (Figura 3). En el 5-10% de los CCR se observan calcificaciones intratumorales, aparecen como áreas hiperecogénicas con sombra posterior.

El patrón infiltrativo se observa menos frecuentemente, es más común en tumores de alto grado. En estos casos la masa tumoral no tiene límites bien definidos, se fusiona con el parénquima de alrededor, es heterogénea con infiltración del tejido adiposo

sinusal. El riñón está aumentado de tamaño con infiltración vascular y de las estructuras pielocaliciales.

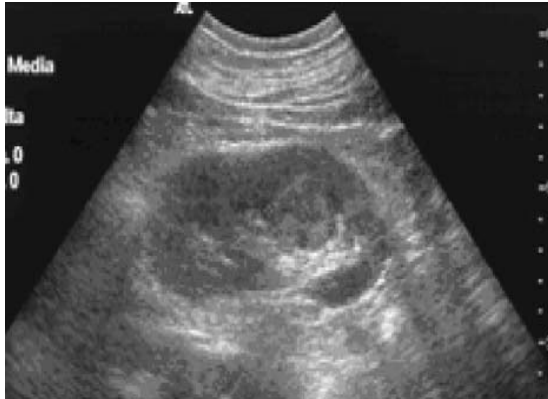


Figura 3: Imagen ecográfica de CCR

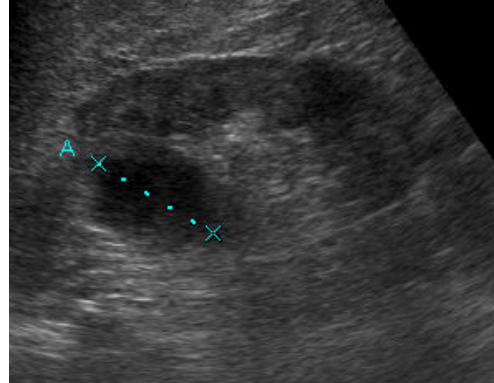


Figura 4: imagen ecográfica de quiste renal

---

### Tomografía Computerizada (TC):

Está considerada la prueba diagnóstica gold standard para la detección y caracterización del CCR.

Su extensivo uso en la patología abdominal se asocia con la detección de masas renales cada vez más pequeñas. Lo que ha modificado el tratamiento quirúrgico, siendo sustituida la nefrectomía radical por la nefrectomía parcial en muchos pacientes.

Su tecnología ha progresado de manera veloz desde la introducción del primer scanner helicoidal en la década de los 90. La mayoría de las masas de menos de 3 cm de tamaño pueden ser detectadas con la tecnología actual.

En la actualidad los llamados TC multidetector han reducido el tiempo de realización de la prueba pudiendo obtener imágenes desde la cabeza a los pies en menos de 1 min frente a los 30 minutos de los que precisa la RMN por lo que es mejor tolerado por parte de los pacientes. Otra ventaja de los nuevos TC multidetector es la posibilidad de realizar cortes ultrafinos ( $<0,5\text{mm}$ ) con gran precisión. Pudiéndose realizar reconstrucciones tridimensionales y TC angiográfico para estudio de la vascularización renal (Figura 5), muy útil ambos para la planificación de la cirugía conservadora renal mediante nefrectomía parcial.

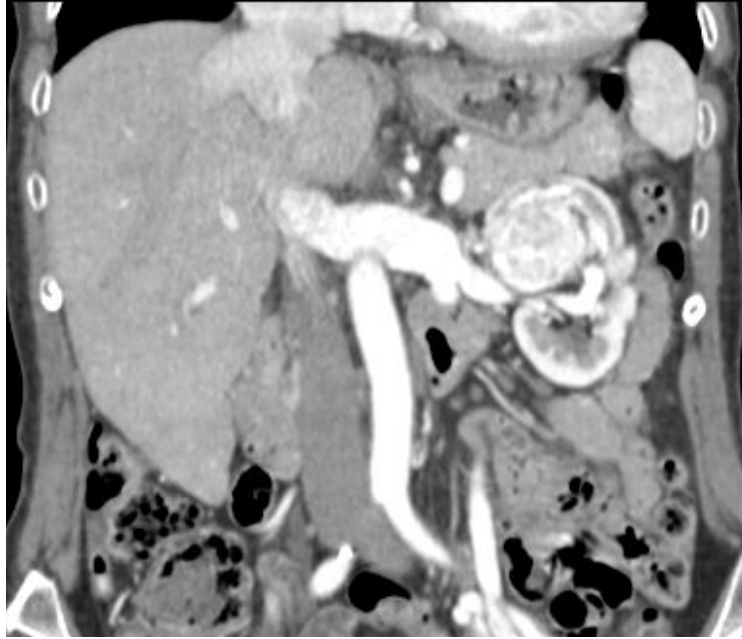


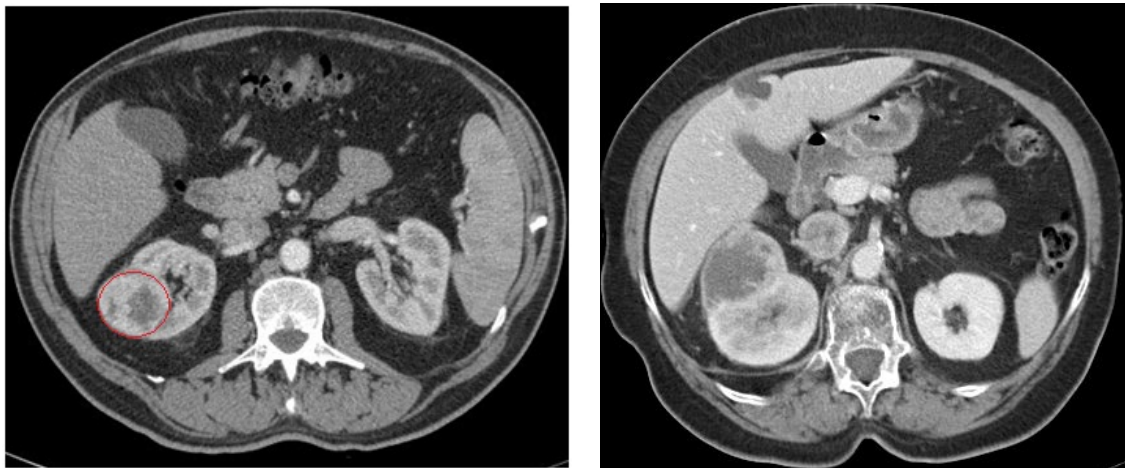
Figura 5: reconstrucción angiográfica de TC en paciente con CCR izquierdo.

---

La realización de un TC para estudio de la masa renal se realiza en varias fases:

- Sin contraste: permite la detección de calcificaciones y comparación con las imágenes con contraste. En esta fase el tumor aparece como una lesión sólida, pero no se ve claramente, ya que su densidad es similar a la del parénquima renal. Puede producir un perfil abultado con un valor de atenuación de 20UH o aparecer hipodenso o heterogéneo por la presencia de necrosis intratumoral.
- Fase arterial: ocurre a los 15-25 segundos de la inyección de contraste. Para estudio de la anatomía arterial y poder realizar la reconstrucción angiográfica. Es particularmente útil en los casos en los que se plantea una cirugía conservadora porque muestra claramente la distribución anatómica de los vasos renales y su relación con la neoplasia.
- Fase corticomedular: acontece a los 30-60 segundos. El medio de contraste se encuentra en los glomérulos y en los capilares peritubulares, sin alcanzar la luz tubular distal ni el intersticio. Se observa un intenso realce cortical, la médula permanece hipodensa. EL CCR aparece hipodenso comparado con el córtex. No se reconoce si son lesiones de pequeño tamaño. Da información sobre la vascularización renal y sus posibles lesiones.

- Fase nefrográfica: a los 80-180 segundos de la inyección de contraste. Es la de mayor sensibilidad para detectar y caracterizar las masas renales. El medio de contraste se encuentra en los túbulos renales y en el espacio intersticial. En esta fase el tumor aparece captando contraste alcanzando más de 20 UH aunque de menos intensidad que el tejido normal. Esto se debe a que el CCR está muy bien vascularizado, aunque menos que el parénquima sano. Toda lesión renal que capte contraste por encima de ese valor es sospechosa de malignidad (Figuras 6 y 7). En las lesiones que captan entre 10 y 20 UH el diagnóstico de certeza es inferior porque esos valores se observan también en quistes complicados o carcinomas quísticos. El oncocitoma en el 60% aparece en esta fase con una cicatriz central.



Figuras 6 y 7: imágenes de lesión compatible con CCR detectadas mediante TC.

---

- Fases tardías o excreción del contraste: a los 3-10 min de la inyección de contraste. Evalúa el sistema colector y los uréteres dando información de la relación del RCC con el sistema excretor. Permite definir la distancia del tumor a los cálices y pelvis renal o valorar si están infiltrados. Esta información es importante de cara a planear una cirugía conservadora.

Una de las limitaciones del TC actual es la correcta visualización de la invasión vascular por parte del tumor que provoca la formación de trombos. Es difícil obtener una

óptima opacificación venosa y diferenciar los trombos tumorales. Por lo que se considera a la RMN de elección para valorar la invasión vascular (15, 16). Otra limitación es la valoración de la posible infiltración de la grasa perirrenal.

### Resonancia Nuclear Magnética (RNM):

Durante mucho tiempo esta prueba se ha propuesto para la evaluación de masas renales cuando la ecografía y el TC no resultan concluyentes (como lesiones quísticas complicadas). Se usa como alternativa en paciente con compromiso de la función renal que no pueden recibir contraste, en pacientes alérgicos a los contrastes yodados, o cuando no se desea someter al paciente a radiación.

No irradia, el medio de contraste (gadolinio) es menos nefrotóxico pero resulta más incómoda para los pacientes. Otras ventajas son que proporciona imágenes multiplanares, angiografía y caracterización tisular.

Permite realizar un correcto estadiaje porque proporciona información a cerca de la infiltración del parénquima, de la extensión venosa y de las metástasis ganglionares. Es de elección para determinar la extensión del tumor a la vena renal y cava y detectar trombos tumorales.

Para el diagnóstico de CCR se requieren imágenes en fase T1 y en fase T2. Los carcinomas son isointensos en fase T1 en el 60% de los casos, e hipointensos en el resto de los casos (Figura 8). En fase T2 son isointensos o hiperintensos (Figura 9).

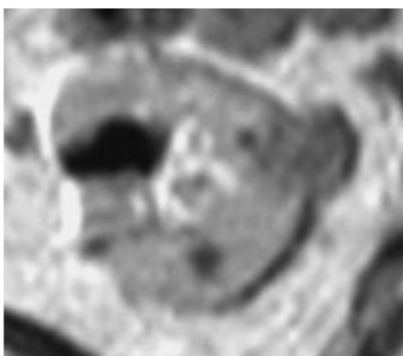


Figura 8: CCR en riñón izquierdo en fase T1

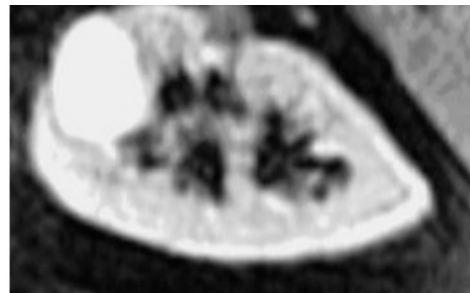


Figura 9: CCR en riñón izquierdo izquierdo en fase T2



### 1.4.3. Diagnóstico de extensión

En la evaluación preoperatoria de extensión del carcinoma renal hay que definir: (14)

- Infiltración de los tejidos blandos perirrenales.
- Extensión tumoral hacia la vena renal o la vena cava.
- Ganglios pararrenales o retroperitoneales.
- Infiltración de estructuras adyacentes (hígado, suprarrenal...)
- Metástasis a distancia

El TC es el primer método para el estadiaje local y la detección de metástasis. La extensión tumoral perinéfrica puede detectarse durante la fase corticomedular. Los ganglios paracavos o paraaórticos localizados a nivel del riñón, entre 1-1,5cm son sospechosos de malignidad. Cuando miden más de 2 cm o captan contraste son siempre metastásicos (Figura 10).



---

Figura 10: Adenopatías paraórticas.

Valorar la extensión hacia la vena renal o la vena cava inferior es crucial para planificar el tratamiento. Aunque la prueba de elección es la RNM, pueden identificarse en el TC durante la fase corticomedular, aparecen como defecto hipodenso dentro del vaso. Un segundo signo es un súbito cambio en el calibre de las venas con opacificación de las venas colaterales. La existencia de trombo tumoral en la vena renal derecha es más difícil porque esta vena tiene un trayecto más corto y oblicuo.

#### **1.4.4. Biopsia renal**

Las indicaciones de la biopsia renal son limitadas.

Las principales deficiencias son los falsos negativos, riesgo de hemorragia y de diseminación o siembra tumoral (especialmente en las lesiones quísticas).

Permite diferenciar carcinoma renal de absceso renal, linfoma o enfermedad metastásica.

Las indicaciones son: (1)

- Pacientes en los que existe sospecha lesiones renales metastásicas para llegar al diagnóstico y proporcionar tratamiento .
- Pacientes de edad avanzada, estadios avanzados, con alto riesgo quirúrgico; para poder iniciar tratamiento oncológico.
- Filiar una tumoración retroperitoneal con afectación renal.
- Sospecha de absceso renal crónico o de quiste renal infectado (1, 17).

#### **1.4.5. Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial se establece con: (1)

##### LESIONES BENIGNAS:

- Quistes:

Los quistes son las lesiones benignas del riñón más frecuentes.

Representan más del 70% de todas las masas renales asintomáticas y se encuentran presentes en más del 50% de los pacientes mayores de 50 años (18).

Estas lesiones son fácilmente diagnosticadas mediante ecografía, Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sin presentar dificultad alguna en el diagnóstico diferencial con las lesiones malignas (19-22).

La diferenciación en quiste renal benigno y un carcinoma de células renales quístico sigue siendo uno de los problemas más frecuentes y difíciles en las imágenes renales.

Bosniak, en 1986, desarrolló un esquema de clasificación útil que divide las lesiones quísticas renales en cinco categorías que se diferencian entre sí por la mayor o menor

probabilidad de malignidad en función de las características morfológicas y la captación de contraste. (17, 23) (Tabla 2).

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
<b>I</b>	Quiste simple benigno. Se compone de una fina pared delgada como una línea, con contenido líquido de densidad agua que no capta contraste. No tiene septos, ni calcificaciones, ni componentes sólidos. (Figura 11)
<b>II</b>	Quiste benigno que contiene un septo delgado y fino que puede captar contraste. Puede haber pequeñas calcificaciones en el septo. Lesiones uniformes de < 3cm, de alta densidad, de localización marginal y que no captan contraste se incluyen en este grupo. Los quistes de esta categoría no requieren seguimiento. (Figura 12)
<b>IIF</b>	Quistes que contienen múltiples septos o finas paredes. Las paredes pueden captar contraste. En los septos puede haber calcificaciones nodulares que no captan contraste. Estas lesiones suelen ser marginales. Lesiones intrarrenales de >3cm, que no captan contraste, con alta atenuación se incluyen en esta categoría. Estas lesiones requieren seguimiento con TAC periódicas y comprobar que se mantienen estables. (Figura 13)
<b>III</b>	Masas quísticas indeterminadas que contienen paredes o septos irregulares, gruesos, que captan contraste. Son lesiones quirúrgicas, aunque algunas puedan ser benignas (quistes hemorrágicos, quistes infectados, nefromas quísticos multiloculados), algunos son malignos como el carcinoma renal quístico y el carcinoma renal quístico multiloculado. (Figura 14)
<b>IV</b>	Son masas quísticas claramente malignas que cumplen todos los criterios de la categoría III, pero también contienen componente sólido que capta contraste, adyacente al septo pero independiente de este. Estas lesiones incluyen los carcinomas quísticos y requieren escisión quirúrgica.

Tabla 2: clasificación Bosniak (17)

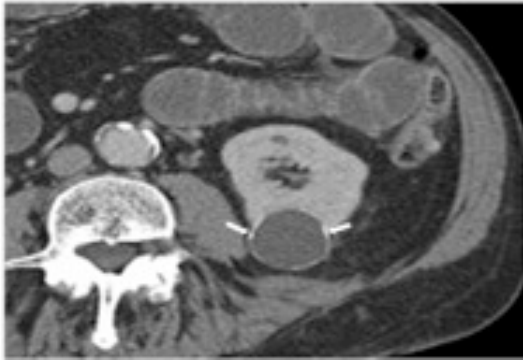


Figura 11: Quiste Bosniak I



Figura 12: Quiste Bosniak II



Figura 13: Quiste Bosniak IIF



Figura 14: Quiste Bosniak III

Aunque la clasificación Bosniak se desarrolló en base a los hallazgos de la TC, se aplica comúnmente a otras modalidades de diagnóstico por imagen como la ultrasonografía y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

La ultrasonografía tiene un papel limitado en la evaluación de las masas renales quísticas y se debe reservar para diferenciar entre quiste simple o quiste complicado. No debería utilizarse para determinar si una masa quística es quirúrgica o no.

Por el contrario la RNM sí es útil para caracterizar las masas renales quísticas porque permite evaluar su vascularización y aplicar la clasificación Bosniak.

- Infarto renal
- Pseudotumores: causado por hipertrofia de las columnas de Bertin.
- Malformaciones vasculares: como fístulas arteriovenosas.
- Angiomiolipomas: El angiomiolipoma es una neoplasia clonal benigna compuesta por cantidades variables de tejido adiposo maduro, músculo liso y vasos sanguíneos de paredes gruesas. La presencia de incluso una pequeña cantidad de tejido adiposo en el interior de una lesión renal revelada por la TC (confirmada por la detección de 10 o menos unidades Hounsfield) virtualmente permite excluir el diagnóstico de carcinoma de células renales y se considera un indicador diagnóstico de angiomiolipoma (24).

### LESIONES MALIGNAS

- Linfomas: en la mayoría de los pacientes la afectación es bilateral, aunque puede presentarse como un nódulo solitario o como afectación difusa de un riñón. La existencia de esplenomegalia o adenopatías sugieren este diagnóstico.
- Sarcomas.
- Tumor de Wilms.
- Enfermedad metastásica: las metástasis en el riñón son generalmente múltiples, hipovasculares. Más frecuentemente de pulmón o melanoma.
- Tumor urotelial: se sospecha si la lesión es de localización central.

Las modernas técnicas de imagen actuales llegan a discriminar patología maligna en un 90% de las ocasiones aunque es difícil de discernir entre CCR y lesiones benignas como el oncocitoma.

En la actualidad no hay marcadores tumorales que nos ayuden en el diagnóstico de CCR aunque es una prometedora rama de investigación (25).

#### **1.4.6. Screening**

La localización retroperitoneal de los riñones dificulta un diagnóstico temprano del CCR.

El mayor inconveniente para la implementación generalizada del screening del CCR es su baja incidencia (8.9/100.000 habitantes por año). Otra limitación es la relativa alta prevalencia de lesiones clínicamente insignificantes o benignas como adenomas (1).

Por lo que el screening del CCR se recomienda sólo en población seleccionada: (1)

- Pacientes con insuficiencia renal terminal.
- Pacientes con enfermedad renal quística adquirida: el 1-2% desarrollarán CCR. Se recomienda screening con ecografía o TC a partir del tercer año en diálisis.
- Pacientes con Sd. de Von Hippel Lindau.
- Familiares de pacientes con Sd. de VHL que tengan defectos genéticos específicos:
  - Examen físico anual con medición de la tensión arterial, y evaluación oftalmológica. De comienzo en la infancia.
  - Determinación de niveles de catecolaminas urinarias a partir de los dos años y cada 1-2 años.
  - RNM del sistema nerviosos central bianual a partir de los 11 años.
  - Ecografía abdominal y pélvica anual a partir de los 11 años, TC bianual.
  - Audiometría periódica.
- Familiares de pacientes con otras formas familiares de CCR: por ejemplo El Sd. de CCR papilar hereditario. Se recomienda realizar estudio de la presencia de mutaciones en el protooncogen Met, y ecografía y TC periódicos.
- Pacientes con esclerosis tuberosa: es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de adenomas sebáceos, epilepsia, retraso mental, quistes renales y angiomiolipomas. Parece que la incidencia de CCR es más elevada de en estos pacientes, por lo que algunos autores recomiendan realizar screening.

### **1.5. FACTORES PRONÓSTICOS**

El estudio ECOCare-4 desarrollado en Europa recientemente muestra una supervivencia global a los 5 años del 59,2%.

El 30% de los tumores son metastásicos a su diagnóstico, y los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en estadios localizados el 30% desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución.

En nuestros días se priorizan tres líneas de actuación en el CCR:

- Detección de estadios precoces
- Desarrollo de terapias sistémicas más efectivas para la enfermedad metastásica.
- Identificación de nuevos marcadores que aportan información sobre el pronóstico y respuesta a los diferentes tratamientos.

La determinación adecuada de factores pronósticos ayudaría a planear la estrategia terapéutica más apropiada en cada caso, desarrollar esquemas específicos de seguimiento para nuestros pacientes (26), realizar ensayos clínicos con grupos homogéneos, y elaborar nuevos tratamientos dirigidos (27).

### **1.5.1. Factores anatómicos (estadiaje)**

- ❖ Sistema de clasificación Tumor Node Metastases (TNM): este sistema tiene en cuenta el tamaño del tumor. La afectación ganglionar y la presencia o ausencia de metástasis. Es el sistema de estadiaje más extendido. Estadifica a los pacientes en categorías clínicas que se correlacionan con la supervivencia (28) (Figura 15).

#### CLASIFICACIÓN TNM (2002):

- Tx: no es posible determinar la presencia de tumor primario.
- T0: no hay indicios de tumor primario.
- T1: tumor con un diámetro mayor máximo de 7 cm, limitado al riñón.
  - T1a: tumor con un diámetro mayor máximo de 4 cm.
  - T1b: tumor de más de 4 cm pero no más de 7 cm de diámetro mayor.
- T2: tumor de más de 7 de diámetro mayor limitado al riñón.
- T3: tumor que se extiende hacia las venas principales o invade directamente la glándula suprarrenal o el tejido perirrenal pero no atraviesa la fascia de Gerota.
  - T3a: tumor que invade directamente la glándula suprarrenal o el tejido perirrenal pero no atraviesa la fascia de Gerota.

- T3b: tumor con extensión macroscópica hacia las venas renales o la vena cava infradiafragmática.
- T3c: tumor con extensión macroscópica hacia la vena cava supradiafragmática.
- T4: tumor que atraviesa la fascia de Gerota.
- Nx: no es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en un único ganglio linfático regional.
- N2: metástasis en más de un ganglio linfático regional.
- Mx: no se puede evaluar las metástasis a distancia.
- Mo: ausencia de metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

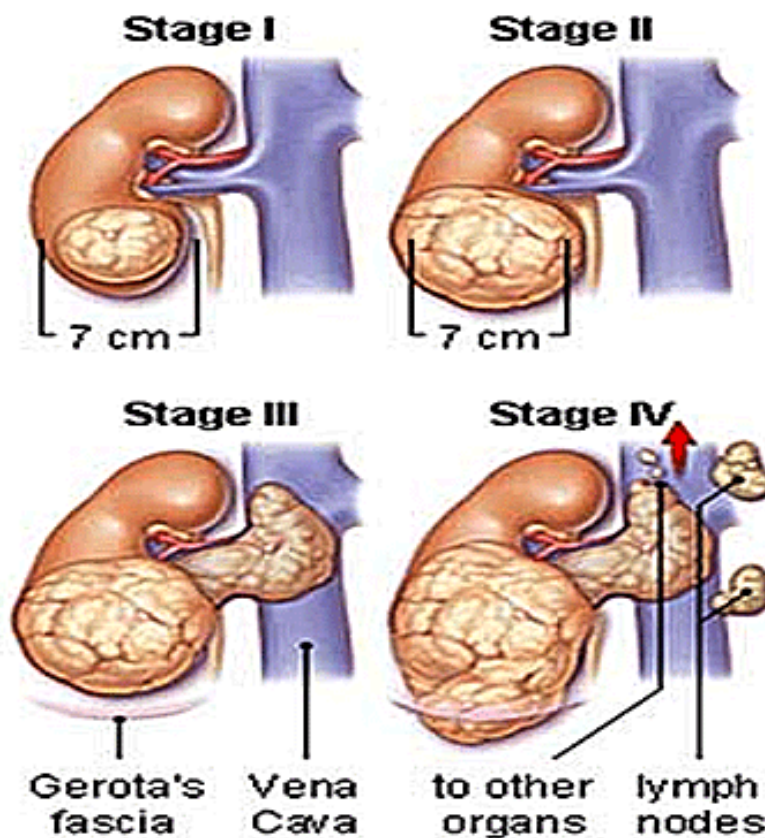


Figura 15: Clasificación TNM. Fuente: [www.seclaendosurgery.com](http://www.seclaendosurgery.com).

La supervivencia a 5 años de los tumores T1a es del 95,3%, del T1b es del 87% y del T2 81,6%. La afectación de la grasa del seno renal conlleva una reducción de la



supervivencia del 15-20% comparado con los tumores localizados, con una supervivencia a 5 años del 51-68%.

En relación a la invasión capsular, la proporción de pacientes libres de enfermedad a 5 años varía del 75,6% de aquellos con invasión, al 86,9% en los que no la presentan. En cuanto a la afectación del sistema colector, esta proporción varía del 56,9% en los que la sufren al 86,3% en los que no está presente (26).

La supervivencia del CCR T3a es de 50-75% a los 5 años. Si existe afectación de la grasa perirrenal la supervivencia disminuye al 36% a los 5 años, siendo del 0% si existe afectación adrenal (26).

La invasión vascular microscópica tiene un efecto negativo en el periodo libre de recurrencia, descendiendo la supervivencia a los 5 años desde el 90% en los pacientes que no la presentan, al 45% de supervivencia en los que la poseen. Un 5% de pacientes sin afectación vascular microscópica desarrolla metástasis; mientras que un 50% de los pacientes con afectación vascular microscópica presentarán metástasis (26).

La afectación de la vena renal aparece en el 10-20% de los pacientes con CCR y de la vena cava en el 4-10% de los casos. Supone mayor riesgo de desarrollar metástasis. (nc(26, 29). La supervivencia a 3 años es del 78% si no hay afectación vascular, del 60% si existe trombo en vena renal, de 46% si se afecta la vena cava infradiafragmática, y del 34% si el trombo alcanza la vena cava supradiafragmática. (26). Pero si existe infiltración tumoral de la pared de la vena la supervivencia a 5 años es del 25% (29).

Cuando existe afectación ganglionar la supervivencia a 5 años es del 8-35%, y si existen metástasis es del 5-10%; y a los diez años del 0-7% (26, 29).

La supervivencia cáncer específica a los años según estadios es (Medina Lopez et al., 2009) (Tabla 3):

- I: 94%
- II: 74%
- III: 67%
- IV: 32%

ESTADIO	CATEGORIA T	CATEGORIA N	CATEGORIA M
I	T1	N0	<b>M0</b>
II	T2	N0	<b>M0</b>
III	T1-2	N1	<b>M0</b>
	T3	Cualquier N	<b>M0</b>
IV	T4	Cualquier N	<b>Cualquier M</b>
	Cualquier T	N2	<b>M0</b>
	Cualquier T	Cualquier N	<b>M1</b>

Tabla 3: Sistema TNM según estadios.

### 1.5.2. Factores histológicos

Con la pieza de resección macroscópica se debe revisar sistemáticamente:

- Márgenes de sección ureteral y vascular
- Muestras seriadas de la grasa hiliar.
- Ganglios del hilio
- Suprarrenal
- Muestras de la interfase tumor-grasa perirrenal
- Muestras de la pelvis y cavidades renales
- Si hay quistes buscar carcinoma dentro de los quistes
- Microscópicamente hay que realizar:
  - Determinación del subtipo histológico: el papilar tipo 2, el medular, el de células claras son los de peor pronóstico.

- Grado nuclear de Fuhrman: La valoración de la diferenciación nuclear es necesaria para predecir el comportamiento de los CCR. Valora el grado nuclear, la forma y el tamaño del núcleo y la presencia o no de nucléolos. Es un factor pronóstico independiente que debe valorarse en todos los subgrupos histológicos.

### Factores de mal pronóstico:

- ❖ A mayor grado de Fuhrman peor pronóstico.
- ❖ Presencia de componente sarcomatoide.
- ❖ Afectación de la grasa perirrenal
- ❖ Afectación de la vena renal
- ❖ Presencia de necrosis
- ❖ Presencia de émbolos microscópicos
- ❖ Invasión suprarrenal, por continuidad o metastásica
- ❖ Afectación de los márgenes de resección quirúrgica
- ❖ Afectación ganglionar
- ❖ Lesiones renales no tumorales: presencia de glomerulonefritis, angioesclerosis...
- ❖ TNM: los tumores de menos de 4cm tienen más probabilidad de ser organoconfinados (7, 9).

Su presencia se asocia a peor pronóstico y estadios más elevados. Mayor riesgo de recurrencia y de aparición de metástasis.

Menor tasa de supervivencia

La supervivencia a 5 años es del 89% para los tumores con grado nuclear de Fuhrmann 1, del 65% para los de grado 2 y del 46,1% para los grados 3 y 4.

Cuando existe infiltración vascular microscópica, la supervivencia a 5 años está entre el 35-50%, en su ausencia la supervivencia es del 90%.

Cuando existe afectación del sistema colector la supervivencia a tres años es del 39%, y del 69% para los que no la tienen (27).

La supervivencia cáncer específica a los 5 años desciende del 75% en aquellos tumores sin necrosis, hasta el 36% en los que la poseen (26).

### 1.5.3. Factores clínicos

- ❖ Forma de presentación: Los tumores diagnosticados de forma incidental presentan una supervivencia del 81-97% a los 5 años, frente al 65-75% de los sintomáticos (26).
- ❖ Índice de Karnofsky : un índice de Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte en los 6 meses siguientes.
  - Puntuación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): Patard et al. pusieron en evidencia el papel de la escala ECOG en el pronóstico del paciente que tiene la ventaja de que toma en consideración el estado sintomático del paciente y la calidad de vida. Tienen mejor pronóstico los pacientes asintomáticos (ECOG 0-1) respecto a los pacientes sintomáticos (ECOG  $\geq 1$ ) en el momento del diagnóstico. Con ECOG mayor a 0 existe un riesgo relativo de fallecimiento del 3,66 (26). ECOG 0: paciente asintomático. Capaz de realizar las actividades normales de la vida diaria.
- ❖ Trombocitosis: por encima de 450.000 la tasa de supervivencia a 5 años pasa del 70 al 38%.
- ❖ Velocidad de sedimentación glomerular: por encima de 30mm en la primera hora es un factor de mal pronóstico (26, 27).
- ❖ Otros factores que disminuyen la supervivencia: pérdida de peso de más del 10%, neutrofilia por encima de 6500 neutrófilos por microlitro, anemia, disfunción hepática, aumento de fosfatasa alcalina. (26)

### 1.5.4. Factores moleculares

La incorporación de nuevas tecnologías en estudios genéticos, proteómica y de ADN han abierto un amplio horizonte en el campo de la tumorigénesis y progresión del CCR. Además el desarrollo de nuevos tratamientos basados en dianas terapéuticas ha estimulado la búsqueda de marcadores moleculares que podrían facilitar la estratificación del riesgo de los tumores renales (26).

La integración de los factores moleculares dentro de los factores pronósticos es útil para seleccionar pacientes candidatos a los tratamientos dirigidos (28) (Figura 16).

En la tabla 4 se muestran los factores moleculares pronósticos conocidos: (26, 27, 30).

Factores moleculares de mal pronóstico		Factores moleculares de buen pronóstico
VEGF	Fascina	Alteraciones en el gen VHL
ACIX	Caveolina 1	HIF $\alpha$
pAkt	PCR	pS6
Survivina	Vimentina	PTEN
MMP	Ki 67	P53
IMP3		

Tabla 4: Factores pronósticos moleculares

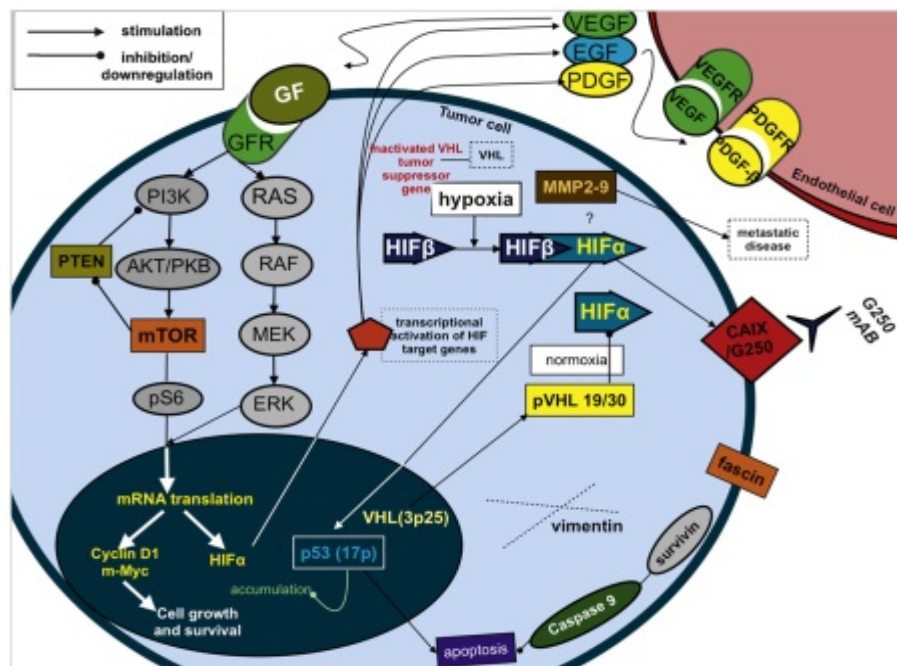


Figura 16: marcadores moleculares del CCR (30)

### 1.5.5. Nomogramas predictivos

Para mejorar el rendimiento pronóstico de la clasificación TNM se han creado sistemas pronósticos más complejos que combinan varias variables: los nomogramas predictivos (27). Son modelos predictivos que permiten predecir los resultados postnefrectomía, facilitar el manejo y orientación terapéutica adyuvante del CCR, útiles para definir subtipos de CCR, estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo, y predecir la respuesta a los tratamientos dirigidos. Estos nomogramas integran factores anatómicos, histológicos y clínicos (26, 28).

#### **Sistemas para el CCR localizado:** (26, 27, 30)

- ❖ MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center): Sólo para pacientes afectados de CCR subtipo células claras. Incluye el tamaño tumoral, estadio tumoral, grado, existencia de necrosis, invasión vascular y forma de presentación. Predice la probabilidad de encontrarse libre de enfermedad a los 5 años (Figura 17).

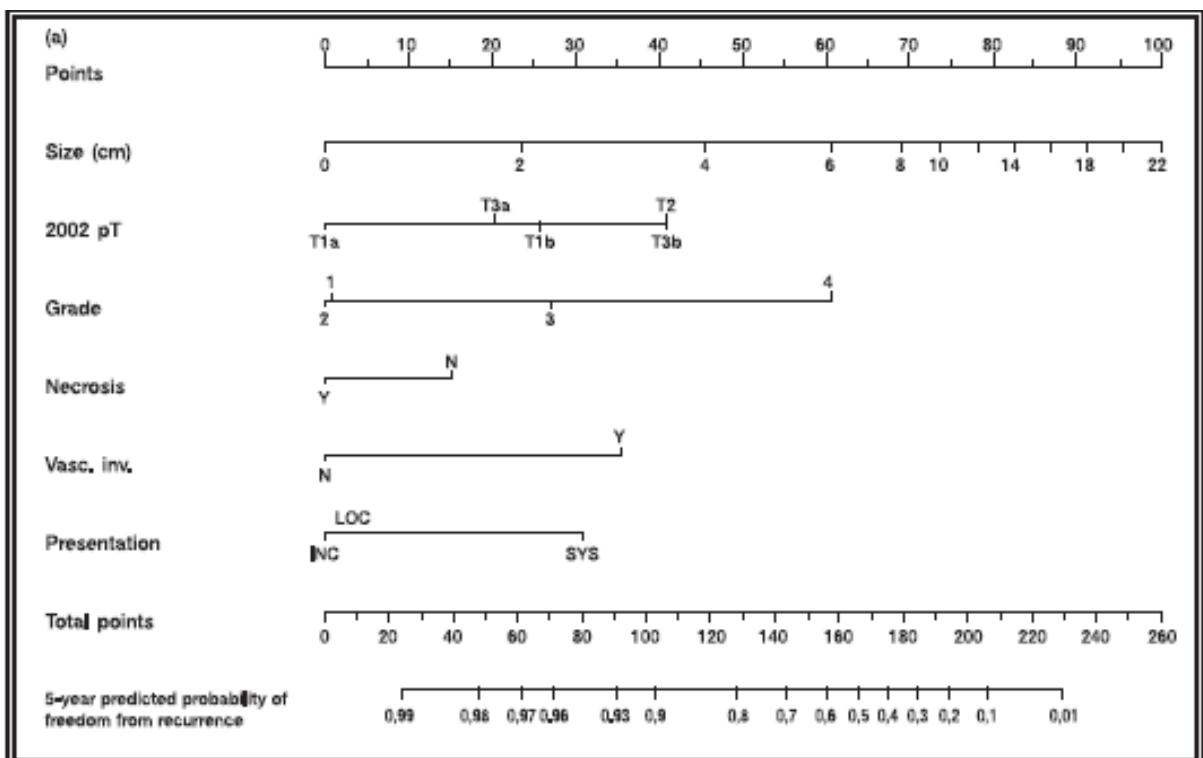


Figura 17: Nomograma MSKCC (26)

- ❖ UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System): Diseñado por la Universidad de UCLA de California. Clasifica a los pacientes en grupos de riesgo con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia cáncer específica. Integra el T, el grado, el performance status (ECOG), diferenciando metastásicos de no metastásicos con lo que consigue agrupar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto. Para los no metastásicos ofrece una supervivencia a los 5 años del 83,8%, 71,9% o 44% según sean de bajo, intermedio o alto riesgo respectivamente; mientras que para los metastásicos sería del 30%, 19,3% o 0% según se clasifiquen como bajo, intermedio o alto riesgo respectivamente (Figura 18).

Nonmetastatic patients (NM)										
T stage	1			2	3				4	
Grade	1-2		3-4		↓	1		>1		↓
ECOG PS	0	≥1	0	≥1		0	≥1	0	≥1	
Risk	Low	Intermediate						High		

Metastatic patients (M)										
Stage	N1M0		N2M0/M1							
Grade	↓		1		2		3		4	
ECOG PS	0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1
Risk	Low		Intermediate	Low	Intermediate			High		

Figura 18: Nomograma UISS (26).

- ❖ SSIGN (Stage, tumor size, Fuhman grade, tumor necrosis): Nomograma desarrollado por la Clínica Mayo. Integra el estadio, tamaño, grado y la existencia de necrosis (Figura 19).

Table 5. SSIGN score algorithm	
The scores in this table are added together and the total is used to determine survival using table 6.	
Feature	Score
T stage	
pT1	0
pT2	1
pT3a	2
pT3b	3
pT3c	4
pT4	5
N stage	
pN0	0
pN1	1
pN2	2
M stage	
pM0	0
pM1	4
Tumor size (cm)	
Less than 5	0
5 or greater	2
Nuclear grade	
1	0
2	0
3	1
4	3
Necrosis	
Absent	0
Present	2

TABLE 6. Estimated cancer-specific survival following radical nephrectomy for clear cell renal carcinoma by SSIGN score						
SSIGN score	No. (%)	% Estimated cancer specific survival (SE, No. at risk)				
		Year 1	Year 3	Year 5	Year 7	Year 9
0-1	402 (22.3)	100.0 (0.0, 378)	97.7 (0.3, 340)	96.4 (0.4, 303)	96.7 (0.6, 235)	97.1 (1.1, 155)
2	235 (13.0)	99.1 (0.6, 221)	95.9 (1.4, 191)	94.3 (1.5, 162)	90.3 (2.2, 131)	85.3 (2.9, 84)
3	199 (11.0)	97.4 (1.1, 185)	90.3 (2.2, 153)	87.3 (2.5, 127)	81.8 (3.1, 66)	77.0 (3.5, 52)
4	206 (11.4)	95.4 (1.5, 182)	87.1 (2.5, 147)	79.1 (3.1, 116)	70.8 (3.6, 66)	66.2 (3.9, 53)
5	153 (8.5)	91.1 (2.4, 131)	71.3 (3.8, 92)	65.4 (4.1, 70)	57.1 (4.5, 48)	50.0 (5.0, 33)
6	88 (4.9)	87.0 (3.7, 73)	69.8 (5.1, 55)	54.0 (5.6, 37)	46.4 (5.8, 30)	38.0 (6.0, 19)
7	200 (11.1)	80.3 (2.9, 152)	52.4 (3.7, 80)	41.0 (3.8, 61)	34.0 (3.7, 45)	28.1 (3.7, 27)
8	61 (3.4)	65.1 (6.1, 39)	38.9 (6.4, 21)	23.5 (5.8, 10)	12.7 (5.1, 4)	12.7 (5.1, 4)
9	100 (5.6)	46.5 (5.0, 57)	24.8 (4.7, 23)	15.3 (4.3, 14)	18.1 (4.2, 12)	14.5 (4.0, 8)
10 or greater	157 (8.7)	36.2 (4.0, 53)	11.9 (2.8, 14)	7.4 (2.4, 8)	4.6 (1.9, 5)	4.6 (1.9, 4)

Figura 19: Nomograma SSING (Medina Lopez et al., 2009).

- ❖ **RRF (Recurrence Risk Formula):** Cindolo et al. publicaron una fórmula matemática llamada RRF para el cálculo de recurrencia en pacientes no metastásicos, basada en la forma de presentación (sintomática o no) y el tamaño tumoral en cm. Si el RRF es igual a 1,2 la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los dos y cinco años sería del 96 y 93% respectivamente, mientras que si este índice es superior a 1,2 esta probabilidad descendería al 83 y 68% respectivamente. (Figura 20).

$$RRF = (1.28 \times \text{forma de presentación}) + (0.13 \times \text{tamaño})$$

Forma de presentación  
 Sintomático = 1  
 Asintomático = 0  
 Tamaño clínico en centímetros

Figura 20: Fórmula RRF (26).



## **Sistemas para el CCR metastásico:** (26, 27, 30)

- ❖ Modelo de Motzer: El sistema pronóstico más utilizado es el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center descrito por Motzer et al. Motzer et al. establecen un nomograma, basado en el performance status según Karnofsky, siendo diferenciador si este se sitúa por debajo del 80% (26) (Tabla 5).

Parámetros	Definición de los grupos de riesgo
Índice de Karnofsky <80%	1 punto por ítem
LDH >1,5 de lo normal	
Hemoglobina < de lo normal	Buen pronóstico si 0
Calcio corregido > 10mg/dl	Pronóstico intermedio si 1 o 2
Ausencia de nefrectomía anterior	Mal pronóstico si 3, 4 o 5.

Tabla 5: definición de los grupos de riesgo según Motzer (30)

## **1.6. TRATAMIENTO**

### **1.6.1. Tratamiento del CCR localizado**

#### **VIGILANCIA ACTIVA**

La vigilancia activa es la primera opción para pacientes con esperanza de vida corta y con masas renales menores de 4 cm. Las masas renales pequeñas (aquellas de menos de 4 cm) se detectan más frecuentemente en pacientes de edad avanzada con importante comorbilidad. Estos pacientes tienen alto riesgo de morbilidad y mortalidad tras el tratamiento con esperanza de vida limitada que a menudo parece exceder el riesgo de progresión del cáncer.

Una proporción significativa (20%) de estas masas renales pequeñas es benigna. No más del 20-25% tienen características potencialmente agresivas. Incluso cuando se confirma que el origen de estas pequeñas masas renales es CCR, la mayoría son de crecimiento lento y raramente metastatizan durante los primeros años del diagnóstico. Estos argumentos apoyan el realizar una vigilancia activa inicial en pacientes seleccionados y reservar el tratamiento activo para cuando exista progresión.

Los datos de muchas series de vigilancia activa sugieren que el crecimiento del CCR localizado es lento, 0.06-0.21cm por año; y tienen poca tendencia a metastatizar, al menos en los primeros años. Kunle et al. revelaron que el 26-33% de los tumores renales sometidos a vigilancia activa no crecieron tras 29 meses de seguimiento. Kouba et al. encontraron un crecimiento más rápido en los pacientes más jóvenes (de menos de 60 años), del 0.77 versus 0.26 cm por año; por lo que la vigilancia activa no se recomienda en pacientes jóvenes.

Existe un riesgo pequeño pero no descartable de aparición de metástasis en pacientes con masas renales pequeñas sometidos a seguimiento. Por lo que la vigilancia requiere la conformidad del paciente y un riguroso seguimiento mediante TC con contraste o RNM (31).

Durante el seguimiento deberán ser tratadas proactivamente:

- Masas renales que muestren un rápido crecimiento durante la observación.
- Tumores de más de 3-4 cm de diámetro.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La cirugía es el único tratamiento curativo y el gold standard para los pacientes con CCR localizado (32).

La nefrectomía radical incluye la resección del riñón con la grasa perirrenal. Ha sido el tratamiento tradicional del CCR localizado en pacientes con riñón contralateral sano.

Los avances en las técnicas quirúrgicas y de imagen permitieron el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva o conservadora de nefronas como la nefrectomía parcial (33). La nefrectomía parcial consiste en la exéresis de la masa tumoral manteniendo la mayor cantidad posible de parénquima renal sano (31).

### *PRINCIPIOS QUIRÚRGICOS CLÁSICOS*

Robson y colaboradores (34) sentaron las bases en 1969 de lo que sería el tratamiento de las masas renales sospechosas de malignidad, estos principios oncológicos para minimizar la posibilidad de diseminación hematógica del tumor consistían en:

- Ligadura precoz del pedículo renal.

- Extracción del riñón con toda su grasa y la glándula adrenal ipsilateral, por lo tanto la totalidad del contenido de la fascia de Gerota.
- Linfadenectomía regional.

Este sería el tratamiento estándar para el tratamiento del CCR durante más de 50 años. En la actualidad la nefrectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección para las grandes masas renales ya que estas invaden más habitualmente la grasa perirrenal, la glándula adrenal u otros órganos vecinos (35).

### *PRINCIPIOS QUIRÚRGICOS ACTUALES*

En la actualidad estos principios ya no se aplican para todos los casos y la nefrectomía radical no tiene por qué incluir la extirpación de la glándula adrenal o una linfadenectomía.

Dado el cambio en la forma de presentación del cáncer renal con estadios menores y tamaños tumorales se ha producido un gran avance en la aplicación de la cirugía conservadora renal y la cirugía mínimamente invasiva como la laparoscopia y la robótica.

La técnica para la conservación renal más estudiada y utilizada es la nefrectomía parcial que sigue los siguientes principios:

- Control de la hemostasia: mediante clampaje vacular, puntos de hemostasia y uso de agentes hemostáticos.
- Cierre de la vía urinaria mediante sutura.
- Minimizar el tiempo de isquemia caliente debido al clampaje vascular.

Según las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (36) el tratamiento recomendado por estadios del CCR (18) queda representado en la siguiente tabla (tabla 6).

Estadio	Cirugía		Recomendaciones
T1	Nefrectomía parcial	Abierta	Técnica de elección recomendada
		Laparoscópica	Opcional en centros con experiencia
	Nefrectomía radical	Laparoscópica	En pacientes no candidatos a cirugía conservadora de nefronas
		Abierta	Opcional en pacientes no adecuados para nefrectomía parcial
T2	Nefrectomía radical	Laparoscópica	Técnica de elección recomendada
		Abierta	Adecuada y recomendada, pero con mayor morbilidad
	Nefrectomía parcial		Viable en pacientes seleccionados en centros con experiencia
T3,T4	Nefrectomía radical	Laparoscópica	Técnica de elección recomendada
		Laparoscópica	Viable en pacientes seleccionados

Tabla 6: Tratamiento quirúrgico recomendado por la EAU para el CCR por estadios. (36)

### 1.6.2. Tratamiento del CCR localmente avanzado

#### INVASIÓN VENOSA

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CCR presenta trombo tumoral en la vena renal o en la vena cava, y en el 1% el trombo se extiende hasta la aurícula derecha.

La invasión venosa se asocia a otros riesgos y complicaciones: congestión venosa, fenómenos embólicos y trombóticos

El manejo consiste en la resección quirúrgica del tumor primario con todo el trombo tumoral. Ha mostrado una mejor supervivencia respecto a los que no se intervienen (19,8 versus 6,9 meses respectivamente). No se recomienda la embolización renal preoperatoria, se ha visto que no ofrece ventajas y se asocia a mayores complicaciones.

### Manejo quirúrgico:

- El primer paso consiste en la disección e identificación de las estructuras vasculares, ligando primeramente la arteria ipsilateral.
- El siguiente paso consiste en el control venoso y la extracción del trombo. Ligando las venas tributarias de la vena cava como las lumbares y ramas hepáticas menores. La mínima manipulación del riñón y del tumor reduce el riesgo de embolización.
- Por último se completa la nefrectomía.

Cuando el trombo supera el ostium de la vena renal pero queda a nivel infrahepático se requiere ocluir la vena cava por encima y por debajo del trombo así como la vena renal contralateral. Se extrae el trombo en bloque con la vena renal ipsilateral y el tumor a través de una cavotomía en la cara anterior de la vena cava inferior.

Si el trombo se localiza a nivel de las venas hepáticas e infradiafragmático a veces se requiere bypass, pero se puede manejar con clampaje de la vena cava, ocluyendo el riego del hígado mediante la maniobra de Pringle. El uso de un ecógrafo transesofágico puede ser útil para evaluar el trombo (Figura 21).

La localización supradiafragmática del trombo requiere cirugía abierta de la aurícula derecha y técnicas de bypass venoso, cardiopulmonar y circulación extracorpórea (37).



---

Figura 21: Imagen de TC de CCR con trombo en vena renal y vena cava.

### AFECTACIÓN GANGLIONAR

No se ha demostrado que la linfadenectomía retroperitoneal sea beneficiosa en pacientes sin adenopatías. Pero la exéresis de las metástasis ganglionares en pacientes con enfermedad confinada al retroperitoneo puede ser curativa. Además la linfadenectomía regional en pacientes con metástasis micro o macroscópicas puede proporcionar suficiente citorreducción como para mejorar la respuesta a los tratamientos sistémicos postquirúrgicos.

La linfadenectomía de las adenopatías regionales aumenta la supervivencia cáncer específica. Pantuck et al. encontraron en 43 pacientes con adenopatías y sin metástasis a distancia sometidos a linfadenectomía que tenían 5 meses más de supervivencia media respecto a pacientes que no eran sometidos a linfadenectomía (37).

### *SELECCIÓN DE PACIENTES PARA REALIZAR LINFADENECTOMÍA*

Dadas las limitaciones de las técnicas radiológicas para detectar la existencia de afectación ganglionar han surgido nomogramas que determinan la probabilidad de que un paciente haya desarrollado metástasis ganglionares subclínicas.

El grupo de la Clínica Mayo analizó 1600 pacientes con CCR e identificaron cinco características histológicas que sí están presentes, determinan que ese paciente tiene alto riesgo de presentar metástasis ganglionares y por tanto sería candidato a realizar una linfadenectomía extendida en el momento de la nefrectomía; estas características son: estadio avanzado, alto grado nuclear, tumores grandes, presencia de componente sarcomatoide, presencia de necrosis (Tabla 7).

CARACTERÍSTICAS	OR (95% CI)	Valor p
Grado 3, 4	5,25 (1,99-13,82)	<0,001
Componente sarcomatoide	4,11 (2,08-8,12)	<0,001
Tumor de >10cm	2,17 (1,27-3,70)	0,005
Estadio pT3, pT4	2 (1,13-3,55)	0,017
Necrosis tumoral	1,86 (1-3,48)	0,051
Nº DE CARACTERÍSTICAS	% pN0/pNx	% pN1/pN2
0	99,6	0,4
1	99	1
2	95,7	4,4
3	87,6	12,4
4	86,8	13,2
5	46,7	53,3

Tabla 7: Factores de riesgo que predicen la existencia de metástasis ganglionares en pacientes con CCR según la Clínica Mayo. (37). OR: odds ratio; CI: intervalo de confianza.

Una reciente revisión de la Clínica Mayo recomienda obtener intraoperatoriamente datos a cerca de estas características, y si se cumplen dos o más de los criterios descritos realizar una linfadenectomía que incluya los ganglios localizados en los grandes vasos ipsilaterales al tumor, y los ganglios localizados a nivel interaortocava desde los pilares del diafragma hasta la arteria ilíaca común (37).

#### INVASIÓN DE ÓRGANOS ADYACENTES

Raras veces el CCR se presenta con extensión local sin haber desarrollado metástasis todavía. La prevalencia es del 1-1,5%.

El American Joint Committee on Cancer describe el CCR T4 como el tumor que atraviesa la fascia de Gerota alcanzando el colon ascendente, duodeno (si el tumor es derecho), colon descendente (si es izquierdo), diafragma, peritoneo, cola de páncreas,

psoas, costillas, hígado, bazo, estómago, aorta, riñón contralateral glándula adrenal o uréter. Por definición los tumores T4 pertenecen al estadio IV.

La primera base de datos de este tipo de pacientes es del 2007 y pertenece al MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas (MDACC). 30 pacientes de esta base de datos, que cuenta con más de 3000 pacientes; fueron identificados como estadio T4NxM0 y sometidos a resección completa del tumor primario de los órganos adyacentes afectados, todos con márgenes quirúrgicos negativos. Los órganos más frecuente afectados eran: colon, páncreas y diafragma. Durante la cirugía se observó que el 60% de los pacientes que se pensaba que eran T4, por los estudios clínicos y de imagen, resultaron ser estadios inferiores, incluyendo dos pacientes que fueron T2. Por lo que se concluye que la extensión local del CCR es poco frecuente y no puede predecirse. Muchos pacientes son sobreestadiados. Es posible llevar a cabo estas cirugías con una morbilidad aceptable y sin mortalidad perioperatoria.

Capitanio examinó 310 pacientes con estadios T4N0-2. 246 fueron intervenidos y 64 no fueron tratados mediante cirugía. La supervivencia media fue de 48 meses en los pacientes intervenidos, mientras que fue de 6 meses en los que no se trataron. El efecto beneficioso de la cirugía fue mayor en los T4N0, con una mortalidad cáncer específica del 40% a los diez años, con respecto a los T4N2 en los que se vio beneficio.

Se puede concluir que en pacientes con CCR T4M0 la cirugía es beneficiosa (37).

### **1.6.3. Tratamiento del CCR diseminado**

Aunque la cirugía resulta curativa en la mayoría de los pacientes con CCR localizado o localmente avanzado, una proporción significativa de pacientes desarrollará recidivas locales o metástasis.

#### MANEJO DE LA RECURRENCIA LOCAL

Las recurrencias locales dentro de la fosa renal pueden presentarse a nivel de la glándula adrenal, ganglios retroperitoneales, o tejidos blandos. La recurrencia en los ganglios retroperitoneales o en la suprarrenal representa progresión metastásica, mientras que la afectación de los tejidos blandos indica agresividad local.



La recurrencia local aislada, en ausencia de metástasis en un raro evento, con una incidencia de 1-2% de las nefrectomías radicales con intención curativa.

El manejo de la recurrencia a nivel de la fosa renal es quirúrgico. Tanguay et al. realizaron en 15 pacientes resección de recidiva local de CCR, 3 pacientes tuvieron márgenes quirúrgicos afectados. Encontraron que estos pacientes tratados con interferón neoadyuvante y/o adyuvante tenían dos veces más probabilidad de quedar libres de enfermedad. Itano et al. en la Clínica Mayo informaron a cerca de 30 pacientes con recidiva local de CCR. De estos pacientes 9 fueron sometidos a observación, 11 fueron tratados con otras terapias no quirúrgicas y 10 fueron tratados con cirugía sola o en combinación con otras terapias. La media de supervivencia cáncer específica a 5 años fue del 51% para los pacientes sometidos a cirugía, del 18% para los que fueron tratados con otras terapias y del 13% para los que se sometieron a observación.

Por lo que se puede concluir que en ausencia de metástasis, la resección quirúrgica, sola o en combinación con otras terapias sistémicas, proporciona mejores resultados para el CCR recidivado (33, 37).

### MANEJO DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA

Históricamente los pacientes con CCR que desarrollaban metástasis tenían un pronóstico pobre con poca supervivencia. El CCR avanzado es resistente a la quimioterapia con respuestas de menos del 10% (32).

La radioterapia ha demostrado no tener impacto en la supervivencia y sólo se recomienda para paliar los síntomas de metástasis óseas o de metástasis cerebrales no resecables (32, 37).

La hormonoterapia, como la medroxiprogesterona, presenta una importante toxicidad sin obtener beneficios en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global; con respuestas inferiores con respecto a la inmunoterapia (32, 37).

Por lo que la inmunoterapia ha sido durante varios años el tratamiento principal de el CCR avanzado, logrando remisiones parciales o completas del 12% y una supervivencia media de 13 meses (32).

Las moléculas empleadas eran la interleucina 2 (IL-2) y el interferón alfa (INF  $\alpha$ ), que presentaba una tasa de respuesta del 7-23% y del 8-26% respectivamente (33). Pero tras varios ensayos clínicos estas terapias no han mostrado beneficios en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad o a supervivencia global en pacientes con CCR de riesgo intermedio o alto riesgo (32, 37). Por lo que hoy en día su uso queda relegado a pacientes seleccionados, con CCR de bajo riesgo y subtipo histológico de células claras (32).

En los últimos años han aparecido también nuevas estrategias terapéuticas como las vacunas. No son tóxicas, confían en un sistema inmune competente para desarrollar una respuesta antitumoral. Aunque algunas formulaciones de vacunas como vitespen han mostrado evidencia de su actividad, ninguna investigación clínica demostrado que sean útiles y reporten beneficios para ser implementadas en la práctica clínica (37).

Existe un estudio en fase tres que examina el papel del anticuerpo G250 (ARISER), dirigido contra la AC IX, pero no disponemos todavía de resultados (37).

En los últimos años, el conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos del CCR ha permitido el desarrollo de nuevos de nuevos agentes dirigidos contra estas moléculas para tratar en CCR avanzado (33).

Aunque existen varios subtipos histológicos de CCR, el 70-80% de los casos de CCR son del subtipo células claras, el cual se asocia a mutaciones por hipermetilación en el gen VHL, lo que conlleva acúmulo de HIF y sobreexpresión del VEGF y del PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas). Produciéndose neoangiogénesis que es clave en la progresión y desarrollo tumoral. Los nuevos agentes van dirigidos contra estas dianas y se conocen como antiangiogénicos. Su intención es revertir las consecuencias de la pérdida de función de la proteína VHL (32, 33).

Estas sustancias consiguen aumentar la respuesta parcial (30% de los pacientes), supervivencia global (10 meses) y la supervivencia libre de enfermedad (8,7 meses) (33).

Algunos de estos nuevos agentes son: (32, 33) (Figura 22)

- Sunitinib: También conocido como SU11248. Es una molécula de pequeño tamaño, con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas, inhibe el receptor de varias kinasas como VEGF, PDGF, FLT3; y el receptor de factores

de células madre como SCF-R/KIT. Se considera el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado de riesgo bajo e intermedio.

- Sorafenib: Formalmente conocido como BAY 43-9006. Es un inhibidor específico de la Kinasa Raf. Teien también actividad contra otras kinasas implicadas en la progresión tumoral y neoangiogénesis entre las que se incluyen VEGFR2, VEGFR3, PDGFR- $\beta$ , FLT3 y c-KIT. Estudios recientes han demostrado su eficacia como tratamiento de segunda línea en el CCR metastásico de riesgo bajo e intermedio.
- Bevacizumab: Es un anticuerpo neutralizador del VEGF. Su eficacia se ha demostrado en varios estudios asociado al INF $\alpha$ .
- Axitinib.
- Temsirolimus: También llamado CCI 779. ES un inhibidor específico de la rapamicina de los mamíferos, una protein kinasa sérica cuyo papel es regular el ciclo celular. Es el tratamiento de primera línea en pacientes con mal pronóstico.

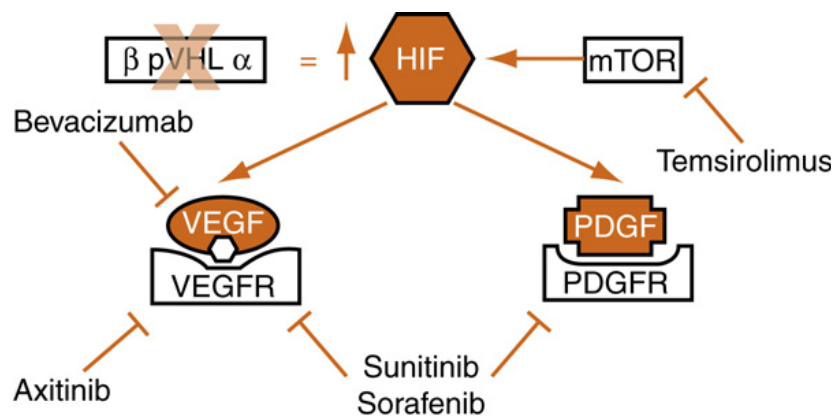


Figura 22: Mecanismo de acción de antiangiogénicos (32).

Es importante identificar a los pacientes que más probablemente se van a beneficiar de estas terapias. Es esencial conocer el pronóstico de los pacientes para decidir la opción terapéutica más apropiada y para el desarrollo de grupos homogéneos a la hora de elaborar ensayos clínicos. Varios grupos han examinado los resultados y el pronóstico del CCR avanzado. El MSKCC determinado unos parámetros biológicos que categorizan a los pacientes con CCR avanzado en grupos de riesgo, predice la supervivencia en función de esos grupos y ayuda a elegir el tratamiento para cada paciente (32) (Tablas 8 y 9) (Figuras 23 y 24).

Factores de Riesgo	Nº de factores	Riesgo
• Karnofsky > 80%	0	Bajo
• LDH sérica > 1,5 veces el límite normal	1-2	Intermedio
• Hb < límite normal	3,4,5	Alto
• Calcio sérico corregido > 10mg/dl		
• Ausencia de nefrectomía previa		

Tabla 8: Factores de riesgo pretratamiento del MSKCC (32).

Tratamiento	Riesgo o tratamiento previo	Fármaco recomendado
<b>Primera línea</b>	Riesgo bajo o intermedio	Sunitinib Bevacizumab + INF $\alpha$ Pazopanib
	Alto riesgo	Temsirolimus
<b>Segunda línea</b>	Tratamiento previo con citocinas	Sorafenib Pazopanib
	Tratamiento previo con VEGFR	Everolimus
	Tratamiento previo con inhibidores de la mTOR	Ensayos clínicos

Tabla 9: Recomendaciones de la EAU para el tratamiento sistémico de primera y segunda línea en el CCR metastásico en función del riesgo. (36)

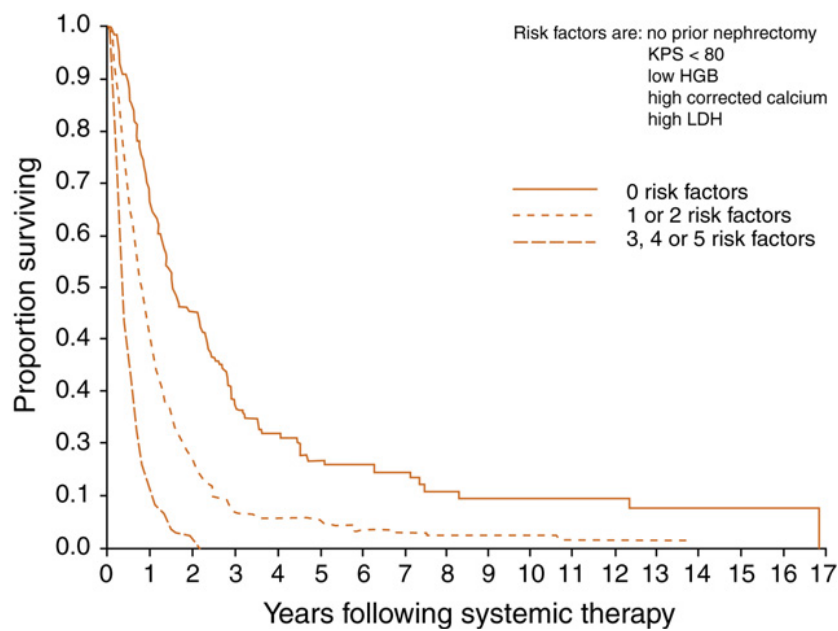


Figura 23: Supervivencia estratificada de acuerdo al grupo de riesgo. (32).

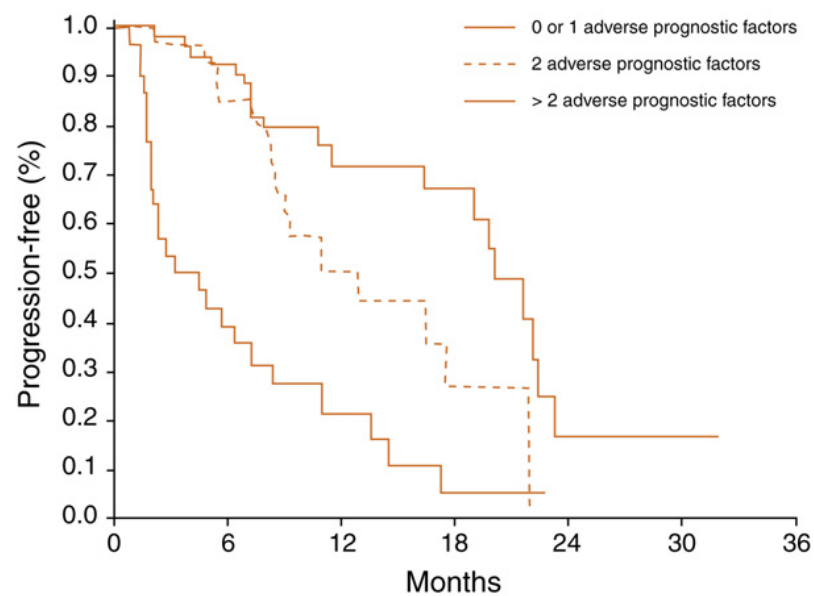


Figura 24: Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo al grupo de riesgo. (32).

Sin embargo, a pesar del desarrollo de estos nuevos tratamientos, las respuestas completas son raras y muchos pacientes progresan durante la terapia. Por lo que se necesitan más investigaciones que identifiquen nuevas combinaciones de terapias que mejoren la respuesta.

### PAPEL DE LA NEOADYUVANCIA

No existen ensayos clínicos randomizados que estudien el papel de la neoadyuvancia en el tratamiento del CCR metastásico.

Aunque si se han publicado series de casos a cerca de la utilización de los nuevas terapias dirigidas como tratamiento neoadyuvante. Van del Veldt y colaboradores publicaron un estudio con 17 pacientes tratados con sunitinib previamente a la nefrectomía. El 23% de los pacientes respondió al tratamiento encontrando una reducción del volumen tumoral del 31%.

Actualmente existen ensayos en fase 2 y 3 que evalúan el papel neoadyuvante de las terapias dirigidas en pacientes con CCR localmente avanzado y metastásico (37).

### **1.7 SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO**

No existe una recomendación general del método y la periodicidad de las exploraciones de control. De hecho, no existen pruebas de si con el diagnóstico precoz de la recidiva se obtiene una mejor supervivencia que con el diagnóstico tardío. No obstante el seguimiento es importante para lograr un mejor conocimiento de la enfermedad, permite la identificación precoz de las metástasis, que aumenta la posibilidad de resección quirúrgica y la eficacia del tratamiento sistémico en un momento en el que la carga tumoral es lo más baja posible.

Usando los nomogramas que predicen las recidivas y el desarrollo de metástasis, se han propuesto varios regímenes de vigilancia en función del estadio (36) (Tabla 10).

Tratamiento y pauta	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Tratamiento	Sólo NR/NP	NR/NP/Crio/ARF	NR/NP/Crio/ARF
6 meses	RxT y eco	TC	TC
1 año	RxT y eco	RxT y eco	TC
2 años	RxT y eco	TC	TC
3 años	RxT y eco	RxT y eco	TC
4 años	RxT y eco	RxT y eco	TC
5 años	RxT y eco	TC	TC
>5 años	Alta	RxT anual y eco	RxT/TC en años alternos

Tabla 10: Ejemplo de algoritmo de seguimiento tras el tratamiento del CCR (36). Tc: TC de tórax y abdomen; Crio: crioterapia; RxT: radiografía de tórax; NR: nefrectomía radical; ARF: ablación por radiofrecuencia; NP: nefrectomía parcial; eco: ecografía de riñones y lecho renal

## **2. CIRUGÍA DEL CCR LOCALIZADO**

### **2.1. NEFRECTOMIA RADICAL**

La nefrectomía radical se considera el tratamiento “gold standard” con intención curativa del CCR. El objetivo es realizar la excisión de todo el tumor con un adecuado margen de seguridad (38).

Ha sido la modalidad terapéutica standard para el CCR localizado desde que fue descrita por primera vez por Robson en 1963 (39, 40).

#### **2.1.1. NEFRECTOMÍA RADICAL ABIERTA**

En la nefrectomía radical abierta (NRA) la vía de abordaje suele ser transperitoneal mediante una incisión tipo Chevron o hemiChevron porque permite un acceso más rápido y fácil al pedículo renal con mínima manipulación del tumor. Es fundamental la identificación y ligadura de la arteria y la vena renales. La escisión del riñón se realiza en bloque con la fascia de Gerota para prevenir la recidiva local que ocurre en un 25% de los pacientes cuando hay afectación de la grasa perirrenal. Con la resección en bloque se extirpan los ganglios del hilio renal.

En este tipo de cirugía aparecen complicaciones en aproximadamente un 20% de los pacientes. Dentro de las complicaciones encontramos: (38)

- La mortalidad operatoria tiene una tasa del 2%.
- Hemorragia intraoperatoria: secundaria a lesión de la vena cava o de sus tributarias (venas lumbares y adrenal).
- Lesión visceral: de la porción retroperitoneal del duodeno, de la cola de páncreas, del bazo. La lesión del bazo es más frecuente en tumoraciones de polo superior del riñón izquierdo y en ocasiones requiere esplenectomía.
- Lesión pleural.
- Linforrea prolongada o fuga quillosa: puede ocurrir tras linfadenectomía intensa.

En cuanto a los resultados, la incidencia de recurrencia y de aparición de metástasis es del 7.1% para los tumores T1N0M0, del 26.5% para los T2N0M0 y del 39.4% para los T3N0M0 (38).



### **2.1.2. NEFRECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA**

El perfil de los pacientes con CCR candidatos a tratamiento ha cambiado en los últimos tiempos debido a que cada vez se diagnostican más tumores renales de manera incidental. Consecuentemente con el paso del tiempo se han ido desarrollando estrategias terapéuticas cada vez más conservadoras (cirugía laparoscópica, radiofrecuencia, crioablación...). Sin embargo, la excisión quirúrgica todavía se considera el procedimiento más significativo en el manejo del CCR (40).

Tradicionalmente la nefrectomía radical abierta (NRA) ha sido el tratamiento de elección en el CCR localizado, pero en los últimos diez años se ha visto reemplazada por la cirugía laparoscópica. A principios de la década Clayman et al. fueron pioneros en realizar la primera nefrectomía radical laparoscópica (NRL) al extirpar un oncocitoma renal en 1990 (40, 41).

Actualmente numerosas experiencias en todo el mundo han demostrado que la nefrectomía radical laparoscópica presenta muy buenos resultados quirúrgicos, en muchos aspectos es comparable y en otros mejor respecto a la nefrectomía radical abierta (40). Por lo que hoy día el abordaje laparoscópico de la nefrectomía radical es el procedimiento de elección en pacientes con tumores localizados (40, 42, 43), y el 80% de los urólogos ofrecen la nefrectomía radical laparoscópica a los pacientes con CCR localizado (40). La Asociación Europea de Urología considera la NRL como el tratamiento standard del CCR desde 2007 (41).

Esto se debe a que el procedimiento laparoscópico ha demostrado ser seguro, con baja tasa de complicaciones (42). Y a que aporta las ventajas de: (40-43)

- Mínima invasividad.
- Menor sangrado: el sangrado medio reflejado en la literatura es de 100 a 300 ml. Ono et al. llevaron a cabo un estudio multicéntrico en el que comparaban 103 pacientes intervenidos mediante NRL y 46 pacientes intervenidos mediante NRA, la pérdida sanguínea media fue de 254 ml vs 465 ml respectivamente con una incidencia de transfusión del 5% respecto al 9%. Gill et al compararon retrospectivamente 34 pacientes intervenidos laparoscópicamente vía

retroperitoneal con 34 pacientes intervenidos mediante NRA; la pérdida sanguínea media fue de 97,4 ml vs 295,1 ml respectivamente.

- Menor morbilidad perioperatoria.
- Menor tiempo operatorio: como describieron en su serie Dunn et al.
- Mejores resultados estéticos.
- Menor estancia operatoria. Como se refleja en las series de distintos autores que comparan la estancia media en días de la nefrectomía radical laparoscópica respecto de la abierta: Gill et al. 1,4 vs 5,8 días; Abbou et al. 4,8 vs 9,7 días.
- Más rápida recuperación del paciente con menor convalecencia.
- Menor necesidad de analgesia postoperatoria: McDougall et al. describieron la ventaja de menor necesidad de medicación analgésica con la NRL. Ono et al. describieron que la dosis necesaria de pentazocina era estadísticamente inferior en la NRL respecto de la abierta (34 mg vs 63mgp<0.05).

También se ha comparado la respuesta inmune que ocurre en ambos procedimientos. Landman et al. estudiaron en ambas técnicas varios parámetros: adrenalina, cortisol, marcadores de respuesta inflamatoria (proteína C reactiva, leucocitos, CD3, CD4, CD8, citoquinas, interleucina 2 y 4, factor de necrosis tumoral, interferón, HLA-DR)... sin encontrar diferencias en cuanto a la respuesta de estrés entre ambas técnicas (40) (Tablas 11 y 12).

Autor	Nº pacientes	Tamaño tumoral (cm)	Acceso	Tº Cirugía (horas)	Sangrado (ml)	Tasa Complic	Conversión	Estancia Hospitalaria (días)
<b>Barrett</b>	72		T	2,9	ND	11%	8%	4,4
<b>Abbou</b>	29	4	R	2,4	100	8%	3,4%	4,8
<b>Dunn</b>	60	5,3	3R 58T	5,5	172	34%	1,6%	3,4
<b>Cicco</b>	50	3,9	R	2,3	150	8%	6%	6
<b>Ono</b>	103	3,1	18R 85T	4,7	254	30%	3,4%	ND
<b>Chan</b>	67	5,1	ND	4,2	289	15%	1,5%	3,8
<b>Gill</b>	100	5,1	73R 27T	2,8	212	14%	2%	1,6
<b>Janetschek</b>	121			2,4	154	9%	0%	6,1
<b>Wille</b>	125	5,1	T	3,3	210	8%	3,2%	6
<b>Rassweiler</b>	100	5,1	80R 20T	2,2	135	5%	0%	7

Tabla 11: Experiencia de varios autores en NRL morbilidad perioperatoria (40). R: retroperitoneal T: transperitoneal Complic: complicaciones ND: no disponible

Criterio	Abbou		Ono		Gill		Jeschke		Dunn	
	Lap	Ab	Lap	Ab	Lap	Ab	Lap	Ab	Lap	Ab
Nº pacientes	29	29	103	46	34	34	31	34	61	33
Tamaño tumoral (cm)	4,1	5,7	3,1	3,3	5	6,1	3,8	5,7	5,3	7,4
Tº cirugía (min)	145	121	282	198	186	174	125	145	330	144
Sangrado (ml)	100	285	254	465	98	370	n.d.	n.d.	172	451
Complicaciones (%)	7	27	n.d.	n.d.	13	24	n.d.	n.d.	34	45
Estancia hospitalaria (días)	4,8	9,7	n.d.	n.d.	14	5,8	6,8	11,5	3,4	5,2
Seguimiento (meses)	15	13	29	39	10	29	n.d.	n.ad.	25	27,5

Tabla 12: Comparación NRL vs NRA. Revisión de la literatura (40) .Lap: laparoscópica Ab: abierta n.d.:no disponible

Además varios estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado similares resultados oncológicos a la cirugía abierta (40, 42, 43) (40, 41) La tasa de supervivencia global libre de enfermedad a 5 años en la NRL es del 90%. Todas las series publicadas actualmente confirman la eficacia oncológica de la NRL comparada con la NRA. Por lo que la conclusión es que los autores aceptan la NRL como tratamiento standard para el CCR T1 y T2 (40) (Tabla 13).

También se han demostrado los beneficios de la NRL en pacientes de más edad. Lai et al. realizaron un estudio comparando los resultados en pacientes de más de 70 años con controles más jóvenes. Encontraron que los resultados eran similares entre ambos grupos.

Varios estudios han mostrado también los beneficios de la NRL en pacientes obesos. En un estudio comparativo, 43 pacientes con obesidad (Índice de Masa Corporal  $>30\text{kg/m}^2$ ) se sometieron a NRA, y 45 a NRL. LA NRA se asoció a mayor tiempo de intervención y sangrado con respecto a la NRL (41).

La evolución de la tecnología en los últimos tiempos ha tenido un tremendo impacto en los aspectos técnicos de la NRL. La introducción de los sistemas sellantes de los vasos sanguíneos permite un sellado conveniente y fiable de los vasos arteriales y venosos fusionando el colágeno de sus paredes. Mediante la reducción de la necesidad del uso de suturas y del número de instrumentos durante la cirugía a favor del uso de estos sistemas ha ido disminuyendo el tiempo de cirugía y el sangrado. Leonardo et al. en un estudio con 30 pacientes demostraron diferencias estadísticamente significativas entre la NRL convencional y la NRL usando Ligasure® (Valleylab Inc., CO, USA). Con el uso del Ligasure® el sangrado era menor (100 ml vs 485), y disminuía el tiempo operatorio (68 minutos vs 164) (41).

Autor y año	Nº pacientes	T (estadio)	Seguimiento (meses)	Recurrencia			Supv libre enfermedad (%)		Supv Cáncer específica (%)	
				puerto	local	distanc	5 a	10 a	5 a	10 a
Janetschek 2000	73	T1-T3b	13,3	0	0	0	ND	ND	ND	ND
Abbou 2000	41	T1-T3b	24,7	0	2	0	ND	ND	ND	ND
Ono 2001	103	-	29	0	1	3	92	ND	ND	ND
Chan 2001	67	T1-T3b	36	0	0	3	95	ND	ND	ND
Gill 2001	100	T1-T3b	16,1	0	0	2		ND	ND	ND
Portis 2002	54	T1-T3b	54	0	1	2	92	ND	98	ND
Saika	195	T1	40	0	0	0	91	ND	94	ND
Wille	125	T1-T3b	23,5	0	0	3		ND	ND	ND
Permpongkosol 2005	67	T1-T3b	73	0	0	4	94	94%	97	97
Rassweiler	100	T1-T3b	75	0	2	4	94	ND	ND	ND

Tabla 13: Resultados oncológicos de la NRL. ND: no disponible Distanc: distancia

Hay varias consideraciones a tener en cuenta en la cirugía laparoscópica respecto de la abierta. Está contraindicada en tumores con trombo tumoral en la vena Cava. El espécimen debe extraerse sin morcelar, para obtener mayor información histológica especialmente de los márgenes de resección y para evitar el riesgo de diseminación tumoral que ocurre con la morcelación. (40). Para evitar la aparición de metástasis en los orificios de los trócares o en la pared abdominal la pieza debe extraerse aislada en una bolsa de plástico impermeable (42).

Se ha descrito una incidencia de un 4% de complicaciones mayores entre las que podemos encontrar:

- Complicaciones perioperatorias: lesiones vasculares (2%); trombosis venosa profunda; lesiones de órganos adyacentes (4%), entre las que encontramos lesión intestinal (0.8%), esplénica (1.4%), pancreática (0.4%), y diafragmática (0.6%).(42, 43)  
Richstone et al. identificaron que la lesión visceral era la causa más frecuente de conversión a cirugía abierta. La incidencia estimada de conversión es del 2,91% (41).
- Complicaciones Postoperatorias (Breda et al., 2009): Tras la realización de una nefrectomía radical con el tiempo puede desarrollarse una de Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Además los pacientes con CCR frecuentemente asocian otras comorbilidades como: edad avanzada, HTA, DM, hábito tabáquico... que aumentan el riesgo de aparición de IRC.

La aparición de metástasis en el lugar en el que se colocan los puertos es un raro evento. Según la literatura sólo hay seis casos publicados, con una latencia que varía entre los 5 y los 25 meses después de la cirugía.

La ascitis quillosa es una complicación poco frecuente que ocurre como consecuencia de ligar un vaso linfático importante. El tratamiento primario es conservador mediante una dieta baja en triglicéridos, drenaje percutáneo y diuréticos.

### Comparación entre las complicaciones y las distintas vías de abordaje

#### 1. NRL transperitoneal vs NRL retroperitoneal

La NRL puede realizarse mediante un abordaje transperitoneal o retroperitoneal. Varias series prospectivas randomizadas han demostrado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos accesos. Por lo que la elección del abordaje depende principalmente de la experiencia del cirujano. Mientras que algunos autores proponen la vía retroperitoneal porque proporciona un control del hilio renal más rápido con menor necesidad de disección otros encuentran que en la vía transperitoneal hay mayor espacio de trabajo.

Desai et al. publicaron similares resultados en pérdida sanguínea, complicaciones intra y postoperatorias, duración de la estancia operatoria, requerimientos analgésicos. Aunque sí observaron que en el grupo de la retroperitoneoscopia el tiempo operatorio era menor respecto del grupo intervenido mediante acceso transperitoneal. Debido a que el control del hilio es más rápido. (40)

Nambirajan et al. fueron los primeros en publicar que no existen diferencias entre la vía retroperitoneal o la transperitoneal en cuanto a morbilidad de los pacientes o dificultades técnicas (40, 41).

#### 2. NRL laparoscópica pura vs laparoscópica manoasistida vs NRA

No se han encontrado diferencias entre la NRL mano-asistida respecto a la NRL pura en términos de complicaciones. Martin et al. compararon retrospectivamente 271 pacientes sometidos a NRL pura o NRL mano-asistida encontrando tasas similares de complicaciones (43). Kercher et al. asociaron la NRL mano-asistida a menos tasa de complicaciones que la NRL standard. Y varios estudios muestran que el tiempo operatorio y el sangrado son menores en la NRL mano-asistida con menor estancia hospitalaria respecto a la NRL convencional (41).

Montgomery et al. encontraron que las infecciones de herida quirúrgica y las eventraciones ocurren con menos frecuencia en la NRA pero con más frecuencia que en la NRL mano-asistida (43) (Tabla 14).



Estos datos sugieren que la NRL es un procedimiento que se puede realizar de manera segura en cualquiera de sus modalidades técnicas, con una tasa de complicaciones baja. La decisión de una técnica u otra dependerá de la experiencia del cirujano.

Abordaje y autor	Complic Vasculares	Lesiones Viscerales	Sangrado	Íleo postoperatorio	TVP	Hernia incisional	Mortalidad
<b>NRL Transperitoneal</b>							
• <b>Desai et al</b>	2	4	0	10	0	0	0
• <b>Wille et al</b>	1,6	2,4	NA	1,6	0	0	0
• <b>Allan et al</b>	NA	2	1	4	2	0	0
<b>NRL Retroperitoneal</b>							
• <b>Desai et al</b>	2	2	0	6	2	0	0
• <b>Berdjis et al</b>	ND	0	7	0	0	0	0
• <b>Gill et al</b>	1,8	1,8	ND	1,8	0	0	0
<b>NRL mano-asistida</b>							
• <b>Pareek et al</b>	1,5	0,5	2	2,5	ND	0,5	0
• <b>Gaston et al</b>	0	0	0	3,3	3,3	3,3	0
• <b>Venkatesh et al</b>	0	0	0	22	11	11	0
<b>NRA</b>							
• <b>Mejean et al</b>	2,1	4,7	ND	1,2	ND	ND	0,6
• <b>Shuford et al</b>	0	0	2.4	2,5	0	0	0
• <b>Dunn et al</b>	9	3	15	3	0	0	0

Tabla 14: Complicaciones de la NRL transperitoneal y retroperitoneal, NRA y NRL manoasistida expresadas en % (43). NRL: nefrectomía radical laparoscópica NRA: nefrectomía radical abierta Complic: complicaciones TVP: trombosis venosa profunda NA: no disponible.

### **2.1.3. NEFRECTOMÍA RADICAL ROBÓTICA**

La tecnología robótica ofrece las ventajas de proporcionar una visión en alta definición tridimensional, una mayor gama de movimientos gracias a poder realizar giro de muñeca, un mejor ajuste de los movimientos del cirujano y menor curva de aprendizaje respecto a la laparoscópica (44-46).

Guillonneau et al. realizaron la primera nefrectomía robótica en 2001 para una patología benigna. No ha tenido tanta aceptación entre los urólogos como la nefrectomía parcial robótica porque no ha demostrado ventajas respecto a la nefrectomía parcial laparoscópica (45).

Hay muy pocas series de nefrectomía radical robótica (NRR) publicadas en la literatura, Ashok et al. publicaron una de las primeras. Compararon 15 casos de CCR T1-2N0M0 tratados mediante NRR, con 15 casos de CCR T1-2N0M0 tratados mediante NRL. Encontraron que la duración de la cirugía fue significativamente mayor para el grupo de la NRR, sin diferencias en cuanto a pérdida sanguínea, complicaciones intra y postoperatorias, tasa de transfusión, requerimientos analgésicos y estancia hospitalaria. El tiempo medio de seguimiento fue de 8,3 meses para la NRR y de 9,1 para la NRL. No encontraron recidiva local en ninguno de los grupos. En el artículo concluyen que la NRR es un procedimiento seguro, factible y efectivo que puede ser una alternativa a la NRL, pero con las desventajas de que es más costoso, la cirugía es más larga y se requiere un asistente experto en cirugía laparoscópica (47).

## **2.2. CIRUGÍA CONSERVADORA RENAL**

### **2.2.1. NEFRECTOMÍA PARCIAL**

La nefrectomía parcial (NP) se ha incrementado en los últimos tiempos gracias a la generalización y mejora de los procedimientos de imagen, al incremento de la experiencia en el manejo quirúrgico vascular, al incremento de casos diagnosticados incidentalmente en estadios tempranos, y a los excelentes resultados obtenidos (38, 48, 49).

En la Guía del CCR de la Asociación Europea de Urología Europea de 2007 la nefrectomía parcial se considera el tratamiento de elección para las lesiones de menos de 4cm. Y ya hay varios estudios que sugieren que la indicación de la nefrectomía parcial electiva se puede extender a las lesiones T1b (4-7cm) (50).

Podemos clasificar las indicaciones de la NP en indicaciones imperativas o absolutas, indicaciones relativas, e indicaciones electivas (38, 49-51).

Las imperativas o absolutas son aquellas situaciones en las que la nefrectomía radical implicaría fallo renal con necesidad de diálisis y entre ellas encontramos:

- Tumores en riñones únicos (ya sea por agenesia, traumatismo o cirugía previa)
- Tumores renales bilaterales
- Tumores multifocales en pacientes con CCR familiar como en el Sd. de Von Hippel Lindau

En las relativas se incluyen:

- Pacientes con Diabetes Mellitus o nefroesclerosis.
- Tumores en pacientes con riñón contralateral patológico:
  - Presencia de litiasis
  - Pielonefritis recurrentes
  - Hidronefrosis
  - Estenosis de la arteria renal

Dentro de las indicaciones electivas:

- Tumor incidental de menos de 4 cm en paciente con riñón contralateral normal.

Se consideran contraindicaciones:(51)

- Trombo tumoral en la vena renal o en la vena cava.
- Tumores de gran tamaño.
- Invasión local
- Como contraindicaciones relativas encontramos: adenopatías, diátesis hemorrágica.

### **2.2.1.1 NEFRECTOMÍA PARCIAL ABIERTA**

Históricamente la nefrectomía parcial abierta (NPA) sólo se realizaba en circunstancias especiales. Se inició en Europa para pacientes con tumores en riñones únicos, tumores renales bilaterales o pacientes con insuficiencia renal crónica. La comprobación de que el 20% de las masas renales de menos de 4 cm son benignas y la demostración de que no existen diferencias oncológicas entre la NPA y la NRA ha hecho que en los últimos años se haya desarrollado la cirugía parcial también llamada "conservadora de nefronas" o "nephron sparing surgery" (49, 52).

Datos recientes han mostrado que la nefrectomía radical se asocia a mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica (IRC) y por lo tanto a mayor morbilidad cardiovascular y peor supervivencia al compararla con la nefrectomía parcial. La Asociación Americana de Urología (AUA) recomienda realizar cirugía parcial en las masas renales T1 siempre que técnicamente sea posible. (52) Actualmente la nefrectomía parcial se ha convertido en el tratamiento standard del CCR T1 (41).

### **Evolución histórica de la NPA:**

La primera nefrectomía parcial se llevó a cabo en 1887 cuando Czerny resecó un angiomiosarcoma de un riñón en un varón de 30 años.

En 1930 varios estudios patológicos mostraron que sólo el 7% de los tumores de menos de 5cm eran capaces de metastatizar, comparado con el 83% de las lesiones mayores de 10 cm.

En las décadas de 1960 y 1970 los progresos en la cirugía renal secundaria a litiasis permitió un mayor conocimiento acerca de la vascularización y el sistema colector

renal; la utilización de técnicas como la pielolitomía extendida de Gil Vernet, la nefrolitotomía anatófica, y la nefrectomía parcial para eliminar los cálculos urinarios llevó a que resurgiera el interés de la aplicación de la nefrectomía parcial en los tumores renales.

En la década de 1980 los cirujanos más especializados en traumatismo renal describieron técnicas para mejorar el control del sangrado debido a lesiones penetrantes. Incluyendo otras técnicas para: lograr un rápido control del hilio renal, completa exposición del riñón, reparación del sistema colector, utilizar un pedículo de epiplón para reparar lesiones renales, esponjas absorbibles de sustancias hemostáticas, reparación directa de lesiones vasculares sobre la arteria o vena renales. Estas técnicas todavía forman parte de la nefrectomía parcial actual (52).

Novick en 1989 demostró que la nefrectomía parcial abierta (NPA) presenta resultados oncológicos comparables a la nefrectomía radical abierta en el tratamiento del CCR localizado (39).

El desarrollo de modernas técnicas de imagen, y su uso frecuente para estudio de la patología abdominal ha llevado a que con frecuencia se diagnostiquen tumores renales de pequeño tamaño incidentales, en comparación con las grandes masas sintomáticas y en ocasiones metastásicas que se diagnosticaban a principios del siglo XX. Esto propició un cambio en los principios quirúrgicos oncológicos llevando al desarrollo de técnicas quirúrgicas cada vez menos radicales e invasivas.

El término de "nephron sparing" fue introducido por Licht y Novick en 1993. Publicaron una serie de 241 pacientes a los que se les realizó una nefrectomía parcial, con riñón contralateral normal, durante el periodo de 1967 a 1991. El tamaño medio tumoral fue de 3,5 cm, el tiempo medio de seguimiento fue de 3 años durante los cuales se detectaron 2 recurrencias locales, la tasa de supervivencia fue del 95%. Resultados similares fueron publicados por Herr y en un estudio de seguimiento a largo plazo de la Clínica Cleveland donde mostraban que la nefrectomía parcial electiva era un procedimiento seguro y efectivo (52).

### **Técnica estándar de la NPA**

Dentro de la nefrectomía parcial hay distintas modalidades técnicas en función de la localización y el tamaño de la lesión: enucleación tumoral, exéresis de la lesión con margen, nefrectomía polar, heminefrectomía.... (38)

Todas estas técnicas requieren cumplir los siguientes principios:

- Identificar y controlar el hilio renal.
- Exposición de la tumoración renal.
- Incisión de la cápsula perirrenal que rodea el tumor, resección del tumor mediante disección roma con un margen de parénquima normal.
- Control de puntos sangrantes selectivos mediante ligadura.
- Cierre del defecto parenquimatoso. Si el defecto parenquimatoso no se puede cerrar se puede interponer una esponja hemostática, o grasa perinéfrica (38).

La enucleación consiste en identificar el plano de clivaje entre la lesión y el parénquima renal y seguir ese plano para ir separando la lesión. Se reserva para lesiones exofíticas y para casos seleccionados en los que es importante conservar la mayor cantidad de parénquima renal posible (como en casos con Sd. VHL) ya que se asocia a mayor riesgo de margen quirúrgico positivo. Lapini et al. presentaron resultados excelentes en 107 casos de enucleación de CCR, tras 88,3 meses de seguimiento tuvieron un 1,9% de recurrencia local y unas tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia cáncer específica del 94,7 y 97,8% respectivamente. Sin embargo estos resultados deberían confirmarse en series más largas. Actualmente se acepta que la resección de la lesión debe acompañarse de unos milímetros de margen (49).

La técnica quirúrgica de la NPA se compone de varios pasos: (49, 52)

- Realización de la incisión de abordaje. Generalmente una lumbotomía. En ocasiones se requiere la resección de la última costilla. Se puede evitar realizando una incisión mínima por encima de la costilla 11 que proporciona un acceso retroperitoneal rápido y excelente exposición del riñón sin necesidad de resecar la costilla. La lumbotomía se asocia con dolor postoperatorio,

parestesias, neuralgias y sensación de la masa en la zona de la incisión que se corresponde con lesión nerviosa del músculo.

- Disección roma para movilizar medialmente el contenido peritoneal.
- Incisión en el plano que separa el psoas y la fascia de Gerota, para exponer el riñón.
- Disección cuidadosa para aislar el uréter, la arteria renal, la vena renal. Una vez disecados se rodea cada uno con un vessel loop.
- Tras la disección e identificación de los elementos del hilio renal se separa el polo superior renal de la suprarrenal mediante disección roma.
- Una vez movilizado el riñón se palpa su superficie para localizar la lesión tumoral. En tumores endofíticos en ocasiones se requiere la utilización de ultrasonidos para su correcta localización y delimitación. Una vez localizada la lesión se disea la grasa perirrenal que la cubre y se deja expuesta.
- Se delimitan los bordes de sección en torno a la sección con electrobisturí dejando un margen de tejido sano.
- Antes de la sección se clampa la arteria renal. En lesiones puramente exofíticas podría evitarse. Se aplican medidas nefroprotectoras infundiendo manitol (12,5 gr/200 ml de suero salino) y rodeando el riñón con hielo picado. El clampaje permite un mejor control del hilio renal, una mejor visión del campo quirúrgico y de los límites entre la lesión y el riñón sano y disminuye las tasas de fístula urinaria.
- Sección roma con tijeras de la lesión tumoral.
- Se revisa que la sección haya sido completa y el tumor tenga un margen de tejido sano.
- Sutura continua del lecho quirúrgico mediante material absorbible 3-0 para reparar la lesión vascular y del sistema colector. Pueden darse puntos sueltos selectivos en puntos sangrantes.
- Se re aproximan los bordes del parénquima renal con sutura continua crómica del 0, puede interponerse algún material hemostático como surgicel®.
- Tras la sutura se desclampa la arteria renal.
- Una vez retirado el clampaje se comprueba si existen puntos sangrantes que pueden controlarse con puntos sueltos o utilizando argón o materiales hemostáticos.
- Se deja en el lecho quirúrgico un drenaje tipo Jackson-Pratt®.
- Cierre de la incisión por planos.

### **Complicaciones de la NPA**

las complicaciones en la nefrectomía parcial abierta han decrecido en los últimos años (38). Aunque son más frecuentes que en la nefrectomía radical (9% vs 3%) (50, 53, 54). La tasa global varía del 4 al 30%. (49, 50). Aunque en los últimos años ha ido disminuyendo significativamente la tasa de complicaciones como muestra Thompson et al. (50).

Las complicaciones más importantes que podemos encontrar son sangrado, presencia de fístula urinaria y aparición posterior de insuficiencia renal (38, 49, 52).

El sangrado: Ocurre en 1,3-7,9% de los pacientes. (49) Puede ser:

- Perirrenal: cursa con hematoma perirrenal, dolor y masa en flanco, hipotensión.
- Intrarrenal cursando con hematuria debido a la formación de un pseudoaneurisma, de una fístula arteriocalicial, o de una fístula arteriovenosa.

Ambos tipos de sangrado pueden tratarse eficazmente con una embolización supraselectiva.

La fístula urinaria es una de las complicaciones más tempranas. Ocurre en 1,4-17,4% de los pacientes (49-51). Se define como fuga persistente de orina pasados 7 días de la cirugía o colección de orina que requiere drenaje. Se diagnostica mediante el análisis bioquímico del líquido de drenaje en el que aparecen niveles elevados de creatinina. La mayoría se resuelven prolongado el tiempo de permanencia del drenaje y de la sonda vesical. La duración media es de 20 días. Si es excesiva puede ser necesario colocar un catéter doble J, o en ocasiones una nefrostomía. Es importante la correcta colección del drenaje intrabdominal que recoja la orina para evitar la formación de urinomas. Puede deberse a obstrucción ureteral secundaria a la formación de coágulos en la vía urinaria, por lo que si una fístula urinaria persiste tras 6-8 semanas se recomienda realizar una pielografía para descartar la existencia de obstrucción ureteral. Si la pielografía resulta normal pero persiste el drenaje de orina se asume que se ha quedado excluida una papila renal, puede tardar entonces varios meses hasta que deje de ser funcional.

Los factores que se asocian con mayor riesgo de desarrollar una fístula urinaria incluyen: gran tamaño tumoral, lesión de localización endofítica, necesidad de reparación del sistema colector. Sin embargo no se asocia con el número de tumores



resecados, pérdida sanguínea, tiempo de isquemia, índice de masa corporal, edad, complicaciones quirúrgicas.

La insuficiencia renal aparece en 1,3-12,7% de los pacientes. (49) Es secundaria a necrosis tubular aguda debido a un tiempo prolongado de clampaje del pedículo renal. En ocasiones (3-5% de los casos) (49, 51) se requiere hemodiálisis temporal.

Un incorrecto clampaje puede provocar un daño en la íntima de la arteria renal provocando infarto renal con insuficiencia renal posterior definitiva.

Durante la cirugía se induce una isquemia fría, enfriando el riñón rodeándolo de hielo picado minimizando así el efecto de la isquemia. Está poco claro el tiempo máximo tolerable de isquemia. Históricamente el tiempo máximo de isquemia caliente recomendado es de 30 minutos. En un análisis de 480 nefrectomías parciales abiertas se vio que los pacientes con un tiempo de isquemia caliente inferior a 20 minutos tenían menos complicaciones que aquellos con tiempo de isquemia caliente superior a 20 minutos (3,85 vs 13,6%). Establecieron el punto de corte en 25 minutos como el tiempo máximo de isquemia a partir del cual el daño renal es irreversible. Sin embargo la duración máxima posible de isquemia durante la nefrectomía parcial sigue en debate.

Un reciente estudio multiinstitucional realizado por Thompson et al. ha evaluado los efectos de la isquemia sobre la función renal en pacientes con riñones únicos sometidos a nefrectomía parcial. Los autores concluyen que hay que limitar el tiempo de isquemia caliente a 20 minutos, y a 35 minutos si es isquemia fría para evitar el riesgo de desarrollar fallo renal. En el estudio de Jeldres et al. el 13,3% de los pacientes sometidos a NPA con tumores T1-3N0M0, presentaban una caída del filtrado glomerular de un 25%. Se determinaron como factores independientes predictivos del fallo renal postoperatorio el sangrado, el tiempo de clampaje y el filtrado glomerular previo (50).

Otro tipo de complicaciones que podemos encontrar son: infección, aparición de neumotórax, obstrucción de intestino delgado, lesión de órganos adyacentes (0.6%)(38, 49, 52) (Tabla 15).

Autor	Nº Pacientes	Tamaño tumoral medio cm	% global complics	Hemorragia %	Fístula urinaria %	Infección de herida, sepsis	IRA
<b>Steinbach et al.</b>	140	5,5	8,6	1,5	0,7	0	1,7
<b>Moll et al.</b>	164	4,5	10,4	3,7	6,7	0	0
<b>Campbell et al.</b>	259	4,1	38,6	2,3	17,4	2,7	12,7
<b>Lerner et al.</b>	169	4,10	4,1	0	1,8	0	0
<b>Beldegrun et al.</b>	146	3,62,7	5,5	2,1	1,4	0	0
<b>Shekarriz et al.</b>	60	3,80	10	0	8,3	0	0
<b>Schiff et al.</b>	59	3,40	18,6	0	1,7	0	0
<b>Patard et al.</b>	730	3,40	29,8	7,5	2,3	0,8	4
<b>Gill et al.</b>	1029	2,70	20,2	1,6	2,3	0	1

Tabla 15: Complicaciones en series de NPA (50). Complics: Complicaciones Aguda IRA: Insuficiencia Renal

### **Justificación Oncológica de la NPA:**

Tradicionalmente se había considerado la nefrectomía radical como el tratamiento electivo del localizado pero actualmente muchos estudios muestran que los resultados oncológicos son equivalentes con respecto a la nefrectomía radical para el CCR T1 (41-43, 48, 52, 53, 55).

El riesgo de recurrencia local era uno de los aspectos más importantes que frenaban la aceptación de la nefrectomía parcial, hoy en día la incidencias según la literatura es del 0-10%, del 3% para las masas más pequeñas. Se debe a resección incompleta de la lesión, a enfermedad multifocal microscópica no detectada o al desarrollo de un nuevo CCR. El riesgo estimado de multifocalidad es del 15% (49).

Fergany et al. de la Clínica Cleveland presentaron un seguimiento a 10 años de 107 casos de nefrectomía parcial realizados antes de 1988. El 905 de los pacientes presentaban indicaciones imperativas. El 45% de las lesiones tenían más de 4 cm. La supervivencia cáncer específica fue del 88,2% y del 73% a los 5 y 10 años respectivamente. Hubo recurrencia local en 11 casos (10%) y sólo 7 pacientes (6,5%) desarrollaron insuficiencia renal terminal. Determinaron que los factores pronósticos más importantes que influían sobre la supervivencia eran el estadio tumoral, tamaño tumoral mayor a 4 cm, bilateralidad y grado tumoral (41, 49) (Tabla 16).

Inicialmente la nefrectomía parcial se aplicó a casos imperativos, con los buenos resultados obtenidos, muchos autores comenzaron a llevarla a cabo con más frecuencia, encontrando resultados similares a los de la nefrectomía radical en términos de recurrencia local (49).

% supervivencia							Seguimiento medio en meses
Cáncer específica							
Autores	Nº Pacientes		A 5 años		Nº recurrencias locales (%)		
	NR	NP	NR	NP	NR	NP	
Butler et al.	42	46	97	100	0	1(2,2)	48
Barbalias et al.	48	41	98,4	97,5	0	3(7,3)	ND
Belldegrun et al.	125	108	91,2	98	3 (2,4)	4(2,7)	55-57
Lee et al.	183	79	95	95	0	0	40
Leibovich et al.	841	91	86	98	19(2,3)	5(5,5)	ND
Lerner et al	209	185	89	89	0	11(5,9)	51

Tabla 16: Resultados de supervivencia cáncer específica y recurrencia local de la nefrectomía parcial versus nefrectomía radical. (49). NR: nefrectomía radical NP: nefrectomía parcial ND: no disponible

Butler et al. compararon la nefrectomía parcial con la nefrectomía radical en casos de tumores de menos de 4cm, localizados, unilaterales y esporádicos. Tras un seguimiento de 4 años la supervivencia cáncer específica era del 100% y del 97% respectivamente, sin encontrar diferencias en cuanto a recurrencia local o a distancia.

Lerner et al. mostraron resultados similares entre la nefrectomía parcial y la radical en lesiones inferiores a 4cm. Likewise Lee et al. evaluaron una cohorte de pacientes con tumores renales inferiores a 4 cm concluyendo que la nefrectomía parcial es una alternativa segura a la nefrectomía radical.

Dados los excelentes resultados oncológicos y la baja tasa de complicaciones obtenidos en la nefrectomía parcial, ésta se empezó a proponer como alternativa a la nefrectomía radical en pacientes con riñón contralateral normal (49) (Tabla 17).

Autores	Nº Pacientes	Tamaño tumoral medio (cm)	% supervivencia Cáncer específica	Nº de recurrencias locales (%)	Tiempo medio de seguimiento (meses)
<b>Van Poppel et al.</b>	51	3,3	98	0	78
<b>Belldegrun et al.</b>	63	ND	100	2 (3,2)	57
<b>Herr</b>	70	3	97	1 (1,5)	120
<b>Leibovich et al.</b>	91	4,9	98,3 <sup>a</sup>	5 (5,5)	ND
<b>Filipas et al.</b>	180	3,2	98 <sup>a</sup>	3 (1,6)	55
<b>Lee et al.</b>	37	2	100 <sup>a</sup>	0	38
<b>Becker et al.</b>	216	3,7	97,8 <sup>a</sup>	3 (1,4)	66

Tabla 17: resultados de 700 casos de nefrectomía parcial electiva realizados en varios centros. (49). <sup>a</sup>: % supervivencia cáncer específica a 5 años. ND: no disponible.

El MSKCC publicó en una serie de 1863 con tumores renales corticales tratados quirúrgicamente desde 1989 a 2006. Los resultados indicaron que la nefrectomía parcial no comprometía el control local tumoral o la supervivencia libre de metástasis cuando se comparaba con la nefrectomía radical en tumores T1 (52). Herr publicó los datos de las nefrectomías parciales electivas del MSKCC con un seguimiento medio de 10 años, con resultados excelentes en cuanto al porcentaje de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recurrencia local con unas cifras de 93%, 97% y 98.5% respectivamente (49).

Combinando las bases de datos del MSKCC y de la Clínica Mayo se analizaron 1159 pacientes con tumores renales entre 4-7cm tratados mediante Nefrectomía radical (N=873, 75%) y mediante nefrectomía parcial (N=286, 25%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambos grupos.

Investigadores de la Clínica Mayo publicaron resultados similares en 276 pacientes con tumores T2 o de mayor tamaño. Fueron tratados con nefrectomía parcial (N=69) y nefrectomía radical (N=207). No se encontraron diferencias significativas en el control oncológico entre ambos procedimientos, atribuyendo la agresividad tumoral a factores histológicos, factores biológicos, presencia o ausencia de síntomas, grado tumoral, y tamaño tumoral (52) (Figuras 25 y 26).

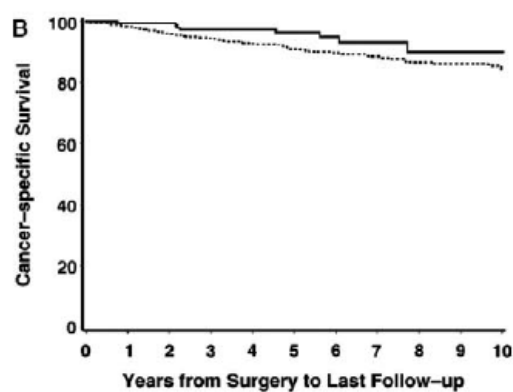
Belldegrun et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia cáncer específica ni en cuanto a tasa de recurrencia en tumores T1 tratados mediante nefrectomía radical o parcial. La supervivencia cáncer específica era similar entre la nefrectomía parcial y la radical tanto para tumores de menos de 4cm como para tumores de entre 4 y 7 cm. En cambio para CCR en estadio diferente a T1 los resultados eran mejores con la nefrectomía radical. Por lo que los autores concluyen que la indicación de cirugía conservadora debe limitarse a pacientes con tumores únicos, localizados y con un tamaño máximo de 7 cm.

Leibovich et al. compararon 91 pacientes tratados mediante nefrectomía parcial con 841 pacientes tratados mediante nefrectomía radical, las lesiones medían entre 4 y 7cm. Todos los pacientes tenían riñón contralateral normal. La supervivencia cáncer específica a 5 años y la supervivencia libre de metástasis era similar entre los pacientes intervenidos mediante nefrectomía parcial y los sometidos a nefrectomía radical (49).

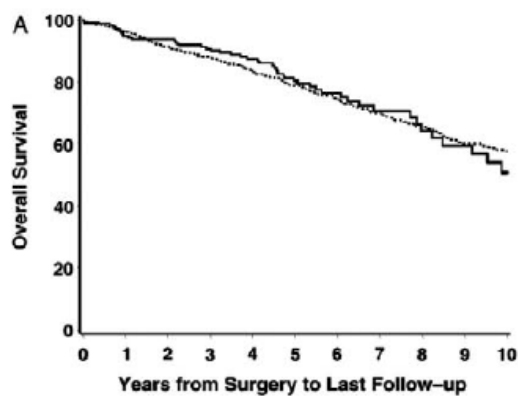
Patard et al. desarrollaron un análisis retrospectivo en 1454 pacientes sometidos a nefrectomía parcial (26,1%) o radical (73,9%) para tumores renales T1N0M0 (<7cm). El seguimiento medio fue de 62,5 meses. No encontraron diferencias significativas en cuanto a recurrencia local, metástasis a distancia o tasa de mortalidad cáncer específica entre ambos grupos, incluso en tumores con medias entre 4 y 7 cm (41, 49).

Algunos autores evaluaron el papel de la nefrectomía parcial en pacientes con CCR pero mayor de 4cm. Hafez et al. estudiaron el impacto del tamaño tumoral en la supervivencia y en la recurrencia local tras nefrectomía parcial. Compararon entre sí

distintos tamaños tumorales: inferiores a 2,5 cm; entre 2,5 y 4 cm; entre 4 y 7 cm; y superiores a 7 cm. Observaron que en los pacientes con tumores de menos de 4 cm la supervivencia cáncer específica a 5 y 10 años era significativamente mejor que para los tumores de mayor tamaño (96% y 90% vs 86% y 66% respectivamente), la recurrencia era más alta para lesiones de más de 4cm. Sin embargo, la crítica de este estudio es que no hay un grupo control de nefrectomía radical para comparar tasas de supervivencia (49).



25



26

Figuras 25 y 26: Comparación de supervivencia entre nefrectomía parcial y nefrectomía radical para lesiones entre 4-7cm. Adaptadas de Thompson et al: J.Urol. 182:2601-2606,2009. (52).

Figura 25: Supervivencia global en 873 pacientes tratados mediante nefrectomía radical (línea punteada) y 286 pacientes tratados mediante nefrectomía parcial (línea continua) ( $p=0.8$ ).

Figura 26: Supervivencia cáncer específica en 704 pacientes intervenidos de nefrectomía radical y 239 mediante nefrectomía parcial. ( $p=0.039$ ).

---

### **Justificación médica de la NPA:**

Históricamente existe la creencia errónea de que tras la realización de una nefrectomía radical puede producirse un incremento de la creatinina sérica de manera permanente debido al sacrificio del parénquima renal no afectado por la lesión tumoral; pero que no puede causar efectos a largo plazo en pacientes con riñón contralateral normal.

Con la edad, especialmente a partir de los 60 años se produce una atrofia de las nefronas y disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular. Un estudio realizado sobre 110 especímenes de nefrectomías objetivó que en la parte de riñón sano que rodea a la lesión tumoral se observaba la presencia de enfermedad renal insospechada y subyacente, como esclerosis vascular, nefropatía diabética, hipertrofia glomerular, proliferación mesangial, y glomeruloesclerosis difusa (52).

Además cuando existe una disminución de la masa renal, inicialmente el riñón contralateral compensa la función renal pero a base de hiperfiltración y de hiperplasia glomerular que lleva a daño y deterioro renal. Varios estudios experimentales en animales han determinado que la pérdida de masa renal incrementa la producción de matriz mesangial en pacientes con DM previa llevando a una progresión más rápida de la nefropatía diabética; en pacientes con HTA acelera la proteinuria y la glomeruloesclerosis; y en pacientes obesos acelera el daño renal.

Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa tienen riesgo de padecer trombopatía urémica, anemia renal, hiperkalemia, y mayor riesgo de infección. En estos pacientes se ve limitada la aplicación de los tratamientos complementarios al CCR como los nuevos inhibidores de la Tirosin-Kinasa que también aumentan el riesgo de disfunción renal (48).

El uso demasiado frecuente de la nefrectomía radical en detrimento de la parcial, incluso en pacientes con pequeñas masas renales y comorbilidad asociada afecta a la función renal, pudiendo causar insuficiencia renal crónica (IRC), o empeorando una IRC ya preexistente (52). La IRC se correlaciona directamente con las tasas de hospitalización, los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Los pacientes con IRC tienen más probabilidad de requerir intervenciones médicas para tratar afecciones cardiovasculares que aquellos que presentan función renal normal (50, 52).

Una de las limitaciones que existen para detectar y cuantificar la repercusión de la isquemia sobre la función renal es que aunque los niveles de creatinina sérica son un parámetro útil para monitorizar los cambios en la función renal en pacientes con riñón único, no es un parámetro efectivo en el caso de pacientes con riñón contralateral normal (50).

Clark et al. compararon en un estudio prospectivo el efecto de la nefrectomía parcial y la radical sobre la función renal utilizando como parámetro el aclaramiento de creatinina determinado en orina de 24 horas. Los cambios postoperatorios en el aclaramiento de creatinina eran de -0,09ml/s (-6,1%) en el grupo de la nefrectomía parcial y del -0,56 ml/s (-31,6%) en el grupo de la nefrectomía radical. Los autores concluyeron que hay significativamente menos deterioro de la función renal en pacientes tratados mediante nefrectomía parcial, comparado con los tratados mediante nefrectomía radical (50).

Huang et al. analizaron una serie de 622 pacientes sometidos a nefrectomía parcial, y nefrectomía radical y compararon la función renal medida mediante el índice de Filtración Glomerular entre ambos procedimientos. Concluyeron que los pacientes a los que se les realizó una nefrectomía radical presentaban más riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica.

Thompson et al. compararon 290 nefrectomías radicales con 358 nefrectomías parciales, los resultados mostraron que la nefrectomía radical se asocia a menos supervivencia global en pacientes de menos de 65 años (50).

Miller et al. encontraron que la nefrectomía parcial se asocia a menor probabilidad de desarrollar fallo renal y menor número de pacientes requiere diálisis o transplante renal (50).

Investigadores del MSKCC y de la Clínica Mayo, en 2000 y 2002 publicaron la evidencia de que la nefrectomía radical puede causar un incremento significativo en los valores de creatinina sérica cuando se compara con la nefrectomía parcial en tumores corticales renales de 4 cm. Un estudio de la Clínica Mayo muestra que los pacientes a los que se les ha realizado una nefrectomía radical tienen más probabilidad de



presentar niveles elevados de creatinina, por encima de 2 ng/ml; y proteinuria (52) (Figuras 27 y 28).

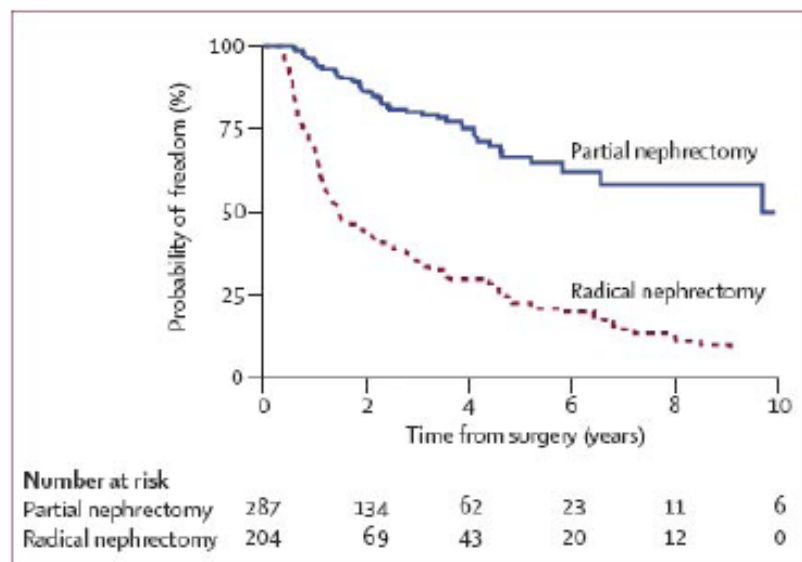
Un estudio del MSKCC estima la tasa de filtración glomerular en una cohorte retrospectiva de 662 pacientes con valores normales de creatinina a los que se les realiza una nefrectomía parcial o radical con lesiones tumorales de 4 cm o menos, teniendo riñón contralateral normal. Analizan el filtrado glomerular, utilizan dos umbrales: IRC con índice de filtrado glomerular (IFG) de  $<60 \text{ ml/min/m}^2$ , IRC con  $\text{IFG} < 45 \text{ ml/min/m}^2$ . Tras la cirugía la probabilidad a los 3 años de no desarrollar  $\text{IFG} < 60$  era del 80% para pacientes sometidos a nefrectomía parcial y del 35% para pacientes sometidos a nefrectomía radical. Respecto al  $\text{IFG} < 45$ , la probabilidad a los 3 años de tener  $\text{IFG} > 45$  era del 95% para la nefrectomía parcial y del 64% para la nefrectomía radical. Un análisis multivariante indica que la nefrectomía radical es un factor de riesgo independiente para desarrollar la nueva aparición de IRC.

Investigadores de la Clínica Mayo analizaron 648 pacientes tratados entre 1989 y 2003 mediante nefrectomía parcial y radical, para lesiones renales únicas menores o iguales a 4 cm, con riñón contralateral normal. En 327 pacientes menores de 65 años se encontró que la nefrectomía radical se asociaba de manera significativa con incremento en la mortalidad, dato que persistía al ajustar los datos por año de cirugía, presencia de DM, índice Charlson-Romano e histología tumoral. Por otro lado investigadores del MSKCC estudiaron 2991 pacientes de más de 65 años a los que se trató de tumores renales de 4 cm o menos entre 1995 y 2002. A 2547 (81%) pacientes se les practicó una nefrectomía radical, mientras que a 556 se les practicó una nefrectomía parcial. Durante un seguimiento medio de 4 años, 609 pacientes experimentaron algún evento cardiovascular y 892 pacientes murieron. Tras ajustar los datos por comorbilidad y variables demográficas se observó que la nefrectomía radical se asocia a 1,38 veces más riesgo de mortalidad global y 1,4 veces más de probabilidad de padecer un evento cardiovascular. Resultados similares fueron publicados en pacientes intervenidos de nefrectomía radical o parcial vía laparoscópica.

Es importante previamente a realizar una nefrectomía el estudio de las comorbilidades de cada paciente: tabaquismo, HTA, DM, presencia de enfermedad coronaria... Así como el cálculo del IFG, ya que aproximadamente el 26% de los pacientes presentan IRC, incluso desconocida; en aquellos con  $\text{IFG} < 60 \text{ ml/min/m}^2$  la nefrectomía parcial debería pasar de ser electiva a ser un procedimiento esencial (43, 52).

También se han hecho estudios de calidad de vida relacionada con la salud (HROL) como el de Lessage et al. que comparaban la calidad de vida tras nefrectomía parcial y radical encontrando que la calidad de vida global era mayor tras la nefrectomía parcial (41)

Todas estas evidencias que muestran que la nefrectomía radical puede provocar o agravar IRC, y disminuir la supervivencia global han hecho que los urólogos eviten el uso deliberado de la nefrectomía radical. Las guías europea y americana recomiendan para el manejo de las masas renales pequeñas la nefrectomía parcial siempre que ésta sea técnicamente posible (43, 50, 52).

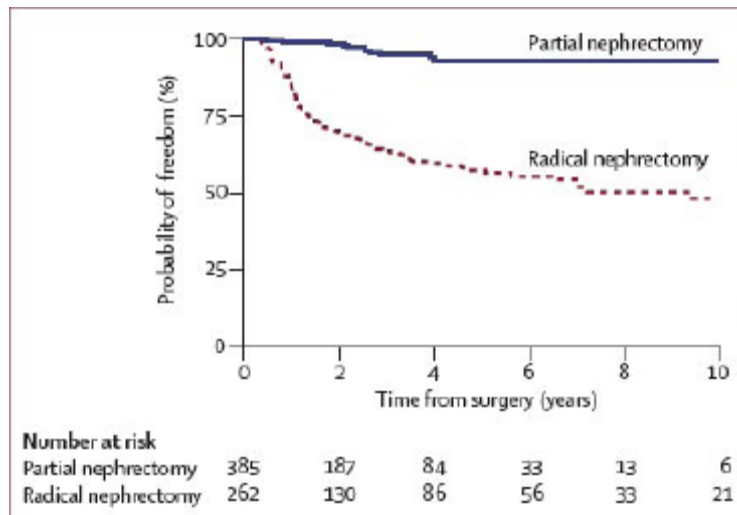


27

Figuras 27 y 28: Nefrectomía parcial versus Radical para tumores de <4cm y su impacto en el desarrollo de IRC. Adaptadas de Lancet Oncology 7:735-740,2006(52)

Figura 27: Probabilidad de no desarrollar IRC con IFG<60 ml/min/m² según el tipo de cirugía.

---



28

Figura 28: Probabilidad de no desarrollar IRC con IFG < 45 ml/min/m<sup>2</sup> según el tipo de cirugía.

### **Isquemia renal**

Durante la nefrectomía parcial se clampa el pedículo renal para disminuir el sangrado y mejorar la visibilidad y el cierre del sistema vascular y colector. El metabolismo renal es predominantemente aeróbico y por lo tanto el riñón es muy sensible a la isquemia. Investigaciones históricas con perros indicaban que la isquemia caliente era segura durante unos 30-90 minutos.

Tras la oclusión de la arteria renal se produce una respuesta inflamatoria inmediata que lleva a la vasoconstricción, disminución del IFG y de la producción de orina. Se liberan radicales libres de oxígeno que lesionan el glomérulo. Realizar durante la cirugía nefroprotección con la administración de manitol 12,5 g puede amortiguar estos efectos (52). El manitol tiene varias acciones protectoras ya que disminuye la formación de edema intracelular, la resistencia vascular intrarrenal, aumenta el flujo sanguíneo, el filtrado glomerular y la diuresis osmótica (51). Varios estudios indican que las medidas nefroprotectoras, incluyendo el enfriamiento renal con hielo picado disminuyen el gasto renal energético y mejoran el impacto provocado por la isquemia.

Un estudio multiinstitucional retrospectivo evaluó 537 pacientes con riñón único sometidos a nefrectomía parcial. La tasa de desarrollar posteriormente IRC era del 26% cuando no se ocluía la arteria renal durante la cirugía, del 30% tras isquemia caliente y del 41% tras isquemia fría. Los autores establecen el límite de 20 minutos de isquemia caliente para disminuir la probabilidad de IRC posterior (52).

A la espera de la aparición de un marcador sérico o urinario preciso de daño renal secundario a isquemia, existen varias recomendaciones para evitar la lesión renal: (52)

- Si la lesión tumoral tiene una localización exofítica puede realizarse una nefrectomía parcial sin necesidad de clampar la arteria renal.
- Si se realiza la resección con isquemia caliente, ésta no debe durar más de 20 minutos.
- Para tumores endofíticos complejos se recomienda realizar una nefrectomía abierta con enfriamiento renal, sin superar los 35 minutos de isquemia fría. Se considera que una lesión es endofítica cuando menos del 40% se localiza en la superficie renal y el 60% o más profundiza hacia el interior del riñón.(56)
- En tumores sobre riñones únicos en los que se requiere la oclusión arterial para lograr una exéresis completa y segura se recomienda aplicar isquemia fría.

### **Marcadores de función renal**

La creatinina es un marcador de función renal, pero no de lesión renal; los valores de la concentración sérica de creatinina no cambian hasta que el 50% de la función renal se ha perdido. Además sus valores varían en función de la edad, masa muscular, sexo, fármacos, y estado de hidratación. El lapso de tiempo que existe entre el daño renal con pérdida de función y la elevación de la creatinina sérica supone la pérdida de la oportunidad de iniciar la actitud terapéutica, lo que explica la alta mortalidad asociada con el daño renal agudo (57). Dado el riesgo de morbilidad asociado al fracaso renal agudo en la última década se han tratado de identificar nuevos marcadores que permitan un diagnóstico temprano de fracaso renal agudo (58).

Entre estos marcadores se encuentra la N-acetil- $\beta$ -D- glucosaminidasa (NAG). Se trata de un enzima lisosomal de gran tamaño que se encuentra en varias de las células del cuerpo humano, incluyendo las de los túbulos proximales renales. Cataliza la hidrólisis de los residuos de glucosa en glicoproteínas, es la glicosidasa más activa encontrada en los lisosomas de las células epiteliales del túbulo proximal del riñón. Su tamaño la excluye de la filtración glomerular, por lo que concentraciones urinarias elevadas de esta enzima reflejan una lesión tubular renal (57, 59). La excreción aumentada de NAG en orina aparece en diversas patologías: glomerulopatías, nefropatía hipertensiva y

diabética, o rechazo tras trasplante renal; indicando enfermedad activa o en progresión (59, 60). También se encuentran niveles elevados en la uropatía obstructiva (59, 61).

Es útil para el diagnóstico de los trastornos de la función tubular proximal renal, incluso en una fase incipiente y asintomática. Diversos trabajos relacionan un aumento de su excreción con la predicción de desarrollo de nefropatía (62).

Su elevación precede a la de la creatinina en un rango de 12 horas a 4 días. Concentraciones elevadas de NAG en pacientes con fallo renal agudo se correlacionan con la probabilidad de necesitar diálisis o de riesgo de mortalidad (58).

### **Márgenes quirúrgicos:**

Se definen como presencia de células tumorales en los bordes de la pieza resecada lo que sugiere excisión incompleta de la neoplasia.

Tradicionalmente se ha sugerido la necesidad de un margen quirúrgico de 1cm de tejido sano para que la nefrectomía parcial fuese segura (52). Un análisis reciente de la literatura muestra que 1mm de margen de tejido normal en la superficie de sección es suficiente para prevenir las recurrencias locales y la progresión (50).

El estado del margen es más importante que el tamaño del margen, aunque un margen positivo no significa necesariamente que vaya a existir una recurrencia local o progresión de la enfermedad. Minervi et al. publicaron que la enucleación cada vez está más aceptada dado que no existen evidencias entre el ancho necesario de margen tumoral y el riesgo de progresión.

Aunque en la cirugía se tiende a evitar obtener márgenes positivos la incidencia es del 2-8%, y la recurrencia global tras la nefrectomía parcial es del 0 al 5,9%.

Bensalah et al. sugirieron que la presencia de márgenes de sección positivos era un evento poco frecuente que se puede manejar con vigilancia estrecha. Sólo una pequeña proporción de pacientes desarrollarán recurrencia local y no se ha visto que la existencia de márgenes de sección positivos influyan negativamente sobre la supervivencia cáncer específica (50).

Investigadores del MSKCC y de la Clínica Mayo analizaron los datos de 1390 nefrectomías parciales realizadas entre 1972 y 2005. Se encontraron márgenes quirúrgicos positivos en un 5,5% de los casos. Los cuales fueron manejados de

manera expectante. A los 10 años la probabilidad de estar libre de recurrencia local y metastásica era del 93%. No se encontraron diferencias significativas de recurrencia local y metastásica entre los pacientes que tenían márgenes quirúrgicos positivos y negativos (52).

### **Resultados de la NPA**

La supervivencia cáncer específica posterior a la cirugía es excelente con unas tasas del 78-100%, comparables a las obtenidas tras una nefrectomía radical.

La principal desventaja de la nefrectomía parcial es el riesgo de recurrencia local el riñón remanente que ocurre en un 10% de los pacientes. Puede deberse a: resección incompleta por realizar simple enucleación o por la existencia de margen quirúrgico positivo; a multifocalidad. En ambas situaciones es necesaria completar una nefrectomía radical.

Es un procedimiento aceptable y seguro en pacientes con lesiones únicas de pequeño tamaño y fácilmente resecables y riñón contralateral normal (38) (Tabla 18).

Series	Año	Nº pacientes	Supv libre enfermedad (%)	Recurrencia local (%)
Marberger	1981	72	78	8
Selli	1991	56	90	4
Provet	1991	44	88	2
Steinbach	1992	121	90	4,1
Moll	1993	142	98	1,4
Lerner	1996	185	89	5,9
Van Poppel	1998	76	96	0
Hafez	1999	485	92	3,2
Barbalias	1999	41	97,5	7,3
Belldegrun	1999	146	93	2,7
Lee	2000	79	95	0

Tabla 18: resultados de la NPA (38). Supv : supervivencia

### **Seguimiento tras NPA**

El seguimiento se focaliza en el riñón remanente para detectar tempranamente recurrencia local. Es más frecuente la recurrencia y multifocalidad en tumores papilares o en pacientes con VHL. En los pacientes en los que tiene lugar una recurrencia sin metástasis a distancia la cirugía es el tratamiento de elección. (38)

### **Infrautilización de la Nefrectomía Parcial:**

A pesar de los argumentos oncológicos y médicos a favor de la nefrectomía parcial todavía se aplica la nefrectomía radical como tratamiento predominante para los tumores renales T1.

La Nationwide Inpatient Sample reveló que sólo el 7,5% de las nefrectomías realizadas en Estados Unidos entre 1988 y 2002 eran parciales.

Investigadores de la Universidad de Michigan publicaron en 2001 que únicamente el 20% de los tumores corticales renales de entre 2 y 4cm eran tratados mediante nefrectomía parcial.

Curiosamente, por razones inciertas son los pacientes de más edad y los pacientes de género femenino los que son tratados con menor probabilidad mediante nefrectomía parcial. Muchos urólogos creen que una nefrectomía radical al ser más rápida disminuye el riesgo de complicaciones en las personas mayores comparado con la nefrectomía parcial. Sin embargo el MSKCC evaluó la edad y el tipo de procedimiento practicado en 1712 pacientes con tumor renal y no encontraron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la nefrectomía parcial y la edad avanzada.

En Inglaterra tiene tasas similares de infrautilización de la nefrectomía parcial; en 2002 de 2671 nefrectomías sólo 108 (4%) fueron parciales (52).

### **2.2.1.2 NEFRECTOMÍA PARCIAL LAPAROSCÓPICA**

Desde su introducción en 1990 de la nefrectomía radical laparoscópica, ésta ha ido ganando poco a poco consenso mundial y actualmente es el tratamiento standard para el CCR T1-T3a en muchos centros. Para lesiones en las que está indicada la nefrectomía parcial, la NRL supone "sobretreatar" aunque sea un procedimiento no invasivo. De ahí que varios cirujanos se iniciaran en la nefrectomía parcial laparoscópica (NPL) (50, 63) .

En 1993 Winfield publicó el primer caso de nefrectomía parcial laparoscópica (Zimmermann and Janetschek, 2008). Inicialmente se aplicó a procesos benignos



como divertículos caliciales de polo inferior renal, hemirriñones hidronefróticos o atróficos... La heminefrectomía laparoscópica se ha aplicado con éxito en pacientes pediátricos con hemirriñones no funcionantes (51)

Los problemas específicos técnicos que surgen en la NPL son el tiempo de isquemia caliente, realizar la hemostasia parenquimatosa, la reparación del sistema colector y la renorrafia (50). Aporta varias ventajas respecto a la NPA: menor tiempo de cirugía, menor estancia hospitalaria con una recuperación más rápida, menor pérdida sanguínea, mejores resultados estéticos (63). Pero también se asocia a mayor complejidad operatoria y potenciales complicaciones en comparación con la NPA. Debe reservarse a cirujanos con experiencia laparoscópica (50).

### **Técnica de la NPL:**

Los puntos más importantes a tener en cuenta en la NPL son: (42)

- Limitar el tiempo de isquemia renal
- Realizar una adecuada hemostasia del parénquima renal
- La reconstrucción pielocalicial y renorrafia del parénquima tras la sección de la lesión

La técnica de la NPL se compone de varios pasos: (42) (51, 63-66)

- Colocación, previamente a la cirugía, mediante cistoscopia de un catéter ureteral. Es algo opcional, no todos los autores lo hacen. Si la lesión no es profunda y no entra en la vía urinaria no es necesario.
- Movilización del riñón fuera de la fascia de Gerota para facilitar la excisión y reconstrucción.
- La grasa que rodea el tumor se retira para dejar expuesta la lesión.
- Localización, disección y clampaje del hilio renal. Tras la disección del hilio quedan separadas y referenciadas mediante vessel loops la vena y la arteria renal. La arteria renal se disecciona con el tejido conectivo que la rodea, sin esqueletizarla lo que minimiza el riesgo de lesión de la pared arterial durante el clampaje.

La isquemia caliente se realiza clampando la arteria renal únicamente. Un estudio en animales mostró que la oclusión selectiva de la arteria renal conlleva menos daño renal que la oclusión simultánea de la arteria y la

vena. Nohara y cols. describieron la oclusión arterial segmentaria durante la cirugía abierta, con enfriamiento renal. En esa serie se observó un aumento de la creatinina sérica significativamente inferior en un seguimiento a corto plazo en los casos en los que se utilizó un clampaje selectivo en comparación con los de oclusión vascular total. Shao y cols. describieron una serie de 38 pacientes en los que se utilizó un clampaje arterial selectivo laparoscópico, en comparación con 37 con clampaje hiliar total. Se observó ventaja en cuanto a la función renal postoperatoria en el grupo del clampaje selectivo en comparación con el clampaje total (22% frente a 26% de reducción de filtrado glomerular homolateral).

Para lograr la isquemia existen diferentes técnicas: bulldogs laparoscópicos, clamps de Satinsky y el torniquete de Rumel.

El uso del Bulldog puede ser peligroso porque pueden deslizarse del vaso durante el procedimiento y su retirada a veces es difícil aumentando el tiempo de isquemia.

El riesgo del clamp de Satinsky es que la oclusión de los vasos puede ser incompleta, especialmente en pequeños vasos agarrados por la parte distal del clamp; lo que conllevaría sangrado durante la sección. Si la tracción es excesiva existe el riesgo de lesión de la íntima de los vasos. Requiere la colocación un tocar adicional.

Por lo que muchos centros eligen el torniquete de Rumel como procedimiento de clampaje de elección. Está compuesto por un fragmento de 5cm de una sonda vesical de látex de 10F y un fragmento de 20cm de vessel loop doblado por la mitad que pasa a través del fragmento de sonda y forma una U. Es seguro y proporciona un control permanente de los vasos, se puede dejar colocado hasta el final del procedimiento, pudiendo reocluidir si fuese necesario y no requiere la colocación de ningún trocar adicional. La única restricción es que para su colocación se requiere una mayor disección del hilio.

- Tras el clampaje se realiza la exéresis de la lesión mediante tijeras frías. Gracias al clampaje la superficie de sección está exangüe y la visualización es óptima pudiendo diferenciar el parénquima normal del tumor.
- Posteriormente se procede a la reconstrucción renal. Para que la reconstrucción sea más rápida y reducir el tiempo de isquemia se utilizan suturas continuas en lugar de puntos sueltos, y se fijan mediante clip evitando los nudos. La primera sutura continua se realiza en el tejido intersticial, en la superficie de sección, es la sutura hemostática y la que cierra la vía urinaria en el caso de que ésta se haya seccionado en el corte. La sutura se asegura en ambos extremos mediante clips. Algunos autores, como Sidney, introducen índigo carmín a través de un catéter ureteral para localizar los defectos a nivel de los cálices y pelvis y realizar sutura selectiva de los mismos.
- La siguiente sutura es la que corresponde a la reconstrucción del parénquima renal. Se realiza una sutura continua que aproxima los bordes del parénquima renal. Bajo la sutura y sobre la superficie de sección se interpone un material hemostático. También se fija en ambos extremos mediante clips, aportan la ventaja de que se evita que la sutura rasgue el parénquima renal al aplicar presión.
- Tras la sutura se procede al desclampado renal. Se observa si existe algún punto sangrante en cuyo caso se realiza hemostasia selectiva de los mismos mediante coagulación, argón o sutura selectiva.
- Una vez comprobada la hemostasia se procede al embolsado de la pieza y a su extracción mediante uno de los trócares.
- Se finaliza retirando los trócares bajo visión directa y cerrando los orificios de los mismos.

La vía de acceso puede ser transperitoneal, se prefiere para los tumores localizados a nivel en la cara anterior o lateral renal y de polo superior; o puede ser retroperitoneal, el espacio de trabajo es más reducido pero es de elección para las lesiones localizadas en la cara posterior o posterolateral del riñón (42, 50, 64).

En ocasiones puede realizarse una ultrasonografía laparoscópica para precisar el tamaño y la extensión de la lesión (42).

### **Complicaciones de la NPL:** (43)

En las series actuales de la literatura la tasa global de complicaciones oscila entre el 9 y el 33% (50).

Gill et al. compararon la tasa de complicaciones de 1029 NPA con 771 NPL en tumores de menos de 7 cm. LA NPL se asoció a mayor tiempo de isquemia caliente y más complicaciones postoperatorias, en particular complicaciones urinarias (9,2% vs 5%) y de sangrado postoperatorio (4,2% vs 1,6%) (50).

Pero en los últimos años las complicaciones han disminuido significativamente. Simmons y Gill compararon retrospectivamente una cohorte de 200 NPL de su serie actual, con una cohorte de 200 NLP realizada previamente. Observaron que en la cohorte actual había aumentado el tamaño medio de las lesiones así como la complejidad técnica, mientras que había disminuido la tasa de complicaciones de un 33% en las series históricas a un 19% en las series actuales. Las complicaciones hemorrágicas habían descendido de un 9,5% a un 4,5%, y la fístula urinaria de un 4,5% a un 2%. Las complicaciones no urológicas como la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar también se habían reducido de un 15% a un 11% (50, 53).

Turna et al. analizaron retrospectivamente 507 NPL, centrándose en las complicaciones que tuvieron lugar en los primeros 30 días del postoperatorio y en los factores de riesgo implicados. Se compararon con las complicaciones de series de NPL realizadas entre 1992-2002 y 2003-2006. A pesar de existir un incremento significativo en el número total y en la complejidad de las NPL, se observó un descenso en la tasa global de complicaciones (29,6% vs 16,9%), en las complicaciones urológicas (13,6% vs 7,7%) y no urológicas (16% vs 9,2%); con una disminución en la aparición de fuga urinaria del 4,7% al 1,2% (50). Con este descenso, la tasa de complicaciones de las NPL en las series actuales es comparable a la tasa de complicaciones en la NPA (50, 51, 63).

Para pacientes con riñón único la NPL se ha asociado a un 2,54 más riesgo de complicaciones y mayor tasa de necesidad de diálisis postoperatoria (10% vs 0,6%) respecto de la NPA, por lo que se prefiere el manejo mediante NPA de estos pacientes (50).

Las complicaciones más frecuentes son el sangrado (1,5-9,5%) y la aparición de fístula urinaria (1,4-10,6%) (50).

En cuanto al sangrado en la serie de Ramani de 200 pacientes la frecuencia de sangrado intraoperatorio era del 3,5%, con un volumen medio de 1425 cc. En la serie de Abukora las tasas de hemorragia intraoperatoria eran del 1,3% (hemorragia severa) y del 2,6% (hemorragia menor). Sin embargo la tasas de transfusión, conversión y reintervención son bajas, del 2 al 6%. Las causas más frecuentes de hemorragia intraoperatoria son: malfuncionamiento del Bulldog (3,5%), la existencia de múltiples arterias (1,5%), y malfuncionamiento del Satinsky (0,5%) (63).

La mayoría de los cirujanos utilizan durante la NPL agentes hemostáticos entre los que se incluyen: sellantes compuestos por una matriz de trombina (FloSeal®, Baxter Healthcare, Deerfield, IL, USA), pegamentos de fibrina (Tisseel®, Baxter Healthcare, Deerfield, IL, USA), adhesivos de albúmina sérica bovina (BioGlue®, CryoLife, Kennesaw, GA, USA), pegamentos de cianocrilato (Glubran®, General Enterprise Marketing, Viareggio, Lucca, Italy), celulosa regenerada oxidada (Surgicel®, Ethicon, Somerville, NJ, USA), Tachosil® (Nycomed UK Ltd, UK) o una combinación de varios. (Breda et al., 2009) También se utilizan pinzas bipolares o coagulación con haz de argón (51)

En la serie de Simmons y Gill había un 4,5% de tasa de sangrado postoperatorio. Turna et al. encontraron una tasa del 5,7% de hemorragia postoperatoria (53)

En la serie de Simmons 4 pacientes presentaron sangrado en el primer día postoperatorio con una pérdida media de 425 cc y 5 presentaron sangrado a los 1 días de la cirugía. Cuando el sangrado es tardío (en torno a 2 semanas tras la cirugía) la causa más frecuente, aunque es un raro evento (1-2%), es la formación de un pseudoaneurisma. Se presenta con hematuria macroscópica y dolor en flanco. El diagnóstico se realiza mediante un TC con contraste o mediante angiografía. Todavía menos frecuente es la formación de una fístula arterio-venosa, aunque es otra causa de sangrado tardío (63).

Dependiendo de la presentación el sangrado postoperatorio puede manejarse conservadoramente mediante observación y transfusión o requerir angioembolización selectiva; en ocasiones se requiere reintervenir para hacer hemostasia (43, 63)

La fuga urinaria se caracteriza por el drenaje persistente de orina pasadas 48 horas de la cirugía. Es consecuencia de la apertura del sistema colector durante la excisión del tumor. Por lo que aparece con más frecuencia en la cirugía de lesiones profundas y de mayor tamaño.

Simmon y Gill publicaron en su serie una tasa del 2% de fístula urinaria, y Turna et al. una tasa del 2,4%. Aunque en la literatura la incidencia de fístula urinaria va del 0,5 al 21%, en otras series la frecuencia va del 2-6%.

En la serie de 127 pacientes de Meeks et al. se correlaciona el riesgo de fuga urinaria con el tamaño tumoral, localización endofítica de la masa, necesidad de reparar el sistema colector tras la excisión del tumor. En otro estudio de 259 casos realizado por Zorn et al se correlaciona con los mismos factores, además concluyen que son masas con mayor potencial maligno y que precisan más tiempo para su resección. Kundu et al. publicaron los resultados de su serie de 1118 pacientes sometidos a nefrectomía parcial tanto laparoscópica como abierta entre 1989 y 2007. 52 pacientes desarrollaron fuga urinaria que en su serie correlacionaron con: lesiones de más de 2,5 cm (6% de riesgo en lesiones mayores a 2,5 cm con respecto a un 3% en las inferiores a 2,5 cm), tiempo de isquemia prolongado (mayor a 30 minutos), mayor sangrado (más de 300ml) (43, 53, 56, 63).

Bruner et al. de la Clínica Mayo elaboraron un nomograma (Figura 29) que correlaciona las características del tumor con la probabilidad de desarrollar fuga urinaria postoperatoria. Este nomograma se basa en el radio tumoral, nivel endofítico, cercanía al sistema colector, y localización. Se le ha dado el nombre de RENAL score, tomando las iniciales de cada parámetro tumoral que analiza en inglés (Radius, Exophytic/endophytic properties, Nearness of the tumor to the collecting system or sinus, Anterior/posterior, Location relative to the polar line). La asociación de cada componente del nomograma con el riesgo de fístula urinaria se analizó mediante regresión logística. Se aplicó en 1075 pacientes con lesiones de menos de 7 cm intervenidas mediante nefrectomía parcial entre 1998 y 2006. Se vio que la puntuación media en el nomograma de los pacientes que desarrollaron fístula urinaria fue de 8 (rango 5-11) y que por cada unidad que aumenta la puntuación de la escala el riesgo de fístula se incrementa en un 35%. Asociaron mayor riesgo de fístula urinaria con: lesiones <50% exofíticas, lesiones de cerca de la línea media, de polo superior renal, y

mayores de 4cm. A sí mismo los autores observaron que los pacientes que desarrollaban fuga urinaria presentaban mayor estancia hospitalaria y mayor riesgo de sangrado postoperatorio, sepsis y fallo renal agudo (55).

	1 pt	2 pts	3 pts
<b>(R)adius (maximal diameter in cm)</b>	≤4	>4 but <7	≥7
<b>(E)xophytic/endophytic properties</b>	≥50%	<50%	Entirely endophytic
<b>(N)earness of the tumour to the collecting system or sinus(mm)</b>	≥7	>4 but <7	≤4
<b>(A)nterior/Posterior</b>	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
<b>(L)ocation relative to the polar line*</b> * suffix "h" assigned if the tumour touches the main renal artery or vein	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)

Figura 29: Nomograma de la Clínica Mayo (RENAL score) que correlaciona las características de la lesión con el riesgo de fuga urinaria (55).

Si la apertura de la vía urinaria se identifica intraoperatoriamente se repara mediante sutura y se deja un drenaje percutáneo en el lecho quirúrgico que se retirará al 4-7º día postoperatorio si no presenta débito.

Cuando se repara mediante sutura del sistema colector, hay que evitar interponer tejido intersticial entre los puntos para evitar la lesión de pequeños vasos renales que puede derivar en el desarrollo de una fístula arterio-venosa o de un pseudoaneurisma.

La mayoría de las fístulas urinarias se manejan exitosamente de manera conservadora mediante la colocación de sonda vesical y stent ureteral. El tiempo requerido para que se resuelva la fuga urinaria mediante este procedimiento no está claro; Meek et al. publicaron en su serie una duración media de la fístula urinaria de 53 días. Simmons y Gill describieron una serie pequeña de 4 pacientes que desarrollaron una fístula urinaria tras NRL, en todos los casos se resolvió de manera satisfactoria tras la colocación de un stent ureteral en 30-45 días.

En raras ocasiones la fístula urinaria persiste a pesar de estas medidas, en estos casos se requiere colocar una nefrostomía percutánea. La colocación de nefrostomía percutánea para el manejo de la fístula urinaria se describió inicialmente para el manejo de ésta tras trasplante renal. Matalon et al. describieron una serie de casos con fuga urinaria tras trasplante renal que se resolvieron exitosamente en el 87% de los casos mediante nefrostomía percutánea. También se ha descrito el uso de pegamentos y adhesivos tisulares.

Y excepcionalmente cuando han fracasado todas las medidas hay que realizar una nefrectomía.

La causa específica de la fístula urinaria se identifica sólo en el 27% de los casos. Entre las causas anatómicas encontramos: obstrucción urinaria distal, estenosis de la unión pieloureteral, estenosis infundibular o hiperplasia benigna prostática con reflujo (43, 53, 56, 63).

Otra complicación importante que puede ocurrir tras la NPL es la aparición de insuficiencia renal secundaria a la isquemia renal caliente inducida en la cirugía.

El clampaje del hilio renal durante la cirugía se considera esencial ya que disminuye la pérdida sanguínea y mantiene el campo quirúrgico seco lo que proporciona una visión



óptima y una adecuada delimitación de los bordes de la lesión. Por lo que la resección es más precisa, y se pueden identificar y reparar las lesiones del sistema colector (43).

Se han establecido el punto de corte en 30 minutos como el tiempo de isquemia caliente seguro para evitar disfunción renal posterior. Bhayani et al. compararon la función renal de un total de 118 pacientes, entre los que había pacientes en los que no habían realizado clampaje, pacientes en los que habían clampado menos de 30 minutos y pacientes con más de 30 minutos de clampaje. Todos los pacientes tenían riñón contralateral normal. No había diferencias en cuanto a la creatinina media de estos pacientes, y ninguno requirió diálisis. Porpiglia et al. confirmaron estos resultados. Pero pacientes con creatinina previa de 2 mg/dl, o con HTA o DM no toleran bien la isquemia caliente y se ha visto que sí se produce daño renal si se sobrepasan los 30 minutos de isquemia (51).

En lesiones de pequeño tamaño exofíticas se puede realizar la resección tumoral sin necesidad de clampar el hilio renal (42).

Para disminuir el daño renal y conseguir hipotermia renal durante la NPL se han probado numerosos métodos: introducir hielo picado rodeando al riñón, infusión intraarterial de Ringer a 4°C, cateterización ureteral y perfusión a su través de solución salina fría a 4°C (41, 50, 51).

Sidney y Gill describieron una técnica para lograr una hipotermia renal por enfriamiento durante la nefrectomía parcial vía laparoscópica, introduciendo a través de un puerto de 12mm al que se le quita el reductor una bolsa de extracción laparoscópica (Endocatch) que una vez dentro se dispone rodeando al riñón ya movilizado, se colocan 600 ml de hielo picado a través de jeringuillas a las que se les ha cortado la boquilla rodeando al riñón. Se consigue mantener la temperatura renal entre 5 y 19°C (42, 51).

Janetsket induce hipotermia en el paciente mediante infusión en la arteria renal de una solución fría de Ringer lactato si prevee un tiempo de isquemia caliente superior a 30 minutos. Se cateteriza la arteria femoral del paciente y se avanza el catéter hasta la arteria renal. Se administran 200ml de manitol al 20% 15 minutos antes de la oclusión de la arteria renal. Tras la oclusión de la arteria renal se infunde a través del catéter 1 litro de Ringer lactato con 100 ml de manitol al 20% a temperatura de 4°C y una velocidad de 50 ml/min. La temperatura renal suele ser de 25°C (51, 63).

Ninguna de estas técnicas ha sido mundialmente aceptada y únicamente se han publicado 50 casos de NPL con isquemia fría (41).

Guillonnet et al. Compararon los resultados de nefrectomía parcial en dos grupos, grupo I con clampaje (12 pacientes), grupo II sin clampaje (16 pacientes). El tiempo medio de la cirugía fue de 179 minutos en el grupo I respecto a 121 minutos en el grupo II. La pérdida sanguínea fue significativamente mayor en el grupo sin clampaje. La principal ventaja del clampaje es la mayor calidad de la visión del parénquima, permitiendo mejor localización del tumor y de los márgenes quirúrgicos. Guillonnet et al también describieron el uso de una irrigación salina fría durante el clampaje renal para disminuir el daño renal secundario a la isquemia (42).

En un análisis comparativo de 1800 nefrectomías parciales en tumores de <7cm se encontró que el tiempo de isquemia caliente era 10 minutos mayor en la NPL respecto de la NPA (50).

Porpiglia et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo en 18 pacientes a los que se les realizó una NPL con un tiempo de isquemia de más de 30 minutos y encontraron que la pérdida de función renal era máxima entre 32 y 42 minutos (43).

Varios análisis estadísticos han demostrado que la pérdida de función renal evaluada mediante pruebas nucleares se ve influenciada únicamente por el tiempo de isquemia caliente, y concluyen que debe ser menor de 30 minutos. Desai et al. encontraron resultados similares, y además encontraron que la alteración renal postcirugía es mayor en paciente de edad avanzada y con disfunción renal preexistente (43).

Nguyen y Gill recientemente describieron su técnica en la que desclaman tempranamente para minimizar los efectos de la isquemia caliente, manteniendo el clampaje durante la sutura del lecho de resección y desclampando antes de la renorrafia. Este procedimiento reduce el tiempo de isquemia en un 50%. El tiempo de isquemia caliente con este procedimiento es 14 minutos inferior al tiempo de isquemia caliente de las series contemporáneas de NPA (43, 50, 51, 63).

Godoy et al. estudiaron en 101 pacientes el impacto de la isquemia renal caliente mediante el índice de Filtrado Glomerular. Determinaron que el riesgo postoperatorio de disfunción renal aparece a partir de 40 minutos de isquemia caliente. Por lo que la

NPL con tiempos de isquemia inferiores a 40 minutos es segura en pacientes con riñón contralateral normal sin alteraciones el filtrado glomerular (50).

Lane et al. compararon la función renal de pacientes sometidos a nefrectomía parcial por CCR en riñón único, 169 pacientes fueron sometidos a NPA y 30 pacientes a NPL. La NPL se asoció a 9 minutos más de isquemia caliente y a mayor tasa de diálisis posoperatoria (10% vs 0,6%). El índice de filtrado Glomerular medido a los tres meses de la cirugía había disminuido en 21% en los pacientes intervenidos de NPA y en un 28% tras NPL. Por lo que actualmente para tumores sobre riñones únicos se recomienda el abordaje abierto (50).

Autor	Nº Pacientes	Tamaño tumoral medio (cm)	% de complica	Global	Sangrado %	Fístula Urinaria %	Infección de herida, sepsis	IRA %
<b>Wright et al.</b>	49	2,3	14,3		2	4,1	0	0
<b>Schiff et al.</b>	66	2,2	9		1,5	3	0	0
<b>Ramani et al.</b>	200	2,9	33		9,5	4,5	2,5	2
<b>Abukora et al.</b>	78	2,1	29,5		3,8	6,4	0	0
<b>Link et al</b>	217	2,6	12,4		1,8	1,4	1,4	0,9
<b>Venkatesh et al.</b>	123	2,6	21,1		2,4	10,6	0	0
<b>Simmons et al.</b>	200	3	19		4,5	2	0,5	0,5
<b>Bollens et al.</b>	39	2,3	30,7		2,5	7,7	0	0
<b>Nadu et al.</b>	110	3,9	15,5		4,5	1,4	0	0
<b>Porpiglia et al.</b>	90	3,1	24,4		7,8	3,3	0	0
<b>Turna et al.</b>	507	2,9	19,7		5,7	2,4	2	1

Tabla 19: Complicaciones en varias series de NPL (50). Complica: complicaciones IRA: Insuficiencia Renal Aguda.

Se han estudiado los factores de riesgo de desarrollar complicaciones tras la NPL. Porpiglia et al. analizaron retrospectivamente 90 pacientes sometidos a NPL, en un análisis univariante encontraron que sólo el patrón de crecimiento tumoral (cortical o corticomedular) se correlacionaba con la incidencia de complicaciones, siendo más frecuentes en las lesiones corticomedulares. (43).

Ost et al. publicaron que los pacientes con más de 64 que padecen IRC tienen mayor riesgo de requerir transfusión. Curiosamente encontraron que el tamaño tumoral, la obesidad, HTA, DM y tabaquismo no se asocian con mayor riesgo de sangrado durante la NPL (51).

Simmons y Gill tras realizar análisis univariante y multivariantes no encontraron correlación entre la aparición de complicaciones durante la NsPL y diversos factores tales como: edad del paciente, índice de masa corporal, ASA, índice de Charleson de comorbilidad, tamaño tumoral, creatinina preoperatoria, tiempo operatorio, tiempo de isquemia caliente, pérdida sanguínea. En una publicación más reciente Turna et al. publicaron un análisis multivariante en el que concluían que un tiempo prolongado de isquemia caliente, incremento en la pérdida sanguínea operatoria, y riñón único son factores independientes para desarrollar complicaciones postoperatorias tras la NPL. Recientemente Rais-Bahrami et al. publicaron que los pacientes con lesiones de menos de 4 cm tienen el doble de probabilidad de presentar complicaciones, sin embargo estos datos no se sometieron a análisis univariante o multivariante (43).

En cuanto a la vía de abordaje se recomienda el acceso transperitoneal para los tumores de localización anterior, lateral y polo superior renal. Prefiriendo la vía retroperitoneal para las lesiones posteriores y posteromediales (43).

## **Resultados de la NPL:**

### **Resultados en comparación con la NPA**

Son varios los estudios publicados que comparan la NPA con la NPL.

Gill et al. compararon 1800 pacientes con CCR de tamaño inferior a 7cm a los que se les realizó NPL y NPA. Encontraron resultados oncológicos similares en ambos grupos (50, 63).

Se realizó un estudio multiinstitucional comparando 771 pacientes intervenidos mediante NPL y 1029 mediante NPA. Los resultados se sometieron a análisis multivariante. La NPL se asoció a menor tiempo operatorio, disminución del sangrado y menor estancia hospitalaria. Las complicaciones intraoperatorias eran comparables en ambos grupos. Sin embargo la NPL había más complicaciones postoperatorias, especialmente urinarias, y mayor tiempo de isquemia durante la cirugía. A los 3 meses de la cirugía el 97,9% y el 99,6% de las unidades renales conservaban su función tras NPL y NPA respectivamente. En ambos grupos fueron comparables los márgenes quirúrgicos negativos. La supervivencia a 3 años cáncer específica para los pacientes con CCR estadio T1N0M0 fue del 99,3% y del 99,2% tras NPL y NPA (41).

Varios estudios comparativos mostraron que la NPL se asocia a menor tiempo operatorio comparado con la NPA como el Permpunkosol et al. con unos tiempos quirúrgicos de 225,28 vs 275,18 minutos.

Gill et al. publicaron un tiempo operatorio medio de 201 minutos (rango de 25-610 minutos) para la NPL y de 266 minutos (rango de 118-600 minutos) para la NPA. En la serie de Marszalek et al. el tiempo operatorio medio fue de 85 minutos (rango 70-105 minutos) para la NPL y de 105 minutos (rango 127-185) para la NPA.

Con la NPL los requerimientos de medicación analgésica son menores, la recuperación postoperatoria y la introducción de la dieta es más rápida y la estancia hospitalaria es más corta (51). Así mismo se han hecho estudios comparando los costes de la NPL respecto a la NPA, y la NPA es 1,2 veces más cara que la NPL. Aunque el procedimiento quirúrgico es más caro, la cirugía y la estancia hospitalaria son más cortas, por lo que finalmente la NPL es menos costosa (51).

Las últimas series apuntan a que con la evolución de la técnica en los últimos años la tasa de complicaciones de la NPL en las series actuales es comparable a la tasa de complicaciones en la NPA (50).

### **Resultados oncológicos**

En cuanto a los resultados oncológicos son similares a los que se obtienen con la NPA (51, 63).

Las tasas de supervivencia cáncer específica son a los 5 años del 91% y del 80% a los 10 y 20 años (51).

La incidencia global de recurrencia local es del 0-2,4%, mientras que la de márgenes quirúrgicos positivos es del 0-2,9% (50).

La Clínica Cleveland ha sido el único grupo en publicar resultados a 5 años de supervivencia tras NPL. Ningún paciente con niveles normales de creatina presentó insuficiencia renal tras NPL. Tras un seguimiento medio de 5,7 años no se ha observado recurrencia a distancia y sólo un caso de recurrencia local. La supervivencia global y cáncer específica fue de 86 y 100% respectivamente a los 5 años (41, 50).

Un estudio retrospectivo reciente comparó la NPL y la NPA en 200 pacientes, la supervivencia global a 5 años era de 96% y 85% respectivamente. La supervivencia libre de recurrencia local a 5 años era del 97% en la NPL y del 98% tras NPA (50) (Tabla 20).

Los factores predictivos negativos de supervivencia son: alto grado tumoral, estadio elevado, enfermedad bilateral y tumores de más de 4 cm (51).

Los criterios de selección de los pacientes candidatos a NPL han ido evolucionando en los últimos 5 años. Inicialmente el tamaño máximo recomendado para realizar una nefrectomía parcial era de 4 cm. Crispen et al. han demostrado la eficacia de la nefrectomía parcial en lesiones de más de 4 cm. Aunque escasos, hay varios estudios acerca de NPL en tumores de más de 7 cm. (41) Simmons et al. publicaron que en pacientes seleccionados con CCR T1b-T3 la NPL ofrece los mismos resultados oncológicos que la NRL con una supervivencia global del 89% y una supervivencia cáncer específica del 97% en ambos grupos. La supervivencia libre de recurrencia fue del 97% para la NRL y del 94% para la NPL. Además el 12% de los pacientes sometidos a NRL desarrollaron insuficiencia renal crónica con un descenso del IFG de

24ml/min/m<sup>2</sup>, respecto a un descenso de 13 ml/min/m<sup>2</sup> en los pacientes intervenidos mediante NPL, ninguno de estos últimos desarrolló IRC (50).

Autor	Nº Pacientes	Tamaño tumoral medio (cm)	Supervivencia cáncer específica %	Márgenes quirúrgicos positivos (%)	Recurrencia local (%)	Seguimiento medio (meses)
<b>Porpiglia et al.</b>	34	3,2	100	2,9	0	16
<b>Gill et al.</b>	430	3,6	100 (3 años)	0	0	30
<b>Perpongkosol et al.</b>	85	2,4	91,4	2,4	2,4	40
<b>Bollens et al.</b>	39	3,2	100	2,6	0	15
<b>Lane et al.</b>	58	2,9	100 (5 años)	1,7	1,7	68

Tabla 20: Resultados oncológicos de la NPL. (50).

## Resultados según la localización tumoral

La localización tumoral es uno de los criterios para llevar a cabo una NPL. Actualmente, gracias a los avances técnicos y a la experiencia pueden manejarse mediante NPL las lesiones de localización central, hiliares, intraparenquimatosas, invasoras de ramas principales intrarrenales o del sistema colector; pero requieren cirujanos muy experimentados y centros de referencia.

Frank et al. compararon 154 casos de NPL en tumores centrales con 209 casos de NPL en tumores periféricos. Concluyeron que las lesiones de localización central requieren mayor tiempo operatorio (3,5 vs 3 horas), mayor tiempo de isquemia (33,5 vs 30 minutos), y mayor estancia hospitalaria (67 vs 60 horas). Las complicaciones del postoperatorio inmediato también eran más frecuentes tras NLP de lesiones centrales (6 vs 2%). Venkatesh et al. mostraron que la NPL en tumores localizados a menos de 5mm del hilio renal presentaban tasas más altas de complicaciones (50%), con afectación del sistema colector en el 75% de los casos. Los mismos resultados

obtuvieron Porpiglia et al. Gill et al. publicaron los resultados de 25 casos de NPL en tumores hiliares con un tamaño medio tumoral de 3,7 cm. Todos los casos se completaron vía laparoscópica sin necesidad de reintervención, en 3 hubo complicaciones hemorrágicas. Hay series en las que las tasas de complicaciones son similares en las lesiones periféricas y en las centrales , pero únicamente en manos de cirujanos muy experimentados y centros de referencia (41, 50).

### **Resultados de la NPL en riñón único y pacientes obesos**

También se ha publicado a cerca de la NPL en riñones únicos. Gill et al. presentaron una serie de 22 pacientes con CCR en riñón único sometidos a NPL. El tiempo medio de isquemia fue de 29 minutos. Los niveles medios de creatina preoperatoria y postoperatoria fueron de 1,2 y 1,5 mg/dl respectivamente y el Índice de Filtración Glomerular estimado de 67,5 y 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> respectivamente. Los factores que incrementan el riesgo de daño renal postoperatorio son la edad avanzada, deterioro renal previo a la cirugía y tiempo de isquemia superior a 30 minutos.

También hay resultados de la aplicación de la NPL en pacientes obesos, Romero et al publicaron un estudio de 112 pacientes sometidos a NPL, 56 obesos con índice de masa corporal >30Kg/m<sup>2</sup> y 56 no obesos. Al comparar los grupos observaron que en la NPL el tiempo operatorio era menor, al igual que el sangrado, las complicaciones intraoperatorias y la estancia hospitalaria, con menor tiempo de clampaje y menor tasa de complicaciones postoperatorias (41).

### **Resultados de la NPL según la vía de acceso**

La NPL vía retroperitoneal fue descrita por Gill et al. en 1994, siguiendo a la descripción de la transperitoneal descrita por Winfield en 1993. Ambos accesos ofrecen resultados similares en cuanto a necesidad analgésica, sangrado y complicaciones perioperatorias. Generalmente se prefiere la vía retroperitoneal para masas de localización posterolateral (41).



### **Resultados en cuanto al uso de materiales hemostáticos**

Son pocos los estudios que han comparado los diferentes agentes hemostáticos empleados en la NPL. Johnson et al. compararon siete agentes hemostáticos en un modelo porcino hipertensivo en el que se realizaron nefrectomías parciales, más superficiales en algunos casos y más profundas en otros. Encontraron que Tiseel® (Baxter Inc, IL, USA) y FloSeal® (Baxter) eran eficaces para pequeñas resecciones, en cambio para resecciones mayores lo más efectivo era el FloSeal asociado a sutura. La presión sistólica es un factor importante, ya que se vio que algunos agentes fallaban al aumentar la presión de 100 a 200 mmHg. (41) Gill et al. aplicaron el FloSeal en la zona de resección tras la sutura de la zona de resección y observaron que la tasa de complicaciones era menor que con la sutura sola (16 vs 37%), el riesgo de fuga urinaria también era menor (41, 50). Breda et al. publicaron recientemente resultados de una larga encuesta realizada a 18 centros británicos y europeos a cerca del uso de agentes hemostáticos y adhesivos en la NPL. Dos centros no usaban ningún agente, y el resto aplicaban sutura más agente hemostático. Las diferencias entre ambos procedimientos en cuanto a sangrado postoperatorio y necesidad de transfusión eran del 2,7 vs 1,9% a favor de la sutura más el agente hemostático. Por lo que concluyeron que los agentes hemostáticos reducen las complicaciones y pérdida sanguínea (41, 50, 63).

### **Resultados en cuanto al riesgo de aparición de metástasis en el sitio de los trócares**

Se definen como la aparición de enfermedad recurrente maligna en la pared abdominal, en la cicatriz correspondiente al lugar donde se colocaron los trócares, sin presencia de carcinomatosis peritoneal (51).

En una revisión retrospectiva de 1000 cirugías laparoscópicas sólo dos casos, el 1,8% presentaron metástasis en el sitio de los trócares. Se han publicado 5 casos de metástasis en los orificios cutáneos de los trócares tras NRL, y recientemente se publicó el primer caso tras NPL (51).

Las precauciones que deben tomarse para evitar la aparición de estas lesiones son:

- Realizar incisiones cutáneas lo más pequeñas posibles.
- Fijación correcta de los trócares para evitando la fuga de gas.
- Técnica quirúrgica minuciosa.
- Exuflar el pneumoperitoneo a través de los trócares, mejor que a través de las incisiones de la piel.
- Extracción de la pieza embolsada. Evitar el contacto de la pieza con los trócares.

### **Márgenes quirúrgicos positivos en la NPL**

Las tasas de márgenes quirúrgicos positivos no difieren de las tasas en la NPA (63). Las cifras oscilan entre el 2 y el 3,6% (51).

Un encuesta realizada en 17 centros de USA y Europa, que contaba con 855 NPLs mostró una incidencia de márgenes quirúrgicos positivos del 2,4% (50, 51).

Permpongkosol et al. identificaron márgenes positivos en 9 de 511 pacientes de su serie (1,8%) (50, 51).

Frank et al. compararon pacientes con tumores centrales y periféricos tratados mediante NPL y encontraron tasas de márgenes positivos similares por lo que concluyeron que la posición del tumor no influye en los márgenes quirúrgicos positivos. Estudios previos en masa de pequeño tamaño, de entre 2,6 y 3,3 cm sugieren que el tamaño tumoral influye en el resultado del margen quirúrgico (43).

Lam et al. hicieron una revisión de la literatura encontrando que el riesgo de márgenes positivos durante la nefrectomía parcial se puede minimizar con una visualización precisa de la lesión y de sus límites. Para que la visualización sea óptima se requiere clampar el hilio renal para evitar sangrado, utilizar tijeras frías y en ocasiones se precisa el uso de ultrasonidos para delimitar la lesión (43).

No existe consenso acerca del manejo de los márgenes quirúrgicos positivos. Parece lógico pensar que cuando existen márgenes quirúrgicos positivos haya que reintervenir para completar la resección, por lo que tradicionalmente se recomendaba la re-resección mediante cirugía laparoscópica o abierta. Sin embargo no todos los pacientes

con márgenes quirúrgicos positivos presentan recurrencia local, además, datos recientes sugieren que si la resección se consideró completa en el momento de la cirugía y la afectación del margen es microscópica la vigilancia activa es una opción, sin asociarse estos casos a mayor riesgo de recurrencia local o metastásica. Por lo que en pacientes seleccionados con márgenes quirúrgicos positivos microscópicos se puede realizar manejo con monitorización y observación estrecha, realizando un TC cada 6-12 meses (43, 50, 51).

### **NPL en situaciones especiales:**

#### **NPL sin clampaje hilio renal**

Las primeras series de NPL fueron realizadas en lesiones de menos de 2cm exofíticas, sin disección del hilio renal ni clampaje. Janetschek et al. publicaron 25 pacientes en los que resecaron lesiones de menos de 2cm, exofíticas realizando una cuña en el parénquima renal, con una pérdida sanguínea media de 287 ml. La tasa de fístula urinaria fue del 8% (51).

Koo comparó 11 nefrectomías parciales laparoscópicas sin control del hilio renal con 10 con control hiliar, sin observar diferencias entre ambos grupos en cuanto a la pérdida de sangre, la frecuencia de transfusiones o de complicaciones. No hubo diferencias en los niveles de creatinina sérica postoperatorios de los dos grupos. Gill y cols. Presentaron una serie de 15 pacientes a los que se practicó una nefrectomía parcial laparoscópica y robótica con isquemia cero tras inducción farmacológica de una hipotensión durante la extirpación. Estos autores no observaron necesidades de transfusión, ni morbilidad asociada a la hipotensión, y el cambio de la filtración glomerular postoperatorio fue mínimo (66).

Esta técnica sin clampaje puede aplicarse para lesiones exofíticas de pequeño tamaño que profundicen menos de 1cm. Para lesiones centrales y de mayor tamaño es esencial el control del hilio renal (51).

### **NPL en tumores del hilio renal**

Los tumores del hilio renal se definen como las lesiones sospechosas de CCR que se encuentran en contacto con un vaso renal principal en las pruebas de imagen.

Los tumores hiliares representan un desafío, tanto para la cirugía abierta como para la laparoscópica. Ya que se añade la dificultad de reparar el sistema vascular o colector tras su excisión. Esta complejidad hace que el abordaje laparoscópico sea menos practicable fuera de centros especializados en cirugía mínimamente invasiva.

Son pocas las series, pero algunos cirujanos han publicado su experiencia en la resección laparoscópica de tumores del hilio renal. Como por ejemplo la serie publicada por Lattouf et al.

En esta serie los autores presentan su experiencia en nefrectomía parcial laparoscópica en tumores de hilio renal en comparación con la de tumores periféricos. Analizaron 94 pacientes intervenidos entre agosto de 2000 y septiembre de 2006. De esos pacientes el 19,1% (18 pacientes) tenían tumores del hilio renal. 76 tenían tumores periféricos, se usaron como controles. Todas las intervenciones fueron realizadas por un mismo cirujano.

En 3 de los pacientes (16,7%) la indicación de la NPL fue imperativa. El tamaño tumoral medio fue de 3 cm. 8 intervenciones (44,4%) fueron realizadas con perfusión para inducir isquemia fría, por prever un tiempo de isquemia mayor a 30 minutos.

Hay varias consideraciones técnicas que los autores recomiendan tener en cuenta para la cirugía de las lesiones localizadas en contacto en el hilio renal. Es importante definir y localizar la anatomía de hilio renal antes del clampaje. Se requiere una disección meticulosa para definir los vasos y su entrada en el riñón, así como para localizar el plano de separación entre la pseudocápsula del riñón y el hilio. Si el tumor se encontrase infiltrando alguno de los vasos, habría que extirparlo con la lesión para garantizar los resultados oncológicos. Si se lesiona algún vaso se repara con sutura de prolene 6-0 con cuidado de no comprometer el calibre vascular. Al reparar la capa intersticial, hay que evitar dar puntos profundos que puedan comprometer la vascularización del riñón.

En esta serie el abordaje en el 83% de los casos fue transperitoneal. El tiempo medio de cirugía fue de 238 minutos con un tiempo medio de isquemia de 42,5 minutos y

34,1 minutos para los grupos de isquemia fría y caliente respectivamente. El drenaje se mantuvo una media de 4 días. En un paciente se produjo fístula urinaria y se reexploró laparoscópicamente encontrando que un Hem-o-lok® (WecknResearch Triangle, NC, USA) estaba produciendo obstrucción ureteral, se corrigió retirando el clip y colocando un doble J. Un paciente requirió transfusión.

En cuanto a la función renal encontraron que existía un descenso del aclaramiento de creatinina (determinado mediante la fórmula de Cockcroft) en el postoperatorio inmediato, pero se producía un incremento y estabilización del aclaramiento de creatinina a los 3 meses de la cirugía. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento global de creatinina gammagráfico del riñón determinado pre y postoperatoriamente, pero al determinarlo individualmente en cada riñón se observó un descenso en el aclaramiento en el lado de la intervención.

En 14 pacientes (77,8%) la anatomía fue de CCR. Hubo un caso de márgenes quirúrgicos positivos. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia cáncer específica fueron del 100% a los 26 meses. En los tumores que precisaron isquemia fría el tiempo de cirugía fue mayor dado que se trataba de lesiones más complejas, pero no se observó diferencias en cuanto a sangrado respecto al resto de lesiones.

En opinión de los autores, a pesar de la complejidad técnica que albergan las lesiones del hilio renal, no se justificaría que se realizase una nefrectomía radical en vez de una cirugía parcial.

Observaron que los casos en los que emplearon isquemia fría el tiempo de clampado era mayor. Lo atribuían a que la tendencia era a proceder más lentamente sabiendo que el riñón está protegido por la hipotermia. Conforme los autores de esta serie han ido adquiriendo más experiencia ha ido disminuyendo progresivamente el tiempo de clampaje siendo de menos de 30 minutos en la mayoría de los procedimientos. En aquellos casos en los que la isquemia caliente era de más de 30 minutos observaron disfunción renal, al igual que otras series de otros autores.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los obtenidos en otras series de nefrectomías parciales laparoscópicas en tumores del hilio renal. Por lo que se concluye que se trata de una técnica factible en manos de laparoscopistas expertos (67).

### **NPL en grandes masas renales**

En los últimos años la NPL ha ganado importancia para el tratamiento de las masas renales de  $\leq 4$  cm, en algunos centros es el tratamiento de primera elección. Mientras que el papel de la NPL para el tratamiento de las masas renales pequeñas está bien documentado, es poca la literatura acerca de su uso para lesiones de entre 4 y 7 cm (68).

Existe una revisión de la experiencia de 6 centros europeos de referencia en cirugía laparoscópica, de sus series de NPL en masas renales de entre 4-7 cm. El objetivo de la revisión es evaluar el papel de esta cirugía en lesiones de mayor tamaño.

Los casos recogidos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: masas renales únicas, órgano-confinadas, con realce de contraste en TC. Los criterios de exclusión fueron: afectación de la vena renal, presencia de adenopatías, extensión extrarrenal.

Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes. Recogieron los datos de 450 NPLs realizadas entre enero de 2002 y septiembre de 2008. De esas 450, 63 fueron en pacientes con tumores entre 4-7 cm. En todos los pacientes se empleó una sonda ecográfica para delimitar la lesión tumoral y se llevó a cabo una enucleo-resección. Para la sección se clampó la arteria renal desde el inicio de la sección hasta e final de la sutura del parénquima. En 8 pacientes el tiempo de isquemia caliente fue mayor de 30 minutos. No encontraron asociación estadística entre el tiempo de isquemia caliente; ni entre el tiempo de isquemia caliente y tamaño tumoral, lado, localización dentro del riñón, patrón de crecimiento, tipo de sutura o reparación de la vía urinaria. En ningún paciente se indujo hipotermia.

En 3 pacientes hubo sangrado intraoperatorio requiriendo conversión a cirugía abierta, pero en ningún caso se realizó nefrectomía. En 11 pacientes hubo complicaciones postoperatorias. Al subdividir por tamaño tumoral se observó que las complicaciones se daban más frecuentemente en las masas renales de mayor tamaño y en las corticomedulares.

Encontraron márgenes positivos en 3 casos, todos los casos eran de lesiones corticomedulares. El análisis de regresión múltiple no mostró asociación entre los márgenes positivos y el tamaño tumoral, lado, y localización o patrón de crecimiento.

El tiempo medio de isquemia caliente fue de 25,7 minutos. Ninguna de las lesiones tratadas tenía una localización central y en todos los casos la indicación fue electiva.

Esta es una de las series más largas de NPL en masas renales de más de 4 cm. Muchos cirujanos abordan mediante NPA los tumores renales de entre 4-7 cm y pocos son los que lo hacen mediante NPL.

En esta serie todos los autores mantienen el clampaje hasta el final de la sutura renal, ya que consideran que la técnica de Nguyen de desclampar antes de la renorrafia para reducir el tiempo de isquemia caliente se asocia a mayor sangrado y dificultad de la sutura.

El tiempo de isquemia caliente de esta serie es mayor que el tiempo medios de isquemia caliente de las series de NPA, pero comparable al de la NPL en masas de  $\leq 4$  cm.

Ningún cirujano indujo hipotermia, ya que las técnicas descritas son dificultosas y alargan el tiempo de cirugía. Hubo un 14% de complicaciones significativas (Clavien  $\geq$  III), porcentaje comparable al de las series de NPL en masas renales de menor tamaño. La complicación más frecuente fue el sangrado, siendo la fístula urinaria un raro evento.

Todos los márgenes positivos se manejaron con seguimiento estrecho. Todos los casos fueron en lesiones corticomedulares, lo que sugiere que la exéresis de las lesiones corticales es más efectiva.

Los autores concluyen que la NPL es un tratamiento emergente y factible para masas renales de mayor tamaño, especialmente las de localización cortical. Se observa un mayor tiempo de isquemia respecto a la NPA pero similar al de otras series de NPL. Dado que el índice descrito de complicaciones no es despreciable en manos expertas, se requiere que el abordaje laparoscópico de las masas renales de mayor tamaño lo lleven a cabo cirujanos experimentados. Es más recomendable realizar una NPA bien realizada que una NPL por manos no experimentadas (68).

### **Técnicas de mínimo acceso para realizar la NPL:**

La mayoría de los pacientes tienen alta expectación por los resultados cosméticos tras la cirugía. Han surgido avances técnicos que permiten el acceso a la cavidad abdominal durante la cirugía laparoscópica a través de un puerto único o por los orificios naturales.

El primer caso en humanos de cirugía urológica a través de puerto único fue publicado por Rane et al. en 2007 en el Congreso Mundial de Endourología. Presentó una nefrectomía simple por retroperitoneoscopia.

Goel et al. publicaron la primera serie de crioablación laparoscópica por puerto único.

La cirugía por puerto único se está expandiendo rápidamente en el campo de la urología, aunque actualmente se aplica con más frecuencia para procesos benignos que no requieren incisión para extracción de la pieza (41).

### **2.2.1.3 NEFRECTOMÍA PARCIAL ROBÓTICA**

La curva de aprendizaje es menor para la Nefrectomía Parcial Robótica (NPR) que para la NPL. Además la mayoría de los cirujanos que han realizado series de NPR ya tenían experiencia previa en cirugía laparoscópica o robótica (44, 69).

Los primeros casos de NPR fueron descritos en 2004 por Gettman et al.. La mayoría de las técnicas de NPR siguen los principios de la NPL transperitoneal con algunas modificaciones en la posición y colocación de los trócares (44, 70).

Las indicaciones para la NPR son las mismas que para la NPL. Estaría contraindicada en pacientes con cirugía previa abdominal o pacientes con elevado índice de Masa Corporal, especialmente en cirujanos que están empezando su curva de aprendizaje (69).

En las series iniciales de NPR la duración de la cirugía es de 82 a 275 minutos. Las tasas de complicaciones van del 0 al 20%, cifras similares a las encontradas en series de NPL. Por ejemplo Gill et al. publicaron un 18,6% de complicaciones en NPL y un 13,7% de complicaciones en NPA. Las tasas de transfusión publicadas son de 3 al 10%



en la NPR, que son comparables a las del 5,8% y 3,4% de la NPL y NPA respectivamente. Las tasas de fístula urinaria van del 2 al 12,5%, en comparación con el 3,1% y 2,3% de las series de Gil et al. En las series más largas de NPR se ha observado una incidencia del 1,2% al 5,7% de márgenes quirúrgicos positivos. Cifras similares a las publicadas por Gill et al. del 2,9% y 1,3% para la NPL y NPA respectivamente (44, 70).

Dado que hasta el momento la NPR ha mostrado resultados comparables a la NPL, es probable que también proporcione similares resultados oncológicos. Sin embargo se necesitan series a más largo tiempo para afirmarlo y realizar estudios comparativos con la NPA para demostrar la reproductibilidad, eficacia oncológica y repercusión renal (44). (Tabla 21).

Autores	Nº Pacientes	Tamaño tumoral medio cm	Tiempo operatorio medio minutos	Sangrado medio ml	Tiempo isquemia medio en minutos	Tasa márgenes quirúrgicos positivos	Tasa de complicaciones
<b>Gettman et al.</b>	13	ND	215	170	22	1/13	ND
<b>Philips et al.</b>	12	1.8	265	240	26	ND	1/12
<b>Kaul et al.</b>	10	2	155	92	21	0	2/10
<b>Bhayani et al.</b>	35	2.8	142	133	21	0	11
<b>Ho et al.</b>	20	3	82.7	189	21.7	0	0
<b>Benway et al.</b>	50	2.5	145.3	140	17.8	ND	ND
<b>Michli et al.</b>	20	2.7	142	263	28	0	10
<b>Yang et al.</b>	8	2.3	160	165	33	1/8	ND
<b>Gong et al.</b>	29	3	197	220	25	0	ND
<b>Mottrie et al.</b>	62	2.8	90	95	20	2	16.1
<b>Scoll et al.</b>	100	2.8	203	50	25.5	5.7	11

Tabla 21: series contemporáneas de NPR (44). ND: no disponible.

### **2.2.2 TÉCNICAS DE ABLACIÓN TUMORAL RENAL**

Aunque la resección quirúrgica representa el tratamiento de elección del CCR localizado, en los últimos años han emergido otras alternativas técnicas mínimamente invasivas para pacientes seleccionados con masas renales sólidas de pequeño tamaño. (41). Cooperberg et al. analizaron el Registro Nacional de Cáncer e EEUU de 1193 a 2007 en el observaron que el 6,8% de los CCR T1 fueron tratados con ablación focal, mientras que a principio de siglo únicamente se trataban mediante ablación menos del 1% (71, 72).

Las técnicas de ablación se aplican para pacientes no candidatos a cirugía, por alto riesgo quirúrgico debido a comorbilidad o edad avanzada o por riesgo de deterioro de la función renal como pacientes monorrenos, tumor renal múltiple o con CCR hereditario. También se han aplicado para el tratamiento de la hematuria recurrente en pacientes con CCR metastásico. Entre las contraindicaciones se encuentran: lesiones que sobrepasen la fascia de Gerota, que invadan la vena renal o los ganglios linfáticos (71, 73).

Organ et al. recomendaron introducir las sondas de ablación de 0,5 a 1cm por debajo del margen más profundo del tumor para evitar la presencia de células tumorales viables en la zona periférica. Gervais et al. y Atwell et al. determinaron que el tamaño tumoral y la localización son factores predictores independientes para los resultados de la ablación. Logrando necrosis tumoral completa en lesiones de menos de 3cm y que no sean centrales. En las lesiones de localización central se es menos agresivo en la ablación para evitar lesiones del sistema colector o vascular. Las lesiones de más de 3 cm requieren varias sesiones de ablación para lograr la necrosis completa de toda la lesión tumoral (71, 73) .

Antes de aplicar una técnica ablativa se necesita una biopsia renal que confirme el diagnóstico de CCR. De igual modo se requiere realizar biopsia postablación para evaluar la existencia de células tumorales viables residuales (73).

Tras el tratamiento se recomienda realizar el seguimiento para detectar enfermedad maligna residual o recurrente mediante pruebas de imagen. No hay ningún algoritmo de seguimiento validado pero se recomienda realizar TC con y sin contraste o RNM a

los 1-3 meses del tratamiento y continuar con el seguimiento cada 6-12 meses hasta completar una duración mínima de 3 a 6 años (73).

Un efecto que aparece tras el tratamiento es el síndrome postablación, en el que aparece fiebre, acompañada de dolor, náuseas, vómitos y mialgias secundario a la necrosis tumoral producida. Se observa en un 30% de los pacientes y es autolimitado. Las complicaciones son infrecuentes, con una tasa del 1%. Raramente ocurre siembra tumoral en el tracto, Lokken et al. publicaron un 1,9% de incidencia (73).

Todavía se necesitan más estudios a largo plazo que demuestren que estos tratamientos son una opción válida. (43) Kunkle et al. evaluaron un estudio multiinstitucional que incluía 6471 lesiones renales que fueron tratadas mediante nefrectomía parcial, crioablación, radiofrecuencia u observación. Comparando con la nefrectomía parcial se observaron más casos de progresión local en las técnicas ablativas (2.6% para la nefrectomía parcial, 4.6% para la crioablación y 11.7% para la radiofrecuencia). Aunque no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de progresión metastásica. Por lo que de momento las técnicas ablativas se reservan para casos seleccionados, no candidatos a cirugía (73).

La mayoría de la experiencia clínica actual es con radiofrecuencia o crioablación, con series de 5 y 10 años. Existen nuevas técnicas ablativas que han ido surgiendo en los últimos años que aún están siendo evaluadas, como los haces de ultrasonidos de alta intensidad, la electroporación irreversible o la ablación por microondas (71).

### 3. RADIOFRECUENCIA

#### 3.1. BASES DE LA RADIOFRECUENCIA:

La radiofrecuencia (RF) forma parte del “espectro electromagnético” (Figura 30), este término agrupa a todas las formas de ondas electromagnéticas que viajan por el espacio a la velocidad de la luz, desde las ondas de baja frecuencia, como las ondas de radio, hasta las de alta frecuencia, como la radiación gamma.

Cualquier forma de energía electromagnética se propaga como una corriente de paquetes individuales de energía denominados “Quantos”. Cada cuanto de cada una de esas radiaciones tiene suficiente energía para ionizar (expulsar un electrón de una molécula o átomo). La expulsión de un electrón de una molécula de un material biológico deja a la citada molécula cargada con una carga positiva, alterando sus propiedades y aumentando la capacidad de interactuar con las moléculas vecinas. Los efectos de absorber esa energía por parte de los materiales biológicos es acumulativo e irreversible, alterando profundamente la biología.

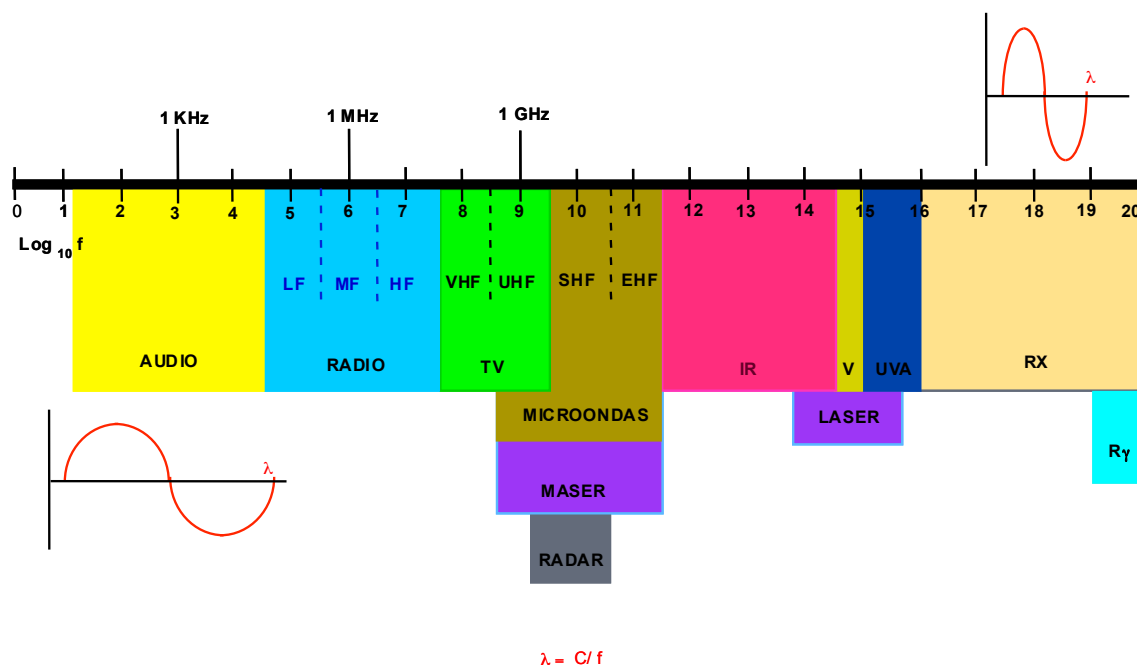


Figura 30: Espectro de ondas electromagnéticas.

La RF es una energía electromagnética no ionizante, forma parte del espectro de los fotones de baja energía, incapaces de romper la estructura atómica o molecular (se incluyen también las radiaciones ultravioleta, la luz visible, infrarrojos, y las microondas). Este tipo de radiaciones, incluso con la más alta intensidad, son incapaces de ionizar los medios biológicos, pero pueden causar otros efectos como el calentamiento del medio donde actúan y la producción de corrientes eléctricas.

La RF se utiliza normalmente como bisturí eléctrico o como un electrodo para destrucción tisular en profundidad, el mecanismo de acción en ambos es similar.

Las unidades de bisturí eléctrico comerciales simplemente transforman la frecuencia de la corriente eléctrica comercial de una frecuencia de 60 Hz a otra frecuencia más alta de 500 KHz, frecuencia que posee efectos térmicos pero no de neuroexcitabilidad.

Los equipos modernos de bisturí eléctrico son capaces de generar ondas electromagnéticas de muy alta frecuencia (350 KHz - 4 MHz). Pueden generar ondas puras de corte o hemostasia y también combinaciones de las mismas para alcanzar los beneficios de los 2 tipos:

- En el modo corte puro los bisturíes producen un daño lateral mínimo (0-15 micras) y son usados para realizar un corte suave de los tejidos con mínima destrucción tisular.
- El modo coagulación puro está indicado para realizar hemostasia, produce mayor destrucción tisular lateral (500-700 micras).
- En el modo mixto (50% corte y 50% coagulación) se realizan a la vez corte y coagulación con una destrucción lateral de 200 a 380 micras, es ideal para cortar tejidos bien vascularizados.
- En el modo fulguración se realiza una desecación completa de los tejidos.

Los aparatos de RF actuales se componen de tres elementos principales: la fuente de RF (donde se modula la corriente eléctrica), los electrodos de aplicación (modificaciones más o menos complejas del simple electrodo utilizado en el bisturí eléctrico) y los aparatos de control y medida (de constantes electrotécnicas, temperatura etc.).

Las fuentes de RF suelen ser capaces de generar mayor energía que las fuentes de los bisturís convencionales; hasta 200 W de potencia. Convierten la energía eléctrica (con una frecuencia de 50-60 Hz/Seg.) en energía de RF (con una frecuencia de 450-600 KHz/seg.). La potencia generada por las primeras fuentes era de apenas 50 W, aunque los actuales son capaces de liberar una potencia de más de 250 W. La mayoría de fuentes poseen sensores que miden la temperatura en la punta del electrodo y tienen capacidad de medir las constantes eléctricas durante la termoablación (impedancia e intensidad de la corriente), mediante un circuito de control paralelo, así como el tiempo de duración del procedimiento.

Las placas de retorno son un elemento crucial en los circuitos de RF, deben permitir un retorno de la electricidad sin peligro de lesiones a ese nivel. Como se utilizan potencias elevadas durante la termoablación (en torno a los 100 a 150 W.) se colocan al menos dos placas de retorno.

Durante la aplicación de la RF no es el electrodo el que se calienta sino el tejido de alrededor, de tal modo que el tejido llega a desecarse y formar una escara alrededor del electrodo la cual se comporta eléctricamente como un aislante impidiendo que continúe el paso de la electricidad. Esta es la principal limitación de este método.

### **3.1.1. REACCIÓN DE LOS TEJIDOS AL CALOR**

Durante la aplicación de la RF los tejidos se suelen calentar de forma paulatina. Por encima de los 60°C la muerte celular es casi instantánea. Las zonas que están íntimamente en contacto con el electrodo llegan a alcanzar los 100°C, produciéndose necrosis coagulativa y vaporización de los tejidos; al principio las proteínas citoplasmáticas se desnaturalizan, el componente lipídico de la membrana celular se mezcla, destruyéndose finalmente la membrana celular (Tabla 22).

Se destruye completamente todo el tejido incluyendo la microvascularización con trombosis vasculares de vasos de hasta 3 mm de diámetro. Se ha demostrado también que las células que no han sufrido necrosis pero que han estado sometidas a una temperatura elevada van a presentar mas adelante fenómenos de apoptosis o muerte celular programada, esto ocurre sobre todo con las células de estirpe tumoral.

Conforme aumenta la temperatura menor tiempo de exposición se necesita para producir la muerte celular, conformando la temperatura y el tiempo de exposición una curva exponencial. Por ejemplo con una temperatura de 46°C solo se necesitan 8 minutos de exposición y a una temperatura de 51°C solo se necesitan 2 minutos (74).

Con el aumento de la temperatura por encima de los 100°C, alrededor del electrodo se produce la desecación de los tejidos formándose una escara carbonizada íntimamente unida a la superficie del electrodo (fenómeno que se puede observar al utilizar de forma continuada el bisturí eléctrico convencional), esta escara actúa como un aislante eléctrico provocando la interrupción del circuito y el cese de la deposición de energía a los tejidos, este fenómeno supone el fracaso de la aplicación de la RF y debe evitarse a toda costa.

También la intensidad de la corriente, y con ello la posibilidad de calentar los tejidos, decrece proporcionalmente al cuadrado de la distancia del electrodo, perdiendo gran parte de su eficacia a una distancia muy corta del mismo (apenas 1,5 cm), siendo esta una de las principales limitaciones de la técnica.

Cuando el electrodo está localizado en las cercanías de grandes vasos la circulación sanguínea actúa como un circuito cerrado de refrigeración evitando la trombosis de los vasos y protegiendo el endotelio vascular pero permitiendo la destrucción celular mas allá de él, con ello se puede conservar la pared de los vasos grandes. Esto implica una mayor seguridad del método en cuanto a evitar lesiones vasculares importantes, pero a su vez tiene unos inconvenientes como es la destrucción inadecuada de los tejidos alrededor de los grandes vasos (75).

Este efecto refrigerante debe ser tenido en cuenta en determinados órganos, como el riñón, ya que puede ser beneficioso a la hora de tratar tumoraciones cercanas a estructuras vasculares vitales.

<b>Temperatura</b>	<b>Cambios macroscópicos</b>	<b>Cambios biológicos</b>
37° a 60° C	Cambios mínimos	Inicio de la destrucción celular
60° a 65° C.	Cambios de color (blanquecino)	Coagulación, fusión de la colágena, necrosis tisular
65° a 90° C.	Cambios extensos de color (brillante)	Dsecación, desnaturalización proteínas
90° a 100° C.	Formación de vapor, encogimiento	Vaporización, dsecación
120° C.	Aparecen penachos de humo	Carbonización

Tabla 22: Cambios en el tejido según la temperatura.

### 3.1.2. ESTUDIO MICROSCÓPICO

La radiofrecuencia produce lesiones letales en el tejido debido a la temperatura y ablación tisular, produciendo fenómenos de dsecación y necrosis coagulativa. (76) Además de estos efectos directos sobre el tejido también se produce oclusión microvascular y arteriolar y por lo tanto isquemia alrededor de la zona tratada (77).

La evaluación macroscópica de los tejidos destruidos por RF se realiza fácilmente, se aprecia un cambio en el aspecto y el color de los mismos, observándose una zona de color pálido rodeada de un halo hemorrágico que se suele corresponder microscópicamente con la zona necrosada. Estos hallazgos son predecibles manteniendo la arquitectura tisular, en un primer momento, lo que permite un correcto estudio del tejido para la valoración de márgenes tras biopsia del lecho tratado (78).

Al microscopio óptico la tinción más común es con Hematoxilina-Eosina (HE), este método es sencillo y fiable sobre todo si los tejidos se obtienen pasadas al menos 24 horas de la aplicación de RF, antes de las 24 horas el método no es tan eficaz ya que infravalora la zona de necrosis térmica (Figura 31).

Los signos de necrosis más comunes encontrados en la microscopía son:

- Pcnosis nuclear.



- Desestructuración citoplasmática.
- Pérdida del patrón de reticulina.
- Eosinofilia citoplasmática.
- Elongación nuclear.

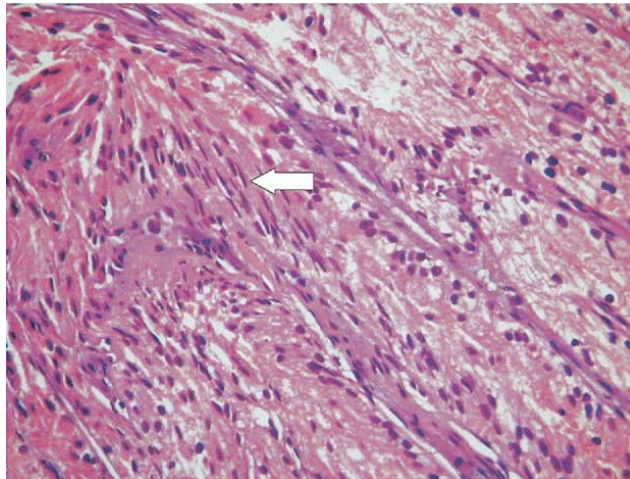


Figura 31 : cambios agudos en una biopsia tras ablación por RF de CCR, tinción con HE donde se aprecia la conservación de la arquitectura tisular con elongación de núcleos y eosinofilia citoplasmática (flecha).

Hsu y colaboradores (79) realizan un estudio en riñones de cerdos donde evalúan los cambios histológicos, tras la aplicación de radiofrecuencia, a los 3, 7, 14, 30 y 90 días:

Inicialmente la lesión macroscópica está bien circunscrita de color blanco amarillento con un área necrótica y evidencia, al microscopio óptico, de una marcada necrosis por coagulación y signos de inflamación junto con los hallazgos anteriormente enumerados.

Posteriormente a partir de los 7- 14 primeros días, se produce una progresiva disminución del entramado inflamatorio en glomérulos, túbulos y tejido intersticial renal, con una progresiva desestructuración tisular con la muerte celular.

Estas lesiones necróticas, de manera gradual y espontánea, se reabsorben y se produce una autoamputación.

Un método más preciso de determinar la viabilidad celular es la tinción con colorantes vitales como la Nicotinamida-adenina-dinucleotido-diaforasa (NADH-diaforasa)(80), en contraste con el método pasivo de la HE, la NADH-diaforasa es capaz de detectar células con metabolismo respiratorio y por tanto viables aunque se han detectado

falsos positivos cuando se realiza el estudio inmediatamente después de la aplicación de la RF (81).

Los tejidos expuestos a este pigmento aparecen teñidos si las células son viables, ya que solo las células vivas poseen la diaforasa que les permite expresar la coloración azul.

La actividad de la diaforasa desaparece una vez las células han sido expuestas a temperaturas que inducen necrosis celular, antes de que ocurran cambios morfológicos celulares.

### **3.2. APLICACIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:**

#### **3.2.1. PRINCIPALES USOS**

Multitud son los órganos diana donde la radiofrecuencia ha demostrado su utilidad:

- Tumores hepáticos
- Tumores pulmonares.
- Tumores suprarrenales y cáncer de próstata.
- Aplicación sobre el tejido óseo: metástasis óseas y osteomas osteoides.
- Ginecológicos: útero y endometrio, mucosa tubárica.
- Ablación cardíaca.
- Otorrinolaringología: paladar blando.
- Sistema muscular y partes blandas.
- Tumores cutáneos.
- Tratamiento del dolor de origen neurológico

#### **3.2.2. OTROS USOS**

La RF se ha utilizado para tratar multitud de procesos tanto de forma experimental como en la clínica humana, algunas de las cuales se pueden considerar anecdóticas:

- Tratamiento de la leishmaniasis cutánea.
- Tratamiento de las estenosis arteriales periféricas mediante balón de angioplastia unido a RF.
- Tratamiento de la inestabilidad crónica de los ligamentos del tobillo mediante RF a través de una artroscopia.
- Termocoagulación paliativa de tumores pancreáticos irresecables.
- Tratamiento de las prostatitis crónicas de origen no bacteriano.
- Aplicación de RF a la unión gastro-esofágica para tratar los síntomas de reflujo gastro-esofágico.
- Tratamiento de los tumores de tiroides y paratiroides, en pacientes no susceptibles de resección quirúrgica, así como en recidivas regionales de tumores tiroideos bien diferenciados-
- Tratamiento de recidivas pélvicas de cáncer de recto, próstata o de origen ginecológico, controlando el dolor y logrando una reducción del volumen tumoral y una mayor supervivencia en pacientes que no tienen una opción quirúrgica alternativa. Los niveles séricos de CEA disminuían tras la sesión de RF en recidivas de cáncer de recto. A falta de futuros estudios parece ser un método paliativo eficaz y escasamente agresivo en recidivas de diámetro no superior a 4 cm-
- Tratamiento de la incontinencia fecal. A través de un anuscopio se aplica la RF para crear lesiones submucosas mejorando la incontinencia fecal.

### **3.3. APLICACIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA EN LA NEFRECTOMÍA PARCIAL**

Se han descrito diversos dispositivos para su aplicación en la nefrectomía parcial asistidos por radiofrecuencia:

❖ Dispositivo Habib 4X®:

Se trata de un dispositivo bipolar asistido por radiofrecuencia formado por 4 electrodos. (Figura 32)



Figura 32 : Dispositivo Habib 4X.

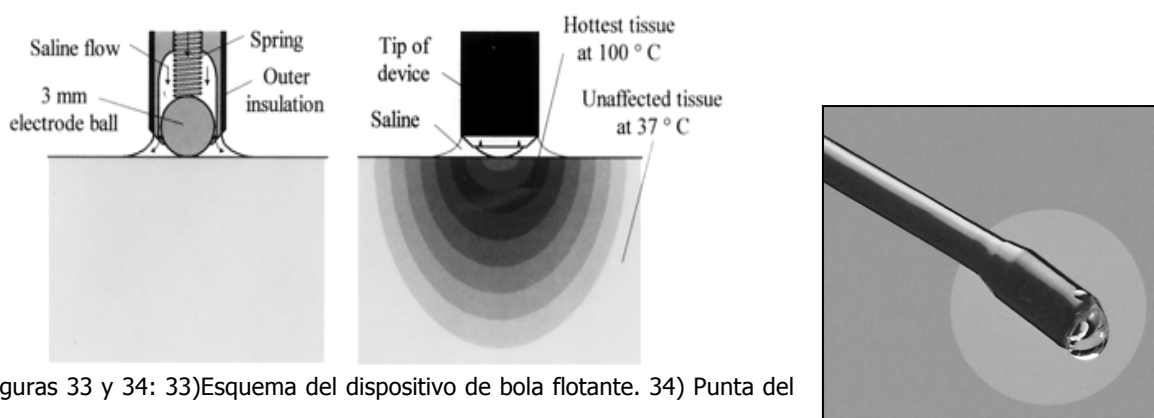
---

Zeltser et al. en 2008 publicaron un estudio compuesto por dos fases en 14 cerdos. La primera se realizaba la NPL mediante este dispositivo sin clampaje del pedículo renal y suturando la vía urinaria cuando se apreciaba abierta tras la sección con tijeras laparoscópicas, realizándose de manera única o múltiple en el mismo riñón, en la segunda fase tras 2 semanas de observación se procedía a realizar la NPL del riñón contralateral.

En la fase 2 los resultados fueron: tiempo medio operatorio de 36 min (34-132) con una pérdida sanguínea de 108 ml (5-350) no hubo hallazgo de hematomas tras 2 semanas en la fase 1. Las limitaciones de este dispositivo hacen referencia a la coagulación de vasos parenquimatosos de mayor tamaño y la necesidad de una correcta colocación de los electrodos en el parénquima renal para su correcta. Se ha llegado a aplicar este dispositivo en 3 pacientes precisando en uno de ellos clampaje arterial para control del sangrado (82).

❖ The Tissuelink Floating Ball® (Tissuelink Medical, Inc., Dover, NH):

Se trata de un dispositivo de radiofrecuencia monopolar usando simultáneamente irrigación por goteo de suero salino frío para mejorar la transmisión de la corriente eléctrica al parénquima y para evitar la formación de escaras (83-89) (Figuras 33 y 34).



Figuras 33 y 34: 33) Esquema del dispositivo de bola flotante. 34) Punta del dispositivo ("floating ball") Tissue Link® comercializado.

El mecanismo de acción es muy simple y al menos triple: la inyección de suero salino, a un flujo muy bajo 3-6 ml/min., desde la punta del electrodo actúa manteniendo los tejidos adyacentes húmedos, mejorando la conductividad, aumentando la superficie de contacto entre el electrodo y los tejidos y evitando la carbonización temprana de la superficie del electrodo.

Los inconvenientes son que el exceso de suero salino sobre la superficie de corte puede dispersar la energía de la RF enlenteciendo el proceso y requiriendo aspiración del exceso de suero. Y que la punta del electrodo no corta el tejido y es preciso seccionarlo una vez coagulado.

Sprunger et al. en 2005 publicaron un estudio experimental en modelo porcino. Realizaron 10 nefrectomías parciales laparoscópicas con este dispositivo, sin clampaje del pedículo renal, demostrando buenos resultados hemostáticos (pérdida sanguínea de 40ml, 20-90ml) sin conseguir cierre de la vía urinaria (fuga urinaria del 100%),

siendo lento para la sección del parénquima renal y precisando aspiración del suero para evitar lesiones del suero caliente a distancia (85).

En la práctica clínica se ha empleado como método hemostático con pérdidas sanguíneas de 275ml y 352 ml y asociado a otros métodos hemostáticos (Argon – Beam Coagulator® y Fibrin Glue®) se reduce a 168ml (90).

Coleman y cols.(91) Publicaron un estudio donde exponen sus resultados en la realización de nefrectomías parciales en la práctica clínica mediante este dispositivo hemostático. Realizaron 20 nefrectomías parciales en 19 pacientes (14 vía laparoscópica y 6 por cirugía abierta). En los casos donde se demostró apertura de la vía urinaria se procedió a su cierre con sutura continua. El tiempo operatorio medio fue de 310 min (50-540min), con una pérdida sanguínea media de 325 mL (50- 2000 mL). Durante el postoperatorio 2 pacientes recibieron transfusión sanguínea, y uno desarrollo fuga urinaria resuelto mediante drenaje percutáneo y colocación de catéter ureteral. La profundidad de necrosis media de las piezas fueron de 4 mm.

### **3.4. DISPOSITIVO ASISTIDO POR RADIOFRECUENCIA DE NUESTRO GRUPO**

Nuestro grupo ha diseñado un nuevo dispositivo monopolar asistido por radiofrecuencia denominado Coolinside para la realización simultánea de resección y coagulación parenquimatosa (92).

Nuestro dispositivo, fabricado por Apeiron Medical (Valencia, España) está formado por un electrodo metálico recubierto por un aislante hasta su extremo distal donde se angula y que es la superficie que estará en contacto con el tejido y por lo tanto no está aislado.

El extremo final de la porción distal hay una cuchilla de bisturí, de 2 mm no aislada, que realizará el corte mecánico. El electrodo finaliza de forma roma (Figura 35).

En el interior del electrodo hay 2 conductos por donde circula suero salino impulsado por una bomba peristáltica que introduce suero frío al interior del electrodo llegando hasta el extremo distal y recogiendo el suero ya caliente extrayéndolo del interior del electrodo (figuras 36 y 37), con esto se consigue:

- Mejorar la conducción de la energía eléctrica.
- Evitar la carbonización del tejido, que provoca la disminución de la efectividad de coagulación de la radiofrecuencia y que a posteriori puede ser causa de hemorragia por desprendimiento del mismo.
- Coagulación homogénea sobre el tejido.
- El tejido no se adhiere al electrodo.

El hecho de que el circuito sea completamente interno hace que se eviten lesiones por quemadura del suero caliente, por goteo, sobre los órganos, sin precisar el uso de aspiración continua y la aparición de *estallidos* durante la coagulación que dificultan la visión y son observados en otros dispositivos.

El electrodo está conectado a un generador de radiofrecuencia (APEIPOWER, LED Spa, Aprillia, Italia).

El electrodo realiza 2 funciones simultáneamente:

- Coagulación: mediante radiofrecuencia favorecida por el sistema de refrigeración.
- Corte: gracias a la cuchilla del extremo distal se realiza un corte del tejido previamente coagulado con un único paso del electrodo sobre el tejido.

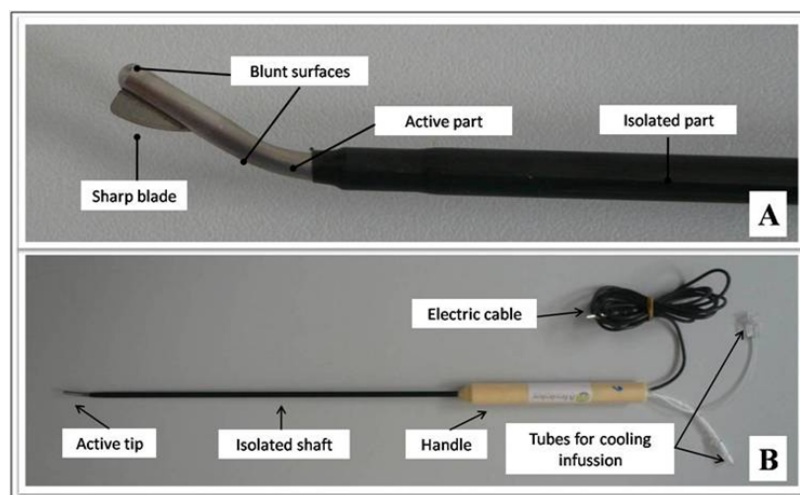


Figura 35: A- Extremo distal sin aislante compuesto por una cuchilla y el extremo romo, el resto del electrodo está aislado (negro). B- visión general del electrodo con el cable de conexión al generador y los 2 tubos para la introducción de suero frío y la extracción del suero caliente.

---

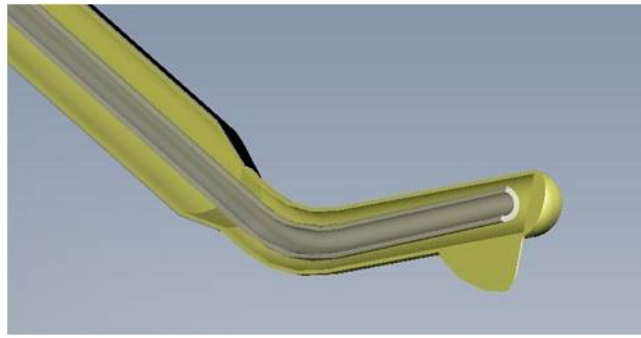


Figura 36: Representación del interior del electrodo donde hay un circuito donde circula suero frío hacia el extremo distal del electrodo y donde sale el suero ya caliente.

---



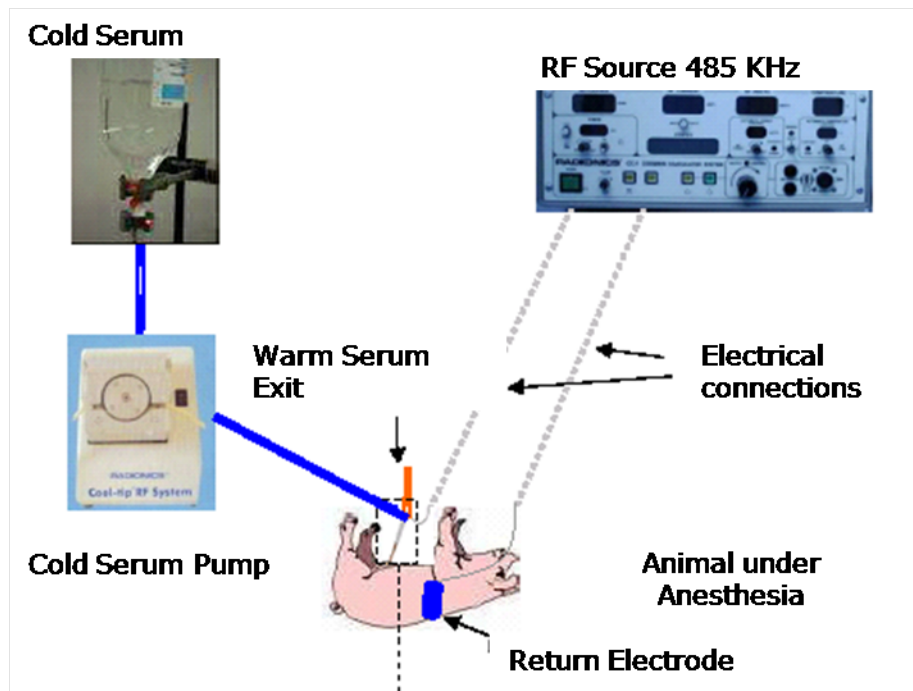


Figura 37: Esquema de conexiones desde el electrodo al generador y a la bomba peristáltica que impulsa suero frío y recoge el suero caliente del interior del electrodo.

El cirujano desliza el dispositivo superficialmente hacia atrás sobre el tejido estando en contacto la totalidad del extremo distal sobre el tejido a tratar, así la cuchilla secciona solo tejido previamente coagulado en una única pasada a la vez que procede a coagular más tejido por delante de la cuchilla proporcionando más tejido coagulado para ser seccionado y así sucesivamente (Figuras 38 y 39).

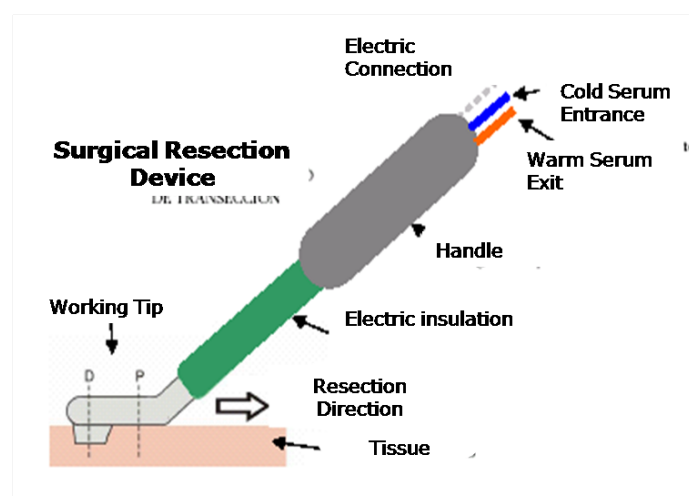


Figura 38: Esquema que representa la disposición del electrodo con respecto al tejido a tratar. La flecha indica el sentido de deslizamiento del electrodo.

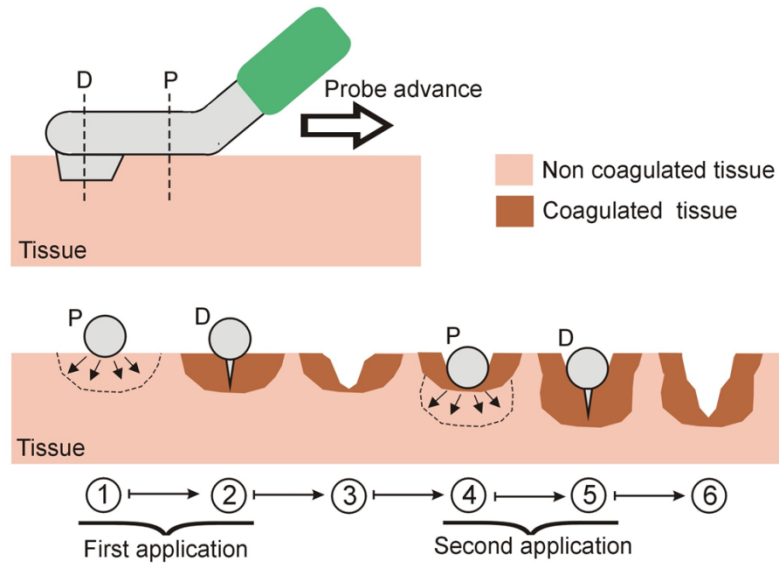


Figura 39: Imagen superior- Representación del extremo distal no aislado del electrodo , D: corte a nivel de la porción más distal (cuchilla); P: corte a nivel de la porción más proximal. Imagen inferior- cortes a nivel del tejido a tratar, cada aplicación consiste en 2 pasos, primero el tejido es coagulado por acción de la RF (flechas) por efecto de la porción proximal (① y ④) posteriormente al deslizar el dispositivo se realiza el corte (con el extremo distal) del tejido ya coagulado (② y ⑤) mientras que P coagula la próxima porción de tejido a seccionar.

El electrodo también se puede usar como elemento para la coagulación de puntos sangrantes gracias a su extremo romo. (Figura 40 )

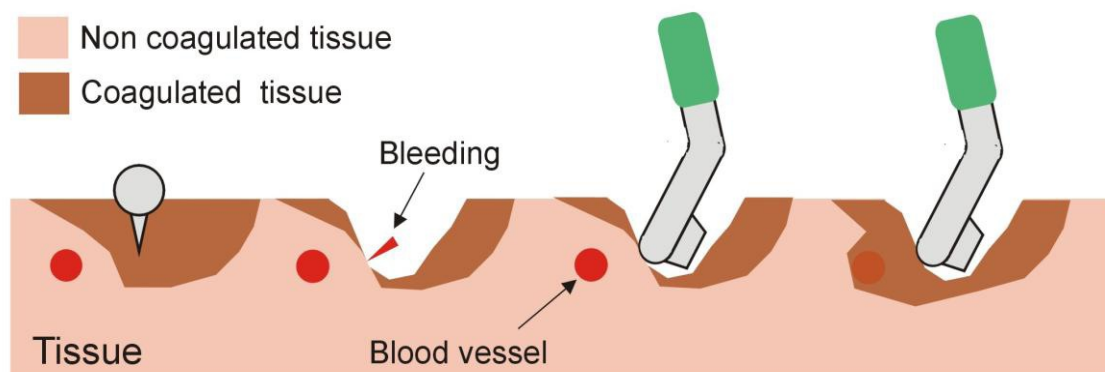


Figura 40: Representación del uso del dispositivo ante un punto sangrante no hemostasiado al paso del electrodo, aplicación del extremo romo del electrodo sobre el vaso sanguíneo.

Hay varios estudios publicados a cerca del uso de este dispositivo de manera experimental. Algunos de ellos son:

A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: a comparative study in a pig liver model. Burdio, F., Navarro, A., Berjano, E., Sousa, R., Burdio, J. M., Güemes, A., Subira, J., Gonzalez, A., Cruz, I., Castiella, T., Tejero, E., Lozano, R., Grande, I. & de Gregorio, M. A. 2008. *Eur J Surg Oncol*, 34, 599-605. (93)

En este estudio se realizaron 16 hepatectomías abiertas distribuidas en dos grupos con 8 casos en cada grupo. En el grupo A la hepatectomía se realizó mediante el nuevo dispositivo de RF como único instrumento, y en el grupo B mediante el Tissuelink® como único elemento para la sección y la hemostasia.

En este estudio, el dispositivo asistido por radiofrecuencia demostró su capacidad para la sección y coagulación simultanea del parénquima hepático consiguiendo una reducción significativa en la pérdida sanguínea y el tiempo de sección hepática comparado con el dispositivo que en la actualidad mejores resultados ha obtenido, Tissuelink®.

Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. Navarro, A., Burdio, F., Berjano, E. J., Güemes, A., Sousa, R., Rufas, M., Subira, J., Gonzalez, A., Burdio, J. M., Castiella, T., Tejero, E., De Gregorio, M. A., Grande, I. & Lozano, R. 2008. *Surg Endosc*, 22, 1384-91.

Se realizaron 8 resecciones hepáticas laparoscópicas manoasistidas utilizando el nuevo dispositivo de radiofrecuencia como único método para el corte y la hemostasia. El nuevo dispositivo resultó fácil en su uso con unos resultados similares al estudio experimental en cirugía abierta con este mismo dispositivo. (94)

Single instrument for hemostatic control in laparoscopic partial nephrectomy in a porcine model without renal vascular clamping. Ríos, J., Zalabardo, J., Burdio, F., Berjano, E., Moros, M., González, A., Navarro, A. & Güemes, a. 2011. *J Endourol*, 25, 1005-11.

Para el estudio se emplearon 20 cerdas de la especie Landrace. Se dividieron en dos grupos de 10 cada uno. En el grupo 1 se realizó una nefrectomía parcial laparoscópica

resecando el polo inferior del riñón izquierdo con el dispositivo asistido por radiofrecuencia. Sin utilizar ningún agente para controlar la hemostasia o sellar el sistema colector. En el grupo 2 la nefrectomía parcial laparoscópica se realizó según la técnica clásica, en la que se cierra el intersticio renal con sutura continua y se interpone un material hemostático para favorecer el sellado de la vía urinaria (surgicel®, Ethicon).

En cuanto a las variables intraoperatorias, en el grupo 1 se observó que el sangrado era menor respecto al grupo 2 (15+/- 23.7ml vs 79.4+/- 76.3ml), así como el tiempo de cirugía (35.3 +/- 13.7min vs 60.2 +/- 10.5 min).

Respecto a las variables obtenidas en la necropsia, la presencia de urinoma fue idéntica en ambos grupos, en cambio en el grupo 1 la incidencia de fuga urinaria fue significativamente mayor que en el grupo 2 (80% vs 1%).

Se concluye que el dispositivo asistido por radiofrecuencia proporciona una hemostasia adecuada durante la sección del parénquima renal, sin necesidad de clampar el hilio renal. Recude la complejidad técnica de la nefrectomía parcial y el tiempo quirúrgico, pero resulta ineficaz para el sellado de la vía urinaria (95).

## **OBJETIVO E HIPÓTESIS**

---

## **OBJETIVO E HIPÓTESIS**

El estudio busca probar un nuevo método de aplicación de Radiofrecuencia (Coolinside) para la realización de nefrectomías parciales laparoscópicas que supere las limitaciones del procedimiento actual, especialmente en cuanto a sangrado y tiempo operatorio y por lo tanto complejidad técnica.

### **1. OBJETIVOS**

Los principales objetivos que nos planteamos realizar con este proyecto son:

1. En un proyecto anterior (95) ya se demostró la efectividad del Coolinside para la realización de la nefrectomía parcial laparoscopia en modelo porcino, en términos de **hemorragia**, sin clampaje vascular, en comparación con la técnica estándar que requiere clampaje vascular.
2. El principal objetivo de este proyecto es valorar y comparar la aparición de **fuga urinaria** postoperatorias en cerdos, y demostrar que no existen diferencias en la aparición de fuga urinaria entre la técnica clásica y la técnica realizada con el Coolinside, en la que se introduce una variante respecto al proyecto anterior, la sutura del seno renal.
3. Demostrar que con el Coolinside se realizan las nefrectomías parciales laparoscópicas en modelo porcino en menor **tiempo** comparado con la técnica habitual.
4. Valorar los cambios histológicos en la superficie de sección del riñón tras la nefrectomía parcial comparando los hallazgos de ambas técnicas.
5. Valorar la efectividad hemostática y sellado de la técnica combinada: Coolinside con posterior sutura del seno renal a largo plazo valorando la ausencia de sangrado y fuga urinaria durante el postoperatorio, mediante supervivencia del modelo animal.
6. Demostrar la eficacia del Coolinside como opción técnica en la nefrectomía parcial laparoscópica en modelo porcino reduciendo la complejidad de la técnica actual.
7. Detectar las limitaciones y defectos del sistema, comparado con los modelos de radiofrecuencia actuales descritos en la literatura.

## **2. HIPÓTESIS**

Se plantea que al realizar la nefrectomía parcial laparoscópica mediante el nuevo dispositivo asistido por radiofrecuencia (Coolinside) la pérdida sanguínea y el tiempo quirúrgico es menor que con la técnica estándar, sin diferencias con los resultados oncológicos (márgenes quirúrgicos) y en aparición de fuga urinaria.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio forma parte del proyecto de investigación titulado: "Modelado teórico y experimentación para técnicas ablativas basadas en energía". Se incluye dentro del Plan Nacional I+D+I del Ministerio de Ciencia e Innovación. TEC2011-27133-C02-02-2021-14.

Es un estudio experimental prospectivo, controlado, randomizado, en modelo porcino que compara la nefrectomía parcial laparoscópica (NPL) realizada mediante un nuevo dispositivo asistido por radiofrecuencia (grupo RF o SC) frente a la técnica estándar (grupo control o CC), ambos con cierre de la vía urinaria mediante sutura.

#### **1.1. SUJETOS A ESTUDIO**

Como animal de experimentación se utilizaron 20 hembras de la especie *Sus scrofa domestica* (cerdo doméstico), como animal de experimentación por las características favorables de su anatomía, fisiología y experiencia en su manejo laparoscópico.

La procedencia de los animales es una granja con las autorizaciones debidas para la cría de animales destinados a la experimentación.

Las condiciones de experimentación cumplen la normativa legal vigente sobreprotección de animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos. (Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. BOE nº 252).

## **1.2. GRUPOS DE ESTUDIO**

Se establecieron dos grupos experimentales:

- **Grupo radiofrecuencia (RF) o SC (Sin Clampaje)**: Grupo experimental. Compuesto por 10 cerdos. Se realizó una nefrectomía parcial laparoscópica mediante coolinside como único método de sección y hemostasia, con posterior sutura del seno renal.
- **Grupo control o CC (Con Clampaje)**: Compuesto por 10 cerdos. Se realizó nefrectomía parcial laparoscópica mediante la técnica habitual: clampaje vascular, corte con tijeras frías, sutura de la vía urinaria y cierre del defecto parenquimatoso interponiendo un agente biológico hemostático.

## **1.3. INSTALACIONES**

El procedimiento experimental se desarrolló en el servicio de Biomedicina y Biomateriales de la Universidad de Zaragoza (ES 50 297 0012 007), que cuenta con las instalaciones y medios necesarios para la realización de experimentación animal, cumpliendo la normativa vigente.

### **1.3.1. QUIRÓFANO EXPERIMENTAL**

Se dispone de un quirófano de cirugía experimental con el equipamiento necesario para realizar grandes intervenciones quirúrgicas, en condiciones de esterilidad, con equipo de anestesia general completo, instrumentos de monitorización respiratoria, cardíaca y hemodinámica, así como el material laparoscópico y el instrumental de laparotomía estéril (Figura 41).



---

Figura 41: Quirófano experimental

### **1.3.2. MATERIAL**

#### **BISTURÍ DE RADIOFRECUENCIA O COOLINSIDE:**

Se compone de 3 elementos:

1. Fuente de radiofrecuencia: Generador convencional de 480 kHz y de 0 a 200 W de potencia, (APEIPOWER, LED Spa, Aprillia, Italia,) en modo manual, controlado por pedal; como los utilizados en la clínica humana, propiedad del grupo de experimentación (Figura 42).



---

Figura 42: Fuente de radiofrecuencia

2. Electrodo (Figura 43): Llamado Coolinside. El electrodo está diseñado por nuestro grupo y fabricado por Apeiron Medical (Valencia, España). Se trata de un electrodo metálico de 30 cm de longitud recubierto de material aislante, consiste en los siguientes sistemas incluidos en un mismo electrodo:
- *Sistema de coagulación*: En su extremo distal el electrodo presenta un ángulo de 135° aprox. sin aislante, esta es la porción del electrodo que entra en contacto con el parénquima renal y que realizará la coagulación.
  - *Sistema de corte*: El electrodo presenta en la porción final del extremo distal una hoja de bisturí de 2.5mm de altura, produciendo la sección del tejido previamente coagulado con una única pasada del electrodo.
  - *Sistema de refrigeración interno*: El electrodo presenta 2 conductos interiores para un circuito de entrada de suero frío (0°C aproximadamente) y el otro conducto para la salida del suero caliente, una vez refrigerado internamente el electrodo.



---

Figura 43: Electrodo de radiofrecuencia, Coolinside

3. Bomba peristáltica: A través de una bomba peristáltica (Radionics, Burlington, USA) se recoge suero de un recipiente con hielo pilé (suero salino 0.9% a 0°C aproximadamente) introduciéndolo al interior del electrodo a un ritmo de 130 ml/min, este suero una vez refrigerado la porción no aislada del electrodo es recogido del extremo distal del mismo mediante esta misma bomba depositando el suero, esta vez caliente sobre el mismo recipiente, creándose así un circuito continuo de entrada y salida de suero (Figura 44).

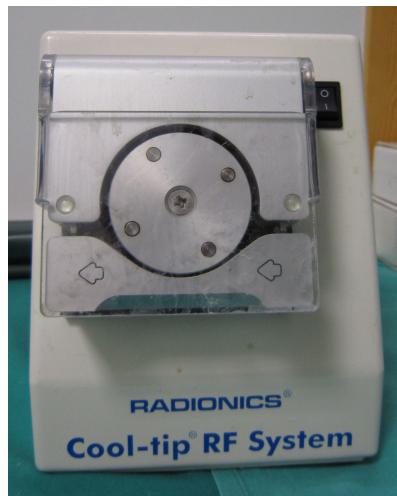


Figura 44: Bomba peristáltica.

---



Figura 45: Conexiones de la fuente de radiofrecuencia y la bomba peristáltica.

---

## **MATERIAL DE LAPAROSCOPIA**

Torre de laparoscopia (Storz®) (Figura 46), usando tijeras, pinzas, aspirador laparoscópico y bolsa para la extracción de la pieza (Figura 47).



Figura 46: torre de laparoscopia



Figura 47: material de laparoscopia

## **1.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

### **1.4.1. TÉCNICA ANESTÉSICA**

Desarrollada por anestesiistas veterinarios del Centro de Investigación Biomédica de Aragón, acreditados para la misma.

#### **Preanestesia-Inducción:**

Inyección intramuscular de una mezcla de Zolacepam-Tiletamina-Medetomidina en tablas del cuello o en la zona lumbar (Zoletil 5 mg/Kg, Medetomidina 0,1 mg/Kg). Tras la administración del producto, se accede a una vía en la vena marginal de la oreja para administración de fluidos durante la intervención mediante un catéter sobre aguja con un diámetro de 20G (Figuras 48 y 49). Si se observa que el reflejo de deglución no ha desaparecido, se administran 40mg de Propofol a través de la vía.



Posteriormente se procederá a la intubación del animal con un tubo endotraqueal y a la conexión del animal a la máquina anestésica (Figuras 50 y 51).

Se administró inmediatamente ampicilina 1gr. IV como profilaxis antibiótica.



Figura 48

Figura 49

Figuras 48 y 49: acceso y canalización de la vía en la vena marginal de la oreja

---



Figura 50

Figura 51

Figuras 50 y 51: Intubación del animal.

---

### **Mantenimiento:**

El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano vaporizado (CAM 1,1 en oxígeno al 75%) y fentanilo en perfusión continua (0,01 mg/Kg/hora). Durante todo el procedimiento se monitoriza electrocardiografía, pulsioximetría, capnografía, temperatura esofágica y presión arterial (PANI). Si se observaran signos de dolor durante el procedimiento se administra una dosis de fentanilo en bolo.



Figura 52: Torre de anestesia.

---

### **Despertar:**

Una hora antes de finalizar el procedimiento se baja la concentración de oxígeno hasta el 30%. Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico se suspende la administración de sevoflurano y fentanilo y se coloca un parche de buprenorfina. Cuando se observa que el animal ha recuperado el reflejo de deglución y que la saturación de oxígeno se mantiene en niveles aceptables (por encima del 90%) se extuba y se traslada a la jaula definitiva.

### **Analgesia post-operatoria:**

Cuando el parche de buprenorfina no es suficiente, se suplementa con la administración subcutánea de 0,3 mg/Kg de meloxicam cada 24h. Si el animal sigue mostrando signos de dolor se sustituye el meloxicam por buprenorfina intramuscular cada 12h (0.05 a 2 mg/kg).



### 1.4.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

#### Preparación del campo operatorio

Una vez anestesiado el animal se procede a la preparación del campo operatorio:

- 1) Rasurado del abdomen del animal con cuchilla sobre las áreas donde se colocarán las 2 placas de 200 cm<sup>2</sup> para el electrodo monopolar que se conectarán con el generador de radiofrecuencia (para el grupo RF) (Figura 53).
- 2) Colocación del animal en decúbito lateral derecho (Figura 54).



Figura 53: Colocación de las placas



Figura 54: Colocación del animal en decúbito lateral derecho

3) Disposición de la torre de laparoscopia el monitor y la bomba de CO<sub>2</sub> delante de los dos cirujanos. Por detrás de los cirujanos se colocó el generador RF y la bomba impulsora de suero. A los pies de la camilla la mesa del instrumental quirúrgico previamente esterilizado.

4) Preparación posterior de las conexiones pertinentes para

- El uso del Coolinside (grupo RF):
  - -Al generador de radiofrecuencia (enchufado a la corriente eléctrica) se conectan las placas, el pedal del bisturí y el electrodo.

- -El tubo de entrada de suero frío del bisturí se introduce en el recipiente del suero con hielo, pasa por una ranura bomba peristáltica y va al bisturí.
  - -El tubo de salida del bisturí, con el suero caliente, se introduce en el recipiente con el suero y hielo.
  - De la torre de laparoscopia:
    - cable de luz fría incoherente hasta la óptica.
    - cámara de 0° (cubierta por funda estéril) conectada a la óptica.
    - conexión de la bomba de CO<sub>2</sub> al trocar de la cámara
- 5) Desinfección del área operatoria con Povidona yodada.
- 6) Colocación de paños estériles y creación de neumoperitoneo, con una presión máxima de 8 mmHg, mediante trocar óptico a nivel paraumbilical izquierdo.
- 7) Introducción de Trócar nº 11 y paso de óptica de 0 grados.
- 8) Inspección del área intraabdominal y colocación de los trocares accesorios: Trocar del nº 5 en hipocondrio izquierdo y un trocar nº 11 en flanco izquierdo (Figura 55).



Figura 55: Localización de los trocares.

---

### **Procedimiento quirúrgico en el grupo RF**

Disección de peritoneo parietal con tijeras y exposición de la cara anterior del riñón izquierdo. Introducción, por el trocar izquierdo, endodisect y por el derecho el electrodo.

Resección del polo inferior renal izquierdo con el electrodo, muy próximo al hilio renal para asegurar una apertura amplia de la vía urinaria.

Puntos de cierre en seno renal con sutura continua de Vicryl 2-0, de inicio en la zona superior la superficie de sección, la sutura sigue una dirección primero descendente y luego ascendente.

Aspiración de manera continúa durante la sección y posterior aspiración de la fosa renal para cuantificar el volumen de sangrado. Se introduce el polo renal resecado (Figura 56) en la bolsa de extracción. Exteriorización por el orificio del trocar en flanco izquierdo, ampliando el orificio hasta que permita la extracción de la pieza completa.

Emisión de suero salino a través del aspirador sobre la superficie de sección para enfriar el riñón remanente tras la aplicación de la radiofrecuencia.

Retirada de trócares accesorios bajo visión directa y del trocar óptico. Cierre del orificio del trocar paraumbilical y del orificio en flanco con puntos de Vicryl nº 0 y cierre de la piel con agrafes. Recogida simultánea de datos.



---

Figura 56: Polo renal obtenido en el grupo RF.

### **Procedimiento quirúrgico en el grupo control**

Exposición del riñón tras disección del peritoneo parietal, con exposición del pedículo renal y disección de la arteria renal. Clampaje de la arteria renal mediante torniquete de Rumel modificado por Rosales.

Introducción del endodisect por el trócar izquierdo, y de las tijeras por el trócar derecho. Sección del polo renal inferior izquierdo, muy próximo al hilio renal, con las tijeras frías (Figura 57). Tras la sección se visualiza la superficie renal y se localiza la vía urinaria seccionada para dar puntos de cierre en el seno renal con sutura continua de Vicryl 2/0. Sobre la superficie de sección ya suturada, se coloca material biológico hemostático (Surgicel ®) dando puntos hemostáticos en sutura continua con Vicryl 0 de un borde a otro del parénquima renal.

Tras estas maniobras se desclampa la arteria, se comprueba si existe sangrado, en cuyo caso se aplican puntos sueltos con vicryl 0.

Aspiración continua durante todas las maniobras, extracción de la pieza embolsada. Cierre de las heridas mediante el mismo procedimiento ya descrito. Recogida de datos.



---

Figura 57: Polo renal obtenido en el grupo control.

### **1.4.3. ESTABULACIÓN**

El animal se mantuvo en jaulas aisladas en régimen de estabulación cumpliendo la normativa legal vigente (Figura 58).

Los cuidadores poseen la titulación para el cuidado y manejo del postoperatorio de los animales.

La pauta de nutrición es oral con pienso convencional desde el primer día postoperatorio.

Se realiza un control diario postoperatorio valorando tolerancia oral, actividad, micción y deposición.

En caso de muerte del animal en el periodo de mantenimiento, se tiene previsto la realización de la necropsia para determinar el motivo del fallecimiento.



Figura 58: Jaula para la estabulación del animal.

---

### **1.4.4. NECROPSIA**

Tras 17-21 días de supervivencia se procedió a la realización de la necropsia. Se llevó a cabo una nefroureterectomía izquierda abierta (Figuras 61 y 62), a través de una incisión de laparotomía media (Figura 60) con el animal en decúbito supino (Figura



59). Se exploró por completo la cavidad abdominal y el lecho quirúrgico y se procedió a la recogida de datos.

El cadáver se trató como un residuo biológico convencional, conservado en cámara frigorífica hasta su incineración.



Figura 59: Animal en decúbito supino



Figura 60: Incisión de laparotomía media

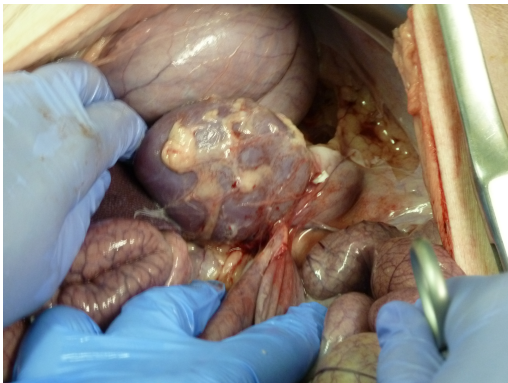


Figura 61

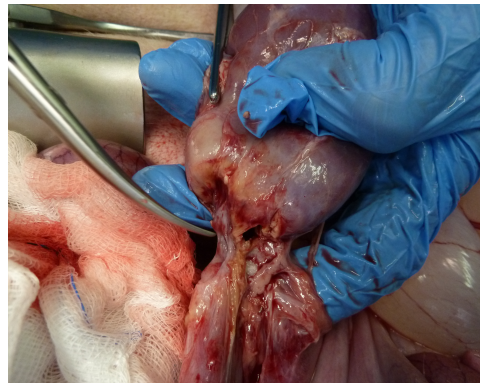


Figura 62

Figuras 61 y 62: nefroureterectomía izquierda abierta

---

Tras finalizar la necropsia se realizó el **Test de fuga urinaria con azul de metileno**.

Se dispuso de una jeringa-manómetro rellena de azul de metileno que se conecta a una llave de tres vías, y ésta mediante un catéter al uréter lumbar. Se introdujo el azul por el uréter lumbar y se comprobaba si existía fuga de azul a través de la zona de sección del parénquima renal (Figura 63).

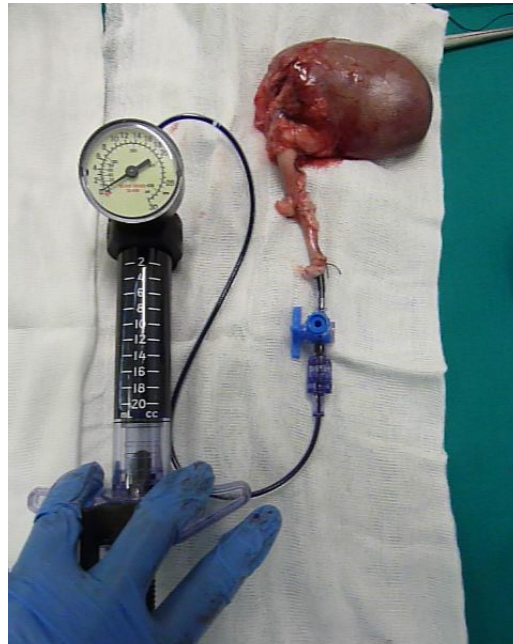


Figura 63: Test de fuga.

---

#### **1.4.5. TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE Y DE ORINA**

De cada animal, tanto el día de la nefrectomía parcial como el día de la necropsia se tomaron muestras de sangre y de orina.

Ambas muestras se recogieron una vez anestesiado el animal. La muestras de sangre se obtuvieron mediante punción de la vena yugular (Figura 64). La orina se recogió mediante cistostomía (Figura 65). Cuando el acceso percutáneo resultaba técnicamente imposible, la recogida de orina se realizó mediante punción vesical directa durante la nefrectomía laparoscópica o durante la necropsia (Figura 66).

Una vez realizada la extracción, la sangre se almacenó en tubos de plástico de tapón amarillo sin anticoagulante, con gel. Y la orina en contenedores de plástico, estériles y desechables. Cada tubo se identificó de acuerdo a la nomenclatura establecida para el estudio.

Tras la recogida de las muestras, durante los procedimientos de nefrectomía parcial laparoscópica o necropsia, las muestras de sangre y orina se guardaron refrigeradas en una nevera a 4°C desde donde se trasladaban al laboratorio al finalizar cada intervención (Figura 67).



Figura 64: Obtención de sangre.



Figura 65: Obtención de orina mediante Cistostomía.



Figura 66: Obtención de orina de manera abierta.



Figura 67: Conservación de muestras en frigorífico.



### **1.5. PROTOCOLO DE SUPERVISIÓN DEL ANIMAL EN EL POSTOPERATORIO**

Se elaboró un protocolo de supervisión para detectar posible dolor, sufrimiento o angustia en el animal.

Los animales se revisaron a diario, desde el día de la cirugía hasta el día de la eutanasia del procedimiento de 17 a 21 días después.

Se monitorizaron:

1. Peso (cada 48 horas)
2. Aspecto
3. Conducta
4. Estado y dolor de la herida quirúrgica (palpación profunda y tejidos circundantes).
5. Apetito.
6. Ingestión hídrica.
7. Eliminación de heces y orina.
8. Aspecto de las heces.

Dentro del protocolo de supervisión del animal se prestó especial atención a la evaluación del dolor postoperatorio.

En general, la realización de cirugía implica la administración de analgesia salvo contraindicación específica. La elección del tipo de analgésico depende de diversos factores como la susceptibilidad individual al dolor o el tipo de procedimiento, entre otros.

Signos clínicos indicativos de dolor en el cerdo.

1. Estado mental deprimido (torpe, cabeza baja,...).
2. Respiración rápida y superficial.
3. Rechinar de dientes.
4. Rechazo al movimiento.

5. Agresividad acentuada en machos.
6. Vocalizaciones persistentes.
7. Menor reticencia a ser inmovilizados.
8. Tendencia a moverse lentamente sin conservar posiciones fijas.
9. Tensión en zona periorbitaria.
10. Piloerección y temblores en dolor agudo.
11. Decúbito esternal con extremidades posteriores extendidas hacia atrás, tras cirugía abdominal.

A todos los animales se les colocó un parche de Buprenorfina al finalizar la intervención. Si se observaba que el parche de buprenorfina no era suficiente, se suplementaba con la administración subcutánea de 0,3 mg/Kg de meloxicam cada 24h durante tres días. Si el animal seguía mostrando signos de dolor se sustituía el meloxicam por buprenorfina intramuscular cada 12h (0.05 a 2 mg/Kg).

#### **1.5.1. CRITERIOS DE PUNTO FINAL DEL ANIMAL:**

Se establecieron varias razones que establecimos para llevar a cabo el punto final humanitario (*humane end-point*), para evitar sufrimiento innecesario del animal que fueron:

- Primera: cuando el animal no va a proporcionar más información científica útil por estar muy afectado fisiológicamente; lo cual puede estar relacionado, pero no siempre, con la variable que está siendo estudiada.
- Segunda: cuando el animal no va a proporcionar información científicamente útil, porque está psicológicamente perturbado. A veces está relacionado, pero no siempre, con la variable que está siendo estudiada.
- Tercera: cuando el sufrimiento causado a los animales durante el estudio es más alto de lo previsto y la proporcionalidad entre el coste / beneficio se pierde, por lo que el daño realizado al animal pesa más que el beneficio que está siendo buscado.

- Cuarta: cuando el nivel de sufrimiento es tan alto, es simplemente un error causar este grado de daño al animal.
- Quinta: cuando un alto grado de sufrimiento puede estar justificado, pero no hay necesidad de causarlo ya que puede predecirse el punto final científico de modo previo, a un nivel pre-letal o de pre-dolor. He llamado a este tipo "punto final sustitutivo".

Criterios adaptados del artículo *Punto final humanitario en la experimentación animal para la investigación biomédica: aspectos éticos, legales y prácticos* de David B.Morton; Centre for Biomedical Ethics, División of Primary Care, Public and Occupational Health, School of Medicine, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2 TT, UK. Publicado en Edición en Español de: *Laboratory Animals* (2005) 8, 5-12.

El sacrificio del animal se realizará con inyección intracardiaca de cloruro potásico manteniendo la inducción anestésica hasta la parada cardiorrespiratoria.

### **1.5.2. NOMENCLATURA**

Para un mejor control de las experiencias, hojas de registro de datos y las piezas para estudio histológico se creó una nomenclatura en común acuerdo entre todos los participantes en el estudio consistente en dos letras y un número.

Las letras hacían referencia al grupo de estudio:

Las letras SC significan Sin Clampaje, y hacen referencia al grupo experimental RF en el que se empleaba el nuevo dispositivo, Coolinside (técnica de nefrectomía parcial que no requiere clampaje).

Las letras CC significan Con Clampaje, y se refieren al grupo control, intervenido mediante la técnica habitual que requiere clampaje de la arteria renal.

El número hace referencia al orden del animal dentro del grupo.

Si la pieza correspondía a la nefrectomía parcial se añadía al nombre del cerdo la palabra polo. Si la pieza era la obtenida en la necropsia se especificaba riñón.

Ejemplo: *CC6 polo*: pieza de nefrectomía parcial obtenida mediante la técnica clásica en el animal número 6.

*SC1 riñón*: pieza de nefroureterectomía abierta obtenida en la necropsia del animal número 1 intervenido previamente con el nuevo dispositivo.

## **1.6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL ANALÍTICO**

### **1.6.1. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS EN SUERO**

Al finalizar cada procedimiento de nefrectomía parcial o necropsia las muestras fueron transportadas desde la nevera al laboratorio de bioquímica de nuestro hospital donde se procesaron y analizaron los especímenes de sangre y orina.

El transporte al laboratorio se realizó con los tubos de sangre en posición vertical con el tapón hacia arriba y evitando la agitación y la exposición directa a la luz para prevenir una posible hemólisis, la degradación de los constituyentes y favorecer la formación completa del coágulo. Las muestras para análisis de orina se transportaron en contenedores de plástico estériles y desechables (de unos 200 ml. ).

Una vez en el laboratorio las muestras se procesaron hasta su análisis.

Primero se realizó el centrifugado de las muestras de sangre para separar las fases del suero de las células. La sangre se mantuvo en su contenedor original cerrado hasta que se llevó a cabo la separación. Para la separación de suero o plasma, la sangre se centrifugó antes de 1-2 horas desde su recogida durante 10 minutos a 3000 r.p.m. manteniendo los recipientes contenedores cerrados durante todo el proceso para evitar la evaporación del agua plasmática o sérica. Para preservar el principio del “equilibrio”; se colocaron tubos y/o cubetas transportadoras de igual peso, forma y tamaño que los del recipiente de la muestra en posiciones opuestas en la cabeza de la centrífuga, buscando una disposición geométricamente simétrica.

Tras la centrifugación el suero y plasma obtenidos se repartieron mediante pipetas Pasteur en microtubos de polipropileno de 1,5ml (Eppendorf) colocando 200 µl en cada microtubo. Como el análisis de las muestras no fue inmediato se colocaron los

microtubos en gradillas que se guardaron en un congelador a -20°C. La orina también guardó congelada -20°C en los botes de plástico utilizados para su recogida.

Una vez finalizados todos los procedimientos de nefrectomía parcial laparoscópica y necropsia se procedió al análisis de las muestras guardadas congeladas.

Se estudiaron los parámetros bioquímicos, de función renal y el valor de la Nacetilglucosaminidasa (NAG) en la sangre y orina recogidas en los procedimiento experimentales.

Los parámetros bioquímicos se analizaron en el laboratorio de bioquímica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa mediante el equipamiento MODULAR ANALYTICS (Roche ®), que cuenta con una unidad de procesamiento de muestras, Core Unit; y un software de gestión inteligente de los procesos (Intelligent Process Management) (Figura 68).

Esta máquina combina gran variedad de módulos analíticos que facilitan la fusión completa de la química clínica, la inmunoquímica homogénea y la inmunoquímica heterogénea:

- Unidad de Control : constituida por Windows NT, pantalla táctil y ratón, y acceso remoto para el diagnóstico.
- Unidad principal. Compuesta a su vez por varias unidades:
  - Carga: con una capacidad de carga de 300 muestras en 2 bandejas, dotada de un sistema de carga continuo, y un puerto de entrada exclusivo para urgencias STAT.
  - Descarga: se caracteriza por disponer de un buffer de repeticiones, capacidad de descarga de 300 muestras en 2 bandejas, y un sistema de descarga continuo
  - Módulo ISE 900/1800: permite determinar iones, cloruro, potasio y sodio, realiza 900 o 1800 tests/hr, tiene 3 canales
- Módulo D 2400: utilizado en las determinaciones de química clínica, e inmunoanálisis homogéneo. Realiza hasta 2400 tests/h y hasta 3500 tests por kit de reactivos, cuenta con 16 canales.
- Módulo P 800: aplicado en la obtención de parámetros de química clínica e inmunoanálisis homogéneo. Realiza hasta 800 tests/h y hasta 1200 tests por kit de reactivos, cuenta con 44 canales,
- Módulo E 170: utilizado en el inmunoanálisis heterogéneo, realiza hasta 170 tests/h y 100/200 tests por kit de reactivos en sus 25 canales.



---

Figura 68 : Modular Analytics.

### **1.6.2. DETERMINACIÓN DE N-ACETILGLUCOSAMINIDASA (NAG) EN ORINA MEDIANTE ELISA CONVENCIONAL**

Los valores de NAG se determinaron en sangre y orina mediante la técnica de inmunoensayo ELISA con el kit " Pig N Acetyl beta D-Glucosaminidasa ELISA kit" de la compañía de biotecnología Cusabio.

#### **1.6.2.1 Bases de los inmunoensayos**

El nombre de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), luego abreviado como ELISA, fue acuñado por los investigadores suecos Eva Engvall y Peter Perlmann, describieron el procedimiento, y lo publicaron en 1971. Con propósitos médicos se han aplicado en la determinación de hormonas y proteínas plasmáticas, antígenos tumorales, drogas, Ag y Ac de microorganismos.

El ELISA es un método analítico que depende de la reacción Ag-Ac, un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable como cambio de color. La aparición de colorante permite medir mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra. La determinación del antígeno o anticuerpo se lleva a cabo mediante el uso de uno de ellos inmovilizado en fase sólida y el otro en solución. Dependiendo del diseño se pueden emplear: Ags, haptenos, o Acs marcados con un enzima para revelar: Ags, Acs, hormonas o fármacos presentes en los fluidos corporales.

El ELISA que hemos realizado es directo heterogéneo tipo "sandwich".

Directo porque es el empleado en la detección de antígenos (en nuestro caso el NAG). Se fija el antígeno en una placa que se detecta mediante un anticuerpo anti-antígeno marcado. Se incluyen controles negativos que serán muestras del mismo tipo de las analizadas (sangre, orina,...) pero en las que se tenga la certeza de la ausencia del antígeno buscado. Y controles positivos (soluciones donde se encuentra el antígeno buscado).

Heterogéneo porque se realiza sobre soporte sólido y requiere la separación entre la fracción libre y la ligada.

Sandwich porque se recubre el pocillo con un primer anticuerpo anti-antígeno. Después de lavar el exceso de anticuerpo se aplica la muestra problema en la que se encuentra el antígeno, que será retenido en el pocillo al ser reconocido por el primer anticuerpo. Después de un segundo lavado que elimina el material no retenido se aplica una solución con un segundo anticuerpo anti-antígeno marcado. Así pues cada molécula de antígeno estará unida a un anticuerpo en la base que lo retiene y un segundo anticuerpo, al menos, que lo marca. Este ensayo tiene una gran especificidad y sensibilidad debido a la amplificación de señal que permite el segundo anticuerpo.

### **1.6.2.2 Principios del test " Pig N Acetyl beta D-Glucosaminidasa ELISA kit"**

Permite la determinación cuantitativa de los valores de NAG en suero, plasma, orina y tejidos de origen porcino.

Emplea la técnica de inmunoensayo enzimático de sandwich cuantitativo.

Los anticuerpos específicos para el NAG se marcan sobre una microplaca .

Los patrones y las muestras se pipetea en los pocillos para que el NAG presente quede inmovilizado por el anticuerpo.

Después de eliminar las sustancias no unidas, se añade un anticuerpo conjugado con biotina específica para NAG a los pocillos. Se lava y se añade un conjugado de avidina marcado con peroxidasa de rábano a los pocillos. Tras un lavado para eliminar cualquier reactivo de enzima avidina no unido, se añade una solución de sustrato a la pared y el color se desarrolla en proporción a la cantidad de NAG conjugado en el paso inicial.

Se mide la intensidad del color en un espectrómetro.

El rango de detección del test es de 0.156 mU/ml-10mU/ml.

En cuanto a la sensibilidad del test no se han identificado reacciones cruzadas entre el NAG de origen porcino y otros análogos.

### **1.6.2.3 Recogida de muestra**

Se utilizó como muestra la orina recogida por punción vesical en los procedimientos de nefrectomía parcial laparoscópica y necropsia, para comparar los valores del día de la cirugía con los obtenidos a los 21 días de supervivencia.

### **1.6.2.4 Preparación del material**

El kit incluye el siguiente material:

- Reactantes.
- Gradilla con 96 pocillos.
- Estándar.
- Conjugado Biotina-Ac 1x120 µl (concentrado x100).
- Conjugado Avidina-peroxidasa de rábano 1x120 µl (concentrado x100).
- Diluyente de Biotina-Ac 1x10ml.
- Diluyente de avidina-peroxidasa de rábano 1x10ml.
- Diluyente de la muestra 1x20ml.
- Tampón de lavado 1x20 ml (concentrado x25).
- Sustrato TMB 1x10ml.
- Solución de parada 1x10ml.
- Manual de instrucciones

Los elementos del Kit deben mantenerse a 2-8°C si se van a usar en 5 días de la adquisición del test o a -20°C si se van a utilizar en más tiempo.

Antes de empezar el procedimiento hay que preparar varios de los reactantes:

- Biotina-Ac: hay que centrifugarlo previamente a su apertura. Se recomienda diluirlo x100, para lo cual se indica mezclar
- Avidina-Peroxidasa de rábano: precisa de centrifugación y de dilución x100 mezclando 10µl de Avidina-Peroxidasa con 990 µl de diluyente Avidina-Peroxidasa



- Tampón de lavado: hay que diluir 20 ml del tampón en agua destilada hasta obtener 500 ml de tampón.
- Estándar: primero se centrifuga a 6000-10000 rpm 30 segundos. Se reconstituye el estándar con 1ml de diluyente de la muestra produciéndose una solución de 10mU/ml. Se mezcla el estándar para asegurar la completa reconstitución y se deja asentar el estándar 15 minutos con una ligera agitación. Se preparan las diluciones de estándar pipeteando 250  $\mu$ l de diluyente de la muestra en cada tubo numerados del 0 al 6. Se rellenan los tubos con la solución formada previamente en una dilución x2. El primero sin diluir sirve de estándar superior y el más diluido de estándar cero.

### **1.6.2.5 Procedimiento**

El procedimiento constó de las siguientes fases:

1. Preparación de los reactantes, de las muestras y de los estándares. Preparación de la hoja de composición para determinar el número de pocillos a usar.
2. Adición de 100  $\mu$ l de estándar y de muestra en cada pocillo e incubación 2 horas a 37°C.
3. Se elimina el líquido sobrante en cada pocillo, sin lavar.
4. Adición de 100  $\mu$ l de Ac- Biotina (x1) en cada pocillo. Incubación durante una hora a 37°C.
5. Aspirado y lavado de cada pocillo un total de 3 veces.
6. Adición de 100  $\mu$ l de avidina- peróxido de rábano (x1) en cada pocillo. Incubación de nuevo una hora a 37°C.
7. Aspirado y lavado 5 veces.
8. Adición de 90  $\mu$ l de sustrato TMB en cada pocillo. Incubación durante 15-30 minutos a 37°C. Evitando la exposición de la luz.
9. Adición de 50  $\mu$ l de solución de parada en cada pocillo.
10. Lectura de los pocillos en el espectofotómetro a longitud de onda 450nm.

### 1.6.2.6 Análisis de resultados

Los resultados de colorimetría fueron analizados en un espectrofotómetro tipo Luminex 200 con software IS 2.3 (Figura 69).



---

Figura 69: espectrofotómetro Luminex 200.

## **1.7. MANEJO DE LAS MUESTRAS PARA ESTUDIO DE MICROSCOPIA ÓPTICA**

En ambos grupos se procedió a la recogida de muestras para estudio al microscopio óptico, tanto del polo renal resecado como del riñón tras la necropsia. La muestra para estudio se toma de la superficie de sección, tanto del polo como de la pieza de nefrectomía.

No se contempla el análisis de viabilidad del tejido renal a más de 6mm de la superficie seccionada ni tampoco se ha repetido el estudio de la profundidad de necrosis alcanzada en el tejido por la radiofrecuencia, ya que ambos fueron objeto de estudio por nuestro grupo en un proyecto anterior, siendo la profundidad de necrosis de 6.56 +/- 0.92 mm (95).

El protocolo que empleamos para la preparación del material biológico para su estudio al microscopio óptico fue el siguiente:

- 1) Fijación química: se realizó con formol. Detiene el proceso de autólisis y actúa sobre los componentes celulares con el fin de mantener las estructuras a estudiar lo más naturales posibles (Figura 70).
- 2) Inclusión: en este proceso se sustituyó el agua del material biológico por parafina, permite que el material tenga la suficiente fuerza y no se deforme al cortarse. A su vez, la inclusión constó de varias fases:
  - Deshidratación del tejido con alcohol.
  - Aclaramiento, sustituyendo el alcohol por xilol.
  - Impregnación del tejido colocándolo en parafina líquida a 60°.
  - Inclusión: se sacó el tejido de la parafina para colocarlo en el fondo de un molde metálico que se relleno de parafina y se colocó a temperatura ambiente solidificándose la parafina y quedando el bloque realizado y listo para el corte.
- 3) Corte: se cortó el tejido con un micrótopo de hojas de acero obteniendo lascas de tejido de 5  $\mu\text{m}$  de grosor que se depositaron sobre el portaobjetos, donde se dejaron hasta que se adhirieron al cristal. Una vez adheridos para eliminar la parafina se sumergieron las secciones en xilol. Posteriormente se sustituyó el xilol por alcohol 100% y este a su vez por agua utilizando concentraciones decrecientes.
- 4) Coloración: se empleó un colorante ácido y básico, la Hematoxilina y Eosina (H & E). Tiñéndose los núcleos con el colorante básico (azul), y el citoplasma con el colorante ácido (rosado). Una vez teñidas las muestras se deshidrataron con concentraciones crecientes de alcoholes. Finalmente se sustituyó el alcohol por xilol.
- 5) Montaje: se añadió sobre la sección histológica mowiol y, a continuación se colocó encima el cubreobjetos.

Una vez procesadas y montadas las muestras se procedió al estudio anatomopatológico que fue realizado por el Dr. G. Muñoz del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.



Figura 70: Pieza renal en formol para estudio histológico.

---

## **1.8. RECOGIDA DE DATOS**

Todos los datos son recopilados en hojas de recogida de datos específicas para cada parte del procedimiento:

1. Datos anestésicos.
2. Datos nefrectomía parcial y necropsia: distinguidos según la nomenclatura anteriormente mencionada.
3. Seguimiento postoperatorio.
4. Estudio histológico.

Se grabaron todas las intervenciones. Así como los test de fuga urinaria. Las grabaciones fueron almacenados en un disco duro.

Se fotografiaron todas las piezas obtenidas remitidas para estudio histológico.

## **2. VARIABLES**

### **2.1. VARIABLES PRINCIPALES**

1. Tiempo operatorio en minutos (min): desde la introducción de la óptica hasta la retirada de los trócares, incluyendo posibles deficiencias técnicas tanto el instrumental laparoscópico como en el Coolinside.

2. Hemorragia durante la intervención quirúrgica en mililitros (mL): mediante aspirado. Inicialmente se procede a aspirar 50 cm<sup>3</sup> de suero salino + 1 cm<sup>3</sup> de heparina sódica al 1% al para evitar la coagulación de la sangre el recipiente de recolección. Estos 50 cm<sup>3</sup> son descontados en el recuento final.
3. Presencia/ausencia de fuga urinaria: introducción de azul de metileno por el extremo distal del uréter, de la pieza de nefroureterectomía obtenida en la necropsia. Se considerada test positivo si hay salida de azul de metileno a través de la superficie de sección (Figuras 71 y 72).



Figura 71: Test de fuga negativo.

Figura 72: Test de fuga positivo.

## **2.2. VARIABLES SECUNDARIAS**

1. Tiempo empleado en realizar la sección en minutos (min): En el grupo experimental incluyendo posibles deficiencias técnicas tanto del generador como del electrodo.
2. Tiempo empleado en realizar la sutura del seno renal en minutos (min): tanto en el grupo experimental como en el grupo control.
3. Tiempo empleado en realizar la sutura del parénquima renal en minutos (min): en el grupo control, la técnica del grupo experimental no requiere sutura del

parénquima renal. En su lugar se realiza coagulación del parénquima seccionado con el dispositivo.

4. Tiempo empleado en realizar la disección de la arteria renal en minutos (min): en el grupo control, ya que es en el que se precisa clampado de la arteria renal.
5. Sangrado postoperatorio: objetivar la presencia o ausencia de signos de sangrado durante el postoperatorio, estudio durante la necropsia de la aparición de coágulos o hematoma en el lecho de la nefrectomía.
6. Urinoma: estudiar la presencia o ausencia de urinoma en el lecho de la nefrectomía durante la necropsia; entendiendo el urinoma como formación quística sobre el lecho quirúrgico con orina en su interior.
7. Tiempo de isquemia caliente en minutos (min): tiempo transcurrido desde el clampaje de la arteria renal hasta la retirada del torniquete vascular.
8. Tiempo de coagulación sobre el lecho en segundos (secs): tiempo de coagulación con el Coolinside sobre la superficie de sección, en el grupo experimental. En el control se realiza sutura del parénquima renal.
9. Peso del animal en kilogramos (kg): peso del cerdo después de haber sido premedicado previo a la nefrectomía parcial. Obtenido mediante una balanza de tipo polipasto (Figura 73).



Figura 73: Polipasto

---

10. Peso del polo renal en gramos (gr): peso del segmento de riñón seccionado usando báscula de precisión (Figura 74).
11. Peso del riñón en gramos (gr): peso de la pieza de nefroureterectomía obtenida en la necropsia, usando la báscula de precisión (Figura 75).



Figuras 74 y 75: Báscula de precisión para pesar el polo renal y el riñón.

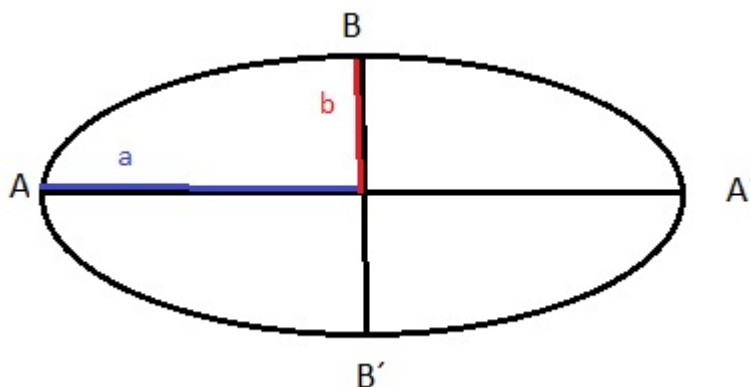
---

12. Relación peso del animal/peso del polo renal : relación entre el peso del animal el día de la nefrectomía y el peso del polo renal obtenido en la intervención.

13. Medición en los 3 ejes del fragmento de riñón obtenido en la necropsia, en centímetros (cm)

- Longitud (cm)
- Anchura (cm)
- Espesor (cm)

14. Superficie de sección en centímetros cuadrados (cm<sup>2</sup>) mediante formula del área de la elipse:  $\pi \times a \times b$  Siendo a y b los semiejes de la elipse (Figura 76).



---

Figura 76: Fórmula del área de la elipse.

15. Hemorragia por superficie de sección: expresada en mL/cm<sup>2</sup>

16. Relación Nacetilglucosaminidasa/creatinina en orina (mU/mL)/(mg/dL): relación entre los valores de Nacetilglucosaminidasa (NAG) y los valores de creatinina en suero y en orina, el día de la nefrectomía parcial y el día de la necropsia. La determinación de los valores de NAG se realiza mediante la técnica de inmunoensayo ELISA con el kit "N Acetyl beta D-Glucosaminidasa ELISA kit" de la compañía de biotecnología Cusabio.

17. Bioquímica y función renal en sangre y orina: de las muestras obtenidas mediante punción de la vena yugular y mediante punción vesical. Determinadas en el laboratorio de bioquímica de nuestro hospital. Los parámetros que se



analizaron en orina fueron: pH, potasio (mEq/L), sodio (mEq/L), creatinina (mg/dL), urea (g/L), glucosa (mg/dL), proteínas (g/dL), cloro mEq/L, NAG (mU/mL), cociente NAG/creatinina (mU/mL)/(mg/dL). Y en sangre: potasio (mEq/L), sodio (mEq/L), creatinina (mg/dL), urea (g/L), glucosa (mg/dL), proteínas (g/dL), NAG (mU/mL), cociente NAG/creatinina (mU/mL)/(mg/dL).

Para ver el grado de afectación de la función renal se han aplicado los criterios de Fallo Renal Agudo (AKI, Acute Kidney Injury) definidos en la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Internacional de Nefrología (Tabla 23).

Estadío	Definición
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de la creatinina basal en 150-190%</li> <li>• Incremento de la creatinina sérica por <math>\geq 0.3</math> mg/dl</li> </ul>
II	Creatinina basal > 200-300%
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de la creatinina sérica &gt; 300% del basal</li> <li>• Creatinina sérica <math>\geq 0.4</math> mg/dl</li> <li>• Inicio de terapia sustitutiva renal</li> </ul>

Tabla 23: Estadíos de la AKI

### **3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral del estudio se calculó en cada grupo mediante la fórmula propuesta por Lehr.

$$n = 16 / SMD^2$$

SMD se define como la diferencia media estándar entre las dos medias comparadas.

$$SMD = DCR/DS$$

Donde DCR es la desviación clínica relevante y DS es la desviación estándar

En este caso hemos aplicado la fórmula para calcular el tamaño muestral en una comparación de dos medias, utilizando como variable para realizar el cálculo el tiempo quirúrgico total.

$$n = \frac{2 \times S^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{d^2}$$

Donde:

n = tamaño muestral para cada grupo.

S = estimación varianza, en nuestro caso 15 minutos. Nos basamos en estudios experimentales similares con otros dispositivos asistidos por radiofrecuencia en los que la varianza era de 15. Se asume que la varianza será la misma en ambos grupos.

$\alpha$  = error  $\alpha$  se fija en 5% y a cada valor  $\alpha$  le corresponde un valor Z (según las tablas de la normal) por lo que  $\alpha/2 = 0.025$  y le corresponde una  $Z_{\alpha/2} = 1.96$

d = diferencias de medias mínima que se desea detectar. En la experiencia previa la diferencia de medias en cuanto al tiempo quirúrgico total fue de 25 minutos, en este caso la diferencia mínima que queremos encontrar es de 20 minutos y que en nuestro procedimiento añadimos una variante técnica, la sutura del hilio renal, alargándose el procedimiento.

$Z_{\beta}$  = Se decide asumir un error beta de un 20% que corresponde a una  $Z_{\beta}$  de 0.84.

$$n = \frac{2 \times 225(1.96 + 0.84)}{400} = 8.82 \text{ por grupo, que redondeamos en 10 animales por grupo.}$$

Siendo entonces el tamaño muestral total de 20 animales.

Consideramos un nivel de significación (p) de 0,05.

## **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados han sido analizados estadísticamente con el fin de estudiar la significación de todos y cada uno de los datos obtenidos, y sentar conclusiones con un alto grado de fiabilidad. Asimismo, durante el proceso de recogida de datos, se han empleado plantillas de recogida de datos específicas para reducir al mínimo los posibles errores que pueden influir alterando el grado de confianza de los resultados.

La sistemática estadística que se ha seguido en cada uno de los grupos del estudio ha sido realizar inicialmente una estadística básica descriptiva y posteriormente una estadística inferencial.

Los datos fueron introducidos en el paquete estadístico SPSS versión 18.0 utilizando este mismo programa para la confección de tablas y gráficos.

### **4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, separando las cuantitativas de las cualitativas.

Dado que se trata de un estudio experimental, hemos intentado disminuir al máximo las variables cualitativas, estando presentes casi exclusivamente en los datos histológicos.

### **4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL**

Las variables principales y secundarias fueron comparadas y correlacionadas entre ambos grupos.

Dado que el N de la muestra es de 40, es decir inferior a 50 se usó el test de Shapiro Wilk (SW) para determinar qué valores cuantitativos seguían una distribución normal.

Las variables cuantitativas de ambos grupos fueron comparadas mediante el test de U de Mann Whitney (UMW) cuando seguían una distribución no paramétrica y mediante la T de student (T-S) si seguían una distribución normal. En el caso de las variables no paramétricas los valores que se han tenido en cuenta han sido la mediana y el rango, y en el caso de las paramétricas la media y la desviación típica. La representación de las variables se ha realizado mediante diagramas de barras y diagramas de cajas.

Las variables cualitativas han sido sometidas a un análisis de frecuencias que muestra el porcentaje correspondiente representados mediante tablas de contingencia. Fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

Se consideraron las diferencias significativas con  $p < 0.05$ .

Los resultados se dividen en cuatro grandes apartados: los resultados obtenidos en la cirugía, los resultados de la necropsia, los hallazgos histopatológicos y los resultados analíticos. Se muestran en tablas en las que se representan la variable de estudio y sus valores en cada grupo, en el grupo control (CC) y en el grupo experimental RF (SC), así como la significación, señalando en negrita los casos con diferencias significativas.

# RESULTADOS

---

## **RESULTADOS**

### **1. RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EXPERIMENTAL**

Ambos grupos fueron comparables sin existir diferencias significativas en cuanto al peso de los animales

Entre ambos procedimientos encontramos diferencias estadísticamente significativas en la variable Tiempo de cirugía, siendo más corto el procedimiento en el grupo experimental RF (Figura 77). No encontramos diferencias significativas en el sangrado entre ambas técnicas (Figura 78) (Tabla 24).

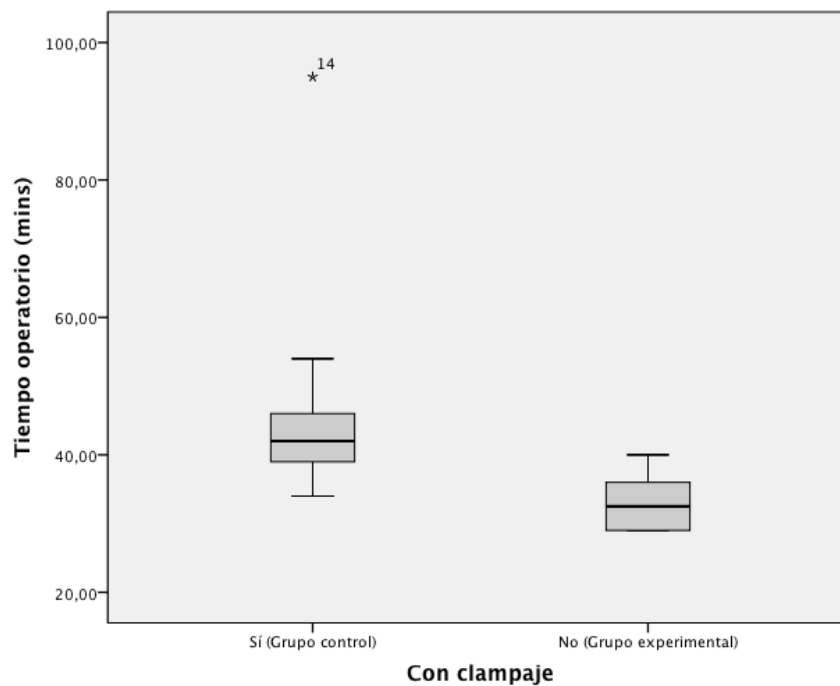


Figura 77: Gráfico del tiempo operatorio en cada grupo.

---

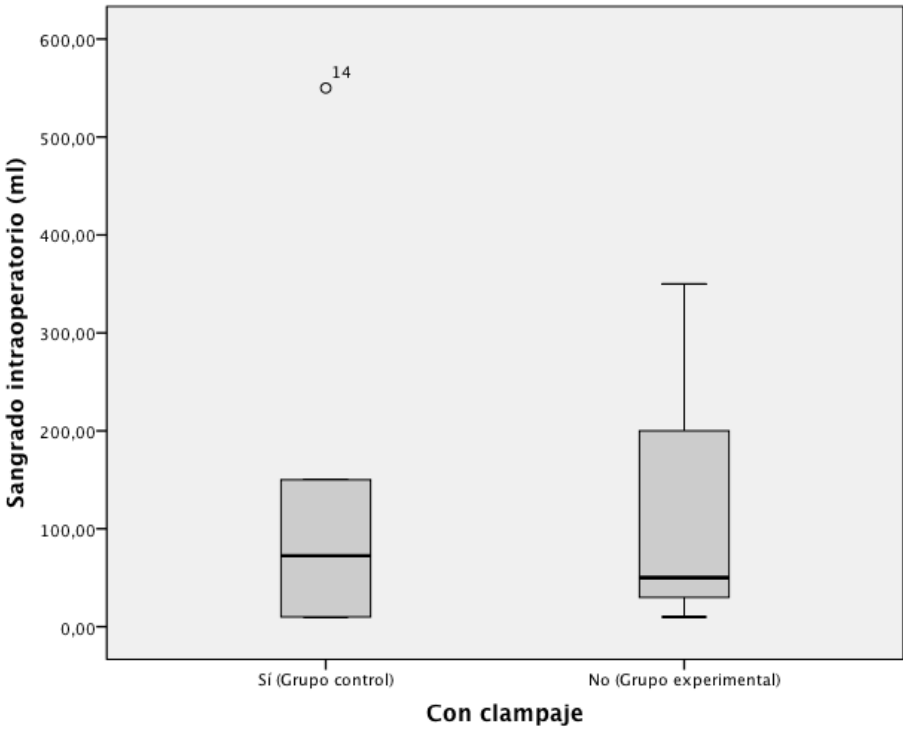


Figura 78: Gráfico del sangrado intraoperatorio en cada grupo de estudio.

---

Parámetro	Grupo control	Grupo experimental	Significación
Peso animal (kg)	40.13 ± 9.43	39.73 ± 10.21	T-S p= 0.838
Tiempo de cirugía (min)	42.0 ± 61	32.5 ± 11	<b>UMW p&lt;0.01</b>
Tiempo de sección polo (min)	2 ± 2	5 ± 5	<b>UMW p&lt; 0.01</b>
Tiempo sutura seno renal (minutos)	10 ± 6	10 ± 18	UMW p= 0.908
Hemorragia (mL)	72.5 ± 540	50 ± 340	UMW p= 0.969
Peso polo (gr)	13.8 ± 2.859	15.6 ± 3.893	T-S p= 0.254
Tiempo de coagulación (segs)		90 ± 580	
Tiempo sutura parénquima renal (min)	8.5 ± 1.269	N/A	
Tiempo disección seno renal (min)	2 ± 4	N/A	
Tiempo isquemia (min)	23.4 ± 3.02		
Relación peso animal/peso polo (kg/gr)	2939.928 ± 574.864	2562.328 ± 385.836	T-S p= 0.102
Hemorragia por superficie de sección (mL/cm <sup>2</sup> )	9.791 ± 80.70	9.021 ± 48.08	UMW p= 1

Tabla 24: Resultados del procedimiento experimental



### **1.1. INCIDENCIAS DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE NEFRECTOMÍA PARCIAL LAPAROSCÓPICA**

#### **Incidencias anestésicas.**

No se registró ninguna incidencia anestésica en ninguna de las experiencias.

#### **Incidencias técnicas.**

No hubo problemas técnicos con el bisturí de radiofrecuencia ni con el generador. En ocasiones se requirió sustituir alguno de los instrumentos de laparoscopia por mal funcionamiento de los mismos.

#### **Incidencias quirúrgicas**

En todas las cirugías la sección del polo renal fue muy próxima al hilio para garantizar una apertura amplia de la vía urinaria (Figura 79), lo que se constató macroscópicamente y se registra mediante foto y vídeo.



---

Figura 79: Vía urinaria abierta tras la sección del polo renal.

---

En la experiencia SC2 se lesionó una rama de la arteria renal principal durante el corte del polo renal al ser éste muy próximo al hilio. Por ello se requirió aplicar el electrodo de RF durante más tiempo para controlar el sangrado, siendo el sangrado total de 350 mL. De la misma manera en la experiencia SC6 se produjo sangrado arterial durante la sección del parénquima que fue controlado mediante coagulación con el electrodo de radiofrecuencia, el sangrado total fue de 200 mL.

En el grupo control en varios casos se realizó un clampaje selectivo de la vascularización del polo inferior renal : CC1, CC3, CC9. En la experiencia CC1 al retirar

el vasseloup del torniquete de Rumel se seccionó la arteria produciéndose un sangrado de 130 mL que se controló mediante la colocación en dicha arteria de un Hem-o-lok.

En la experiencia CC4 se lesionó la pelvis con las tijeras durante la sección de polo renal que se reparó mediante dos suturas continuas con vicryl 3-0. En este mismo procedimiento al desclampar se observó sangrado procedente del seno lo que obligó a realizar una nueva sutura continua del parénquima con vicryl 2-0. El sangrado total fue de 550 mL.

En el procedimiento CC6 tras desclampar se produjo el sangrado de la parte inferior del seno renal añadiendo un punto suelto al parénquima fijado con Hem-o-lok.

En el procedimiento CC10 también se observó sangrado del parénquima renal tras el desclampaje que se controla con coagulación selectiva con las tijeras eléctricas y colocando un agente hemostático de celulosa.

### **1.2. INCIDENCIAS DURANTE EL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO**

Durante el seguimiento postoperatorio todos los animales iniciaron la deambulación y la tolerancia a las 24 horas manteniendo buen estado general, ganando peso adecuadamente y con buen aspecto de la herida quirúrgica (Figura 80).



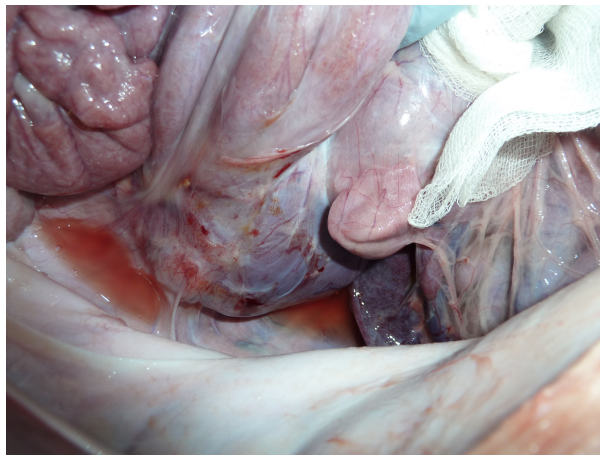
---

Figura 80: Herida quirúrgica.

Exceptuando el animal de la experiencia SC2 que desde el primer día postoperatorio estaba inactivo, con rechazo al movimiento, hiporexia, apatía y permaneciendo en decúbito esternal. Posteriormente en la necropsia se objetivó dilatación pielocalicial del riñón izquierdo que probablemente provocaba dolor cólico lo que justifica el estado clínico postoperatorio.

### **1.3 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA NECROPSIA**

Macroscópicamente en los animales SC2, SC8 y SC10 se encontraron adherencias del intestino delgado a la zona seccionada del riñón lo que dificultó la disección y extracción de la pieza renal (Figura 81).



---

Figura 81: Adherencias de intestino en el lecho de la nefrectomía parcial.

---

En el animal SC2 la pelvis renal se encontraba abierta y necrosada con dilatación de uréter proximal que probablemente condicionase cólico renal, de ahí el comportamiento del animal en el postoperatorio. También se observó necrosis en la pelvis renal del animal SC8 (Figuras 82 y 83).



Figura 82

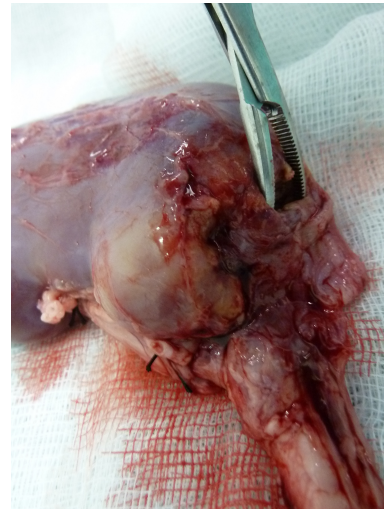


Figura 83

Figuras 82 y 83: pelvis renal SC2 y SC8 necrosadas y abiertas.

No hay diferencias en cuanto a las dimensiones de la pieza renal obtenida en ambos procedimientos (Tabla 25). La presencia de fuga urinaria medida mediante el test de azul de metileno in vitro es significativamente mayor en el grupo experimental (Tabla 25, Figuras 84, 86-89). Sin encontrar diferencias entre ambos grupos en la presencia de urinoma (Tabla 25, Figuras 85, 90-92).

<b>Variables</b>	<b>Grupo control (Con clampaje)</b>	<b>Grupo experimental (Sin clampaje)</b>	<b>Significación</b>
Peso riñón (gr)	89.1 ± 13.236	90.2± 24.252	T-S p= 0.901
Longitud riñón (cm)	9.08 ± 0.956	9.13 ± 1.023	T-S p= 0.911
Anchura riñón (cm)	5.69 ± 0.622	5.60 ± 0.689	T-S p= 0.763
Espesor riñón (cm)	1.5 ± 1	1.75 ± 2	UMW p= 0.811
Presencia de fuga urinaria	2/10casos	7/10 casos	<b>X<sup>2</sup> p = 0.025</b>
Urinoma	2/10 casos	3/10 casos	X <sup>2</sup> p=0.606
Hematoma	0/10 casos	0/10 casos	

Tabla 25: Resultados obtenidos en la necropsia

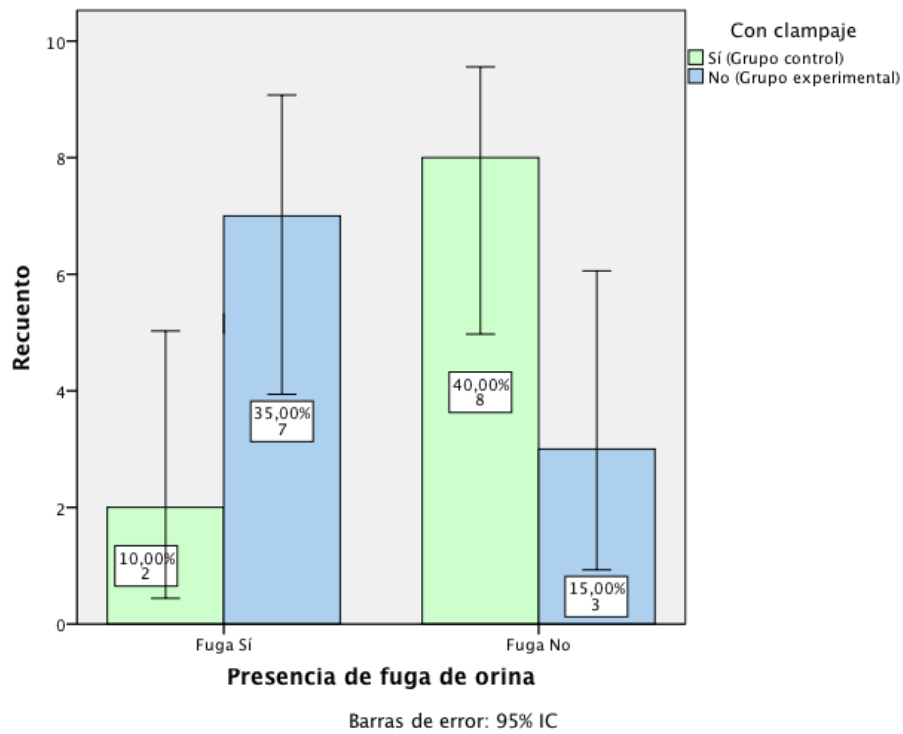


Figura 84: Número de casos de fuga urinaria en cada grupo del estudio.

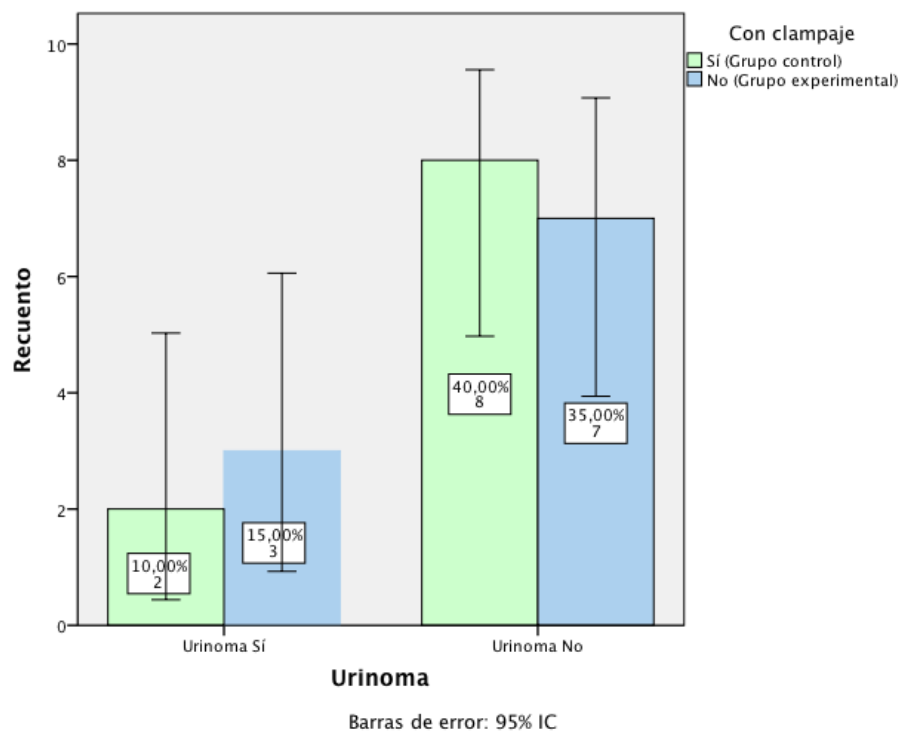


Figura 85: Número de casos de urinoma en cada grupo.





Figura 86: Riñón CC8

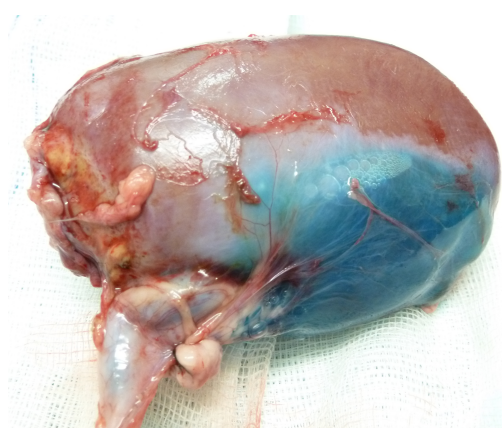


Figura 87: Riñón SC9

Figuras 86 y 87: Riñón CC8 y SC9. Prueba del azul de metileno negativa para fuga de orina. No se observa salida de azul por la superficie de sección.

---



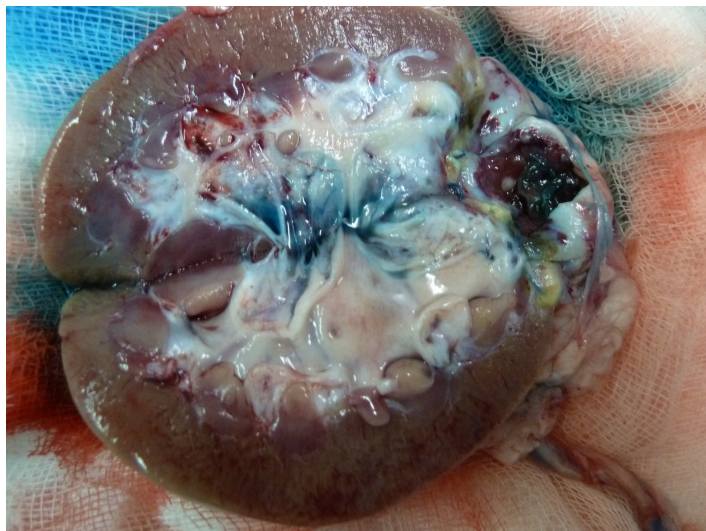
Figura 88: Riñón CC7



Figura 89: Riñón SC5

Figuras 88 y 89: Riñón CC7 y SC5. Prueba de azul de metileno positiva para fuga de orina con salida de azul a través de la superficie de sección.

---



---

Figura 90: Riñón CC5 con formación quística de orina sobre la superficie de sección.

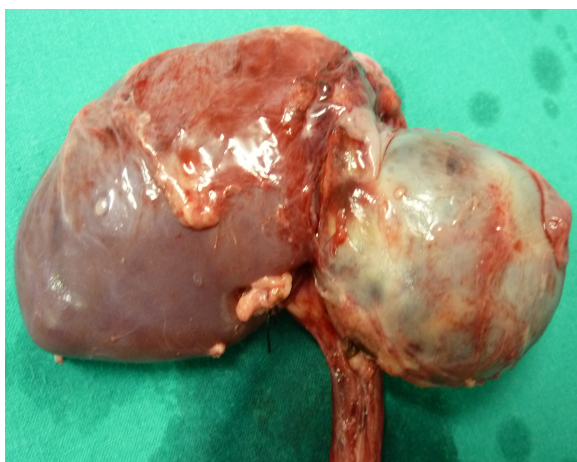


Figura 91: Riñón SC4

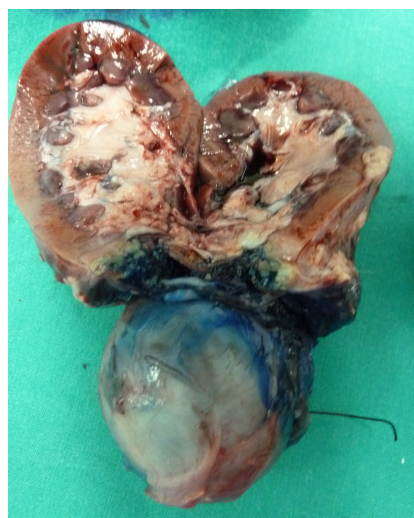


Figura 92: Riñón SC4 abierto longitudinalmente

---

Figuras 91 y 92: Riñón SC4 con urinoma en el lecho quirúrgico.

## **2. HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS**

### **2.1. MACROSCOPIA DEL POLO RENAL OBTENIDO EN LA NEFRECTOMÍA PARCIAL**

Macroscópicamente, las piezas de polo renal obtenidas mediante la técnica clásica pesan 13,8 gramos de media. Son de forma ovalada. La superficie longitudinal seccionada es lisa, con buena diferenciación entre el parénquima de color pardo y localizado en la periferia rodeando a la vía urinaria que de color blanco nacarada y se localiza en la parte central. En ella se aprecian cálices cortados y abiertos tras la sección. Se distingue la corteza de color pardo claro de la médula, que es más rojiza (Figuras 93 y 94).

Las piezas de polo renal obtenidas mediante la técnica experimental pesan de media 15.6 gramos. Son ovaladas. La superficie seccionada aparece retraída, desecada, e irregular. El parénquima localizado en la parte periférica es más oscuro que en la técnica clásica, y no se distingue la corteza de la médula. Rodea a la parte central que se corresponde a la vía urinaria que aparece retraída y de color marrón oscuro sin distinguir cálices (Figuras 95 y 96).



Figura 93: polo CC3

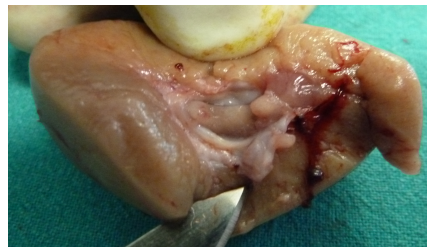


Figura 94: polo CC7



Figura 95: polo SC4

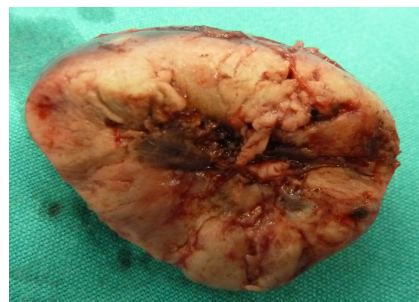


Figura 96: polo SC7



## **2.2. HISTOLOGÍA DEL POLO RENAL OBTENIDO EN LA NEFRECTOMÍA PARCIAL**

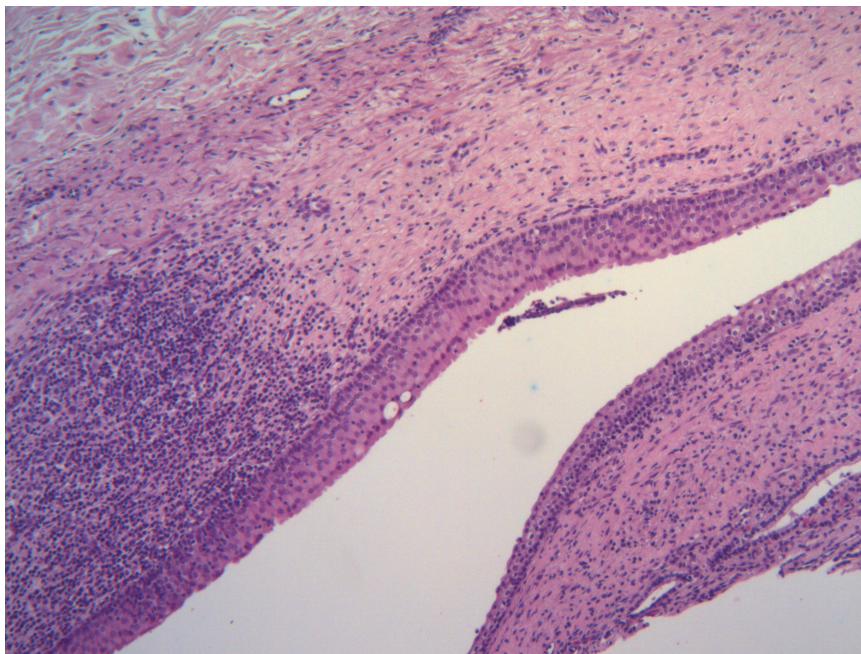
Se analizó microscópicamente un corte longitudinal de los primeros 6mm de la superficie renal seccionada. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 26 utilizando los siguientes criterios:

- **Necrosis Tubular Aguda (NTA):** necrosis de los túbulos renales, con cambios consistentes en denudación de la membrana basal, descamación de células necróticas al lumen tubular y edema intersticial. Lo más importante es el aspecto de las células tubulares, muy típico, observándose eosinofilia celular, pérdida de los límites citoplasmáticos de las células y picnosis nuclear o, más frecuentemente, ausencia de núcleos. Siempre que se ha visto al menos un foco de este signo morfológico (NTA), con pérdida de núcleos y/o picnosis nuclear se ha constatado como tal.
- **Urotelio ulcerado:** solución de continuidad en el urotelio, evidenciándose en su lugar un material fibrinoleucocitario asociado a tejido de granulación subyacente. Se ha constatado este dato siempre que se ha evidenciado, al menos, un foco en el corte de H & E.
- **Trombosis vascular:** presencia de hiperplasia intimal asociada a oclusión subtotal o total de un vaso sanguíneo, debido a la presencia de trombos fibrinoides. Se ha reseñado la presencia de trombosis vascular cuando ésta afecta, al menos, a un 10 % de los vasos observados en la zona de sección.
- **Cambios inflamatorios:** principalmente infiltrado mononuclear (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos), con presencia también de un componente agudo. Se ha reseñado este dato cuando, en la zona de sección, se reconoce celularidad inflamatoria, ya que en condiciones normales no debería haber.
- **Reacción a cuerpo extraño:** se observan células gigantes multinucleadas fagocitando hilo de sutura. Siempre que se ha observado un foco de reacción a cuerpo extraño, se ha constatado.
- **Afectación por radiofrecuencia:** cambios histológicos particulares que se producen al exponer un tejido a un bisturí por radiofrecuencia. Cuando estos cambios afectan a un porcentaje superior al 10 % del tejido estudiado, se ha reseñado. Se observa un tejido artefactado, de aspecto necrótico, con alteraciones en los citoplasmas, pérdida de los límites celulares, hipercromasia

nuclear, pérdida de los contornos nucleares y un grado variable de desestructuración estromal.

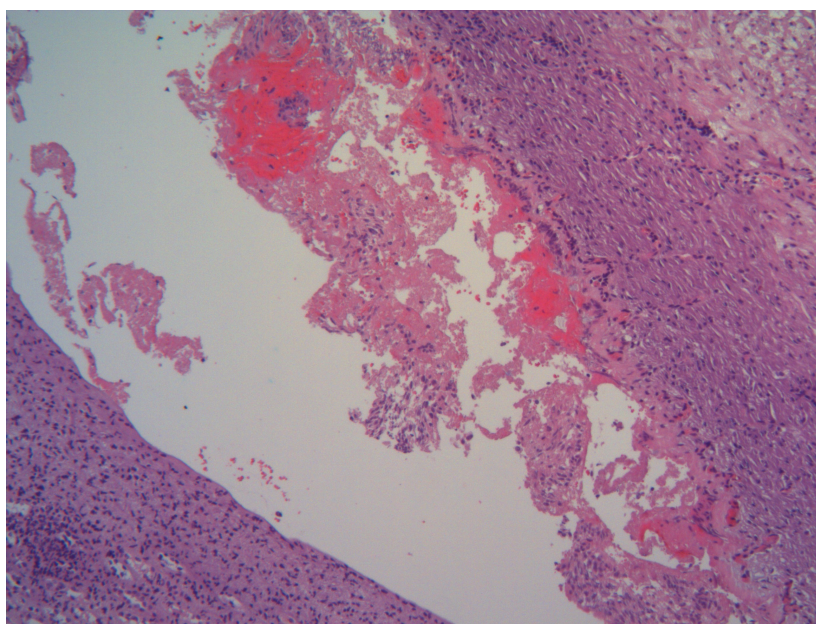
Variables	Nº de casos Grupo control	Nº de casos Grupo experimental	Significación
<b>Urotelio ulcerado</b> (Figura 98)	0/10	8/10	<b>X<sup>2</sup> P &lt; 0.01</b>
<b>Necrosis Tubular Aguda en superficie de sección</b>	2/10	10/10	<b>X<sup>2</sup> P &lt; 0.01</b>
<b>Trombosis vascular</b>	0/10	1/10	X <sup>2</sup> P = 0.305
<b>Cambios inflamatorios</b>	2/10	3/10	X <sup>2</sup> P = 0.606
<b>Reacción a Cuerpo Extraño</b>	0/10	0/10	
<b>Artefacto por Radiofrecuencia</b>	0/10	10/10	<b>X<sup>2</sup> P &lt; 0.01</b>

Tabla 26: Resultados histopatológicos del polo renal obtenido en la cirugía



---

Figura 97: Urotelio normal, muestra del caso CC6P.



---

Figura 98: Urotelio ulcerado, muestra del caso SC6P.

### **2.3. MACROSCOPIA DE LA PIEZA RENAL OBTENIDA EN LA NECROPSIA**

Las piezas de nefrectomía obtenidas en la necropsia tras la técnica clásica pesan de media 89,1 gramos. Son de forma ovoidea con superficie rosácea y lisa. La parte correspondiente a la superficie seccionada es regular, lisa, homogénea del mismo color y aspecto al resto de la corteza renal, con clips de Hem-o-loks en superficie. No se distingue la vía urinaria (Figuras 99 y 100).

El riñón obtenido tras la técnica experimental es ovoideo, de superficie rosácea y lisa. Pesan 90,2 gramos de media. La superficie correspondiente a la nefrectomía parcial es irregular y abollonada. Se diferencian zonas amarillentas, de zonas blanquecinas y zonas rosadas. Se distingue la vía urinaria del resto del parénquima que en algunas zonas ocasiones se ve abierta (Figuras 101 y 102).



Figura 99: Riñón CC4

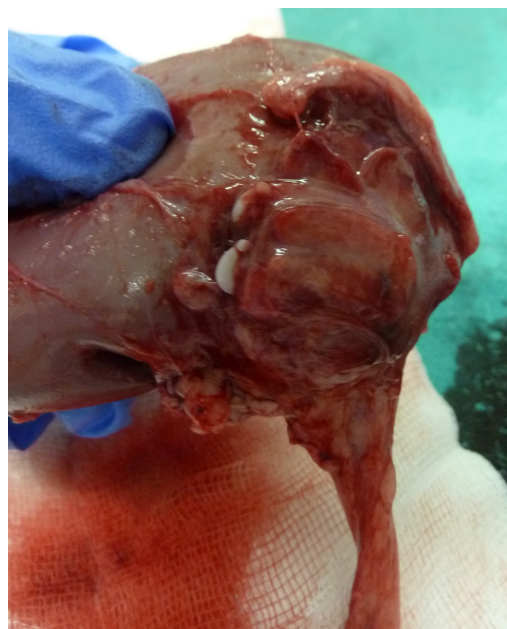


Figura 100: Riñón CC8





Figura 101: Riñón SC5

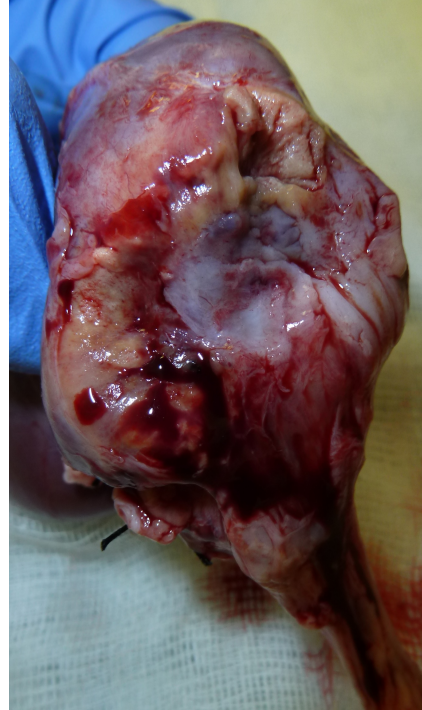


Figura 102: Riñón SC8

---

## **2.4. HISTOLOGÍA DE LA PIEZA RENAL OBTENIDA EN LA NECROPSIA**

Del mismo modo, en los primeros 6mm de la superficie de sección de la pieza renal obtenida en la necropsia en el grupo experimental los hallazgos fueron, en base a los criterios previamente descritos, los mostrados en la siguiente tabla:

Variables	Nº de casos del grupo control	Nº de casos del grupo experimental	Significación
<b>Urotelio ulcerado</b> (Figura 104)	0/10	8/10	<b><math>\chi^2 p &lt; 0.01</math></b>
<b>Necrosis tubular Aguda en superficie de sección</b>	4/10	8/10 (Figura 106)	$\chi^2 p = 0.068$
<b>Trombosis vascular</b>	1/10	1/10	$\chi^2 p = 1$
<b>Cambios inflamatorios</b>	5/10	6/10	$\chi^2 p = 0.653$
<b>Reacción a Cuerpo Extraño</b>	1/10	0/10	$\chi^2 p = 0.305$
<b>Artefacto por Radiofrecuencia</b>	0/10	6/10	<b><math>\chi^2 p = 0.003</math></b>

Tabla 27: Hallazgos histopatológicos de la pieza renal obtenida en la necropsia.

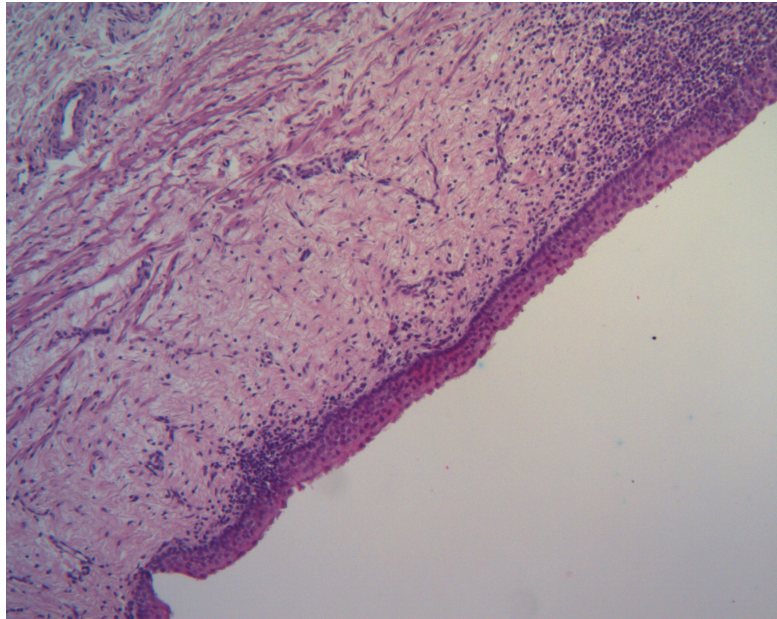


Figura 103 : Urotelio normal, muestra del caso CC6R

---

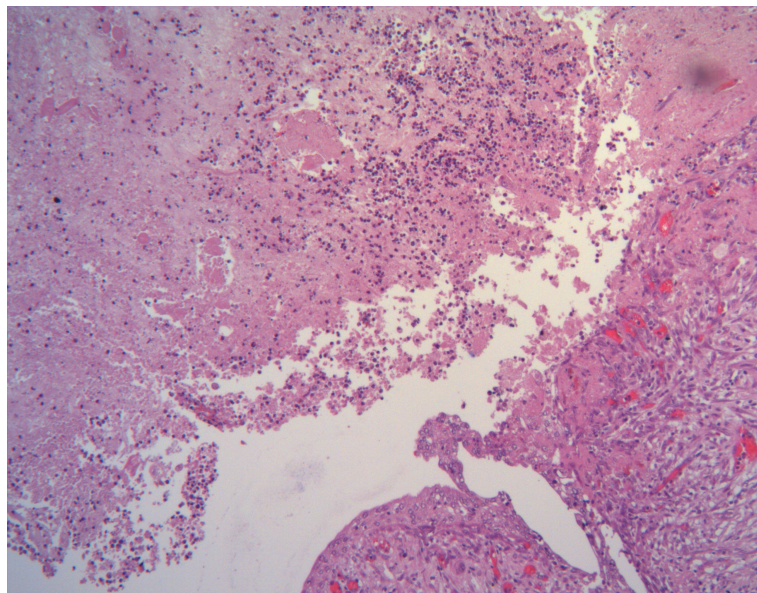
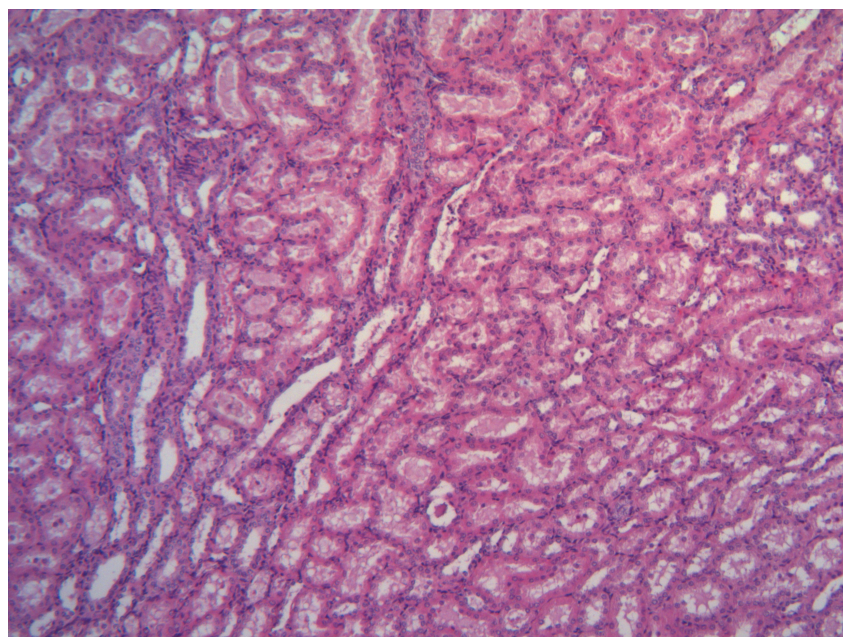


Figura 104: Urotelio ulcerado, muestra del caso SC6R.

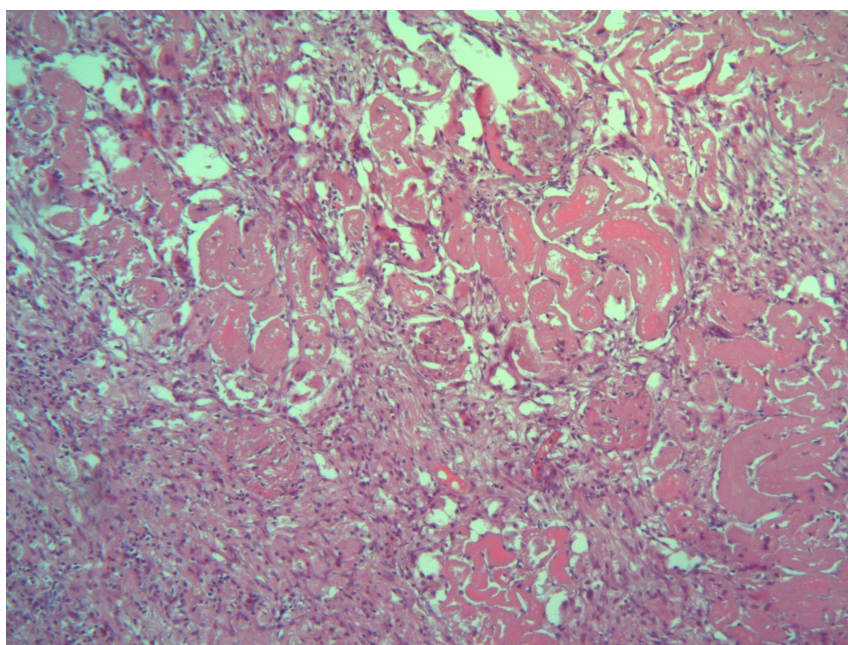
---





---

Figura 105: Parénquima renal normal, muestra del caso CC6R.



---

Figura 106.: Parénquima renal con lesión tubular aguda, muestra del caso SC6R.



### 3. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

#### 3.1. PARÁMETROS OBTENIDOS EN SUERO

La Tabla 28 muestra los valores de cada parámetro obtenidos en cada grupo de estudio tanto el día del procedimiento como el día de la necropsia tras 21 días de supervivencia.

De los parámetros determinados en suero se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de potasio obtenidos en la necropsia siendo mayores en el grupo control.

Variables	El día de la cirugía (Polo)			El día de la necropsia (Riñón)		
	Control	Experimental	Significación	Control	Experimental	Significación
<b>Potasio (mEq/L)</b>	4.65 ± 1.36	4.95 ± 16.97	UMW p=0.450	5.34 ± 3.31	4.58 ± 2.35	<b>UMW p= 0.023</b>
<b>Sodio (mEq/L)</b>	141.46 ± 1.61	140.66 ± 4.07	T-S p=0.571	139.90 ± 20.60	139.55 ± 22.10	UMW p= 0.545
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.23 ± 5.82	1.27 ± 0.77	UMW p= 0.88	1.520 ± 0.311	1.525 ± 0.263	T-S p= 0.97
<b>Urea (g/L)</b>	0.172 ± 0.046	0.15 ± 0.076	T-S p= 0.449	0.204 ± 0.068	0.213 ± 0.090	T-S p= 0.806
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	80.80 ± 7.34	83.70 ± 15.09	T-S p= 0.592	77.50 ± 44	74.50 ± 27	UMW p= 0.289
<b>Proteínas (g/dL)</b>	6.51 ± 1.63	6.43 ± 2.10	UMW p= 0.406	6.56 ± 1.34	6.52 ± 5.82	UMW p= 0.364

Tabla 28: Resultados analíticos en el suero de cada grupo. Se muestran los valores obtenidos el día del procedimiento (polo) y los valores a los 21 días de supervivencia (riñón).

### 3.2. PARÁMETROS OBTENIDOS EN ORINA

En la tabla 30 se muestran los valores de cada parámetro en orina en cada grupo de estudio, los obtenidos el día de la nefrectomía parcial y los obtenidos el día de la necropsia. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el pH de la orina obtenida el día de la necropsia siendo más ácido en el grupo control (Figura 107).

Se tomó como orina control la orina de 6 animales de la misma especie, el mismo sexo y dentro del mismo rango de edad y peso empleados en un curso de cirugía laparoscópica. Se tomó muestra de orina mediante cistostomía previamente al inicio de la cirugía laparoscópica. Todos los valores obtenidos seguían una distribución normal. A continuación se muestran la media y desviación típica de cada uno (Tabla 29):

Parámetro	Valores	
	Media	Desviación típica
<b>pH</b>	6.35	0.418
<b>Potasio (mEq/L)</b>	17.53	15.04
<b>Sodio (mEq/L)</b>	16	13.76
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	185.121	175.81
<b>Urea (g/L)</b>	14.61	15.17
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	6.4	7.50
<b>Proteínas (g/dL)</b>	0.368	0.427
<b>Cloro (mEq/L)</b>	17.180	11.428

Tabla 29: Valores en orina del grupo control

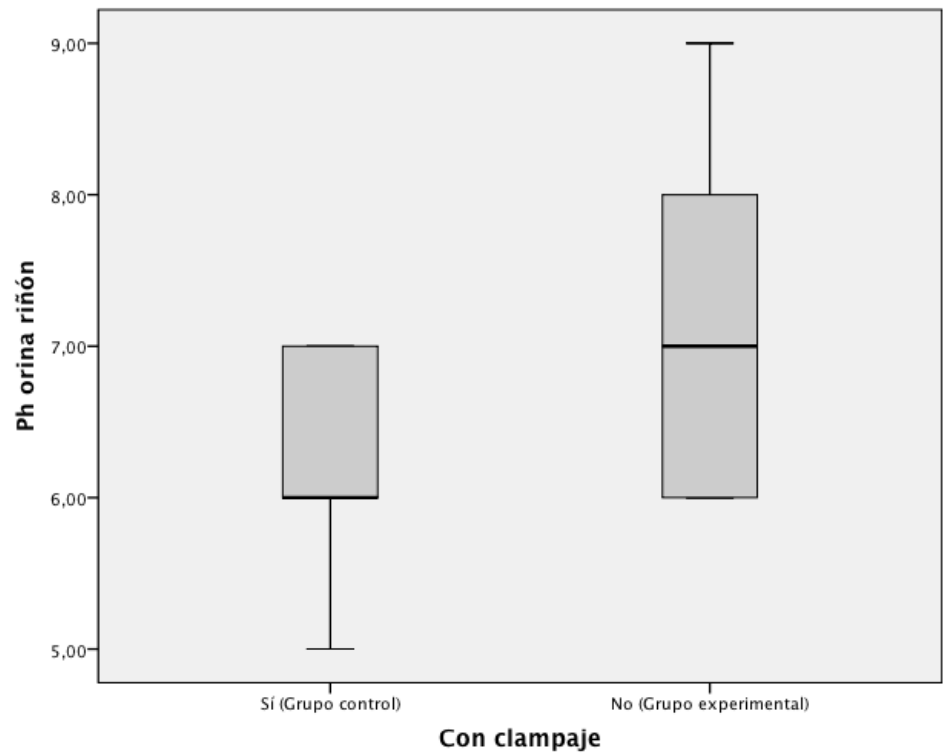


Figura 107: pH de orina obtenida en la necropsia en cada grupo de estudio.

---

Variables	El día de la cirugía (Polo)			El día de la necropsia (Riñón)		
	Control	Experimental	Significación	Control	Experimental	Significación
<b>pH</b>	7 ± 2	7 ± 1	UMW p= 0.651	6.20 ± 0.78	7.11 ± 1.05	<b>T-Sp= 0.046</b>
<b>Potasio (mEq/L)</b>	48.59 ± 29.37	46.97 ± 39.20	T-S p= 0.926	38.26 ± 133.70	25.80 ± 57.49	UMWp= 0.328
<b>Sodio (mEq/L)</b>	81.55 ± 46.07	39.85 ± 39.33	T-S p= 0.077	36.50 ± 159	34 ± 100	UMWp= 0.689
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	47.41 ± 195.92	184.62 ± 198.84	UMW p= 0.560	160.33 ± 403.81	113.95 ± 247.27	UMWp= 0.221
<b>Urea (g/L)</b>	3.03 ± 13.74	6.79 ± 13.27	UMW p= 0.874	8.68 ± 28.84	6.38 ± 24.24	UMWp= 0.806
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	3.66 ± 2.78	4.57 ± 3.90	T-S p= 0.596	3.5 ± 14	1 ± 6	UMWp= 0.131
<b>Proteínas (g/dL)</b>	0.15 ± 0.25	0.24 ± 0.90	UMW p= 0.367	0.175 ± 0.39	0.90 ± 1.19	UMW p= 1
<b>Cloro (mEq/L)</b>	77.60 ± 158.38	11.70 ± 120.60	UMW p= 0.05	66.65 ± 163.80	15.49 ± 107.30	UMWp= 0.214

Tabla 30: Resultados obtenidos en la orina de cada grupo. Se muestran los valores obtenidos en la orina del día del procedimiento y los valores obtenidos en la orina tras 21 días de supervivencia en la necropsia.

### 3.3. DIFERENCIAS EN LOS PARÁMETROS DE SANGRE Y ORINA TRAS LOS 21 DÍAS DE SUPERVIVENCIA

Dentro de cada grupo se han comparado los valores de cada parámetro obtenidos en la cirugía con los obtenidos a los 21 días de supervivencia tanto en suero como en orina (Tablas 31 y 32). Encontrando que en el suero del grupo control y del grupo RF tras 21 días de supervivencia aumentan los valores de creatinina de manera significativa (Figuras 108 y 109).

Parámetros suero Grupo Control	Día de la cirugía (Polo)	Día de la necropsia (Riñón)	Significación	Parámetros suero Grupo experimental (RF)	Día de la cirugía (Polo)	Día de la necropsia (Riñón)	Significación
<b>Potasio</b>	4.65± 1.36	5.34± 3.31	UMWp=0.059	<b>Potasio</b> (mEq/L)	4.95 ±16.97	4.58± 2.35	UMWp=0.257
<b>Sodio</b>	140.75± 4.40	139.90± 20.60	UMWp=0.140	<b>Sodio</b> (mEq/L)	140.25± 15.20	139.55± 22.10	UMWp=0.326
<b>Creatinina</b>	1.24± 0.28	1.52± 0.311	<b>T-Sp=0.047</b>	<b>Creatinina</b> (mg/dL)	1.26± 0.25	1.52± 0.26	<b>T-Sp=0.033</b>
<b>Urea</b>	0.175± 0.14	0.18± 0.22	UMWp=0.360	<b>Urea (g/L)</b>	0.15± 0.077	0.21± 0.090	T-Sp=0.11
<b>Glucosa</b>	80.80± 7.35	83.20 ±15.48	T-Sp=0.663	<b>Glucosa</b> (mg/dL)	83.70± 15.09	75.30± 7.30	T-Sp=0.131
<b>Proteínas</b>	6.71 ±0.49	6.60± 0.47	T-Sp=0.605	<b>Proteínas</b> (g/dL)	6.43± 2.10	6.52 ±5.82	UMWp=0.571

Tabla 31: Se muestran los resultados en suero de cada grupo, comparando los valores obtenidos el día de la cirugía con los valores obtenidos a los 21 días de supervivencia en la necropsia.

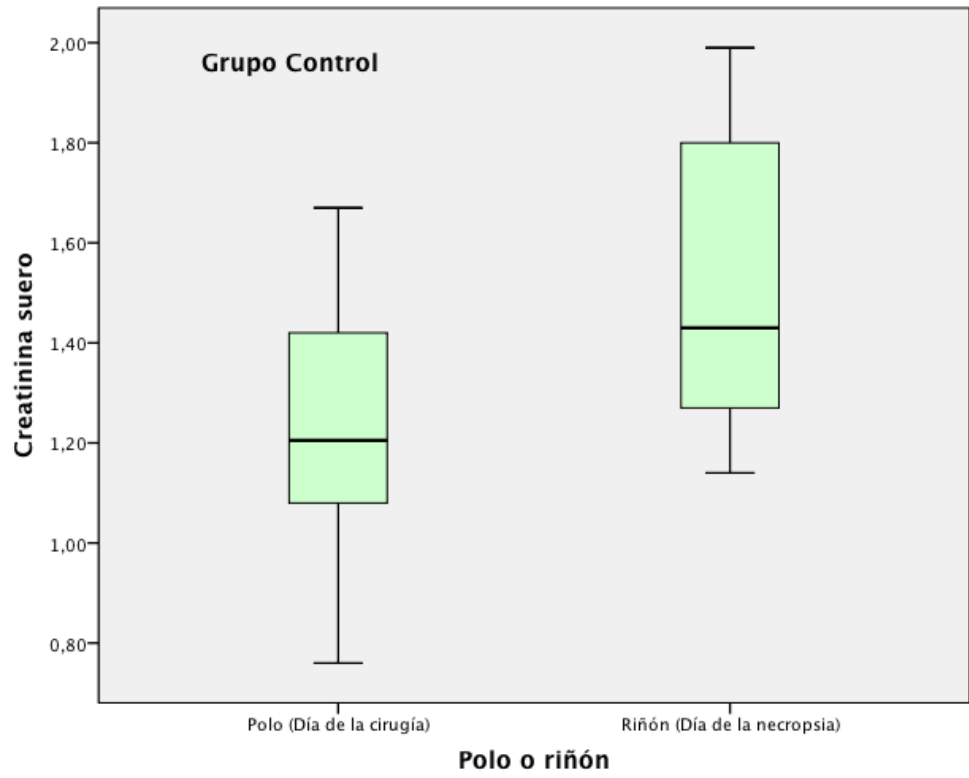


Figura 108: Aumento de creatinina en suero en el grupo CC a los 21 días de supervivencia.

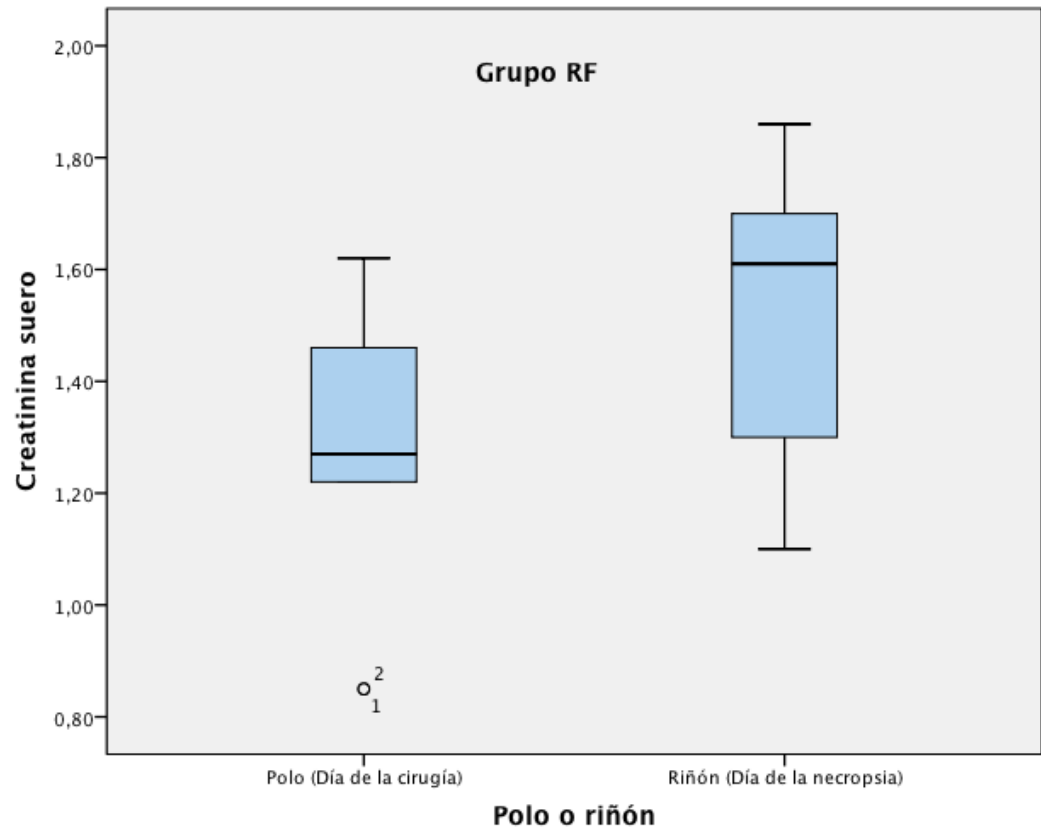


Figura 109: Aumento de los valores de creatinina tras 21 días de supervivencia en el suero del grupo experimental SC.

Parámetros orina Grupo Control	Día de la cirugía (Polo)	Día de la necropsia (Riñón)	Significación	Parámetros orina Grupo Experimental	Día de la cirugía (Polo)	Día de la necropsia (Riñón)	Significación
<b>Ph</b>	7± 2	6± 2	<b>UMWp=0.043</b>	<b>Ph</b>	7 ±1	7± 3	UMWp=0.724
<b>Potasio (mEq/L)</b>	48.59 ±29.37	53.92± 50.65	T-Sp=0.786	<b>Potasio</b>	46.97± 39.20	28.86 ±25.44	T-Sp=0.302
<b>Sodio (mEq/L)</b>	77± 146	36.50± 159	UMWp=0.050	<b>Sodio</b>	37± 115	34± 100	UMWp=0.728
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	47.41± 195.92	160.33± 403.81	UMWp=0.462	<b>Creatinina</b>	184.62± 198.84	113.95 ±247.47	UMWp=0.368
<b>Urea (g/L)</b>	3.03 ±13.74	8.68± 28.84	UMWp=0.870	<b>Urea</b>	6.79 ±13.27	6.38± 24.24	UMWp=0.958
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	2± 8	3.5± 14	UMWp=0.901	<b>Glucosa</b>	4 ±10	1± 6	UMWp=0.075
<b>Proteínas (g/dL)</b>	0.19± 0.098	0.19± 0.17	T-Sp=0.992	<b>Proteínas</b>	0.24± 0.90	0.09± 1.19	UMWp=0.223
<b>Cloro (mEq/L)</b>	77.6 ±158.38	66.65± 163.80	UMWp=0.369	<b>Cloro</b>	11.70± 120.60	15.49 ±107.30	UMWp= 0.908

Tabla 32: Se muestran los resultados en la orina de cada grupo, comparando los valores obtenidos el día de la cirugía con los valores obtenidos a los 21 días de supervivencia en la necropsia.

También se han determinado las diferencias de cada parámetro tanto en suero como en orina, restando al valor obtenido a los 21 días de la cirugía el valor obtenido el día del procedimiento (Tablas 33 y 34). Se han comparado los valores obtenidos en el grupo control con los valores del grupo RF, sin que haya diferencias en orina y encontrando diferencias significativas en suero en los valores de potasio, siendo mayores en el grupo control. (Figura 110).

Diferencias de los parámetros en suero	Grupo control	Grupo experimental (RF)	Significación
<b>Potasio (mEq/L)</b>	0.88± 4.10	-0.23± 18.01	<b>UMWp=0.041</b>
<b>Sodio (mEq/L)</b>	-1.1± 23.40	-2.25± 23.60	UMWp=0.650
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.28± 0.33	0.27± 0.25	T-Sp=0.897
<b>Urea (g/L)</b>	0.032± 0.086	0.063±0.103	T-Sp=0.478
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	2.4± 16.20	-8.4±13.98	T-Sp=0.128
<b>Proteínas (g/dL)</b>	-0.185±1.74	0.045± 6.14	UMWp=0.762

Tabla 33: Diferencia entre el valor obtenido a los 21 días de supervivencia con el valor obtenido el día de la cirugía en el suero de cada grupo experimental.



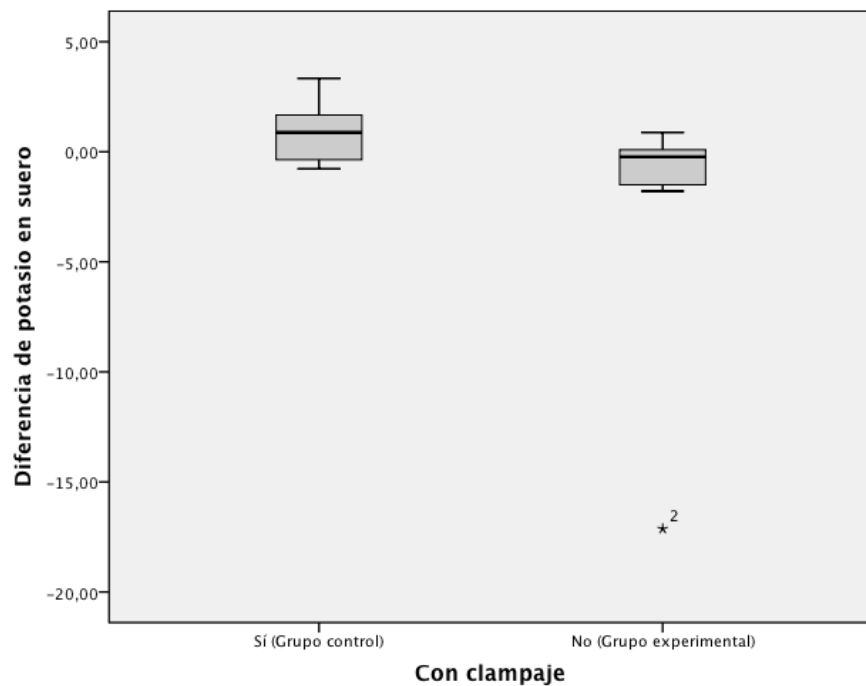


Figura 110: Se muestra la diferencia de potasio en suero entre los valores obtenidos el día del sacrificio tras los 21 días de supervivencia y los valores obtenidos el día del procedimiento en cada grupo de estudio.

Diferencias de los Parámetros en orina	Grupo control	Grupo experimental	Significación
Ph	-1± 4	0± 2	UMWp=0.084
Potasio (mEq/L)	1.96±49.55	-16.59± 29.02	T-Sp=0.426
Sodio (mEq/L)	-37.77±74.59	0.33±41.36	T-Sp=0.278
Creatinina (mg/dL)	54.07±158.97	-19.96±58.53	T-Sp=0.264
Urea (g/L)	2.77±9.38	3.22±7.73	T-Sp=0.919
Glucosa (mg/dL)	1.44±5.08	-3.14±3.93	T-Sp=0.069
Proteínas (g/dL)	-0.50±0.49	-0.21±1.84	UMWp=0.168
Cloro (mEq/L)	-5.55±70.92	-14.85±41.98	T-Sp=0.778

Tabla 34: Diferencia entre el valor obtenido a los 21 días de supervivencia con el valor obtenido el día de la cirugía en la orina de cada grupo experimental.

Comparando los valores de creatinina en suero del día de la experimentación con los valores de creatinina a los 21 días de supervivencia se ha determinado qué casos cumplen criterios de Fallo Renal Agudo (AKI) (Tabla 35). Aparece Fallo Renal Agudo en 5 casos del grupo experimental (3,6,7,9,10) y 6 casos del grupo control (2,3,5,6,8,9) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 36). La media del incremento de creatinina en el grupo control es de 0.28 y la media del incremento de creatinina en el grupo experimental es de 0.26 sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (T Student  $p= 0.897$ ). Aquellos casos que cumplen los criterios AKI se reseñan en negrita.

Estadío	Definición
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incremento de la creatinina basal en 150-190%</li> <li>Incremento de la creatinina sérica por <math>\geq 0.3\text{mg/dl}</math></li> </ul>
II	Creatinina sérica basal $> 200\text{-}300\%$
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incremento de la creatinina sérica <math>&gt; 300\%</math> del basal</li> <li>Creatinina sérica <math>&gt; 4\text{mg/dl}</math></li> <li>Inicio de terapia sustitutiva renal</li> </ul>

---

Tabla 35: Estadios de Fallo Renal Agudo (AKI)

Caso	Cr inicial	Diferencia de creatinina	% de cambio
CC1	1.20	0.24	20
CC2	0.76	<b>0.66</b>	86.84
CC3	1.25	<b>0.55</b>	44
CC4	1.08	0.06	5.55
CC5	0.94	<b>0.43</b>	45.74
CC6	1.67	<b>0.32</b>	19.16
CC7	1.20	0.07	5.83
CC8	1.21	<b>0.43</b>	35.53
CC9	1.42	<b>0.54</b>	38.03
CC10	1.63	-0.46	-28.22
SC1	0.85	0.25	29.41
SC2	0.85	0.27	31.76
SC3	1.31	<b>0.55</b>	41.98
SC4	1.62	-0.01	-0.62
SC5	1.46	0.08	5.47
SC6	1.22	<b>0.48</b>	39.34
SC7	1.32	<b>0.32</b>	24.24
SC8	1.50	-0.20	-13.33
SC9	1.23	<b>0.54</b>	43.90
SC10	1.22	<b>0.39</b>	31.96

Tabla 36: Valores de creatinina inicial de cada caso, la diferencia a los 21 días y el porcentaje de incremento de creatinina.

#### 4. VALORES DE NAG Y COCIENTE NAG/CREATININA

##### 4.1. VALORES DE NAG Y NAG/CREATININA EN SUERO

En suero encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos el día del procedimiento siendo mayores en el grupo experimental RF (Tabla 37, Figuras 111 y 112).

Variables	El día de la cirugía (Polo)			El día de la necropsia (Riñón)		
	Control	Experimental	Significación	Control	Experimental	Significación
NAG (mU/mL)	0.101± 0.110	0.143± 0.398	UMW p=0.009	0.038± 0.008	0.029± 0.013	T-S p= 0.095
NAG/Cr (mU/mL)/(mg/dL)	0.075± 0.109	0.114± 0.314	UMW p= 0.008	0.026± 0.0062	0.020± 0.0089	T-S p=0.096

Tabla 37: Valores de NAG y NAG/Creatinina obtenidos en suero el día del procedimiento y el día del sacrificio.

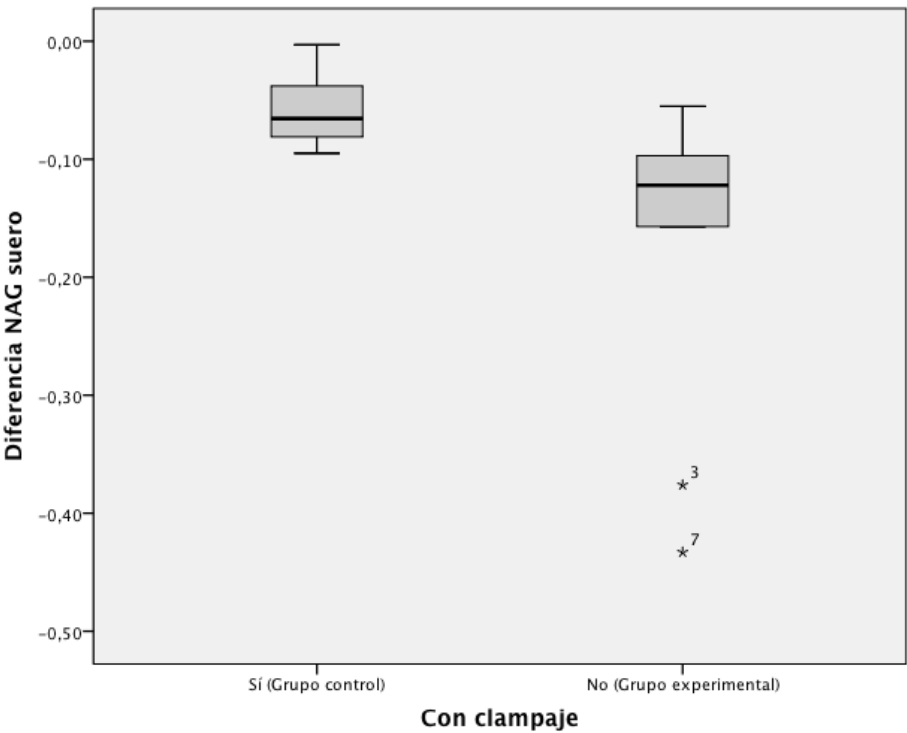


Figura 111: Diferencia de NAG en suero entre los valores obtenidos el día del sacrificio y los valores obtenidos el día de la cirugía en cada grupo de estudio.

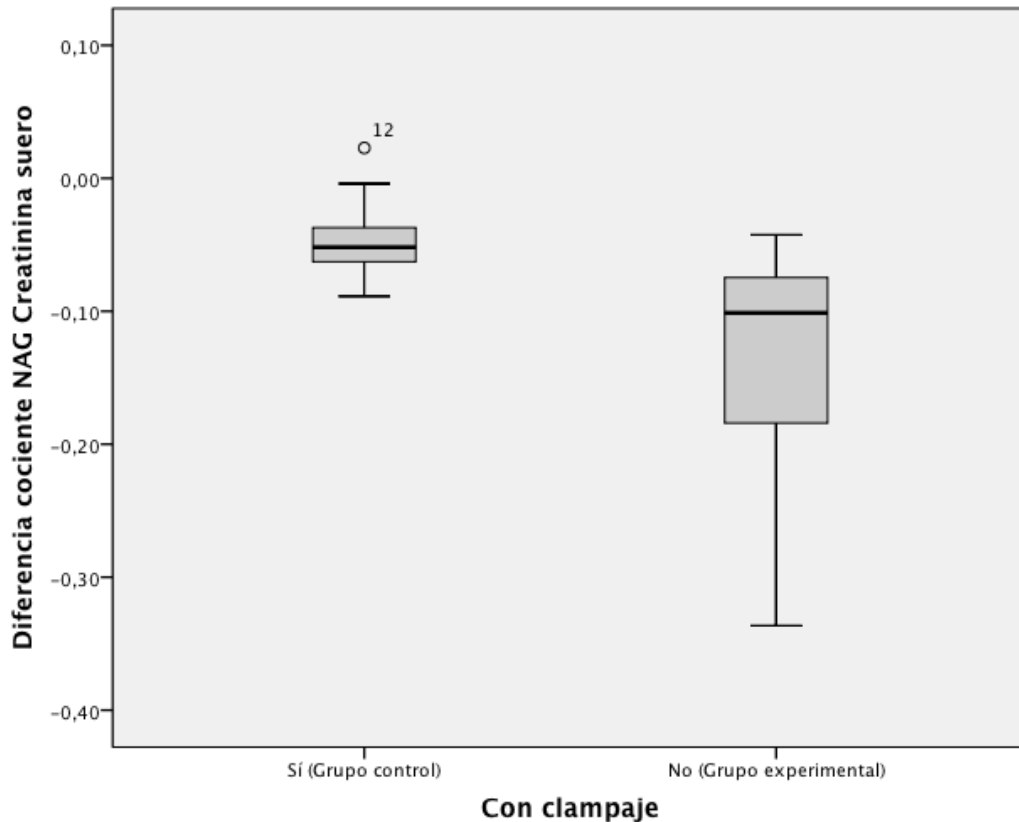


Figura 112: Diferencia de NAG/Creatinina en suero entre los valores obtenidos el día del sacrificio y los valores obtenidos el día del procedimiento en cada grupo de estudio.

#### 4.2. VALORES DE NAG Y NAG/ CREATININA EN ORINA

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de NAG del día del procedimiento siendo mayor en el grupo control (Tabla 38, Figura 113).

Variables	El día de la cirugía (Polo)			El día de la necropsia (Riñón)		
	Control	Experimental	Significación	Control	Experimental	Significación
<b>NAG (mU/mL)</b>	0.387± 1.040	0.177± 0.303	<b>UMWp=0.008</b>	0.453± 0.520	0.453± 0.520	UMW p= 0.111
<b>NAG/Cr (mU/mL)/(mg/dL)</b>	0.0069± 0.039	0.0012± 0.010	UMWp=0.050	0.00538± 0.034	0.00538± 0.034	UMWp=0.568

Tabla 38: Valores de NAG y NAG/Creatinina obtenidos en orina el día del procedimiento y el día del sacrificio.

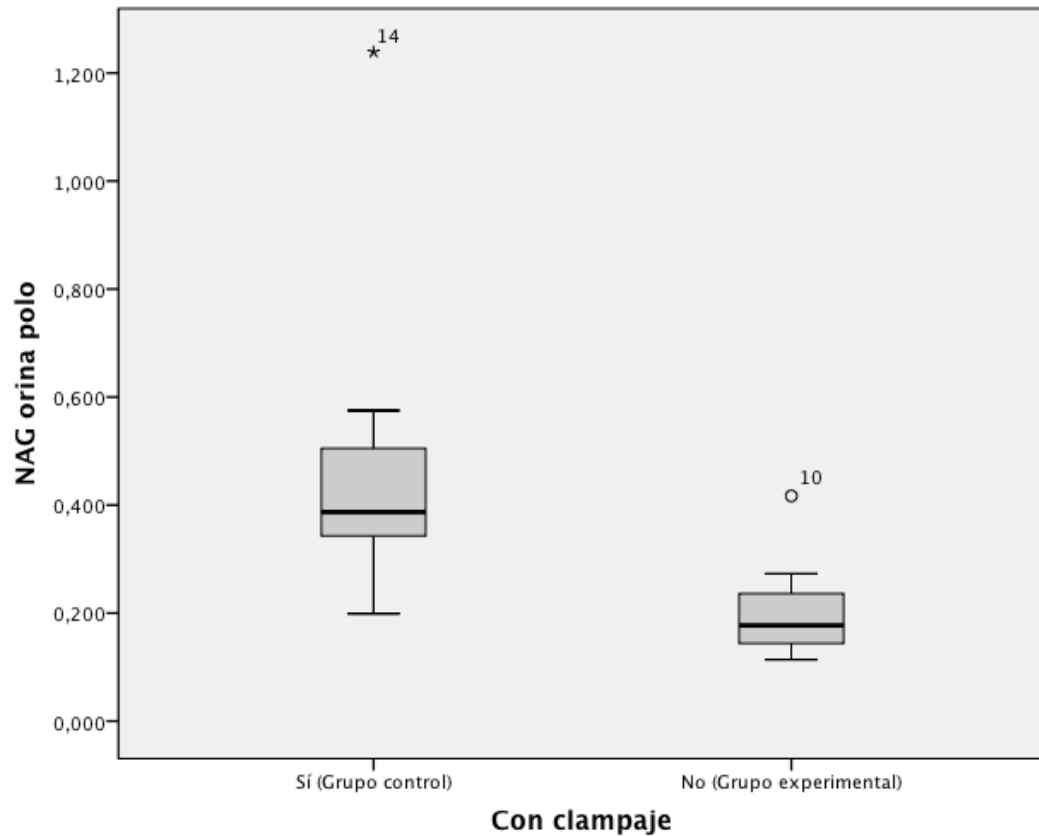


Figura 113: NAG en la orina de cada grupo de estudio obtenida el día del procedimiento.

### **4.3. DIFERENCIAS EN EL NAG EN SANGRE Y ORINA A LOS 21 DÍAS DE SUPERVIVENCIA.**

#### **En suero**

Encontramos que en el suero del grupo control y del RF tras 21 días de supervivencia aumentan los valores de NAG y el cociente NAG/creatinina de manera significativa (Tabla 39, Figuras 114-117).

Parámetros Grupo Control	Día de la cirugía (Polo)	Día de la necropsia (Riñón)	Significación	Parámetros Grupo experimental (RF)	Día de la cirugía (Polo)	Día de la necropsia (Riñón)	Significación
NAG (mU/mL)	0.102± 0.11	0.038± 0.03	UMWp=0.001	NAG	0.14± 0.40	0.024± 0.04	UMW p=0
NAG/Cr (mU/mL)/(mg/dL)	0.075± 0.11	0.027± 0.02	UMWp=0.005	NAG/Cr	0.11± 0.31	0.015± 0.02	UMW p=0

Tabla 39: Cambios en los valores de NAG y NAG/creatinina en suero en cada grupo tras 21 días de supervivencia.

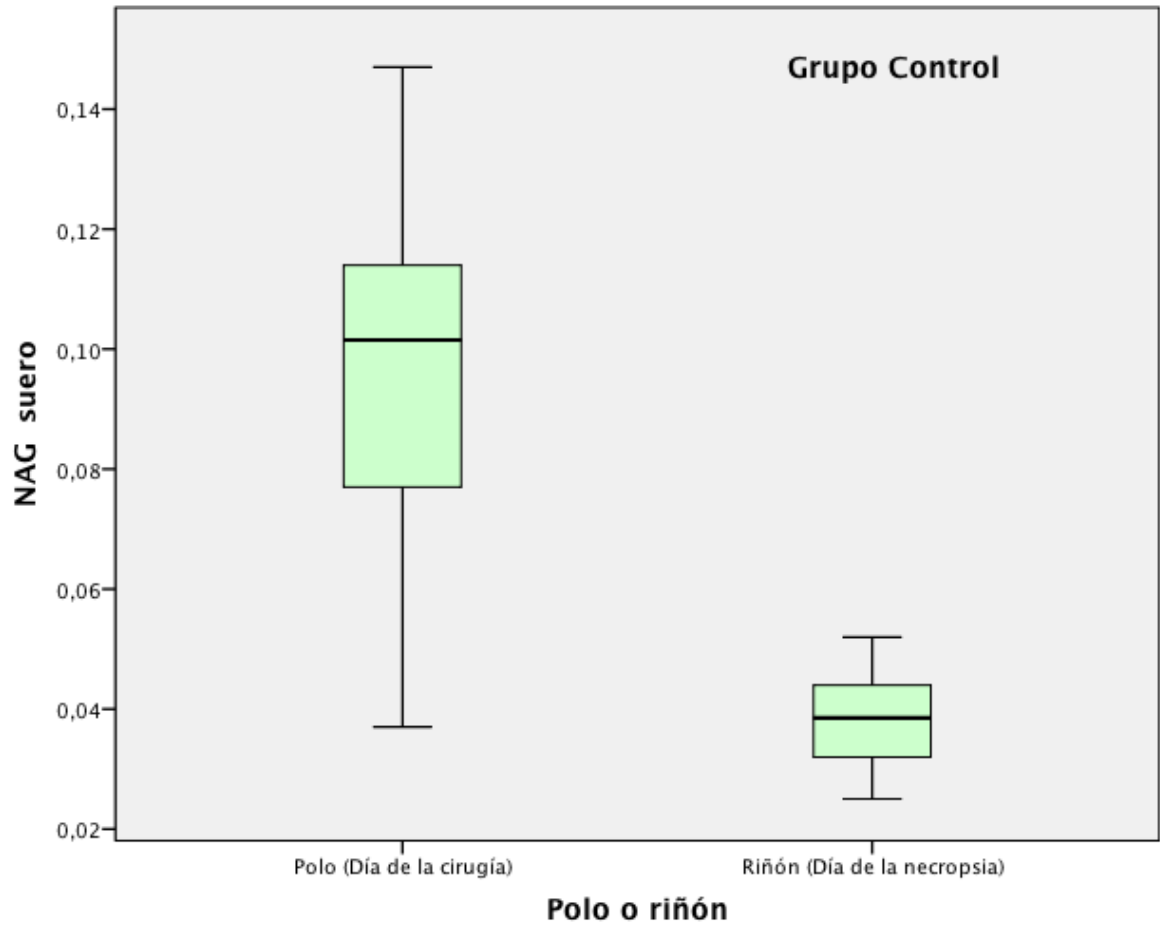


Figura 114: Aumento en los valores de NAG en suero a los 21 días de supervivencia en el grupo Control.

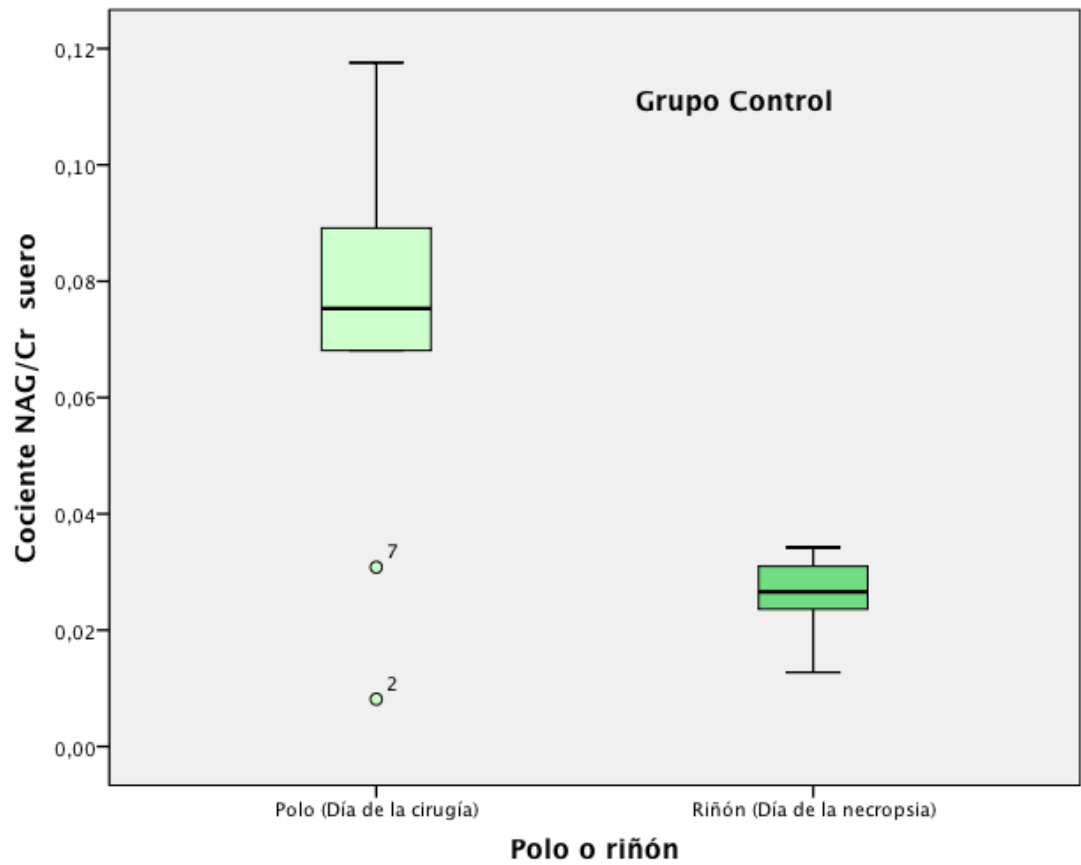


Figura 115: Aumento de los valores del cociente NAG/Creatinina en suero a los 21 días en el grupo control.

---



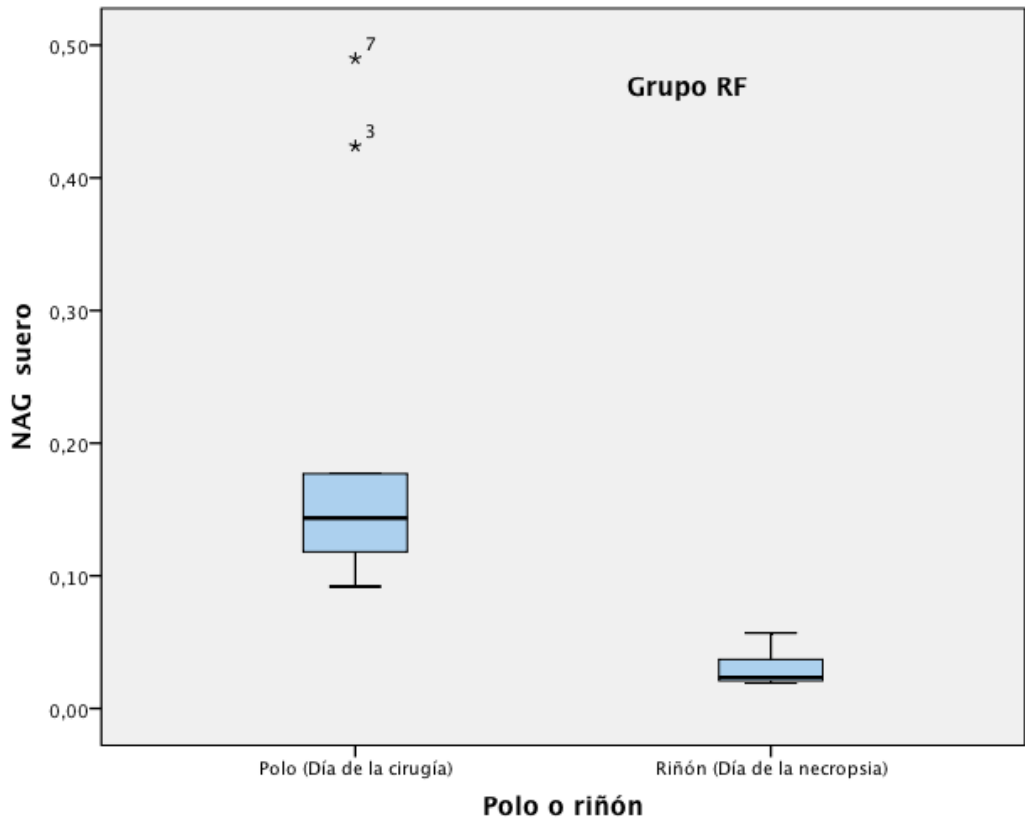


Figura 116: Aumento de los valores de NAG a los 21 días de supervivencia en el suero del grupo RF.

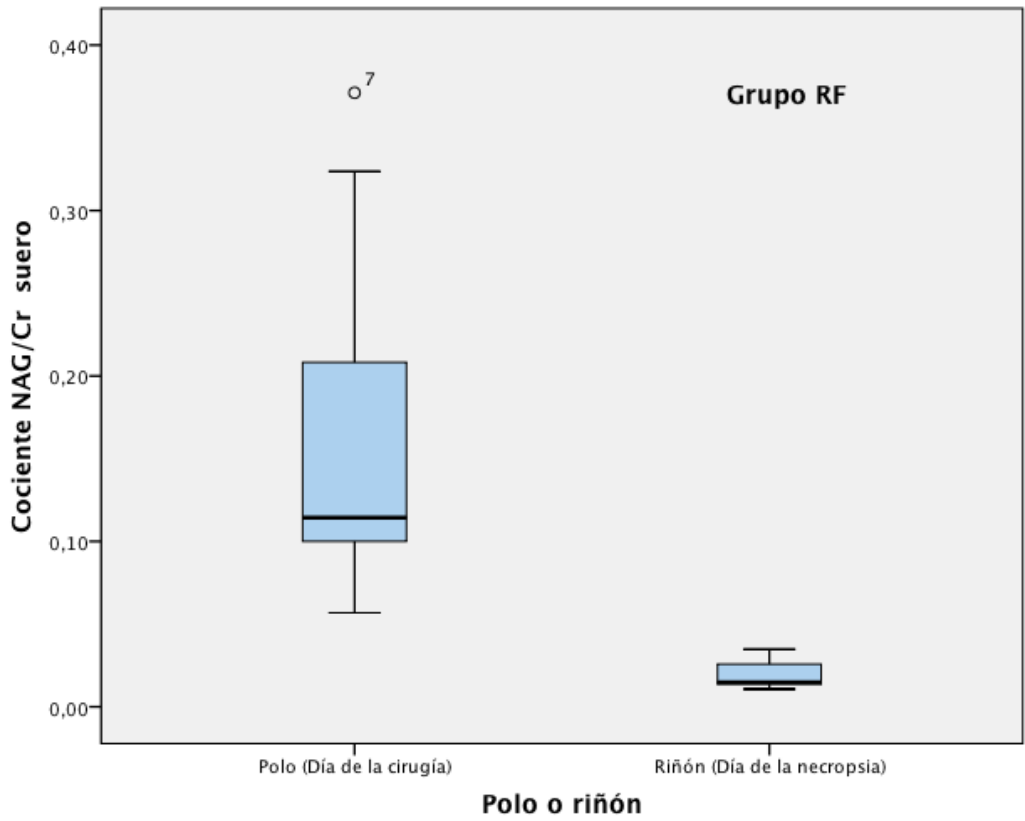


Figura 117: Aumento de los valores del cociente NAG/Creatinina en suero a los 21 días de supervivencia en el grupo RF.

En orina

Tras 21 días en la orina se observa un descenso significativo del valor de NAG/Creatinina en el grupo control, no así en el RF (Tabla 40, Figura 118).

Parámetros	Día de la cirugía	Día de la necropsia	Significación	Parámetros	Día de la cirugía	Día de la necropsia	Significació
Grupo Control	(Polo)	(Riñón)		Grupo experimental (RF)	(Polo)	(Riñón)	
NAG	0.387±1.04	0.453±0.52	UMWp=0.683	NAG (mU/mL)	0.21±0.105	0.36±0.15	T-Sp=0.033
NAG/Cr	0.075±0.11	0.0266±0.02	UMWp=0.005 UMW p=0.064	NAG/Cr (mU/mL)/(mg/dL)	0.0012±0.01	0.0027±0.05	UMW p=0.064

Tabla 40: Cambios en los valores de NAG y NAG/creatinina en orina de cada grupo tras 21 días de supervivencia.

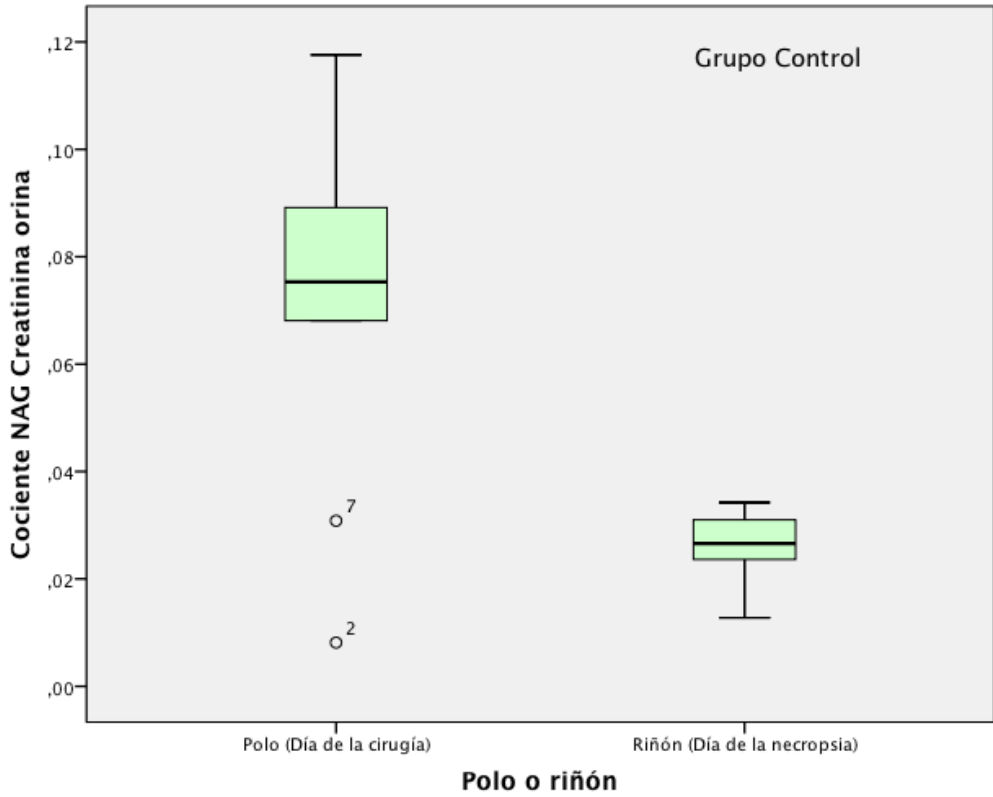


Figura 118: Aumento de los valores del cociente NAG/creatinina en el orina del grupo control tras 21 días de supervivencia.

**Diferencia entre el valor obtenido a los 21 días de supervivencia con el valor obtenido el día de la cirugía en suero en cada grupo del estudio.**

Los valores de NAG son mayores en el grupo control, en cambio la diferencia del cociente NAG/Creatinina es mayor en el grupo RF (Figuras 119-120).

Diferencias de los parámetros en suero	Grupo control	Grupo experimental (RF)	Significación
NAG (mU/mL)	-0.65± 0.09	-0.122± 0.38	UMW p= 0.001
NAG/Cr (mU/mL)/(mg/dL)	-0.052± 0.11	-0.101± 0.29	UMW p= 0.002

Tabla 41: Diferencia entre los valores de NAG y NAG/Creatinina en suero tras 21 días de supervivencia en cada grupo.

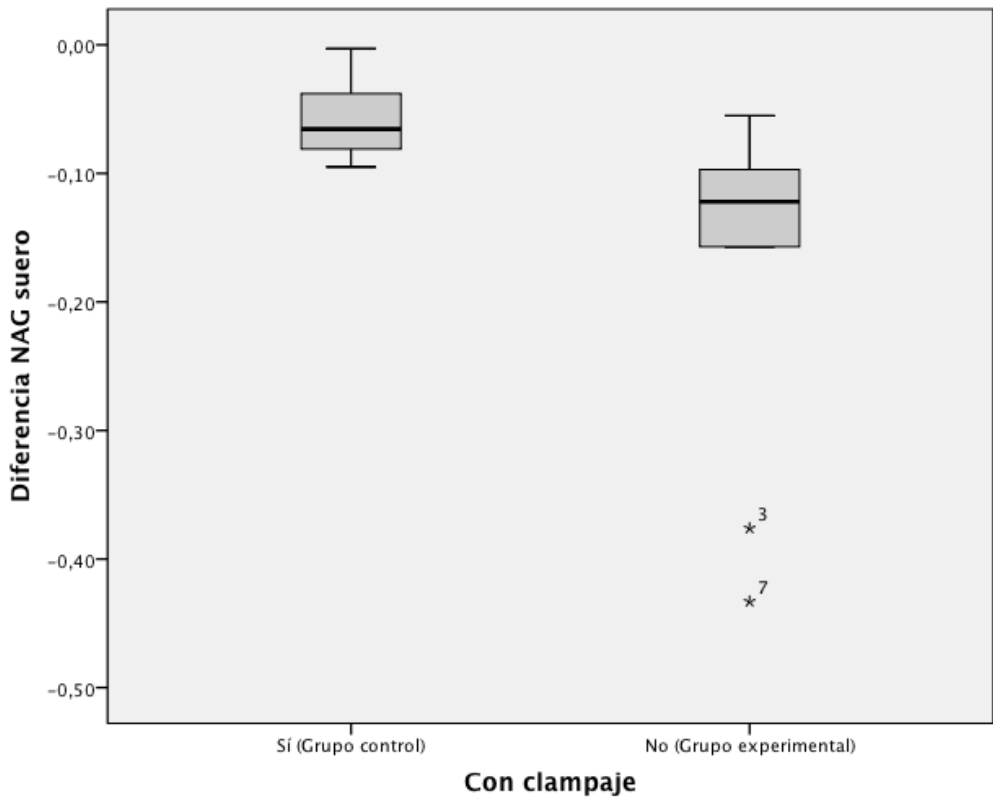


Figura 119: Diferencia de NAG en suero entre los valores obtenidos el día del sacrificio y los valores obtenidos el día de la cirugía en cada grupo de estudio.

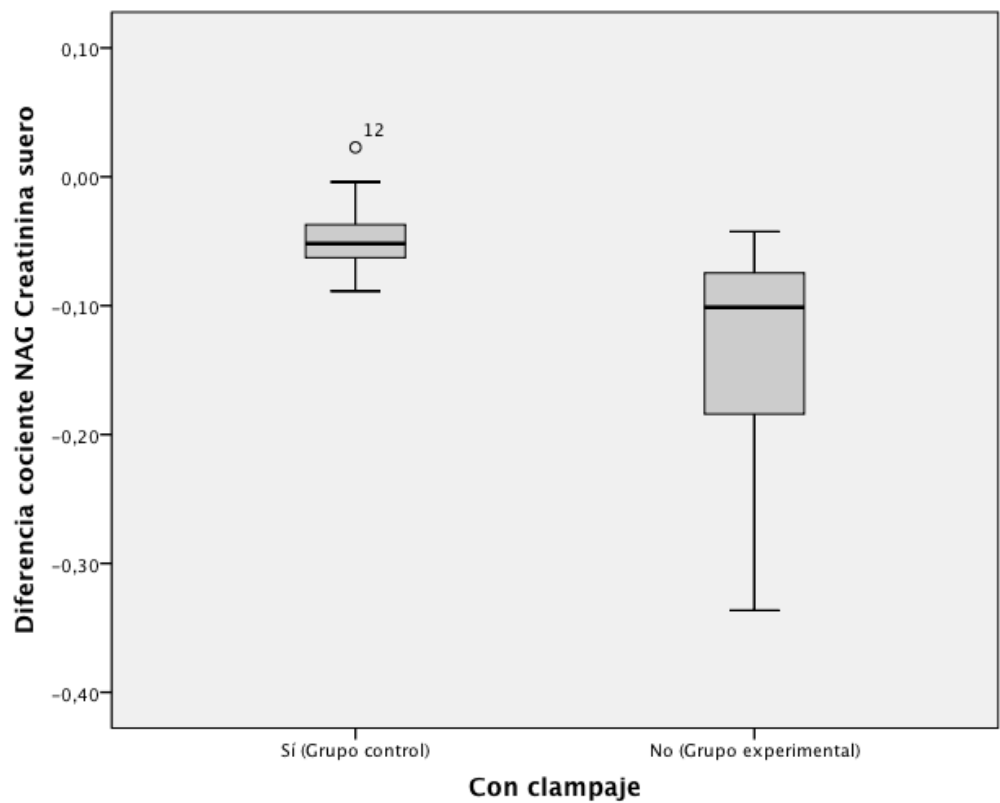


Figura 120: Diferencia de NAG/Creatinina en suero entre los valores obtenidos el día del sacrificio y los valores obtenidos el día del procedimiento en cada grupo de estudio.

**Diferencia entre el valor obtenido a los 21 días de supervivencia con el valor obtenido el día de la cirugía en orina.**

En orina no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los valores de NAG y NAG/Creatinina tras los 21 días de supervivencia entre ambos grupos (Tabla 42).

Diferencias de los parámetros en orina	Grupo control	Grupo experimental (RF)	Significación
NAG (mU/mL)	0.15± 1.38	0.13± 0.56	UMW p= 0.874
NAG/Cr (mU/mL)/(mg/dL)	0.0007± 0.07	0.0015± 0.03	UMW p=0.368

Tabla 42: Diferencia entre los valores de NAG y NAG/Creatinina en orina tras 21 días de supervivencia en cada grupo.

## **5. RESULTADOS COMPARATIVOS CON EL ESTUDIO PREVIO**

Hemos comparado nuestros resultados con la experiencia previa en la que se comparaba la nefrectomía parcial laparoscópica según la técnica clásica con la nefrectomía parcial laparoscópica con el dispositivo de radiofrecuencia sin sutura del seno renal. Encontramos que el sangrado según la técnica clásica en nuestra experiencia es algo menor respecto a la experiencia previa, en cambio el sangrado en el grupo RF es mayor que en la experiencia previa. Lo atribuimos a que en nuestra experiencia suturamos el seno renal tras la sección. Como consecuencia de los efectos de la radiofrecuencia se desdibuja el límite entre el seno renal y el parénquima, por lo que en ocasiones la aguja de la sutura se clavaba en el parénquima renal en lugar de en el seno produciendo sangrado en el lugar de punción.

En cuanto al tiempo operatorio, la duración de la cirugía según la técnica clásica se ha reducido en casi 20 minutos lo que atribuimos a la mayor experiencia y curva de aprendizaje del cirujano. Casi no hay diferencias entre el tiempo necesario para realizar la nefrectomía parcial con radiofrecuencia a pesar de que en la experiencia actual se incorpora el paso de la sutura del seno renal, lo que también se explica por la mayor destreza del cirujano.

No se observan diferencias en la presencia de fuga urinaria entre nuestra experiencia y la previa, pero sí hemos comprobado que en nuestro procedimiento en el grupo RF se han reducido el número de casos de urinoma gracias a la aplicación de la sutura del seno renal (Tabla 43).

Variable	Grupo	Estudio previo	Estudio actual	Razones para la diferencia
Sangrado (mL)	Control	79,44 +/- 76,33	72,5 540	La sutura del seno renal incrementa el sangrado en el grupo RF de nuestra experiencia
	RF	15,5 +/- 23,74	50 +/- 340	
Tiempo operatorio (min)	Control	60,22 +/- 10,48	42 +/- 61	Mayor experiencia del cirujano
	RF	35,35 +/- 13,74	32,5 +/- 11	
Presencia de fuga	Control	2/9 casos	2/10 casos	No hay diferencias en la presencia de fuga urinaria
	RF	8/10 casos	7/10 casos	
Presencia de urinoma	Control	5/9 casos	2/10 casos	Se ha reducido la presencia de urinoma en el grupo RF gracias a la aplicación de la sutura.
	RF	5/10 casos	3/10 casos	

Tabla 43: Resumen de resultados comparativos con el estudio previo y razones para las diferencias.

# DISCUSIÓN

---

## **DISCUSIÓN**

En los últimos años han aparecido varias circunstancias que han generado cambios en el abordaje de los tumores renales, un aumento en la incidencia global del carcinoma renal y la aparición de nuevos tratamientos sistémicos para el carcinoma renal metastásico. El uso rutinario de la ecografía y la TC para la evaluación de los síntomas abdominales ha conducido a un aumento en un 60% en el número de lesiones renales diagnosticadas incidentalmente en estadios tempranos, cuando todavía son de pequeño tamaño (96, 97).

La cirugía conservadora de nefronas es la técnica de elección para el tratamiento de las masas renales pequeñas, ya que se ha demostrado que los resultados oncológicos son equivalentes a los obtenidos con la nefrectomía radical, y mantienen mejor la función renal (96, 98, 99)

La enfermedad renal crónica se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad. La nefrectomía radical es un factor predisponente de enfermedad renal crónica, aumenta los eventos cardiovasculares y reduce la supervivencia en comparación con la nefrectomía parcial también en los tumores renales pequeños (96, 98, 99).

Pese a las ventajas de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical anteriormente referidas, el aumento en la incidencia de los tumores renales de menor tamaño no se ha acompañado de un aumento en el número de nefrectomías parciales. Datos epidemiológicos recientes muestran que la nefrectomía parcial abierta se lleva a cabo en el 10,3% de los casos, la nefrectomía parcial laparoscópica en un 0,8%, y la nefrectomía radical en el 88,9% restante. El mayor factor pronóstico que determina qué tipo de cirugía que va a recibir un paciente con un tumor renal en estadio T1a es la habilidad y la experiencia del cirujano, por encima de las características del paciente y de la lesión. Es el miedo a las complicaciones y la complejidad técnica lo que lleva a que los cirujanos sean reticentes con la realización de la nefrectomía parcial laparoscópica (96, 100).

Tradicionalmente la nefrectomía parcial se desarrolla clampando el hilio renal con posterior excisión del tumor, cierre de la vía urinaria y hemostasia del seno renal y parénquima renal. El tiempo de isquemia al que puede someterse el riñón es limitado,



asumiendo un límite de 35 minutos cuando el clampaje es arterio-venoso y de unos 35-45 minutos cuando el clampaje es exclusivamente arterial. Además, existe el riesgo posterior de desarrollar en ambos casos fallo renal agudo y crónico, necesidad de diálisis temporal y aparición de fuga urinaria. Se ha visto que el incremento del tiempo de isquemia conlleva mayor probabilidad de fallo renal agudo, y enfermedad renal crónica posterior (96, 97, 100-102).

La nefrectomía parcial laparoscópica se asocia a mayor tiempo de isquemia dada la complejidad en las maniobras de sección del tumor y de reconstrucción de la vía urinaria, y más riesgo de hemorragia y fuga urinaria (100). Se ha demostrado que cada nefrona "cuenta", y que los resultados en la función renal son mejores cuando no se utiliza la isquemia por lo que muchas de las técnicas actuales evitan la isquemia renal y permiten la sección del parénquima sin clampaje demostrando que es una técnica igual de factible y segura (97, 98, 100).

### **Alternativas al clampaje renal para la nefrectomía parcial**

El clampaje vascular en la nefrectomía parcial laparoscópica condiciona la necesidad de realizar la cirugía "contra el reloj" para minimizar el tiempo de isquemia renal. Por ello en los últimos años han proliferando distintas técnicas que generalmente utilizan fuentes de energía para facilitar el corte y la coagulación del tejido.

Estas nuevas técnicas se basan en evitar el clampaje renal mediante el uso de dispositivos que:

1. Dispositivos que permiten seccionar y coagular simultáneamente :
  - Dispositivos basados en la radiofrecuencia. Hiten et al (2012) publicaron una serie de 15 nefrectomías parciales con un dispositivo de radiofrecuencia (Habib), donde realizaban la sección del parénquima sin necesidad de clampaje del hilio renal. Pai et al (2012) publicaron una revisión del uso de Habib en la sección de órganos parenquimatosos (Hígado, riñón y páncreas) como método para disminuir el riesgo de sangrado (96, 100). Granberg et al (2008) estudiaron los efectos térmicos de un dispositivo de radiofrecuencia monopolar enfriado mediante solución salina (TissueLink) en modelo porcino renal concluyendo que la coagulación y hemostasia obtenida con el

dispositivo es más efectiva que la obtenida con los dispositivos monopolares clásicos (103).

- Dispositivos láser. Moinzadeh et al realizaron 11 nefrectomías laparoscópicas en vacas sin clampaje del hilio renal con láser de potasio-titanilo-fosfato (GreenLightPV). Lotan et al completaron la resección de un polo renal con láser holmiun, sin clampaje del hilio renal con un sangrado medio de menos 50 ml (97).

Estas series son experiencias preliminares, y al contrario que en nuestro estudio no contaban con grupo control con la técnica estándar. Las nuevas técnicas se deberían aproximar a los resultados comparándolas con las técnicas clásicas descritas en series largas de pacientes.

2. Dispositivos que facilitan la hemostasia y reconstrucción renal tras la sección utilizando dispositivos de fibrina: Msezane et al (2008) publicaron un manejo combinado de la vía urinaria aplicando tras la sutura manual un material hemostático. Porpiglia et al (2007) también publicaron el uso de la sutura combinada con un agente hemostático de colágeno y fibrina para prevenir la hemorragia con resultados alentadores. Hevia et al (2012) publicaron una serie de 45 nefrectomías parciales en las que realizaban el control de la hemostasia tras la sección del parénquima renal con un compuesto de fibrina autóloga sin necesidad de renorrafia posterior (98, 99).

La introducción de estas nuevas modificaciones técnicas hace que la utilización de la nefrectomía parcial sea cada vez menos compleja técnicamente y generalizada.

### **Uso de un electrodo internamente refrigerado con cuchilla para la nefrectomía parcial laparoscópica**

Nuestro estudio pretende demostrar las ventajas de combinar la radiofrecuencia para seccionar el polo renal sin necesidad de clampaje con la sutura posterior de la vía urinaria, ya que ningún sistema asistido por radiofrecuencia es capaz de sellarla.

El Coolinside es un dispositivo monopolar asistido por radiofrecuencia que permite sección y coagulación simultánea del parénquima renal por lo que puede no requerir clampaje del hilio renal evitando la isquemia renal y el riesgo de fallo renal posterior. El dispositivo ya ha demostrado poder de coagulación en hígado y de sellado en los

ductos pancreáticos (104). No supera los 100°C para evitar la formación de escaras sobre el tejido gracias a que va siendo enfriado continuamente con solución salina. Alcanza temperatura suficiente para lograr la coagulación, necrosis y desecación tisular (entre 60 y 90°C).

### **Comparación con la experiencia previa**

Este estudio es la continuación de un estudio experimental previo realizado por nuestro grupo, cuyos resultados fueron publicados en el Journal of Endourology en el año 2010 (95).

En el estudio previo, también en modelo porcino experimental, se comparó la nefrectomía parcial laparoscópica según la técnica clásica con la nefrectomía parcial laparoscópica con dispositivo de RF seccionando el polo renal sin necesidad de clampar el hilio renal y sin sutura de la vía urinaria. En esta experiencia se demostró que el tiempo de cirugía era significativamente menor en el grupo de RF (35.35 min +/- 2.65 vs 60.22 min +/- 10.48), así como el sangrado (15.5 ml +/- 23.74 vs 79.44 ml +/- 76.33).

En nuestro estudio el tiempo quirúrgico también es menor en el grupo experimental pero la diferencia encontrada es menor (32.5 min +/- 11 vs 42 min +/- 61), y no encontramos diferencias en cuanto al sangrado (50 ml +/- 340 vs 72.5 ml +/- 540). Atribuimos estos resultados a la incorporación de la sutura de la vía urinaria tras la sección del polo renal con el bisturí de radiofrecuencia, lo que hace que se alargue el procedimiento. Tras la sección con el dispositivo de RF la superficie del riñón queda coagulada y hace difícil distinguir el límite entre vía urinaria y parénquima renal, lo que conlleva que al realizar la sutura alguno de los puntos atraviesen el parénquima apareciendo un sangrado puntual que se controla con la propia sutura, pero que es el responsable de que no existan diferencias en cuanto a la hemorragia entre ambos procedimientos.

El electrodo Coolinside utilizado en nuestro estudio ha sido diseñado y validado para la hepatectomía parcial y pancreatectomía parcial. La necesidad de refrigeración interna condiciona el calibre de la punta del instrumento que posiblemente haya sido demasiado grueso a la hora de coagular el parénquima renal, prolongando el tiempo de sección posterior. Planteando la posibilidad de disminuir el grosor del extremo distal con el equipo de médicos e ingenieros que desarrollaron el Coolinside, existen dudas

de que realmente mejorara los resultados, ya que no se conseguiría una punta refrigerada lo suficientemente fina como para conseguir seccionar el tejido renal.

En nuestro procedimiento, como en la anterior experiencia, también es mayor la presencia de fuga urinaria tras 21 días de supervivencia, pero con la incorporación de la sutura se ha disminuido el número de urinomas (5 versus 3 casos).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, dado que en el estudio previo ya se realizaron estudios de viabilidad renal mediante NADH no se han repetido en este procedimiento. De igual manera tampoco se ha repetido el estudio de la profundidad de necrosis alcanzada en el tejido por la radiofrecuencia, siendo en la experiencia previa de  $6.56 \pm 0.92$  mm. (95)

### **Datos de la cirugía**

En todos los casos la referencia para el inicio de la sección fue la arteria renal y la pelvis renal, intentando realizar la nefrectomía lo más cerca posible de la arteria. Con esto hemos conseguido una amplia apertura de la vía urinaria, mucho mayor que la que podríamos encontrar en la práctica clínica rutinaria y en los trabajos publicados anteriormente. Posiblemente una apertura accidental, de menor tamaño de la vía urinaria, se controlaría con la sutura realizada.

Tras la realización del procedimiento experimental se ha comprobado que con el dispositivo de RF (Coolinside) se disminuye el tiempo quirúrgico total desde 42 min  $\pm 61$  en la técnica estándar hasta 32.5 min  $\pm 11$  con el dispositivo de RF ( $p < 0.01$ ). De manera específica, el tiempo de sección del polo renal es menor en el grupo CC ( 2 min  $\pm 2$  vs 5 min  $\pm 5$ ), pero la sección es más compleja en el grupo SC ya que simultáneamente se realiza la coagulación térmica de la superficie seccionada. No existen diferencias entre ambos grupos en cuanto al tiempo requerido para realizar la sutura del seno renal (10 min  $\pm 6$  en el grupo CC vs 10 min  $\pm 18$  en el grupo RF), aunque hemos encontrado mayor dificultad técnica en el grupo de RF dado que al realizar coagulación térmica de la zona de sección, no se diferenciaba bien el límite entre el seno renal y el parénquima. Además fue más posible que la sutura se desgarrara al pasarlo ya que se aplica sobre una superficie necrosada y coagulada.

No se ha podido demostrar la hipótesis de menor sangrado con el procedimiento experimental (CC 72,5 ml +/- 540, SC 50 ml +/- 340 con  $p=0'969$ ). Lo atribuimos a la variante técnica de suturar en el grupo experimental el seno renal tras la sección del polo renal con el fin de disminuir la fuga urinaria. Se observa durante la cirugía que al aplicar esta sutura se produce sangrado procedente del parénquima renal debido a la dificultad de distinguir el límite entre el seno y el parénquima renal tras la coagulación.

Esto sugiere que tal vez deberíamos haber evitado utilizar sutura y haber probado con otros sellantes como pegamentos biológicos o parches. De hecho, un trabajo futuro podría ser el comparar la nefrectomía parcial laparoscópica frente a la nefrectomía parcial laparoscópica asistida por radiofrecuencia reconstruyendo el seno renal no con sutura, sino con algún material sellante y comparar los resultados entre los distintos materiales sellantes.

Tras los 21 días de supervivencia, el test de fuga mostró que a pesar de la sutura del seno renal en el grupo de RF, la fuga urinaria persistió (CC 2 casos, SC 7 casos  $p=0'025$ ), no existieron diferencias en cuanto a la presencia de urinoma (CC 2 casos, SC 3 casos,  $p=0'606$ ) que sí aparecían en la experiencia previa sin sutura del seno renal. Dado que el curso postoperatorio fue satisfactorio en todos los animales excepto en un caso del grupo RF (SC2) con menor movilización postoperatoria, parece que la presencia de fuga sin urinoma no tiene repercusión clínica postoperatoria.

Hay varios estudios que han relacionado la aplicación de la radiofrecuencia con mayor riesgo de fuga urinaria, debido a que el efecto térmico de la radiofrecuencia sobre el sistema colector provoca una necrosis coagulativa del tejido. El tamaño también influye, al resecar lesiones de más de 2.5 cm existe el doble de probabilidad de que pueda aparecer una fístula urinaria en el postoperatorio (105-107). En nuestras piezas la superficie seccionada se correspondía con casi el 50% de la masa renal lo que puede justificar la elevada incidencia de fuga urinaria.

Sin embargo, hasta donde se conoce, no está claro si se debe a que la presencia de tejido coagulado en la superficie de sección interfiere en la cicatrización del urotelio (105-107).

La experiencia de nuestro grupo tras aplicar el dispositivo de radiofrecuencia en hígado y páncreas es la contraria a los hallazgos descritos en la literatura con un aumento de

las células inflamatorias en la superficie de sección (104, 108). Este hallazgo no lo hemos podido objetivar en nuestro estudio.

### **Hallazgos histológicos**

En las series bibliográficas de aplicación de radiofrecuencia sobre la vía urinaria no se realiza una descripción detallada de los hallazgos histológicos producidos por la aplicación de la radiofrecuencia en la vía urinaria. Esto nos limita, al no poder comparar y correlacionar nuestros resultados con los de otros autores.

En nuestro estudio, en cuanto a los hallazgos histológicos, en el grupo RF, tanto en el polo renal como en la pieza renal definitiva como consecuencia de los efectos térmicos, el urotelio muestra solución de continuidad con infiltrado fibrinoleucocitario a pesar de la aplicación de la sutura, lo que podría explicar la presencia de fuga y un mayor retraso en el cierre de la vía urinaria. No existen diferencias en cuanto a la presencia de necrosis tubular aguda que marca daño renal secundario a isquemia.

El estudio macroscópico de las piezas muestra claras diferencias en la superficie de sección entre la radiofrecuencia y la sección tras clampaje, apreciando una cicatrización más uniforme en el grupo control.

En un estudio previo en el que el dispositivo de RF fue empleado para el sellado de los ductos pancreáticos en la pancreatectomía distal, los resultados en modelo porcino tras 20 días de supervivencia mostraron fibrosis en el margen entre el tejido sano y el seccionado por la radiofrecuencia, cubriendo por completo la superficie de sección. Rodeando a la fibrosis se veía una cápsula de tejido conectivo. No se apreciaba infiltrado inflamatorio (104). Las diferencias encontradas respecto a los hallazgos histopatológicos en la superficie de sección entre nuestro estudio y el de Dorcaratto hacen pensar que tal vez si las muestras de nuestro estudio fueran analizadas por diferentes anatomopatólogos y mediante técnicas distintas podríamos encontrar otros hallazgos e interpretaciones de las lesiones.

### **Resultados analíticos**

Una de las limitaciones del estudio con respecto a estos marcadores ha sido la presencia del riñón contralateral sano. En el diseño del estudio ya se contempló la posibilidad de realizar la nefrectomía contralateral en el mismo tiempo operatorio para mejorar la valoración del daño renal secundario a la isquemia-reperfusión, pero dado

que esta valoración era uno de los objetivos secundarios, pensamos que hubiera podido interferir en los valores de sangrado y aumentar morbilidad tanto a la cirugía como al postoperatorio.

Respecto a los resultados analíticos de función renal no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de fallo renal agudo entre ambos procedimientos ni en cuanto a los parámetros determinados en orina y en suero, lo que sugiere que ambas técnicas son igual de seguras.

Dada la variabilidad que existe y la ausencia de referencias bibliográficas sobre los valores de normalidad del NAG y del cociente NAG/Creatinina en cerdos, pensamos que las diferencias observadas al analizar los datos entre los dos grupos son menos relevantes que los datos pareados de cada animal antes y después del procedimiento. En base a estos datos pareados hemos encontrado animales que cumplen criterios de daño renal agudo en ambos grupos.

Con los valores tan bajos de NAG obtenidos en la orina de los animales, creemos que a la hora de utilizar este parámetro y este modelo animal para estudios de isquemia-reperfusión sí que sería necesario realizar la nefrectomía contralateral.

### **Comparación con otros dispositivos de radiofrecuencia**

Son varios los estudios a cerca del uso de la RF en nefrectomía parcial publicados en la literatura. Los dos dispositivos más probados hasta ahora tanto en modelo animal como en humanos son el Tissuelink (TissueLink Medical, INC., Dover, NH) y el HABIB x4 (Angiodynamics, Queensbury, NY).

El TissueLink está compuesto por un electrodo cilíndrico que facilita el sellado de los tejidos en los procedimientos de resección de órganos sólidos. El electrodo mediante radiofrecuencia permite coagular pero no corta, por lo que se necesitan tijeras frías. Sella estructuras de 3 a 6 mm. Combina energía eléctrica con radiofrecuencia con baja irrigación de solución salina para lograr conducir la energía y enfriar el tejido para mantener temperaturas por debajo de los 100°C y así evitar la formación de escaras y humo (109-111). El sistema de refrigeración mediante suero salino es externo, goteando el suero por el extremo del electrodo. En nuestro dispositivo la refrigeración mediante suero es interna evitando así el goteo continuo.

Sprunger y cols. (2005) publicaron 10 nefrectomías parciales laparoscópicas en modelo porcino mediante TissueLink. El tiempo medio de cirugía fue de 148 minutos (rango 95-180 minutos), con un sangrado medio de 49 ml (rango 20-90 ml). En ocho de los casos durante la sección renal se abre la vía urinaria. En el estudio de fuga urinaria mediante azul de metileno realizado tras la necropsia se observa fuga en los ocho casos (112). Comparando la serie de Sprunger con la nuestra, vemos que la incidencia de fuga urinaria en ambas series es alta, en su artículo no se comenta la asociación de la técnica con el cierre de la vía urinaria, por lo que no hay datos de si el tejido de la superficie renal se comportaría de la misma manera al realizar la sutura del seno renal que en nuestro estudio. En nuestra serie reducimos el tiempo de cirugía (32,5 minutos +/- 11), con una tasa similar de hemorragia (50 ml +/- 340 ml).

Hay varios estudios a cerca del uso de TissueLink en la nefrectomía parcial en humanos. En el estudio de Stern se realizaron 14 nefrectomías parciales laparoscópicas mediante TissueLink, pero todos los casos seleccionados se trataban de tumores exofíticos de menos de 2cm sin llegar a penetrar en la vía urinaria (111). Coleman et al. publicaron una serie de 20 nefrectomías parciales, el tamaño medio de las lesiones era de 2cm. En el artículo no especifica la localización de las lesiones ni tampoco si fue necesario suturar la vía renal. En sus hallazgos histopatológicos encontraron que la profundidad media de necrosis en el remanente renal sano era de 4mm (113). Tan realizó una serie de siete nefrectomías parciales laparoscópicas manoasistidas. El criterio de inclusión era que las lesiones fueran de menos de 4cm, periféricas y exofíticas (110). Herrell realizó 25 nefrectomías parciales laparoscópicas. Las lesiones tenían un tamaño medio de 1.9 cm, en 6 casos hubo que prolongar el mantenimiento del drenaje. (109). Tanto Herrell como Tan concluyen que la indicación del uso del TissueLink para la nefrectomía parcial debe ser en lesiones exofíticas, definidas como lesiones que tengan entre 5 y 6 mm como mucho de componente endofítico. Por lo tanto no está estudiada la repercusión de la apertura de la vía urinaria con el TissueLink. Como ya se demostró en el estudio previo de Subirá (95), el tratamiento de los tumores descritos en los artículos de TissueLink se podrían tratar mediante el Coolinside con los mismos resultados sobre la hemostasia del parénquima renal.

En ninguna de estas series se ha visto repercusión analítica de la función renal debido al uso del dispositivo de radiofrecuencia. Tampoco en nuestra serie hemos encontrado alteraciones en sangre ni en orina.



El HABIBx4 consiste en una matriz 2x2 de agujas dispuestas en las esquinas de un rectángulo de 6 x 7 mm, el extremo final de las agujas es el extremo activo y mide entre 6 y 10 cm de longitud. Las agujas están hechas de acero inoxidable con un recubrimiento antiadherente de nitruro de titanio pulido para facilitar la inserción y la extracción de las agujas en el tejido. El dispositivo se conecta a un generador de 500 kHz (Rita Medical Systems, Inc.), y produce 250W de potencia. El dispositivo mediante la radiofrecuencia genera necrosis coagulativa del tejido, pero tampoco tiene capacidad de corte del mismo necesitando de otros instrumentos para cortar el tejido. No dispone de sistema de refrigeración para enfriar el tejido (105). Ni el TissueLink ni el HABIB tiene capacidad de cortar el tejido coagulado siendo necesario emplear instrumentos adicionales; el Coolinside en cambio es capaz de coagular y seccionar gracias a la cuchilla interpuesta.

Zeltser utilizó el HABIBx4 en 14 nefrectomías parciales laparoscópicas en modelo porcino. El tiempo medio de cirugía fue de 57 minutos (rango 34-132 minutos) y el sangrado medio de 45 ml (rango 5-80 ml). La nefrectomía parcial se realizaba en el polo inferior renal precisando sutura de la vía urinaria pero en el artículo no especifica si realizaron algún test de fuga urinaria.

En la literatura son varias las series publicadas a cerca del uso del HABIBx4 en humanos. Rogers publicó una serie de 4 nefrectomías parciales. El tamaño medio de las lesiones fue de 6.4 cm y en dos casos (50%) hubo fuga urinaria con necesidad de prolongar el mantenimiento del drenaje (105). White realizó 45 nefrectomías parciales abiertas. El tamaño medio de las lesiones era de 3.31 cm, en un caso la lesión tumoral era mesorrenal y el paciente presentó fuga urinaria en el postoperatorio. Concluye que los casos óptimos para la aplicación del dispositivo son aquellos en los que las lesiones sean exofíticas o polares (107). Bazzi realizó 60 nefrectomías parciales laparoscópicas. El tamaño medio de las lesiones fue de 2.5 cm y en 17 casos al resear el tumor hubo disrupción de la vía urinaria. El porcentaje de fuga urinaria fue del 5% (114). Patel en su serie de 15 nefrectomías parciales laparoscópicas eligió pacientes con lesiones pequeñas (1.5 cm de tamaño medio), exofíticas y periféricas ya que considera que una de las limitaciones del dispositivo es que las agujas sólo penetran en el tejido una longitud máxima de 3 cm y no lo recomienda para lesiones centrales o endofíticas que requieran reconstrucción posterior (100).

En las distintas series publicadas con otros dispositivos de radiofrecuencia se aprecia la ventaja de estos dispositivos en cuanto a poder seccionar el parénquima renal sin necesidad de clampaje evitando la isquemia caliente. Todas las series se encuentran con el mismo inconveniente del riesgo de fuga urinaria, llegando a la conclusión de que la aplicación ideal es en tumores exofíticos que no afecten al sistema colector para evitar este riesgo.

Ya está aceptada la indicación de nefrectomía parcial laparoscópica sin clampaje en el caso de tumores exofíticos y que no afectan a la vía urinaria. Nuestro grupo realiza la nefrectomía parcial laparoscópica de estas pequeñas masas disecando la arteria renal y colocando un torniquete en la misma pero evitando el clampaje arterial. Se realiza la tumorectomía sin clampaje y solo se recurre al mismo en caso de sangrado importante que impida la sección del tumor y la hemostasia del riñón.

En el caso de nuestro estudio, el objetivo principal es el valorar el cierre de la vía urinaria tras la sección renal sin clampaje, por lo que el planteamiento ha sido el realizar la sección lo más próxima posible al hilio renal para conseguir una buena apertura de la vía urinaria. Al igual que los dispositivos referidos en el apartado anterior, el Coolinside es perfectamente válido para el tratamiento de masas renales exofíticas que no comprometan a la vía urinaria.

### **Limitaciones**

A causa de las diferencias fisiológicas y anatómicas entre el riñón humano y porcino la extrapolación de los resultados para obtener conclusiones clínicas debe hacerse con cautela.

Dada la falta de sintomatología clínica en los animales que presentaban test de fuga positivo sin urinoma nos planteamos si con un mayor tiempo de supervivencia la cicatrización de la superficie seccionada podría haber cerrado la vía urinaria.

Al realizar el estudio en modelo animal limita el poder colocar stent urinario o drenaje intrabdominal para controlar la fuga urinaria.

Al ser un objetivo secundario el análisis de la función renal en sangre y orina la presencia del riñón contralateral ha podido producir un sesgo en los marcadores de

daño renal ya que el riñón contralateral no manipulado compensa el daño de la nefrectomía parcial.

La ausencia de datos en la bibliografía a cerca de hallazgos anatomopatológicos de la aplicación de la radiofrecuencia en la vía urinaria limita la interpretación de nuestros resultados histológicos.

Dado que el análisis de la histología ha sido realizado por un único patólogo significa que con la valoración de varios expertos cabrían otras técnicas de análisis y otros puntos de vista acerca de las lesiones encontradas sobre la vía urinaria pudiendo aportar explicaciones y conclusiones diferentes.

# CONCLUSIONES

---

## **CONCLUSIONES**

1. Los hallazgos experimentales sugieren que el tiempo de cirugía es significativamente menor con la técnica basada en RF respecto de la clásica con clampaje, aunque no hemos encontrados diferencias en cuanto a la pérdida de sangre intraoperatoria.
2. La variante técnica que hemos introducido al suturar la vía urinaria tras la aplicación del electrodo de RF no parece disminuir el riesgo de aparición de fuga urinaria y en cambio parece que contribuye a aumentar el sangrado intraoperatorio total.
3. A pesar de la mayor aparición de fuga en el grupo de RF, ésta parece no tener repercusión clínica ya que no existe una mayor aparición de urinomas.
4. Los resultados analíticos sugieren que ambas técnicas son igual de seguras sin repercusión sobre la función renal.
5. En los estudios histológicos la lesión que se aprecia en la superficie de sección derivada de la radiofrecuencia es la solución de continuidad del urotelio.
6. Comparando nuestro dispositivo de RF con otros dispositivos de radiofrecuencia aporta las ventajas de que sella y corta simultáneamente, y de que dispone de un sistema de refrigeración mediante suero salino interno evitando el goteo continuo. Los resultados clínicos son extrapolables a los resultados obtenidos con otros dispositivos asistidos por radiofrecuencia en la cirugía uro-oncológica.
7. La sutura de la vía urinaria tras la sección renal con el dispositivo de RF es técnicamente más compleja que la sutura con la técnica clásica, por lo que consideramos el dispositivo de RF es una buena opción técnica para lesiones exofíticas y periféricas con poca afectación de la vía urinaria.

# **BIBLIOGRAFÍA**

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kirkali Z, Öbek C. Clinical Aspects of Renal Cell Carcinoma. EAU Update Series 2003. p. 189-96.
2. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. European urology. 2011;60:615-21.
3. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nature reviews Urology. 2010;7:245-57.
4. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Urología Campbell. 8<sup>TM</sup> ed ed. panamericana BAm, editor 2004.
5. Chapado S, Robles García JE. Manual esencial de urología. Madrid: Asociación española de urología 2009.
6. Delahunt B, Eble JN. Renal cell neoplasia. Pathology. 2002;34:13-20.
7. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2009;22 Suppl 2:S24-36.
8. Algaba F. Rereading the renal cell tumors. International journal of surgical pathology. 2010;18:94s-7s.
9. Rioux-Leclercq N. [Importance of the macroscopic examination and histologic report in the therapeutic management of kidney tumors]. Annales de pathologie. 2009;29 Spec No 1:S40-4.
10. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(6):618-30.
11. Davis DM. Diagnosis of renal tumors in the adult. Radiology. 1950;54:639-45.
12. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int. 2009;83(1):1-11.
13. Schmidt JD. Erythrocytosis and renal disease. J Iowa Med Soc. 1972;62(12):631-2.
14. Pavlica P, Derchi L, Martorana G, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, et al. Renal Cell Carcinoma Imaging. European Urology Supplements 2006. p. 580-92.
15. Davis DM. Diagnosis of renal tumors in the adult. Radiology. 1950;54(5):639-45.
16. Song C, Min GE, Song K, Kim JK, Hong B, Kim CS, et al. Differential diagnosis of complex cystic renal mass using multiphase computerized tomography. J Urol. 2009;181(6):2446-50.
17. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology. 2005;66:484-8.
18. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol. 2007;51(6):1502-10.
19. Bono AV, Lovisolo JA. Renal cell carcinoma--diagnosis and treatment: state of the art. European urology. 1997;31 Suppl 1:47-55.

20. Aronson S, Frazier HA, Baluch JD, Hartman DS, Christenson PJ. Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification. *Urol Radiol*. 1991;13(2):83-90.
21. Clevert DA, Horng A, Staehler M, Haseke N, Stief C, Reiser M. [Diagnostic algorithm in cystic renal masses]. *Urologe A*. 2010;49(3):421-31; quiz 32.
22. Heller MT, Tublin ME. Detection and characterization of renal masses by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Q*. 2007;23(4):269-78.
23. Bosniak MA. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1997;336(11):810; author reply -1.
24. Skolarus TA, Serrano MF, Grubb RL, 3rd, Katz MD, Bullock TL, Gao F, et al. Effect of reclassification on the incidence of benign and malignant renal tumors. *J Urol*. 2010;183(2):455-8.
25. Linehan JA, Nguyen MM. Kidney cancer: the new landscape. *Curr Opin Urol*. 2009;19(2):133-7.
26. Medina Lopez RA, Conde Sanchez JM, Congregado Ruiz CB, Gonzalez Resina R, Marmol Navarro S, Torrubia Romero FJ. [Prognostic factors in renal cell carcinoma]. *Actas urológicas españolas*. 2009;33:575-83.
27. Letang N, Cabaniols L, Pouessel D, Robert M, Iborra F, Culine S, et al. [Prognostic factors in renal cell carcinoma]. *Bulletin du cancer*. 2009;96:475-84.
28. Beldegrun AS. Renal Cell Carcinoma: Prognosis Factors and Patient Selection. *European Urology Supplements* 2007. p. 477-83.
29. Ficarra V, Galfano A, Verhoest G, Cavalleri S, Martignoni G, Artibani W, et al. Prognosis Factors and Staging Systems for Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements* 2007. p. 623-9.
30. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *European urology*. 2011;60:644-61.
31. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60:662-72.
32. Albers P. Treatment approaches in Renal Cell Carcinoma: Past, Present and Future Perspectives. *European Urology Supplements* 2008. p. 36-45.
33. Montorsi F. Kidney Cancer: Highlights from 2006. *European Urology supplements: European Urology Supplements*; 2007.
34. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969;101(3):297-301.
35. Lane BR, Novick AC. Nephron-sparing surgery. *BJU Int*. 2007;99(5 Pt B):1245-50.
36. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. Renal cell carcinoma guideline. *European urology*. 2007;51:1502-10.
37. Margulis V, Master VA, Cost NG, Leibovich BC, Joniau S, Kuczyk M, et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60:673-83.



38. Van Poppel H, Deroo F, Joniau S. Open Surgical Treatment of Localised Renal Cell Cancer. EAU Update Series 2003. p. 220-5.
39. Nabi G, Cleves A, Shelley M. Surgical management of localised renal cell carcinoma. The Cochrane database of systematic reviews. 2010;Cd006579.
40. Eskicorapci SY, Teber D, Schulze M, Ates M, Stock C, Rassweiler JJ. Laparoscopic radical nephrectomy: the new gold standard surgical treatment for localized renal cell carcinoma. TheScientificWorldJournal. 2007;7:825-36.
41. Ghoneim IA, Fergany AF. Minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. Expert review of anticancer therapy. 2009;9:989-97.
42. Abreu SC, Gill IS. Renal cell carcinoma: modern surgical approach. Current opinion in urology. 2003;13:439-44.
43. Breda A, Finelli A, Janetschek G, Porpiglia F, Montorsi F. Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management, and comparison with the open experience. European urology. 2009;55:836-50.
44. Cha EK, Lee DJ, Del Pizzo JJ. Current status of robotic partial nephrectomy (RPN). BJU international. 2011;108:935-41.
45. Abaza R. Robotic surgery and minimally invasive management of renal tumors with vena caval extension. Current opinion in urology. 2011;21:104-9.
46. Lee JY, Mucksavage P. Robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy: experience of novice robotic surgeons. Korean journal of urology. 2013;53:879-82.
47. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. World journal of urology. 2008;27:89-94.
48. Chapman D, Moore R, Klarenbach S, Braam B. Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2010;4:337-43.
49. Martorana G, Bertaccini A, Concetti S, Franceschelli A, Schiavina R, Severini E, et al. Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: State of the Art 10 Years of Multicentric Experience. European Urology Supplements 2006. p. 600-9.
50. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2010;17:314-26.
51. Andonian S, Janetschek G, Lee BR. Laparoscopic partial nephrectomy: an update on contemporary issues. The Urologic clinics of North America. 2008;35:385-96, vii.
52. Russo P. Open partial nephrectomy. Personal technique and current outcomes. Archivos espanoles de urologia. 2011;64:571-93.
53. Kundu SD, Thompson RH, Kallungal GJ, Cambareri G, Russo P. Urinary fistulae after partial nephrectomy. BJU international. 2010;106:1042-4.
54. Faddegon S, Cadeddu JA. Does renal mass ablation provide adequate long-term oncologic control? The Urologic clinics of North America. 2012;39:181-90, vi.

55. Bruner B, Breau RH, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. *BJU international*. 2010;108:67-72.
56. Meeks JJ, Zhao LC, Navai N, Perry KT, Jr., Nadler RB, Smith ND. Risk factors and management of urine leaks after partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2008;180:2375-8.
57. Martensson J, Martling Cr Fau - Bell M, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(6):843-50.
58. Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*. 2012;44(3):246-55.
59. Sherman RF, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta 2-microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med*. 1983;143(0003-9926 (Print)):1183-5.
60. García Nieto V, Muros M, León C, Duque J, Oliva C, Duque R, et al. Estudio de la leiminación urinaria de N-acetilglucosaminidasa y beta 2 microglobulina en la infancia. Trastorno de su excreción en la diabetes mellitus y en patología renal. *NEFROLOGIA*. 1990;X(4):393-9.
61. Fung LC, Atala A. Constant elevation in renal pelvic pressure induces an increase in urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in a nonobstructive porcine model. *The Journal of urology*. 1998;159(0022-5347 (Print)):212-6.
62. Sitjar de Togores Alvarez M, Muros de Fuentes M Fau - Leon Lopez C, Leon Lopez C Fau - Garcia Nieto VM, Garcia Nieto Vm Fau - Lopez Mora E, Lopez Mora E Fau - Rial Rodriguez JM, Rial Rodriguez Jm Fau - Rodriguez Rodriguez I, et al. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and microglobulin 2 in type I diabetes mellitus. *Anales Españoles de Pediatría*. 1991;34(3):225-9.
63. Zimmermann R, Janetschek G. Complications of laparoscopic partial nephrectomy. *World journal of urology*. 2008;26:531-7.
64. Janetschek G. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: trust suturing. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2008;22:1933-5; discussion 43.
65. Shefler A, Ghazi A, Zimmermann R, Janetschek G. Surgery Illustrated- Focus on Details Renal hilus clamping with tourniquet during laparoscopic partial nephrectomy. *BJU international*. 2011;107:1688-93.
66. Martin G, Warner J, Nateras R, Andrews P, Humphreys M, Castle E. Comparison of total, selective, and nonarterial clamping techniques during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2012;26(2):152-6.
67. Lattouf JB, Beri A, D'Ambros OFJ, Grüll M, Leeb K, Janetschek G. Laparoscopic Partial Nephrectomy for Hilar Tumors: Technique and Results. *European urology*. 2008;54:409-18.
68. Porpiglia F, Fiori C, Piechaud T, Gaston R, Guazzoni G, Pansadoro V, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for large renal masses: results of a European survey. *World journal of urology*. 2010;28:525-9.
69. Sukumar S, Rogers CG. Robotic partial nephrectomy: surgical technique. *BJU international*. 2011;108:942-7.

70. Benway BM, Bhayani SB. Surgical outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU international*. 2011;108:955-61.
71. Olweny EO, Cadeddu JA. Novel methods for renal tissue ablation. *Current opinion in urology*. 2012;22:379-84.
72. Laguna Mdel P, Zondervan PJ, de la Rosette JJ. Focal therapy in the management of small renal masses. *Current opinion in urology*. 2012;22:372-8.
73. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology*. 2011;261:375-91.
74. Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Int J Clin Oncol*. 2002;7(2):72-81.
75. Tungjitkusolmun S, Staelin ST, Haemmerich D, Tsai JZ, Webster JG, Lee FT, Jr., et al. Three-Dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49(1):3-9.
76. Crowley JD, Shelton J, Iverson AJ, Burton MP, Dalrymple NC, Bishoff JT. Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology*. 2001;57(5):976-80.
77. Gill IS, Hsu TH, Fox RL, Matamoros A, Miller CD, Leveen RF, et al. Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study. *Urology*. 2000;56(2):197-200.
78. Margulis V, Matsumoto ED, Lindberg G, Tunc L, Taylor G, Sagalowsky AI, et al. Acute histologic effects of temperature-based radiofrequency ablation on renal tumor pathologic interpretation. *Urology*. 2004;64(4):660-3.
79. Hsu TH, Fidler ME, Gill IS. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology*. 2000;56(5):872-5.
80. Bastide C, Garcia S, Anfossi E, Ragni E, Rossi D. Histologic evaluation of radiofrequency ablation in renal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(9):980-3.
81. Stern JM, Anderson JK, Lotan Y, Park S, Cadeddu JA. Nicotinamide adenine dinucleotide staining immediately following radio frequency ablation of renal tumors-is a positive stain synonymous with ablative failure? *J Urol*. 2006;176(5):1969-72; discussion 72.
82. Zeltser IS, Gupta A, Bensalah K, Kabbani W, Jenkins A, Park S, et al. Focal radiofrequency coagulation-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a novel nonischemic technique. *J Endourol*. 2008;22(6):1269-73.
83. Tan YH, Young MD, L'Esperance JO, Preminger GM, Albala DM. Hand-assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar vascular clamping using a saline-cooled, high-density monopolar radiofrequency device. *J Endourol*. 2004;18(9):883-7.
84. Topp SA, McClurken M, Lipson D, Upadhya GA, Ritter JH, Linehan D, et al. Saline-linked surface radiofrequency ablation: factors affecting steam popping and depth of injury in the pig liver. *Ann Surg*. 2004;239(4):518-27.
85. Sprunger J, Herrell SD. Partial laparoscopic nephrectomy using monopolar saline-coupled radiofrequency device: animal model and tissue effect characterization. *J Endourol*. 2005;19(4):513-9.

86. Herrell SD, Levin BM. Laparoscopic partial nephrectomy: use of the TissueLink hemostatic dissection device. *J Endourol.* 2005;19(4):446-9; discussion 9-50.
87. Ilbeigi P, Ahmed M, Szobota J, Munver R, Sawczuk IS. Open partial nephrectomy using saline-enhanced monopolar radiofrequency device: evaluation of novel surgical technique with TissueLink DS3.0 Dissecting Sealer. *Urology.* 2005;65(3):578-82.
88. Rubinstein M, Moinzadeh A, Colombo JR, Jr., Favorito LA, Sampaio FJ, Gill IS. Energy sources for laparoscopic partial nephrectomy--critical appraisal. *Int Braz J Urol.* 2007;33(1):3-10.
89. Sundaram CP, Rehman J, Venkatesh R, Lee D, Rageb MM, Kibel A, et al. Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy assisted by a water-cooled, high-density, monopolar device without renal vascular control. *Urology.* 2003;61(5):906-9.
90. Stern JA, Simon SD, Ferrigni RG, Andrews PE. TissueLink device for laparoscopic nephron-sparing surgery. *J Endourol.* 2004;18(5):455-6.
91. Coleman J, Singh A, Pinto P, Phillips J, Pritchard W, Wray-Cahen D, et al. Radiofrequency-assisted laparoscopic partial nephrectomy: clinical and histologic results. *J Endourol.* 2007;21(6):600-5.
92. Burdio F, Berjano EJ, Navarro A, Burdio JM, Grande L, Gonzalez A, et al. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: computational modeling and in vivo experiments. *Biomedical engineering online.* 2009;8:6.
93. Burdio F, Navarro A, Berjano E, Sousa R, Burdio JM, Guemes A, et al. A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: a comparative study in a pig liver model. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(5):599-605.
94. Navarro A, Burdio F, Berjano EJ, Guemes A, Sousa R, Rufas M, et al. Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. *Surg Endosc.* 2008;22(5):1384-91.
95. Ríos J, Zalabardo J, Burdio F, Berjano E, Moros M, González A, et al. Single instrument for hemostatic control in laparoscopic partial nephrectomy in a porcine model without renal vascular clamping. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2011;25(6):1005-11.
96. Pai M, Spalding D, Jiao L, Habib N. Use of bipolar radiofrequency in parenchymal transection of the liver, pancreas and kidney. *Digestive surgery.* 2012;29:43-7.
97. Zeltser IS, Gupta A, Bensalah K, Kabbani W, Jenkins A, Park S, et al. Focal radiofrequency coagulation-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a novel nonischemic technique. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2008;22:1269-73.
98. Hevia M, Abascal-Junquera JM, Sacristan R, Suarez J, Lobo B, Mendez S, et al. [Haemostasis control during laparoscopic partial nephrectomy without parenchymal renorrhaphy: the VIVOSTAT((R)) experience]. *Actas urológicas españolas.* 2012;37:47-53.
99. Naitoh Y, Kawauchi A, Kamoi K, Soh J, Okihara K, Hyon SH, et al. Hemostatic effect of new surgical glue in animal partial nephrectomy models. *Urology.* 2013;81:1095-100.
100. Patel HD, Pierorazio PM, Mullins JK, Hyams ES, Allaf ME. Radiofrequency coagulation-assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping: a feasible technique with excellent outcomes in highly selected patients. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2011;26:58-62.

101. Simon SD, Ferrigni RG, Novicki DE, Lamm DL, Swanson SS, Andrews PE. Mayo Clinic Scottsdale experience with laparoscopic nephron sparing surgery for renal tumors. *The Journal of urology*. 2003;169:2059-62.
102. Wu S, Viprakasit DP, Cashy J, Smith ND, Perry KT, Nadler RB. Radiofrequency ablation assisted robotic laparoscopic partial nephrectomy without renal hilar vessel clamping versus laparoscopic partial nephrectomy: a comparison of perioperative outcomes. *Journal of Endourology*. 2010;24(3):385-91.
103. Granberg CF, Humphreys MR, Castle E, Slezak J, Gettman MT, Andrews PE. Thermal effects of laparoscopic saline-enhanced radiofrequency cautery on renal parenchyma in a porcine model. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2008;22:139-44.
104. Dorcaratto D, Burdío F, Fondevila D, Andaluz A, Quesada R, Poves I, et al. Radiofrequency is a secure and effective method for pancreatic transection in laparoscopic distal pancreatectomy: results of a randomized, controlled trial in an experimental model. *Surgical endoscopy*. 2013;27(10):3710-9.
105. Rogers A, Thiel DD, Brisson TE, Igel TC. Use of the Habib 4 x radiofrequency-assisted bipolar hemostatic device to avoid warm ischemia in select large partial nephrectomies: description and video of technique. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2011;21:153-6.
106. Salagierski M. Radiofrequency ablation partial nephrectomy: a new method of nephron-sparing surgery in selected patients. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13:1456-9.
107. White WM, Klein FA, Waters WB. Nephron sparing surgery using a bipolar radio frequency resection device. *The Journal of urology*. 2008;180:2343-7.
108. Navarro A, Burdío F, Berjano EJ, Guemes A, Sousa R, Rufas M, et al. Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. *Surgical endoscopy*. 2008;22:1384-91.
109. Herrell SD, Levin BM. Laparoscopic partial nephrectomy: use of the TissueLink hemostatic dissection device. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2005;19:446-9; discussion 9-50.
110. Tan YH, Young MD, L'Esperance JO, Preminger GM, Albala DM. Hand-assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar vascular clamping using a saline-cooled, high-density monopolar radiofrequency device. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2005;18:883-7.
111. Stern JA, Simon SD, Ferrigni RG, Andrews PE. TissueLink device for laparoscopic nephron-sparing surgery. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2004;18:455-6.
112. Sprunger J, Herrell SD. Partial laparoscopic nephrectomy using monopolar saline-coupled radiofrequency device: animal model and tissue effect characterization. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2005;19:513-9.
113. Coleman J, Singh A, Pinto P, Phillips J, Pritchard W, Wray-Cahen D, et al. Radiofrequency-assisted laparoscopic partial nephrectomy: clinical and histologic results. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2007;21:600-5.
114. Bazzi WM, Allaf ME, Berkowitz J, Atalah HN, Parekattil S, Derweesh IH. Multicenter experience with nonischemic multiport laparoscopic and laparoendoscopic single-site partial nephrectomy utilizing bipolar radiofrequency ablation coagulator. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2011;2011:636537.

