

---

Comparación de dos métodos de nefrectomía parcial laparoscópica en modelo experimental porcino: Electrodo de radiofrecuencia sin clampaje vascular comparado con la técnica estándar

Jorge Subirá Ríos

Tesis Doctoral  
Universidad de Zaragoza

<http://zaguan.unizar.es>

**TDR-UZ** [Tesis Doctorales en Red Universidad de Zaragoza]



Biblioteca  
Universitaria

Universidad Zaragoza

*DEPARTAMENTO DE CIRUGIA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA*

## **TESIS DOCTORAL**

**COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE  
NEFRECTOMÍA PARCIAL LAPAROSCÓPICA EN  
MODELO EXPERIMENTAL PORCINO: ELECTRODO DE  
RADIOFRECUENCIA SIN CLAMPAJE VASCULAR  
COMPARADO CON LA TÉCNICA ESTÁNDAR.**

**Jorge Subirá Ríos**

**Zaragoza, 2010.**

*“La Flor que  
crece en la  
adversidad es  
la más  
hermosa de  
todas.”*

**A mis padres.  
A mis abuelos.  
Mis ejemplos a seguir.**

Por la presente certificamos que el presente trabajo de investigación titulado:

**Comparación de dos métodos de nefrectomía parcial laparoscópica en modelo experimental porcino: Electrodo de radiofrecuencia sin clampaje vascular comparado con la técnica estándar.**

Por la cual Jorge Subirá Ríos opta al título de Doctor, ha sido supervisado por los firmantes como directores del trabajo y se corresponde con el proyecto presentado y aprobado previamente.

**A Zaragoza, 28 de junio de 2010.**

**Fdo:**

**Fernando Burdío Pinilla.**

**José Manuel Sánchez Zalabardo.**

# Agradecimientos

---

A mis directores, Manu y Fernando por su abrumadora capacidad de trabajo, consiguiendo que este proyecto saliese adelante.

Ana Navarro por su fuerza tan contagiosa y su complicidad.

A Antonio Güemes y Ramón Sousa por introducirme en el mundo de la cirugía y la investigación siendo ejemplo de honestidad y buen hacer.

A mi “co-R” María Rufas por el año que compartimos en cirugía.

Al conjunto de profesionales del Servicio de Cirugía General “A” del Profesor Lozano, por los 8 meses que me hicieron vivir al inicio de mi formación.

A los miembros de la “UMI”: Mamen, Clara, Aurora, Ángel, Javier y Marisa por las grandes tardes de trabajo que pasamos juntos.

A Antonio Laborda “Minimeco” por ser ejemplo de humildad, de profesionalidad y un trabajador incansable.

A Ana Gonzalez por su disponibilidad facilitando la realización de las experiencias.

A Ignacio Cruz ejemplo de valentía, *In Memoriam*.

A Enrique Berjano por su gran ayuda en la realización de este trabajo.

Al Dr. Deus por su predisposición permanente para facilitar la realización de esta Tesis.

Al Dr. Lamata por su preocupación e interés totalmente desinteresado y su gran vocación docente.

A Rosa por su infinita paciencia y su permanente sonrisa.

Al Dr. Moros por su profesionalidad e indispensable aportación a este trabajo.

A todo el personal del Servicio de Urología del Hospital Clínico por ser mi casa y mi familia profesional durante estos años.

Al Profesor Valdivia por su visión crítica y didáctica durante la elaboración de esta Tesis, y donde el tiempo siempre deja a cada uno en el lugar donde se merece.

Al Profesor Romero por su apoyo y su valentía.

A mis “resis” pasados y presentes por su compañerismo y tolerancia.

A Iñaki Hijazo por ser mi “R” mayor y ejercer como tal.

A Benjamín Blasco por sus consejos, ayuda y su amistad.

A mi abuelo José por ser ejemplo de lo que un médico debe ser por su humanidad, dedicación y *praxis* donde las palabras se quedan cortas; A mi abuelo Zoilo por su dedicación al trabajo y a la familia, su capacidad de superación y honradez. A mis abuelas Nieves y Clementa por conseguir que ellos fueran así y mantener a la familia unida.

A mis Padres porque lo bueno de mí lo he sacado de ellos y sin ellos no sería nadie.

A mis hermanos mayores, José Ángel, David y Raúl por marcar el camino a seguir y a mi hermana pequeña Marta por soportarme.

A Idoya, Marta y Mercedes por tener la suerte de tenerlas entre nosotros.

A mis tíos José Luis y Maribel por estar siempre presentes.

A mi familia Subirá y mi familia Ríos, por eso, por ser una Familia.

y a mis amigos por hacer de este largo camino aún más largo...

# INDICE

---



# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. TUMORES RENALES.....</b>	<b>16</b>
1.1.1. Recuerdo histórico.....	16
1.1.2. Tumores renales benignos.....	17
1.1.2.1. Quistes simples.....	17
1.1.2.2. Adenoma renal.....	19
1.1.2.3. Angiomiolipoma.....	20
1.1.3. Tumores renales malignos.....	20
<b>1.2. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.....</b>	<b>21</b>
1.2.1. Epidemiología y mortalidad.....	21
1.2.2. Factores de riesgo.....	23
1.2.2.1. Adquiridos.....	23
1.2.2.2. Genéticos.....	24
1.2.3. Clasificación.....	26
1.2.4. Diagnóstico.....	27
1.2.4.1. Diagnóstico clínico.....	27
1.2.4.2. Pruebas de imagen.....	28
1.2.4.3. Diagnóstico diferencial y otras pruebas diagnósticas. ....	33
1.2.5. Estadiaje.....	33
1.2.6. Pronóstico.....	35
1.2.7. Tratamiento de la masa renal sospechosa de malignidad.....	36
1.2.7.1. Principios quirúrgicos.....	37
1.2.7.1.1. Principios quirúrgicos clásicos.....	37
1.2.7.1.2. Principios quirúrgicos actuales.....	37
<b>1.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES</b>	
<b>LOCALIZADO.....</b>	<b>38</b>
1.3.1. Nefrectomía radical.....	38
1.3.1.1. Técnica.....	38

1.3.1.2.	Resultados.....	40
1.3.2.	Nefrectomía radical laparoscópica.....	40
1.3.2.1.	Introducción.....	40
1.3.2.2.	Técnica.....	41
1.3.2.3.	Resultados.....	42
1.3.2.4.	Indicaciones.....	42
1.3.3.	Cirugía conservadora renal.....	43
1.3.3.1.	Introducción.....	43
1.3.3.2.	Nefrectomía parcial abierta.....	44
1.3.3.2.1.	Técnica.....	44
1.3.3.2.1.1.	Clampaje vascular.....	45
1.3.3.2.1.2.	Sección del parénquima renal.....	47
1.3.3.2.1.3.	Manejo de la vía urinaria.....	48
1.3.3.2.1.4.	Hemostasia y cierre del parénquima renal.....	48
1.3.3.2.2.	Complicaciones perioperatorias.....	48
1.3.3.2.3.	Resultados oncológicos.....	49
1.3.3.2.4.	Indicaciones.....	51
1.3.3.3.	Nefrectomía parcial laparoscópica.....	52
1.3.3.3.1.	Introducción.....	52
1.3.3.3.2.	Técnica y controversias.....	52
1.3.3.3.2.1.	Vía de acceso.....	52
1.3.3.3.2.2.	Hemostasia.....	55
1.3.3.3.2.2.1.	Clampaje hilio renal.....	55
1.3.3.3.2.2.2.	Sellantes tisulares y pegamentos.....	56
1.3.3.3.2.2.3.	Otras maniobras.....	58
1.3.3.3.2.3.	Isquemia caliente e isquemia fría.....	58
1.3.3.3.2.4.	Resección y márgenes quirúrgicos.....	60
1.3.3.3.2.5.	Reconstrucción de la vía urinaria y del parénquima renal.....	62
1.3.3.3.2.6.	Extracción de la pieza.....	62
1.3.3.3.3.	Complicaciones.....	64
1.3.3.3.4.	Resultados oncológicos.....	65

1.3.3.3.5.	Indicaciones.....	71
1.3.3.4.	Técnicas de ablación tumoral renal.....	72
1.3.3.4.1.	Introducción.....	72
1.3.3.4.2.	Ablación con radiofrecuencia.....	72
1.3.3.4.3.	Crioablación.....	74
1.3.3.4.4.	Ultrasonidos de alta intensidad (HIFU).....	75
1.3.3.4.5.	Otras técnicas ablativas.....	76
<b>1.4.</b>	<b>NUEVAS TÉCNICAS PARA LA REALIZACIÓN DE LA NEFRECTOMÍA PARCIAL....</b>	<b>76</b>
1.4.1.	Introducción.....	76
1.4.2.	Energías.....	76
1.4.2.1.	Láseres.....	77
1.4.2.2.	Hidro-Jet Device®.....	78
1.4.2.3.	Bipolar Electrical Current®.....	78
1.4.2.4.	Floating ball: Tissuelink®.....	79
1.4.2.5.	Argón-Beam Coagulator®.....	79
1.4.2.6.	Microwave Tissue Coagulator®.....	79
1.4.2.7.	Harmonic Scalped®.....	79
1.4.2.8.	Electrical Snare®.....	80
1.4.3.	Otras alternativas.....	80
<b>1.5.</b>	<b>RADIOFRECUENCIA.....</b>	<b>81</b>
1.5.1.	Bases de la radiofrecuencia.....	81
1.5.2.	Leyes de la física que regulan la absorción de energía por parte del organismo sometido a una corriente de alta frecuencia.....	85
1.5.3.	Acción de la radiofrecuencia sobre los tejidos.....	88
1.5.3.1.	Efectos térmicos.....	89
1.5.3.2.	Reacción de los tejidos al calor.....	91
1.5.3.3.	Estudio microscópico.....	93
1.5.4.	Aplicación de la radiofrecuencia en la práctica clínica.....	95
1.5.4.1.	Principales usos.....	95
1.5.4.2.	Otros usos.....	96
1.5.5.	Uso de la radiofrecuencia sobre el riñón.....	97
1.5.5.1.	Aplicación para la realización de la nefrectomía parcial.....	97

<b>1.6. NUEVO DISPOSITIVO ASISTIDO POR RADIOFRECUENCIA (DARF).....</b>	<b>101</b>
1.6.1. Estudio comparativo experimental para la realización de resecciones hepáticas.....	105
1.6.1.1. Material y métodos.....	105
1.6.1.2. Resultados.....	106
1.6.1.3. Conclusiones.....	107
1.6.2. Estudio experimental para la aplicación del dispositivo en resecciones hepáticas por vía laparoscópica.....	108
1.6.2.1. Material y métodos.....	108
1.6.2.2. Resultados.....	108
1.6.2.3. Conclusiones.....	110
1.6.3. Plan de investigación y desarrollo del DARF.....	110
1.6.3.1. Modelo computarizado.....	111
1.6.3.1.1. Métodos.....	113
1.6.3.1.2. Resultados.....	115
1.6.3.1.3. Conclusiones.....	116
1.6.3.2. Ensayo clínico.....	117
1.6.3.2.1. Pacientes y métodos.....	117
1.6.3.2.2. Resultados.....	118
1.6.3.2.3. Conclusiones.....	119
<b>2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....</b>	<b>120</b>
<b>2.1. OBJETIVOS.....</b>	<b>121</b>
2.1.1. Primarios.....	121
2.1.2. Secundarios.....	121
<b>2.2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>122</b>
2.2.1. Hipótesis principal.....	122
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>123</b>
<b>3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>124</b>
3.1.1. Sujetos a estudio.....	124
3.1.2. Grupos de estudio.....	124
3.1.3. Material.....	125
3.1.3.1. Quirófano experimental.....	125

3.1.3.2.	Fuente de radiofrecuencia.....	125
3.1.3.3.	Electrodo.....	126
3.1.3.4.	Bomba peristáltica.....	126
3.1.3.5.	Material de laparoscopia.....	127
3.1.3.6.	Ordenador personal y programas informáticos.....	128
3.1.4.	Procedimiento experimental.....	128
3.1.4.1.	Técnica anestésica.....	128
3.1.4.2.	Técnica quirúrgica.....	129
3.1.4.2.1.	Preparación del campo operatorio.....	129
3.1.4.2.2.	Procedimiento quirúrgico en el grupo 1.....	132
3.1.4.2.3.	Procedimiento quirúrgico en el grupo 2.....	133
3.1.4.3.	Estabulación.....	133
3.1.4.4.	Necropsia.....	134
3.1.4.5.	Manejo de muestras para estudio microscópico.....	136
3.1.4.6.	Nomenclatura.....	136
3.1.4.7.	Recogida de datos.....	137
<b>3.2.</b>	<b>VARIABLES.....</b>	<b>143</b>
3.2.1.	Variables principales.....	143
3.2.2.	Variables secundarias.....	143
<b>3.3.</b>	<b>CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....</b>	<b>145</b>
<b>3.4.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>147</b>
3.4.1.	Estadística descriptiva.....	147
3.4.2.	Estadística inferencial.....	148
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>149</b>
<b>4.1.</b>	<b>DESARROLLO DE LAS EXPERIENCIAS.....</b>	<b>150</b>
4.1.1.	Incidencias anestésicas y postoperatorias.....	151
4.1.2.	Incidencias quirúrgicas.....	151
4.1.3.	Incidencias técnicas.....	151
4.1.4.	Hallazgos en la necropsia.....	151
4.1.5.	Hallazgos histológicos.....	152
4.1.5.1.	Hallazgos histológicos en el grupo 1.....	152
4.1.5.1.1.	Fase aguda.....	153

4.1.5.1.2.	Fase crónica.....	155
4.1.5.1.3.	Viabilidad renal: Estudio enzimático con NADH.....	157
4.1.5.2.	Hallazgos histológicos en el grupo 2.....	158
<b>4.2.</b>	<b>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL.....</b>	<b>160</b>
4.2.1.	Hemorragia durante la intervención quirúrgica.....	161
4.2.2.	Tiempo operatorio.....	162
4.2.3.	Tiempo de sección.....	163
4.2.4.	Fuga urinaria.....	164
4.2.5.	Presencia coágulos en la necropsia.....	164
4.2.6.	Urinoma.....	165
4.2.7.	Necrosis.....	166
4.2.8.	Vitalidad.....	167
4.2.9.	Tiempo de isquemia caliente.....	167
4.2.10.	Tiempo de coagulación sobre el lecho quirúrgico.....	167
4.2.11.	Peso del cerdo.....	167
4.2.12.	Longitud del riñón remanente.....	168
4.2.13.	Peso del riñón.....	168
4.2.14.	Peso del polo renal.....	169
4.2.15.	Longitud del polo.....	170
4.2.16.	Anchura del polo.....	170
4.2.17.	Espesor del polo.....	171
4.2.18.	Superficie de sección.....	172
4.2.19.	Hemorragia por superficie de sección.....	172
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>173</b>
<b>5.1.</b>	<b>CONSIDERACIONES PREVIAS.....</b>	<b>174</b>
<b>5.2.</b>	<b>PRINCIPALES APORTACIONES DEL DISPOSITIVO ASISTIDO</b>	
<b>POR RADIOFRECUENCIA.....</b>		<b>177</b>
5.2.1.	Disminución del sangrado.....	177
5.2.2.	Disminución del tiempo quirúrgico.....	178
5.2.3.	Ausencia de isquemia caliente.....	179
5.2.4.	Simplificación técnica.....	179
<b>5.3.</b>	<b>LIMITACIONES DEL MODELO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>180</b>

5.3.1. Control de la vía urinaria.....	180
5.3.2. Profundidad de necrosis.....	180
5.3.3. Electrodo monopolar.....	181
5.3.4. Problemas técnicos.....	181
<b>5.4. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....</b>	<b>181</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>182</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>184</b>

# ***1- INTRODUCCIÓN***

---



### 1.1 TUMORES RENALES

#### 1.1.1 RECUERDO HISTÓRICO

Con el advenimiento de las intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de las enfermedades renales, se dispuso del tejido necesario para la interpretación histopatológica y obtener la información clínica y los conocimientos que representan los conceptos fundamentales relacionados con los tumores renales [1-2].

La primera nefrectomía documentada fue realizada por Wolcott en 1861, quien indicó la operación al creer erróneamente que la masa tumoral representaba un hepatoma.

En 1867 Spiegelberg extirpó accidentalmente un riñón durante la escisión de un quiste equinocístico [3].

La primera nefrectomía programada fue realizada por Simon en 1869 debido a una fístula ureteral persistente y un año más tarde fue Gilmore el que realizó una nefrectomía por pielonefritis atrófica asociada a infecciones repetidas del tracto urinario.

En el año 1855 Robin demostró el origen de los tumores renales a partir de células epiteliales del túbulo proximal, hecho confirmado posteriormente por Waldeyer en 1867. Una importante confusión se produjo cuando Grawitz en 1883, interpretó que el color amarillo característico de la estirpe de las células claras del cáncer renal, debido a su contenido graso, y su ubicación yuxtacapsular, debía proceder de restos adrenales. Esta idea fue apoyada por diferentes investigadores y patólogos de la época llegando a introducir el término de tumores hipernefroides para designar el origen adrenal de los tumores renales, lo que posteriormente dio origen al término de hipernefroma que ha predominado en la literatura para describir, erróneamente, a los tumores renales parenquimatosos primarios.

En 1903 Albarrán e Imbert corrigieron ese desafortunado error de concepto y junto a los trabajos de Wolff, escritos entre 1883 y 1928, comenzó el desarrollo del concepto actual acerca de los tumores renales [4-7].

La aproximación más práctica a la clasificación de los tumores renales es la realizada por Barbaric en 1994 categorizándolas desde el punto de vista patológico en tumores

inflamatorios, benignos y malignos, y desde el punto de vista de su imagen radiográfica en quistes simples, quistes complejos, tumores adiposos y el resto de tumores, con el objeto de facilitar el diagnóstico diferencial de las masas renales [8].

### 1.1.2 TUMORES RENALES BENIGNOS

Los tumores renales benignos pueden originarse en el tejido cortical o en los diversos derivados mesenquimatosos en el parénquima o capsula renal.

#### 1.1.2.1 Quistes simples

Son las lesiones benignas más frecuentes del riñón.

Representan más del 70% de todas las masas renales asintomáticas estando presentes en más del 50% de los pacientes mayores de 50 años [8].

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 [7, 9-11].

Bosniak desarrolló un esquema de clasificación útil que divide las lesiones quísticas renales en cuatro categorías que se diferencian entre sí por la mayor o menor probabilidad de malignidad [12]:

**Categoría I:** Comprenden los quistes simples que se diagnostican sin mayor problema mediante ecografía, TC o RMN sin crear dudas con procesos malignos.

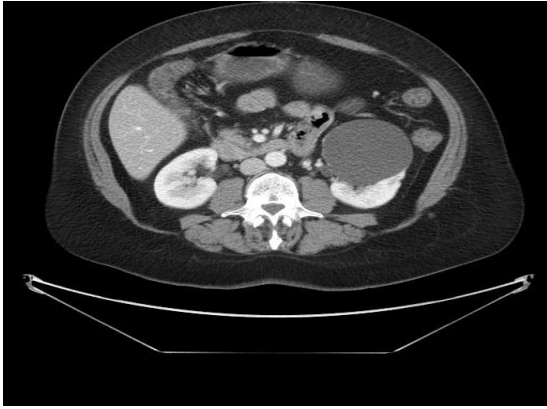


Foto 1.1: TC con contraste intravenoso (IV): Quiste renal simple izquierdo. Bosniak I.

**Categoría II:** Consisten en quistes mínimamente complicados que son benignos pero se asocian con algunas características radiológicas que causan preocupación como tabiques, cantidad mínima de calcio en la pared o en los tabiques, quistes infectados, quistes hiperdensos. Los quistes renales incluidos en la categoría II son benignos y pueden ser seguidos mediante estudios por imagen de manera periódica.



Foto 1.2: TC con contraste IV. Quistes corticales simples en el riñón izquierdo y quiste cortical derecho con nivel denso en situación declive.

La categoría **Bosniak III** está representada por quistes renales más complicados de carácter indeterminado que no pueden diferenciarse con certeza de una lesión maligna. Las características radiológicas de estas lesiones incluyen un borde irregular, tabiques gruesos y calcificaciones groseras irregulares. En ausencia de un factor agregado como un traumatismo o una infección renal, en pacientes jóvenes de bajo

riesgo quirúrgico generalmente está indicada la exploración operatoria de estas lesiones, algunas de estas resultan ser quistes multiloculados, hemorrágicos o densamente calcificados y benignos, mientras que otras resultan ser carcinoma de células renales calcificados.

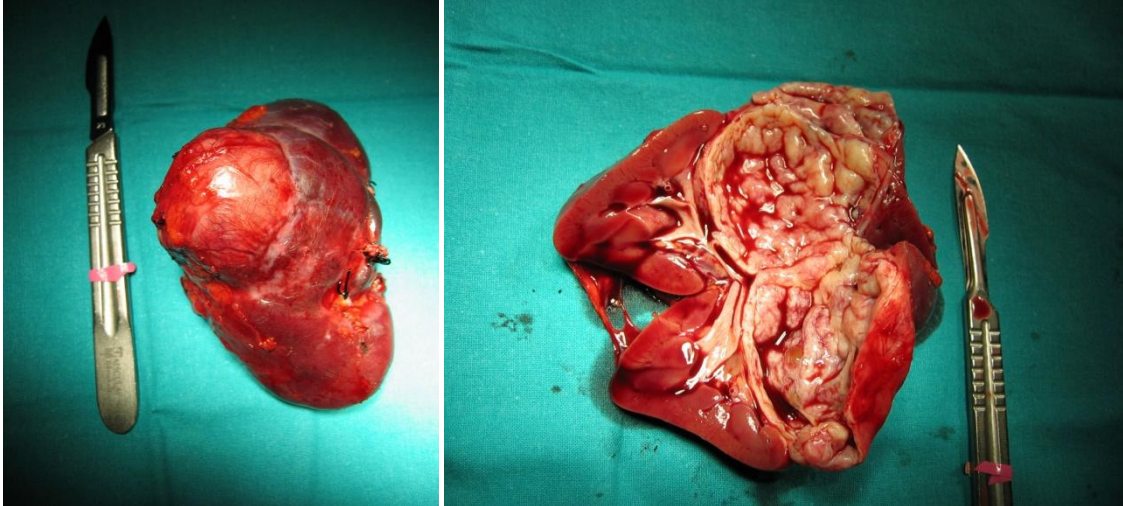


Foto 1.3: Pieza quirúrgica: Riñón extirpado por imagen sospechosa en la TC, Bosniak III en niña de 9 años. Estudio anatomopatológico sin signos de malignidad.

Las lesiones quísticas de la **categoría IV** se asocian a bordes irregulares y sobre todo con algunas porciones sólidas que se intensifican con el material de contraste permitiendo así el diagnóstico de alta sospecha de lesión maligna requiriendo tratamiento quirúrgico.

### 1.1.2.2 Adenoma renal.

Los adenomas renales son lesiones corticales renales sólidas y benignas pero son difícilmente diferenciables del carcinoma de células renales por lo que se recomienda la exploración quirúrgica (gran controversia en la realización de biopsia renal como método diagnóstico por el riesgo de diseminación), al igual que el oncocitoma que representa del 3 al 7% de todas las masas sólidas renales.

Toda masa renal sólida derivada del epitelio es considerada potencialmente maligna recomendándose el tratamiento quirúrgico [8, 13].

### 1.1.2.3 Angiomiolipoma.

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 [13].

### 1.1.3 TUMORES RENALES MALIGNOS.

El 85% de los tumores malignos del riñón son adenocarcinomas, llamados de manera genérica carcinoma de células renales [8, 14], los restantes son:

- Carcinomas de células transicionales o uroteliales que revisten la pelvis renal: del 5 al 7 % de los tumores malignos renales.
- Sarcoma renal: representan del 1 al 2 % cuyo subtipo histológico más frecuente es el leiomioma.
- Linfoma y leucemia renal: el compromiso renal por neoplasias hematológicas es frecuente (en el 34% de las autopsias de los pacientes fallecidos por leucemia o linfoma progresivo). Sin embargo estos procesos pocas veces tienen repercusión clínica.
- Tumores metastásicos: son las neoplasias malignas más frecuentes en el riñón superando a los tumores renales primarios, se deben sospechar en aquellos pacientes que presenten lesiones renales múltiples y antecedentes de cáncer primario no renal.
- Otros tumores: Carcinoide renal, tumor de Wilms del adulto, tumor neuroectodérmico primitivo y el carcinoma de células pequeñas.

### **1.2 CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES:**

#### **1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA Y MORTALIDAD**

Supone el 90% de todas las neoplasias malignas del riñón en adultos originándose en el epitelio de los túbulos renales, en la corteza o en la medula [15].

El cáncer renal supone el 3% de todas las neoplasias malignas del adulto siendo el 10º más letal y el mayor de los urológicos, Más del 40% mueren de su cáncer en comparación con el 20% de mortalidad asociado al cáncer de próstata o al de vejiga [8]

Se ha constatado un aumento progresivo en la incidencia, en los últimos años, de todos los estadios de carcinoma de células renales (CCR) como resultado del mayor número de pruebas diagnosticas realizadas en el contexto de otras enfermedades (ecografía, TC) desde la década de los 80 [13]. La incidencia anual de CCR en los últimos 15 años en EEUU ha aumentado un 24,8%, de 27.200 casos en 1990 a 36.160 en 2005 [16].

Un estudio de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) reveló que la incidencia por cada 100.000 habitantes aumentó de 6,2 casos en 1972 a 9.6 en 1998 y se estaba produciendo un aumento anual en todos los estadios del CCR especialmente en el estadio localizado (3,7%), un 1,9% en los casos con afectación regional y un 0,68% en los metastásicos [13, 17-18].

Esto es consecuencia directa del uso rutinario de la ecografía renal y de la TC para la evaluación de síntomas inespecíficos abdominales o estudio de otras patologías.

Antes del uso de las modernas técnicas de imagen los pacientes diagnosticados de CCR tenían , más frecuentemente, síntomas derivados del cáncer.

En las series más recientes, del 60 al 70% de los pacientes diagnosticados de CCR se encontraban asintomáticos y sus tumores se habían diagnosticado de manera incidental [8].

Sus consecuencias han sido un aumento en la incidencia del CCR, en todos sus estadios, pero sobre todo a expensas de los localizados (Figura 1.1) y también ha aumentado los pacientes de edad avanzada con CCR, especialmente en estadio localizado.

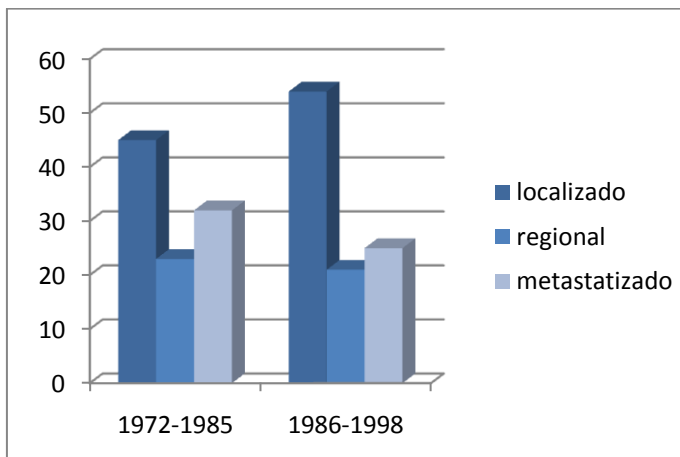


Figura 1.1: Cambio en el tiempo en la distribución del estadio al diagnóstico.

Más del 60% de los tumores renales son detectados incidentalmente, siendo estas masas más pequeñas y por tanto con mayor probabilidad de enfermedad localizada y no metastatizada al diagnóstico.

El estudio radiológico aislado más importante para establecer la naturaleza de una masa ocupante renal sigue siendo la TC renal. En general toda masa renal que se intensifica en la TC después de la administración de contraste intravenoso debe ser considerada un carcinoma de células renales y tratado como tal [10, 19].

La mortalidad debida al CCR ha mejorado pero 1 de cada 3 pacientes con CCR mueren por su cáncer, en EEUU se ha estimado que durante 2006 hubo 36.160 casos diagnosticados con 12.660 muertes [20].

La tasa de supervivencia relativa a 5 años ajustada según la esperanza de vida, basada en los casos diagnosticados entre 1974-1976 fue de 52%, entre 1983 y 1985 fue de 56% y entre 1995 y 2000 fue del 64% [21].

El CCR es más común en los EEUU y en los países escandinavos siendo menos frecuente en los asiáticos y africanos con una incidencia máxima ente los 50 y los 70 años [8, 21].

### 1.2.2 FACTORES DE RIESGO.

#### 1.2.2.1 Adquiridos.

Las causas del CCR son desconocidas pero varios factores de riesgo se han asociado con la aparición y el aumento de su incidencia [22-23].

##### Tabaco:

Un estudio multicéntrico en Australia, Dinamarca, Alemania, Suecia y EEUU, investigó la relación entre CCR y el tabaco revelando que los fumadores habituales de cigarrillos tienen un 40% de riesgo aumentado de padecer CCR y está directamente relacionado con el número de cigarrillos y los años que lleve fumando. Los ex fumadores de más de 10-15 años y aquellos que comienzan a fumar en edad avanzada experimentan una reducción del riesgo relativo a padecer CCR con respecto a los fumadores habituales. No se encontró asociación de riesgo de padecer CCR y el uso de filtros o los fumadores de puros y pipas [8].

Un meta-análisis [24] de 24 estudios confirmó lo concluido en el citado estudio multicéntrico.

##### Factores ambientales y profesionales:

La exposición en el ámbito laboral a tóxicos se ha relacionado con la aparición de CCR y algunos de ellos dependientes del tiempo de exposición [8].

##### Obesidad e Hipertensión:

Un estudio realizado en Suecia y publicado en 2000 establece un aumento en el riesgo, de manera independiente, de padecer CCR en hombres y mujeres y que una reducción de la presión arterial disminuye este riesgo [25].

Un estudio prospectivo de entre 900.000 norteamericanos adultos sin diagnóstico de cáncer encontró durante un seguimiento de 16 años, 57.145 muertes por cáncer. Encontraron una asociación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) elevado y un mayor riesgo de muerte por cáncer y por CCR [24].



Un estudio canadiense estableció que un adulto con un IMC>40 tiene un riesgo 3,7 veces superior de padecer un CCR que un adulto con un IMC dentro de la normalidad. Finalmente un meta-análisis de 10 estudios longitudinales y 13 estudios casos-control estableció relación entre la Hipertensión Arterial (HTA) y el riesgo de fallecer por cáncer especialmente por CCR [23].

### Enfermedad renal:

Se ha encontrado una gran prevalencia entre CCR y pacientes con enfermedades crónicas renales.

El riesgo de desarrollar CCR en pacientes en diálisis con enfermedad quística renal adquirida es 30 veces superior a la población general.

La enfermedad quística adquirida aparece en un alto porcentaje de los pacientes que están en diálisis de manera crónica (de un 35% a un 50%) y aproximadamente un 6% desarrollará un CCR siendo habitualmente localizados y unilaterales [8].

Como factores de riesgo controvertidos:

Alcohol: Varios estudios han investigado la asociación entre el alcohol y el CCR con resultados diversos y controvertidos.

Hormonal: Se ha comunicado un aumento en el riesgo de aparición de CCR en mujeres múltiparas en relación con mujeres nulíparas debido a cambios durante el embarazo. Mujeres con partos previos tienen un 40% más de posibilidades de padecer un CCR que aquellas que nunca han tenido un embarazo.

Radiación: Un estudio sueco estableció un riesgo 3,4 veces superior pero solo fue estadísticamente significativo para el sexo masculino [26].

Té: varios estudios han investigado su posible relación con el cáncer de vejiga y el de riñón como factor protector sin poder llegar a ninguna conclusión fiable [8].

### **1.2.2.2 Factores de riesgo genéticos:**

Los CCR suelen ser únicos, unilaterales y esporádicos sin embargo hay casos de CCR hereditarios pertenecientes a enfermedades genéticas siendo estos en pacientes menores de 40 años, bilaterales o multifocales [27].

Varias enfermedades hereditarias están relacionadas con el CCR:

- Enfermedad de Von Hippel-Lindau: enfermedad hereditaria autosómica dominante por alteración del cromosoma 3p, donde se encuentra el gen supresor de tumores VHL. Se caracteriza por la aparición de hemangioblastomas y angiomas en cerebelo, medula espinal y retina además de feocromocitomas, tumores de páncreas, glándulas suprarrenales y CCR bilaterales o multifocales [28].
- Síndrome de CCR de células claras familiar: se caracteriza por la aparición en varios miembros de una misma familia de CCR, pudiendo ser un tumor único o múltiple, unilateral o bilateral. La alteración está producida en el cromosoma 3 [29].
- Esclerosis tuberosa: enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en 9q ó 16p. provoca la aparición de hamartomas por todo el cuerpo especialmente en la piel. Es típica la aparición de angiomiolipomas renales de gran tamaño, múltiples, bilaterales y sintomáticos puesto que tienen tendencia a la hemorragia siendo esta la segunda causa de mortalidad en estos pacientes. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de padecer CCR con respecto a la población general siendo casi exclusivamente del subtipo de células claras por lo que resulta complejo a la hora de diferenciarlos de las lesiones benignas tumorales [28, 30].
- Síndrome hereditario de CCR papilar: anomalía en el cromosoma 7 (oncogen c-met) provocando la aparición de CCR en edad tardía, normalmente no metastásico, múltiples y bilaterales CCR papilares tipo 1.
- Leiomiomatosis cutáneas y uterinas: alteración de cromosoma 1q (gen supresor de tumores fumarato hidratasa). Se caracteriza por la aparición de leiomiomas cutáneos, fibromas uterinos y CCR papilares tipo 2, únicos o múltiples, bilaterales, a temprana edad soliendo ser agresivos y metastásicos.
- Síndrome de Birt-Hogg-Dube: alteración del cromosoma 17p provocando la aparición de hamartomas del folículo piloso, neumotórax espontáneos en asociación con quistes pulmonares y tumores renales [31].

El gen VHL, afectado en la enfermedad de Von Hippel Lindau, se ve también alterado en la mayoría de los CCR esporádicos. Se trata de un gen supresor de tumores que codifica a una proteína que inhibe la proliferación celular bloqueando la respuesta de la célula al estímulo hipóxico [28].

### 1.2.3 CLASIFICACIÓN

Nos encontramos con diferentes subtipos histológicos dentro de los adenocarcinomas ó CCR [32]:

- Carcinoma de células claras: toma su nombre de las particularidades de su citoplasma y es el subtipo más frecuente (80% aproximadamente). Procede de las células del túbulo contorneado proximal y es típicamente unilateral, unifocal y esporádico, aunque algunas enfermedades hereditarias, anteriormente mencionadas, pueden asociadas.
- CCR Subtipo papilar o cromófilo: procedente de células del túbulo contorneado distal, representa del 10 al 15% de los CCR. Algunos estudios sugieren una predominancia por el sexo masculino (5:1). Su presentación más común es la multifocalidad pero con pronóstico más favorable comparado con el de células claras y con menos tendencia a metastatizar aunque cuando lo hace es con peor pronóstico. A su vez presenta 2 subtipos siendo el subtipo 1 de mejor pronóstico que el subtipo 2.
- CCR cromóforo: Representa el 5% aproximadamente y se caracteriza por su buen pronóstico por su crecimiento lento y su poca tendencia a metastatizar. Su supervivencia a 5 años es mayor del 90%.
- Carcinoma de túbulo colectores y carcinoma medular: Representan menos del 1%, son generalmente muy agresivos. El carcinoma medular es considerado una variante de carcinoma de túbulo colectores. Suelen ser pacientes jóvenes con una supervivencia a 5 años de un 30%.

La diferenciación sarcomatoide puede ser aplicada a cualquier subtipo de CCR y está asociado a un crecimiento rápido con un alto grado de malignidad y un pobre pronóstico.

El oncocitoma renal es considerado un tumor benigno pero difícil de distinguir mediante las pruebas de imagen actuales. Alrededor del 4% de las nefrectomías por sospecha de CCR demuestran una histología de oncocitoma. Se ha comunicado algún caso de metástasis por este tipo de tumor.

Las características nucleares pueden ser sumamente variables, y algunos sistemas de gradación se han basado sobre particularidades como el tamaño y la forma del núcleo y la presencia o ausencia de nucleolos prominentes. El más adaptado ha sido el sistema de Fuhrman, que en la actualidad es conocido como un factor pronóstico independiente e importante del carcinoma de células renales. Este sistema está formado por 4 grados según los 3 parámetros anteriormente citados [33].

### **1.2.4 DIAGNÓSTICO**

#### **1.2.4.1 Diagnóstico clínico**

La clásica triada de presentación con dolor en flanco, hematuria y masa palpable es en la actualidad poco frecuente [34].

Como ya hemos comentado, más de la mitad de diagnósticos de CCR se producen de manera casual durante una exploración mediante pruebas de imagen y por tanto asintomático.

En aquellos pacientes cuyo diagnóstico se realiza por sintomatología, la hematuria es el más frecuente (en el 50% de los pacientes con síntomas), mientras que el dolor en flanco y la masa palpable acontece en el 40% de los pacientes con síntomas. Otros síntomas no específicos que pueden acontecer son la fatiga, pérdida de peso, fiebre o aparición de varicocele.

Los síndromes paraneoplásicos asociados al CCR suelen ser tardíos y suele estar provocado por el incremento en los niveles de citoquinas, en particular de la interleukina-6 [35].

Los síndromes sistémicos asociados más frecuentemente con el CCR son [36]:

- Eritrosedimentación elevada: 55.6%
- Hipertensión: 37.5%
- Anemia: 36.3%
- Caquexia y pérdida de peso: 34.5%

### 1.2.4.2 Pruebas de imagen

#### Ultrasonidos:

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.

La evaluación del riñón se realiza en mejores condiciones mediante un transductor de 2-3 MHz aunque en pacientes delgados es aconsejable frecuencias más altas.

Su principal ventaja es discernir entre el tumor quístico y por tanto benigno del sólido.

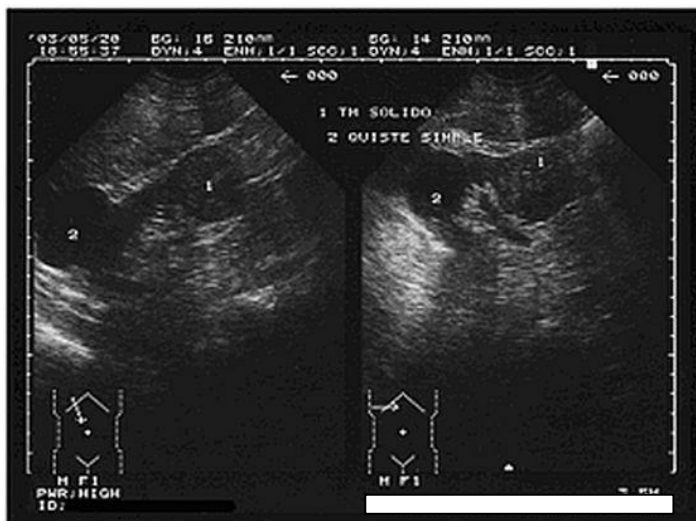


Foto 1.4: Imagen ecográfica renal donde se diferencia en un mismo riñón una tumoración sólida (1) de una quística (2).

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

Jamis-Dow y cols. realizaron un estudio[37] comparando la ecografía con el TC para la detección de masas renales de hasta 30 mm con los siguientes resultados:

0-5mm: un 0% mediante ecografía frente a 47% de la TC.

5-10mm: 21%/60%

10-15mm: 28%/75%

15-20mm: 58%/100%

20-25mm: 79%/100%

25-30mm: 100%/100%

Tissue harmonic imaging (THI) es una alternativa al ultrasonidos convencional estando disponible en los aparatos de ecografía de última generación. Se obtiene una mejora en la resolución axial y lateral con una menor reverberación y menores artefactos.

Especialmente útil para el estudio de las lesiones quísticas renales. También se encuentra disponible la posibilidad de realizar una composición de imágenes a tiempo real [38].

En pacientes cuya realización de TC o RMN pueda resultar dificultosa o contraindicada se está realizando ecografía con inyección de medio de contraste intravenoso mejorando la sensibilidad para masas de pequeño tamaño [39].

La apariencia del CCR en la ecografía es de una masa sólida tradicionalmente descrita como hipoecoica o isoecoica con respecto al parénquima renal adyacente

Los angiomiolipomas son descritos como hiperecoicos, sin embargo los CCR puede aparecer como hiperecoicos siendo difícil de diferenciar. Lesiones de pequeño tamaño con poca necrosis tienden a ser hiperecoicos. Las lesiones isoecoicas solo pueden ser detectadas cuando provocan una distorsión del contorno renal o distorsión de la grasa del seno renal.

### Tomografía Computerizada (TC):

Su tecnología ha progresado de manera veloz desde la introducción del primer scanner helicoidal en la década de los 90.

En la actualidad los llamados TC multidetector han reducido el tiempo de realización de la prueba pudiendo obtenerse imágenes desde la cabeza a los pies en menos de 1 min frente a los 30 min. de los que precisa la RMN por lo que es mejor tolerado por parte de los pacientes.

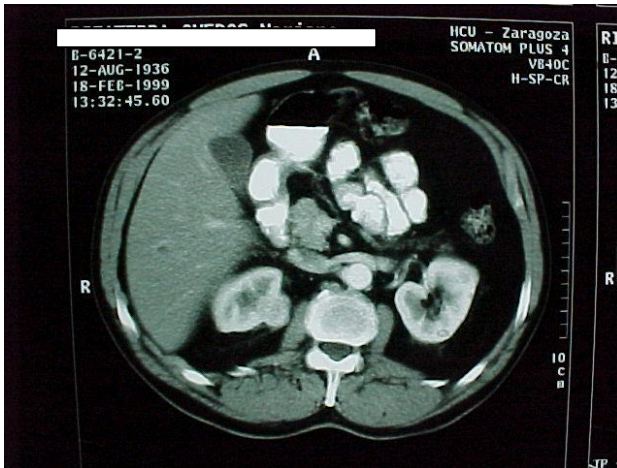
La realización de un TC focalizado a nivel renal dura entorno a los 10 segundos. Otra ventaja de los nuevos TC multidetector es la posibilidad de realizar cortes ultrafinos (<0,5mm) con gran precisión. Pudiéndose realizar reconstrucciones tridimensionales con TC angiográfico para estudio de la vascularización renal muy útil ambos para la planificación de cirugía conservadora renal mediante nefrectomía parcial [40].

La realización de una TC para estudio de la masa renal se realiza en varias fases [41]:

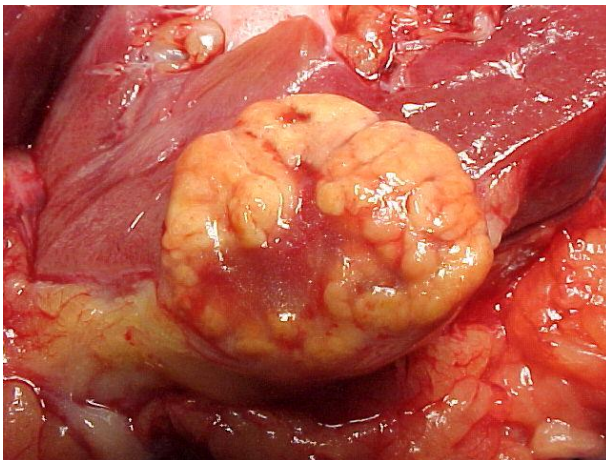
- Sin contraste: detección de calcificaciones y comparación con las imágenes con contraste.
- Fase arterial: a los 15-25 segundos: para estudio de la anatomía arterial y poder realizar la reconstrucción angiográfica.
- Fase corticomedular: a los 30-60 segundos, da información sobre la vascularización renal y sus posibles lesiones.
- Fase nefrográfica: 80-180 segundos, es la de mayor sensibilidad para detectar y caracterizar las masas renales.
- Fases tardías o excreción del contraste: (3-10min) evalúa el sistema colector y los uréteres dando información de la relación del RCC con el sistema excretor.

El CCR en la fase sin contraste se visualiza como una lesión sólida con una atenuación de más de 20 unidades Hounsfield. Lesiones menores a 3 cm son generalmente homogéneas y lesiones grandes pueden variar en su presentación a menudo como necrosis central o hemorragia. El CCR suele tener una rica vascularización por lo que si

nos encontramos con un aumento en la atenuación de la lesión mayor de 15 unidades Housfield con respecto al TC inicial es sospechoso de RCC [41].



*Foto 1.5: TC con contraste IV: tumoración renal derecha con aumento de la atenuación comparación con el resto del parénquima renal.*



*Foto 1.6: Pieza de nefrectomía con imagen sólida perteneciendo al mismo caso que en la foto 1.5.*

Estudios recientes han descrito al CCR de células claras como vascular y heterogéneo, al CCR papilar como hipovascular y homogéneo y el CCR cromóforo y el oncocitoma como vascular y homogéneo. La idea de dar una aproximación al subtipo de RCC es importante ante la posibilidad de poder aplicar una cirugía conservadora renal.



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 [34, 42].

Otra limitación es la valoración de la posible infiltración de la grasa perirrenal.

### Resonancia Magnética Nuclear (RMN):

Ofrece las ventajas de que no irradia y el uso de medios de contraste menos nefrotóxicos pero resulta más incómoda para los pacientes.

Ofrece unas imágenes similares a la TC siendo de elección para determinar la extensión del tumor a la vena renal y cava y detectar trombos tumorales (foto 7).

También resulta de utilidad ante lesiones quísticas complicadas no bien valoradas con TC y en pacientes donde están contraindicados el uso de radiación o aquellos con insuficiencia renal [43].

### **1.2.4.3 Diagnóstico diferencial y otras pruebas diagnósticas**

La evaluación diagnóstica según las Guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [44] comprende:

- Examen físico completo.
- Hemograma y bioquímica.
- Estudio de coagulación: tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial.
- Técnicas de imagen (si aún no se tienen):
  - o TC abdomino-pelviano con contraste.
  - o Radiografía de tórax.
  - o RMN: si se sospecha invasión de vena cava.

El diagnóstico diferencial se establece con:

- Lesiones quísticas benignas: uso clasificación Bosniak.
- Pseudotumores.
- Malformaciones vasculares.
- Angiomiolipomas.

- Linfomas.
- Sarcomas.
- Tumor de Wilms.
- Enfermedad metastásica.

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.

La punción con aguja fina para aspirar líquido u obtener material de biopsia reviste un valor limitado en la evaluación de las masas ocupantes renales y cuyo principal problema es la alta incidencia de falsos negativos en pacientes con cáncer renal siendo citólogo-dependiente [19].

El papel de la biopsia renal es muy controvertido por la posibilidad de diseminación tumoral y el porcentaje de falsos negativos junto con las complicaciones derivadas del procedimiento como la hemorragia [45].

En la actualidad no hay marcadores tumorales que nos ayuden en el diagnóstico de CCR aunque es una prometedora rama de investigación [46].

### **1.2.5 ESTADIAJE**

En la actualidad se utilizan 2 sistemas de estadiaje para el carcinoma de células renales: la clasificación de Robson utilizada principalmente en EEUU y el sistema TNM utilizada en casi toda Europa, siendo el Estadio el factor pronóstico más importante [37], aunque desde diversas publicaciones se solicita una actualización [47-48].

El estadiaje clínico de los tumores es importante para establecer su pronóstico evolutivo, la elección terapéutica y la estrategia quirúrgica. El estadiaje definitivo es el resultado de la valoración quirúrgica y el estudio histopatológico constituyendo el principal criterio sobre el que basa el pronóstico quedando resumido en la tabla 1.1.

### CLASIFICACIÓN TNM (2002):

Esta clasificación evalúa la extensión del tumor primario (T), la ausencia o presencia y el compromiso de las metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N) y por último la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M).

Tx: no es posible determinar la presencia de tumor primario.

T0: no hay indicios de tumor primario.

T1: tumor de 7,0 cm o menos, de diámetro mayor, limitado al riñón.

T1a: tumor de 4,0 cm o menos, de diámetro mayor.

T1b: tumor de más de 4,0cm pero no más de 7,0 cm de diámetro mayor.

T2: tumor de más de 7,0 cm 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.



Foto 1.7: TC con contraste oral e IV: CCR T1b N2, con adenopatías para-aórticas (flechas).

Tabla 1.1: Sistema TNM según estadios.

ESTADÍO	CATEGORIA T	CATEGORIA N	CATEGORIA M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-2	N1	M0
	T3	Cualquier N	M0
IV	T4	Cualquier N	Cualquier M
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

### 1.2.6 PRONÓSTICO

Los Estadios I-II (CCR localizado) presentan un buen pronóstico mientras que la enfermedad localmente avanzada o metastatizada (Estadios III-IV) son esencialmente incurables. La supervivencia a 5 años por Estadios es:

Estadio I: 91-100%

Estadio II: 74-96%

Estadio III: 59-70%

Estadio IV: 16-32%

Aunque el Estadio es el factor pronóstico más importante hay otros factores que influyen como el grado Fuhrman de diferenciación tumoral, el grado de proliferación, el subtipo histológico y la asociación a enfermedades hereditarias [49]

La extensión a ganglios linfáticos y el tamaño tumoral implican peor pronóstico al igual que la afectación de la vena cava\_estado del paciente.

Tras la revisión de varios estudios se ha concluido con una serie de factores pronósticos independientes [49-50]:

- Aumento de LDH
- Trombocitosis.
- Tasa de sedimentación eritrocitaria elevada.
- Descenso hemoglobina.
- Aumento calcio sérico.

A partir de los numerosos factores pronósticos se han realizado diferentes nomogramas para facilitar el planteamiento terapéutico a seguir.

### **1.2.7 TRATAMIENTO DE LA MASA RENAL SOSPECHOSA DE MALIGIDAD**

El gran problema que se nos presenta ante una masa renal no quística es que no disponemos en la actualidad de ningún método diagnóstico mejor que el estudio histológico de la pieza que nos distinga el carácter benigno del maligno, ya que la biopsia renal está como ya hemos comentado antes envuelta en una gran controversia y no se utiliza en la mayoría de los centros.

Ante una masa renal sospechosa de malignidad se plantea el tratarlo quirúrgicamente como si fuera un CCR.

### 1.2.7.1 Principios quirúrgicos

#### 1.2.7.1.1 Principios quirúrgicos clásicos

Robson y colaboradores [51] 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 hematológica 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 [52].

#### 1.2.7.1.2 Principios quirúrgicos actuales

En la actualidad estos principios ya no se aplican para todos los casos y la nefrectomía radical no tiene porque 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.

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

- Control de la hemostasia: mediante clampaje vascular, 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 (EAU) el tratamiento recomendado por estadios del CCR [8] queda representado en la tabla 1.2.

*Tabla 1. 2: Tratamiento quirúrgico recomendado por la EAU para el CCR por estadios.*

<b>T1a</b>	<b>Cirugía conservadora renal</b>  <b>Nefrectomía radical</b>	<b>Abierta</b>  <b>Laparoscópica</b>	<b>Recomendado</b>  <b>Optativo en centros experimentados</b>  <b>Razonable</b>
<b>T1b-T2</b>	<b>Nefrectomía radical</b>  <b>Cirugía conservadora renal</b>	<b>Abierta</b>  <b>Laparoscópica</b>	<b>Adecuado</b> <b>Recomendado</b>  <b>Factible</b>
<b>T3-T4</b>	<b>Nefrectomía radical</b>	<b>Abierta</b> <b>laparoscópica</b>	

### **1.3 TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES**

#### **LOCALIZADO:**

#### **1.3.1 NEFRECTOMIA RADICAL:**

##### **1.3.1.1 Técnica:**

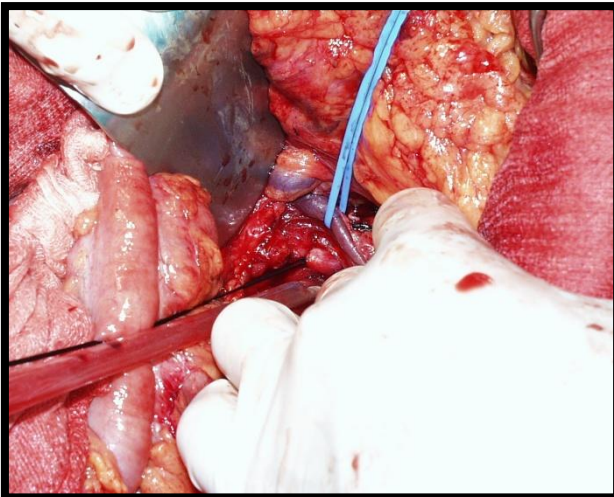
La nefrectomía radical es el tratamiento con intención curativa estándar del carcinoma de células renales localizado, cuyo objetivo es la extirpación de todo el riñón.

Los principios básicos de la nefrectomía radical (NR) fueron descritos por Robson en 1963 [51]:

- El control del pedículo vascular previo a la manipulación del tumor.
- La extirpación del riñón con la Fascia de Gerota, la glándula suprarrenal ipsilateral y la grasa perirrenal.
- La realización de la linfadenectomía regional que corresponden a los ganglios hiliares, para-aórticos, pre-aórticos, inter-aortocavos, los pre-cavos, para-cavos, retro-cavos y retro-aórticos.

En la actualidad y tras una gran divergencia de criterios entre distintos autores las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU) realizan las siguientes recomendaciones [53]:

- No realizar sistemáticamente de linfadenectomía regional puesto que no mejora la supervivencia y realizarla peri-hiliar con fines de estadiaje.
- No realizar sistemáticamente la extirpación de la glándula suprarrenal salvo en grandes tumores (> 7cm) del polo superior renal puesto que la mitad de las metástasis adrenales proceden de tumores de estas características.



*Foto 1.8: Pedículo renal: Ligadura de la arteria renal tras disección de la vena renal referenciada con un Vaseloop azul.*



### 1.3.1.2 - Resultados:

La supervivencia a cinco años para el carcinoma renal tratado mediante nefrectomía radical según estadíos, recogida en la tabla 1.3, es mejor respecto a series históricas posiblemente por el aumento de tumores incidentales [54].

*Tabla 1.3: Supervivencia a 5 años tras nefrectomía radical según estadíos.*

Serie	Núm. pacientes	Estadio I (%)	Estadio II (%)	Estadio III (%)	Estadio IV (%)
Guinan (1999)	2473	75	63	38	<b>11</b>
Tsui (2000)	643	91	74	67	<b>32</b>
Kinouchi (1999)	382	96	95	70	<b>24</b>
Javidan (1999)	381	95	88	59	<b>20</b>
Gettman (2001)	1547	95	80	56	<b>20</b>

### 1.3.2 - NEFRECTOMIA RADICAL LAPAROSCÓPICA.

#### 1.3.2.1 Introducción:

La introducción de la laparoscopia como consecuencia de la búsqueda de opciones quirúrgicas cada vez menos agresivas ha revolucionado las especialidades quirúrgicas especialmente la Urología.

Desde el primer caso publicado de nefrectomía radical laparoscópica realizado por Clayman y cols. [55] en 1991, la laparoscopia renal se ha convertido en un procedimiento aceptado por todos de manera rápida, beneficiándose de los grandes avances tecnológicos [53, 56].

### **1.3.2.2 Técnica:**

La descripción inicial de la técnica fue vía transperitoneal [55] , en 1993 fue Gaur y cols. [57] quien describió en su publicación el acceso por lumboscopia o retroperitoneal evitando así entrar en la cavidad abdominal y con la ventaja del rápido acceso al pedículo renal y con ello su control, también se benefician aquellos pacientes con antecedentes de cirugías abdominales presentando la desventaja de un menor espacio requiriendo una mayor destreza [57].

La nefrectomía radical laparoscópica transperitoneal mano asistida ,precisa de una incisión de unos 6-8cm, presenta la ventaja de una rápida curva de aprendizaje de la técnica, beneficiándose así aquellos cirujanos que se inician en los procedimientos laparoscópicos, facilitando la disección hemostasia y permitiendo tener sensación táctil. Por el contrario presenta una mayor tasa de dolor abdominal postoperatorio y de complicaciones de la herida quirúrgica (infecciones, hernias incisionales) pudiendo resultar incomodo para el cirujano con fatiga de la mano introducida[53, 58].

### **1.3.2.3 Resultados:**

La nefrectomía radical laparoscópica en sus 3 modalidades, transperitoneal, retroperitoneal o transperitoneal mano asistida, ha conseguido mantener los principios oncológicos establecidos con la cirugía abierta, como se muestra en la tabla 1.4, con resultados equiparables en cuanto a supervivencia y recidiva tumoral añadiendo las ventajas comunes a todo procedimiento laparoscópico [53]:

- Reducción de la pérdida sanguínea.
- Descenso de los requerimientos analgésicos durante postoperatorio.
- Rápida introducción a la actividad cotidiana habitual.

- Descenso en la estancia hospitalaria.
- Descenso en la tasa de infecciones de la herida quirúrgica.
- Rápida convalecencia.
- Mejora en el resultado estético tras la intervención quirúrgica..

*Tabla 1.4: Nefrectomía radical abierta (NRA) comparada con nefrectomía radical laparoscópica (NRL) [59].*

Series	Técnica	N	Tamaño	TLE 5	TS	Perdida	Estancia
			Tumoral	años	5 años	sanguínea	hospitalaria
			(%)	(%)	(%)	(ml)	(días)
Permpongkoso (2005)	NRL	67	5.1	94	97	-	-
	NRA	54	5.4	87	89		
Chan (2001)	NRL	67	5,1	95	-	289	3,8
	NRA	54	5,4	86		309	7,2
Ono (2001)	NRL	10	3,1	95	-	245	-
	NRA	3 46	3,3	90		465	
Portis (2002)	NRL	64	4,3	92	98	219	4,8
	NRA	69	6,2	91		345	7,4
Duna (2000)	NRL	61	5,3	91,4	92	172	3,4
	NRA	33	7,4	90		451	5,2
Saika (2003)	NRL	19	3,7	91	-	248	-
	NRA	5 68	4,4	87		482	

*N: Número de pacientes TLE: tasa libre de enfermedad*

*TS: tasa supervivencia.*

### **1.3.2.4 Indicaciones:**

Se considera la laparoscopia el abordaje de elección para la patología renal.

En la actualidad, y en manos expertas, la nefrectomía radical laparoscópica es la técnica de elección para el tratamiento de carcinoma de células renales con un estadio clínico T1-T3 [8].

### 1.3.3 CIRUGIA CONSERVADORA RENAL

#### 1.3.3.1 Introducción

Desde 1970 la evaluación rutinaria de síntomas abdominales mediante ecografía y TC ha provocado un aumento de entre un 2.3% y un 4.3% anualmente, la detección de CCR. Esto se traduce en un aumento de un 60% en la tasa de detección de tumores renales incidentales menores o iguales a 4 cm y por lo tanto de un estadio bajo con bajo potencial metastásico [60-61].

En 1982 el porcentaje de tumores renales incidentales fue del 13% elevándose al 59% en 1997, el tamaño medio tumoral ha disminuido desde 6,8cm en 1988 a 6 cm 2002[62-63].

La multifocalidad en el CCR varía entre un 7% y un 25% pero este porcentaje es de un 0% a un 5% cuando el tumor es menor o igual a 4 cm.

Todo esto ha provocado un cambio de concepto en el manejo del cáncer renal apostándose por un aplicar técnicas de conservación renal [60].

La cirugía conservadora renal o de nefronas, si realizamos una traducción estricta del término (*nephron-sparing surgery*), consiste en tratar el tumor conservando la mayor porción posible de riñón sano [64].

Las indicaciones para la realización de cirugía conservadora renal son según la EAU [8]:

Indicaciones imperativas:

- Monorreno funcional o anatómico.
- Tumor renal bilateral

Indicaciones relativas:

- pacientes con riesgo de sufrir un deterioro de la función renal: uro-litiasis, diabetes, estenosis arteria renal, pielonefritis de repetición.
- Pacientes con carcinoma renal hereditario

El hecho de que tumores metacrónicos acontecen en el 10% de los pacientes y que en un estudio sobre 2770 resecciones de tumores sólidos renales el 12,8% fueran benignos tras estudio anatomopatológico (25% para tumores < 3cm; 30% <2cm y 46% <1cm) junto con los buenos resultados anteriormente descritos, ha provocado un fomento en el estudio de técnicas conservadoras de parénquima renal [62].

Estas técnicas de conservación renal incluyen:

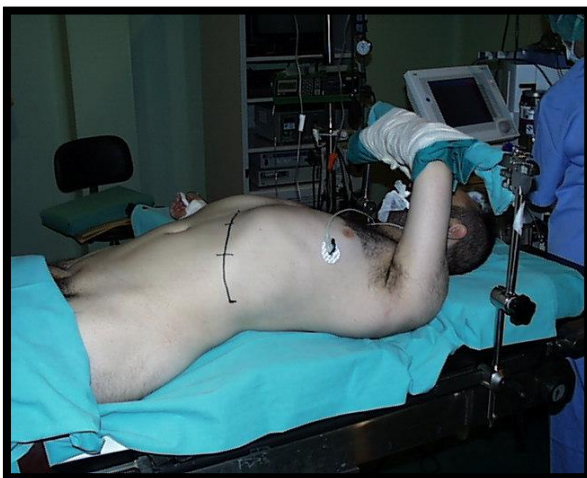
- Nefrectomía parcial.
- Ablación tumoral.

### **1.3.3.2 Nefrectomía parcial abierta (NPA):**

#### **1.3.3.2.1 Técnica:**

El acceso resulta importante para conseguir la mejor exposición al riñón posible, esta puede ser mediante incisión lumbar con o sin resección costal, subcostal anterior o toracoabdominal para casos de gran tamaño tumoral en polo superior. La mayoría de los autores prefieren el acceso extraperitoneal sobre la 11ª o 12ª costilla [62].

Se procede a la movilización del riñón dentro de la Fascia de Gerota, preservando la grasa perirrenal que rodea al tumor, se recomienda evaluar la superficie renal en busca de posibles lesiones no detectadas previamente e incluso hay grupos que utilizan la ecografía intraoperatoria para evaluar posibles lesiones satélites y la profundidad del tumor a tratar.



*Foto 1.9: Colocación del paciente y acceso subcostal para la nefrectomía parcial abierta.*

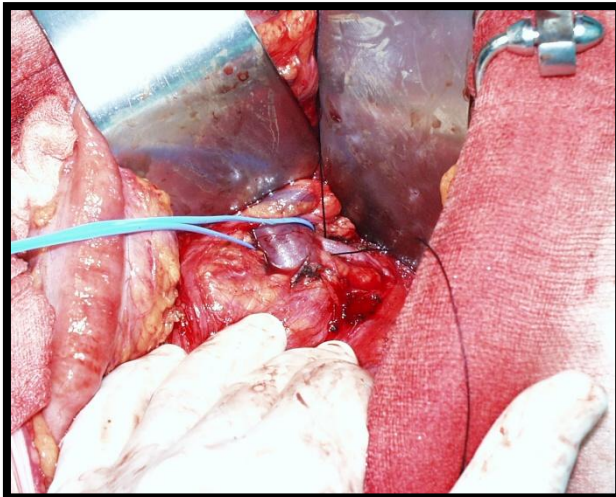
Tras planificar la estrategia a emplear se procede a la disección del pedículo vascular[62, 65].

El parénquima renal es uno de los tejidos del cuerpo humano más vascularizado. Los riñones reciben un 20% del gasto cardiaco lo que equivale a 4ml de sangre por gramo de riñón y minuto [65].

### 1.3.3.2.1.1 Clampaje vascular

El principal problema a solventar es el control del sangrado para ello mayoritariamente se realiza clampaje vascular, mediante arteria y vena o solo arteria, para poder realizar una sección del parénquima renal sin sangrado y mejorar así la visión para poder realizar el cierre de vasos, de la vía urinaria si esta se ha abierto y el cierre del parénquima renal [66].

La mayoría de los grupos prefieren el clampaje de la arteria renal ya que el drenaje venoso puede minimizar el riesgo de necrosis tubular aguda postoperatoria. Se recomienda clampaje en bloque de la arteria y vena renal para los casos de tumores centrales [67].



*Foto 1.10: Disección del pedículo renal previo al clampaje vascular para realizar el control hemostático. La vena renal referenciada con Vaseloop azul y la arteria renal con seda.*

En alguna ocasión es posible identificar y clampar selectivamente la rama arterial que nutre al tumor [62, 67].

Se desaconseja el realizar un clampaje y desclampaje intermitente ya que favorece el daño renal por reperfusión mediada por iones calcio [68].

En este momento comienza el tiempo de isquemia caliente que limita en tiempo el resto de maniobras de resección, hemostasia y reconstrucción del parénquima y del seno renal [62].

Un estudio de Derweesh y cols. [69], ponen de manifiesto el mecanismo por el cual la isquemia y la consecuente hipoxia provoca un daño en los túbulos renal.

Se recomiendan maniobras de protección para minimizar el daño producido por la isquemia caliente:

- Mantener una buena hidratación del paciente.
- Administrar manitol (12,5 gr) y furosemida (10-20 mgr) 5 minutos antes del clampaje.
- Repetir esta maniobra inmediatamente antes de retirar el clampaje vascular.

Estas maniobras promueven aumentar la diuresis y proteger al riñón de radicales libres y del daño por revascularización [67].

Hay numerosos estudios, especialmente experimentales, en torno al tiempo límite de isquemia, en resumen se recomienda no sobrepasar los 30 min. Y si se prevé superar este tiempo, es aconsejable realizar maniobras de enfriamiento del riñón [62, 67-68, 70-71].

El metabolismo renal prácticamente se paraliza a una temperatura de entre 5º C y 20º C lo que produce una protección celular prolongando el tiempo de isquemia hasta 3 horas, llamada tiempo de isquemia fría [67].

La hipotermia renal debe de realizarse tras el clampaje vascular y mantenerla durante 10 minutos aproximadamente hasta que el riñón se encuentre a una temperatura entorno a los 15-20º C [67].

Para lograr esta temperatura se han descrito varias técnicas, las más empleadas son:

- Cubrir el riñón con hielo, la denominada maniobra de isquemia fría.
- Janetschek y cols. [72] describe una técnica para la obtención de isquemia fría mediante la introducción de una cánula intraarterial con la perfusión a nivel del ostium de la arteria renal de una solución de Ringer Lactato a 4º C, ocluyendo la

arteria mediante un catéter balón. Este método es poco reproducible y el autor solo lo emplea en casos muy seleccionados de tumores grandes [73].

- Landman y cols. [74] enfría el riñón mediante una instilación retrograda ureteral de una solución salina fría a través de un catéter, pero sin conseguir una temperatura de enfriamiento óptima.

Los principales grupos emplean técnicas de isquemia fría en un 18-60% de los casos especialmente en riñones únicos [62].

### 1.3.3.2.1.2 Sección del parénquima renal

La resección se realiza generalmente con tijeras frías habiendo varias modalidades: resección polar, nefrectomía segmental, resección en cuña y resección transversal. En casos excepcionales se realiza la nefrectomía parcial extracorpórea con posterior autotransplante, con ventajas como mantener un campo sin sangre con una óptima exposición y posibilidad de mantener el máximo parénquima renal sano con una menor tasa de recurrencia comparada con la nefrectomía parcial in situ [75-76]. El cirujano debe asegurar la obtención de un margen de tejido sano en la pieza [77] aunque algunos autores proponen la enucleación tumoral, sin resección de parénquima sano, siguiendo el plano natural de separación entre el tejido sano y la pseudocápsula tumoral concluyendo que esta técnica no compromete los resultados oncológicos [78-80].

Algunos grupos de trabajo abogan por la realización sistemática de biopsias intraoperatorias del lecho de resección aunque no está demostrado que el resultado de estas biopsias proporcionen utilidad clínica en la mayoría de los casos, aconsejándose su uso en los casos donde haya dudas en la extirpación completa del tumor[81].



### 1.3.3.2.1.3 Manejo de la vía urinaria

Si ha habido apertura de la vía urinaria el único método eficaz para el cierre es la sutura del sistema colector con sutura absorbible minimizando así la formación de fístula urinaria postoperatoria [62, 67].

Solo en los casos donde se prevea una apertura amplia de la vía urinaria sirve de ayuda la colocación previa de un catéter ureteral que ayudará, tras la introducción de azul de metileno o similar, a localizar el punto de fuga para poder ser reparado y comprobar su cierre completo tras la sutura de la vía urinaria [82]. En estos casos también es aconsejable colocar un catéter doble J al final del procedimiento [62, 67].

### 1.3.3.2.1.4 Hemostasia y cierre del parénquima renal

Vasos arteriales y venosos del lecho deben ser selectivamente suturados y adicional hemostasia de pequeños puntos sangrantes pueden ser electrocoagulados [62, 65].

Habitualmente se realiza un cierre del defecto parenquimatoso mediante sutura interponiendo material absorbible hemostático, el uso de diferentes agentes hemostáticos va siendo más frecuente como complemento a las maniobras hemostáticas anteriormente comentadas [18, 65, 67, 83].

En este momento se procede al desclampaje vascular y finaliza así el tiempo de isquemia caliente.

### **1.3.3.2.2 Complicaciones perioperatorias**

La tasa de complicaciones en las grandes series, recogido en la tabla 1.5, es muy variable (4.1-38.6%) sin embargo se ha demostrado que ha habido una reducción significativa de las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias precoces y tardías en los últimos años [84].

Alrededor del 50% de las complicaciones son médicas, tales como el infarto agudo de miocardio, la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar etc.

En la nefrectomía parcial abierta la complicación urológica más frecuente es la fístula urinaria (3.9%) seguido de la hemorragia (3.2%)[16, 62, 84].

Tabla 1.5: Complicaciones nefrectomía parcial abierta [84].

Serie	Nº pacientes	Tamaño tumoral medio (cm)	Tasa de complicaciones (%)	Hemorragia (%)	Fístula urinaria (%)
Gill y cols.[16]	1029	2.7	208 (20.2)	16 (1.6)	24 (2.3)
Patard y cols.[85]	730	3.4	218 (29.8)	55 (7.5)	17 (2.3)
Lerner y cols.[86]	169	4.1	7 (4.1)	0	3 (1.8)
Campbell y cols.[87]	259	4.1	100 (38.6)	6 (2.3)	45 (17.4)

Las complicaciones entre las nefrectomías parciales abiertas en tumores > de 4cm son comparables a las NPA en tumores < 4cm pero fueron mayores la tasa de hemorragia, transfusión sanguínea y fistula urinaria siendo más alta en los tumores centrales que en lo periféricos.[84, 88]

La NPA ha demostrado ventajas respecto a la nefrectomía radical en cuanto a:

- Menor incidencia de insuficiencia renal (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 2.0 mg/dl) a los 10 años comparado con los pacientes sometidos a nefrectomía radical.
- Una menor incidencia de proteinuria con respecto a la nefrectomía radical.
- Mejor calidad de vida en los pacientes sometidos a NPA frente a los intervenido mediante NR.[54]

### 1.3.3.2.3 Resultados oncológicos

La nefrectomía parcial abierta presenta resultados de seguimiento oncológico comparables con la nefrectomía radical a 10 años con una tasa de supervivencia cáncer específica de alrededor de un 97.8% en las grandes series, como se muestra en la tabla

1.6, y similares resultados se están observando para tumores de hasta 7 cm sugiriendo que sería seguro ampliar las indicaciones de la NPA [89-91].

La tasa de márgenes positivos está en torno al 0.8-6.8% siendo similar el de recurrencias sin estar claro el papel que representa a nivel de progresión de la enfermedad, siendo de un 4% de entre todos los casos con márgenes positivos según la publicación de Kwon y cols.[92] Con un seguimiento de 30 meses. En un reciente estudio se concluye que la tasa de recidivas es mayor en aquellas indicaciones imperativas estando asociado a un mayor riesgo de recurrencia pero no influye en la supervivencia cáncer específica (SCE) con un seguimiento de 36 meses [93].

*Tabla 1.6: Nefrectomía parcial abierta: resultados oncológicos grandes series.*

Serie	Núm. Pacientes	SCE 5 años (%)	SCE 10 años (%)	Recurrencia local (%)	Seguimiento medio (meses)
Lerner y cols. 1996	185	89	77	5,9	44
Hafez y cols. 1999	485	92	-	3,2	47
Beldegrun y cols. 1999	146	93	-	2,7	74
Patard y cols. 2004	314	-	97,8	0.8	51
Fergany y cols. 2006	400	82	-	4	62
Becker y cols. 2006	241	97.8	95.8	1.4	66
Pahernik y cols. 2006	715	98.5	96.7	3.3	79

*SCE: supervivencia cáncer específica.*

### 1.3.3.2.4 Indicaciones

#### Indicaciones electivas:

- Tumor único menor o igual a 4 cm con un riñón contralateral normal.

Se ha demostrado que en estos casos la nefrectomía parcial ofrece equivalentes resultados oncológicos y mejores resultados en cuanto a la función renal que la nefrectomía radical.[8, 86, 94-95]

Recientes estudios sugieren que esta técnica puede ser segura para tumores únicos mayores de 7 cm. En un estudio publicado por Patard y colaboradores [91] , la tasa de mortalidad cáncer-específica para pacientes con pT1b tratados con nefrectomía parcial abierta (NPA) respecto a la nefrectomía radical (NR) fue de 6.2 % y un 9% respectivamente.

#### Indicaciones especiales:

- Tumores centrales e hiliares:

Diferentes definiciones de tumor central aparecen en la bibliografía, entre ellas, aquellos tumores que se extienden al seno renal, siguiendo esta definición estos tumores representan de entre un 24 a un 53% de las nefrectomías parciales abiertas en series largas resultando seguras con resultados comparables a 5 años de supervivencia cáncer-específico, recurrencia tumoral y función renal postoperatoria con respecto a tumores periféricos [88].

- Estadío T1b (>4cm):

Varias publicaciones demuestran la seguridad a la hora de aplicar esta técnica para este tipo de tumores con tasas de supervivencia cáncer-específicas del 100% a 15 años y comparables a la nefrectomía radical a 10 años.[89, 91]

- Riñón único:

Recientes series de NPA comunican un porcentaje de entre 13.8 a un 21.5% de nefrectomías en monorrenos siendo seguro oncológicamente y una tasa de insuficiencia renal crónica de un 12.7% [16, 85, 96].

### **1.3.3.3 Nefrectomía parcial laparoscópica (NPL)**

#### **1.3.3.3.1 Introducción**

La primera descripción de una nefrectomía parcial laparoscópica fue realizada por McDougall y cols. en 1993, en modelo porcino, ese mismo año Winfield y cols. [97] realizaron la primera nefrectomía parcial laparoscópica en humano, usando un acceso vía transperitoneal, 1 año más tarde Gill realizó la primera nefrectomía parcial laparoscópica vía retroperitoneal [98].

Históricamente, la nefrectomía parcial laparoscópica ha sido indicada para pacientes con indicaciones imperativas o relativas de preservación renal logrando unos resultados oncológicos comparables con la nefrectomía radical, añadiendo los beneficios de la cirugía laparoscópica [53].

La técnica de la NPL está basada en la cirugía abierta[66] y en una adecuada exposición laparoscópica consiguiendo una correcta alineación para:

- Disección del hilio vascular.
- Incisión sobre el parénquima renal.
- Realización de la suturas de puntos sangrantes.
- Reparación de la vía urinaria si ha habido apertura de la misma.
- Reconstrucción del defecto del parénquima renal.

Todo ello con un tiempo limitado de isquemia caliente [53].

#### **1.3.3.3.2 Técnica y controversias**

##### ***1.3.3.3.2.1 Vía de acceso***

Puede ser transperitoneal, retroperitoneal o mano asistida.

La elección depende del cirujano y su experiencia, de la localización del tumor y del tamaño del mismo.

La vía retroperitoneal está asociada a un descenso en el tiempo operatorio, de la pérdida sanguínea y un inicio más precoz de la tolerancia oral al no manipular las asas intestinales [99].

Estos resultados van indiscutiblemente asociados a una correcta elección del caso y la experiencia del cirujano pues representa una mayor dificultad técnica [66].

La vía transperitoneal es técnicamente más sencilla consiguiendo ángulos de trabajo más óptimos que en la vía lumboscópica [66].

Hay consenso en la literatura en cuanto al acceso vía transperitoneal ya que resulta más cómodo a la hora de realizar las suturas y presenta un campo más amplio que la vía retroperitoneal donde resulta dificultosa la denudación renal de su grasa. Por el contrario el acceso retroperitoneal facilita la nefrectomía parcial de aquellos tumores posteriores y polares cuyo acceso es más directo y el ángulo de sutura es apropiado [66] siendo el más utilizado en la NPA.

Ng y cols.[100] compararon su serie de NPL transperitoneales con las retroperitoneales encontrando diferencias estadísticamente significativas cuanto al tamaño tumoral (3,2 cm vs 2,5 cm) reparación calicial (79% vs 57%), tiempo de isquemia caliente por clampaje del pedículo vascular (31 min vs 28 min), tiempo operatorio (3,5h vs 2,9h) y estancia hospitalaria (2,9 días vs 2,2 días), no encontrándose diferencias significativas respecto a la pérdida sanguínea y tasa de complicaciones.

La mayoría de grupos, en especial Gill, realizan un uso sistemático de la vía transperitoneal reservando el acceso lumboscópico para casos seleccionados que compensen la mayor dificultad técnica de este último acceso [66].



*Foto 1.11: Disposición de los trócares laparoscópicos para la nefrectomía parcial laparoscópica transperitoneal derecha.*

Se ha demostrado que tanto en la vía transperitoneal como en la retroperitoneal, la laparoscopia mano asistida, introducción de una mano ya sea de manera directa o a través de un sistema que facilite el control de la pérdida de CO<sub>2</sub>, comparada con las técnicas laparoscópicas habituales disminuye el tiempo operatorio, dando una mayor seguridad sin llegar a sacrificar las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva, no hay pérdida de la sensación táctil, siendo especialmente útil en laparoscopistas con poca experiencia [53].



*Foto 1.12: Laparoscopia mano asistida.*

### 1.3.3.3.2.2 Hemostasia:

El sangrado con necesidad de transfusión sanguínea es la complicación mayor más frecuente en la NPL, hay descritas diferentes formas para su control:

#### 1.3.3.3.2.2.1 Clampaje hilio renal:

El control del pedículo vascular es esencial en la nefrectomía parcial laparoscópica, en pocas ocasiones no se precisa de su control [62].

Entre los diversos métodos que nos encontramos para evitar el sangrado en la NLP, solo el clampaje del hilio renal (ya sea de la arteria y vena o solo de la arteria renal) se ha postulado como el método de elección para el control hemostático en aquellos casos donde se prevé un mayor sangrado.

La técnica más empleada para el control de la hemostasia es el clampaje del hilio vascular demostrando una mayor eficacia en el control del sangrado, permitiendo una mejor visualización durante la sección del parénquima renal facilitando la aplicación de puntos de sutura sobre vasos y sobre la vía urinaria si fuera preciso su cierre.

Hay diferentes técnicas de clampaje vascular [62, 66]:

- **Bulldocks:**

Los clamps vasculares se colocan mediante unas pinzas que abrazan a los Bulldocks en su recorrido por la cavidad abdominal, siendo posible que al abrirlos para colocarlos en los vasos o para extraerlos una vez finalizado el procedimiento, puedan desprenderse y caer dentro del abdomen, siendo a veces difícil su rescate.

- **Pinzas tipo Satisfsky laparoscópico:**

Es útil ya que puede evitar una disección exhaustiva del pedículo vascular pudiendo realizar una oclusión total de arteria y vena, pero su localización debe



ser muy delicada ya que en ocasiones pueden producirse desgarros venosos o lesiones en la intima de arterias renales con aterosclerosis.

- Torniquete de Rumel modificado por Rosales para uso laparoscópico:  
Es la realización artesanal de un torniquete siendo fijado con clips plásticos, mejor que metálicos para evitar la sección del Vaseloop empleado para realizar el torniquete [101].

### 1.3.3.3.2.2 Sellantes tisulares y pegamentos:

Se han estado empleando como agentes hemostáticos desde hace más de 25 años. Un estudio en multicéntrico (18 centros) de EEUU y Europa sobre 1347 casos de nefrectomías parciales laparoscópicas sobre la hemostasia en dicha intervención concluyó que el uso de agentes hemostáticos y/o pegamentos titulares deben estar limitados al control de sangrados menores o ser usados conjuntamente con el empleo de puntos de sutura tanto de vasos sangrantes como de reconstrucción del parénquima renal ya que consigue disminuir la incidencia de sangrado con transfusión sanguínea y de fistula urinaria[65, 102]. Aunque estos hallazgos están supeditados al tamaño y localización del tumor, ya que tumores profundos (más del 50% del tumor se encuentra localizado en el parénquima renal) están asociados a una mayor tasa de hemorragias graves y fístulas urinarias, en relación a tumores exofíticos o superficiales (50% o menos del tumor intraparenquimatoso). Aunque no está estandarizado esta clasificación, si que por el momento es la más aceptada en las diversas publicaciones.

Existen varios agentes hemostáticos y sellantes de uso sobre el riñón:

- Adhesivo de fibrina (Tyssucol®): requiere ser almacenado a baja temperatura y preparado 30 minutos antes de su aplicación. Una vez desenfriado no puede ser reutilizado. Su aplicación se realiza mediante una cánula plástica.
- Mezcla de albumina y glutaraldehido: su aplicación es inmediata mediante cánula plástica, donde se mezclan en el momento de su aplicación sus

componentes. El producto es una sustancia de aspecto y consistencia plástica translúcida que se adhiere rápidamente a los tejidos aplicados.

- Gránulos de trombina bovina (Floreal®): desencadena en contacto con la sangre el proceso de la cascada de la coagulación a nivel local. Requiere para su eficacia que se mantenga una presión sobre la zona cruenta que generalmente se consigue mediante la interposición de un rollo de celulosa (Surgicel®). Es de fácil almacenamiento y su aplicación inmediata requiere una preparación previa minutos antes de su aplicación. Su alto poder de compactación implica la necesidad de disponer de un aplicador metálico, poco adherente y el limpiado del interior del mismo cada vez que se utilice. Es el único agente hemostático que mantiene sus características en contacto con la orina [65, 102].

En la Universidad de Michigan se realizó un estudio prospectivo sobre la eficacia de los distintos sellantes biológicos en NP en cerdos, la mayoría de los agentes hemostáticos consiguen alguna hemostasia, siendo el Floreal® y el Tyssucol® los de mejor resultado. Aunque en resecciones parenquimatosas importantes o apertura de la vía urinaria, solo el refuerzo mediante algún tipo de sutura fue realmente efectivo.

Se ha publicado un estudio donde sobre 43 pacientes se realizó nefrectomía parcial laparoscópica aplicando como único elemento inicial un hemostático de trombina (Floreal®): La pérdida sanguínea media fue de 730 ml (50-3200ml) con una tasa de transfusión de un 40%, requiriendo clampaje vascular en un 14% de los casos [65, 102].

El grupo de la Cleveland Clinic describió el uso de Floreal como medida adicional al clampaje vascular siendo este suturada a modo de bolsa bajo el cierre del parénquima renal consiguiendo disminuir significativamente la tasa de complicaciones comparado con clampaje vascular sin usar el hemostático [65, 103].

Un interesante estudio realizado por Johnston y cols. [104] consistió en estudiar 7 hemostáticos sobre modelo animal porcino realizando 70 nefrectomías parciales abiertas con clampaje vascular en 36 cerdos, concluyó que el sistema más eficaz para resecciones de mediano y gran tamaño es el Floreal® seguido del Surgicel® (metilcelulosa).

### 1.3.3.3.2.2.3 Otras maniobras:

En 1995, Gill y cols. propuso la compresión circunferencial del parénquima mediante torniquetes pero la hemostasia no resultaba eficaz.

Otra posibilidad es la compresión del parénquima renal de manera manual mediante técnica mano asistida o mediante clamps aórticos siendo una posibilidad ante tumores muy exofíticos [70].

Recientemente se ha publicado la aplicación de un clamp sobre el parénquima renal, en 5 pacientes, evitando así la isquemia caliente pero precisando de procedimientos hemostáticos adicionales (sutura vascular, electrocauterización, pegamento biológico) para prevenir el sangrado post-desclampaje [70].

Gallucci y cols. [105] publicaron su experiencia en 50 pacientes, con embolización supraselectiva tumoral horas antes de realizar la nefrectomía parcial laparoscópica sin clampaje, con una pérdida sanguínea media de 200ml (50ml – 800 ml) durante el procedimiento laparoscópico, sin complicaciones durante la embolización y un caso e hematoma infectado a los 2 días de la intervención. No hubo recidiva tumoral a los 11 meses de seguimiento en ningún caso.

### 1.3.3.3.2.3 Isquemia caliente e isquemia fría:

Bhayani y colaboradores evaluó los cambios en la creatinina sérica tras 6 meses de la NPL en 118 pacientes con riñón contralateral normal, se formaron 3 grupos: sin clampaje vascular, menos de 30 min. de isquemia y más de 30 minutos de isquemia, el autor no encontró cambios significativos entre los 3 grupos.

Tras una isquemia de 30 minutos la recuperación de la función renal es total tras varias horas. Una isquemia de 60 minutos provoca en la rata una disfunción renal que se puede recuperar en 30 días y una isquemia caliente de 90 min. provoca una pérdida de unidad renal en el 83% de los casos.

Shekarriz y cols. realizaron gammagrafías renales tras la práctica de nefrectomías parciales laparoscópicas con una media de isquemia caliente de 22,5 min. con un rango entre 10 min. y 40 min. en ningún caso se apreció pérdida de ninguna unidad renal.

Kane y cols. también apoya estos resultados afirmando que tras 15 procedimientos con un tiempo de isquemia de 43 minutos la función renal global no se vio afectada. Esto implica que los métodos de NPL que utilicen isquemia caliente requieren que esta no sobrepase los 30-40 minutos.

En los casos en los que se prevea un mayor tiempo de isquemia caliente, se puede ampliar el margen de tiempo mediante técnicas de isquemia fría, alcanzando los 20°C, más fáciles de usar en la cirugía abierta que en la laparoscopia por lo que estos no son muy utilizados por los diferentes grupos de trabajo.

Distintos autores han diseñado diversas formas para intentar disminuir la temperatura renal y así aumentar el tiempo de trabajo para realizar la nefrectomía parcial con el mínimo daño renal, además de las anteriormente comentadas como la perfusión intraarterial de Ringer Lactato a 4°C y la introducción retrógrada de suero frío por un catéter ureteral.

Entre otros autores, Gill describe distintas formas de introducir hielo pille a través del orificio de un trocar, tras colocar el riñón en el interior de una bolsa, donde poder enfriarlo sin que se pierda el hielo por la cavidad abdominal. Sin embargo ninguno de estos métodos han sido ampliamente aceptados a nivel laparoscópico y los mismos autores en su medio lo utilizan en casos muy seleccionados [106].

Una práctica habitual por la mayoría de los grupos es la administración de diuréticos antes y después del clampaje vascular para proteger la función renal de la isquemia caliente.

El tiempo de isquemia es significativamente mayor en la NPL que en la NPA [16, 62, 103, 107-108].

Bhayani y colaboradores demuestran, usando cifras de creatinina sérica, que tiempos de isquemia superiores a 55 min. No dañan el riñón [109] , pero un reciente estudio prospectivo en 18 pacientes sometidos a NPL y tiempo de isquemia mayor a 30 min. controlados mediante creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular y gammagrafía renal, demuestran que se produce un daño renal cuan se sobrepasan los 32 min. De isquemia caliente [110].

#### 1.3.3.3.2.4 Resección y márgenes quirúrgicos:

El parénquima renal es habitualmente resecado mediante tijeras laparoscópicas, es esencial mantener el campo operatorio limpio para una correcta visualización que es dificultado cuando se emplean otros dispositivos como tijeras eléctricas, láseres etc. que dificultan la visualización del correcto plano de resección [62, 65, 111-112].

Una adecuada resección con márgenes de seguridad se puede conseguir vía laparoscópica pero frecuentemente es irregular en comparación con la cirugía abierta [113].

Kubinski y cols. [81] obtuvo un margen positivo en el 1,3% de sus NPL apareciendo en el seguimiento una recidiva local en el caso de un tumor T3 y concluye con la necesidad de realizar biopsias intraoperatorias de manera sistemática.

Por el contrario Permpongkosol y cols. [114] publicaron recientemente el seguimiento a 9 pacientes que tras NPL obtuvieron márgenes positivos en la biopsia intraoperatoria:

En 2 de ellos se realizó nefrectomía radical sin hallarse posteriormente restos de cáncer en la pieza.

En un caso, que padecía el síndrome de Von Piel Lindau, falleció por metástasis.

Los 6 restantes casos no han presentado evidencia de recidiva ni local ni a distancia tras 32 meses de seguimiento.

En un estudio multicéntrico en 855 NPL [115], se concluye que hay un mayor riesgo de sangrado y de prolongación del tiempo de isquemia si se realizan biopsias intraoperatorias sistemáticamente por lo que se recomienda realizarse solo cuando hay sospecha de margen positivo.

La tasa de márgenes positivos en la NPL es comparable a las series de la cirugía abierta. Según Hosam y col. [53] la obtención de márgenes negativos debe ser una prioridad durante la NPL pero si se realiza la biopsia con resultado de márgenes positivos, la vigilancia y no la nefrectomía radical debe ser la pauta a seguir especialmente si los márgenes positivos son exclusivamente microscópicos y focales o el tumor es de naturaleza benigna.

De manera similar se postula Rosales y col. [101] concluyendo que la biopsia intraoperatoria, en esta técnica, no debe ser una práctica rutinaria. Los márgenes positivos oscilan entre 0% y 8% siendo la media de 1,8% aunque esto no se traduce en la necesaria aparición de recurrencia local.

La valoración del margen por el patólogo se realiza mediante tinción en fresco con tinta china, por lo que muchos de los márgenes positivos pueden ser debidos a una mala manipulación quirúrgica de la pieza. Hay que sumar además el tiempo necesario para obtener el dictamen, con lo que se alarga el tiempo de isquemia renal [81]. Según este mismo autor, mediante una correcta técnica quirúrgica, tras adecuada elección del caso escogido y con el uso de distintas técnicas de apoyo peroperatorias como la ecografía intraoperatoria, se puede disminuir la recurrencia del tumor en el remanente renal, tanto por escisión incompleta como por la aparición de tumor multifocal. También el uso de la coagulación del lecho quirúrgico, puede disminuir aun más la posibilidad de una recurrencia [101].

El uso de una sonda ultrasónica de alta frecuencia para la definición más precisa del tamaño, localización y relación del tumor con vasos y la vía urinaria no es de uso mayoritario según la bibliografía actual.

### 1.3.3.3.2.5 Reconstrucción de la vía urinaria y del parénquima renal.

Es esencial para prevenir complicaciones y hay que realizarla en el menor tiempo posible, este tiempo de la cirugía es más dificultoso mediante laparoscopia que por cirugía abierta y está en continuo cambio.

El uso del catéter ureteral durante la intervención está en discusión, autores como Gill y Bermudez lo usan para evaluar la dimensión de la apertura del sistema colector mediante la instilación retrograda de índigo carmín.

Como hemos comentado anteriormente la mejor manera para el cierre de la vía urinaria es el uso de sutura continua pudiéndose aplicar material sellantes que ayudan a disminuir la tasa de fistulas urinarias [116].

También es controvertido el uso del catéter ureteral tras la intervención para disminuir la tasa de fuga urinaria, según un estudio presentado por Bove y cols. [117], no hay diferencia entre colocarlo o no, aunque su serie es limitada.

De acuerdo con esta práctica está el grupo de Johnston [104] y el de Rosales [101], aconsejando este último dejar un catéter en casos en los que ha habido una apertura evidente, especialmente en heminefrectomías (resección de más del 30% del parénquima renal) de la vía urinaria.

Tras la reconstrucción de la vía urinaria con sutura absorbible, se puede realizar puntos sueltos sobre la porción medular para el cierre de arterias segmentarias, también la medula se puede cerrar mediante sutura continua fijada con clips.

El cierre del defecto parenquimatoso se suele realizar como en la nefrectomía parcial abierta interponiendo agente hemostático biológico bajo la sutura.

### 1.3.3.3.2.6 Extracción de la pieza

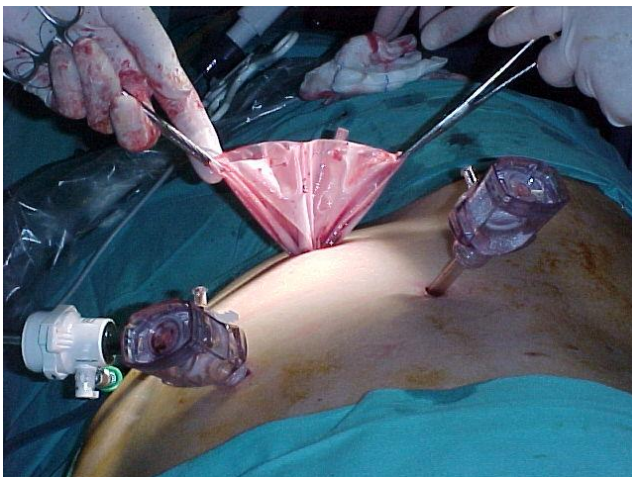
Se denomina mocellado a la fragmentación de la pieza intrabdominalmente para evitar la ampliación de la incisión para su extracción.

La pieza es introducida dentro de una bolsa laparoscópica impermeable y fragmentada mediante pinzas anillo o tijeras, y la extracción posterior de la pieza fragmentada dentro de la bolsa por el orificio del trocar correspondiente.

Algunos autores concluyen que esta técnica mejora el resultado estético de la intervención pero sin darse significativas mejoras en cuanto al tiempo operatorio, dolor y estancia hospitalaria.



*Foto 1.13: Introducción de la bolsa a través del trocar para la extracción de la pieza.*



*Foto 1.14: Extracción de la bolsa una vez ampliada la incisión del trocar.*

Hoy en día, la mayoría de los urólogos consideran seguras las maniobras del mocellado y la extracción y algunos autores la defienden concluyendo que esta técnica no produce pérdida de información para el estudio anatomopatológico de la pieza, además los hallazgos de las pruebas de imagen preoperatorios ayudan a definir la necesidad tratamiento adyuvante y con ello el pronóstico de la enfermedad.



Por el contrario, autores críticos, describen casos de complicaciones asociadas a estas maniobras como recurrencia tumoral en el trayecto del trocar e infraestadificación por pérdida de datos histológicos.

Svateck y col. [93] comunicaron que un 18,5% y un 21.2% de los pacientes con estadio clínico T1 y T2 respectivamente, obtuvieron un estadio superior tras estudio de la pieza intacta.

Cohen y col. [93] aportan datos similares, el 21.9% de los pacientes tratados mediante NPL con c T1-N0 o c T2-N0 tuvieron un estadio p T3 tras estudio histológico de la pieza sin fragmentar.

### **1.3.3.3 Complicaciones:**

La técnica para la realización de la NPL está continuamente evolucionando, en las series históricas hay una tasa mayor de complicaciones comparadas con la NPA (registrado en la tabla 1.7), sin embargo la incidencia de estas han disminuido en las series más recientes sin diferencias significativas respecto a la NPA como han demostrado el grupo de la Cleveland Clinic pasando de un 33% en su serie histórica a un 19% en su serie más reciente gracias a la estandarización del procedimiento [107].

Gill y colaboradores publican que es necesario una curva de aprendizaje mayor a 200 NPL para reducir significativamente la incidencia de complicaciones [103], aunque otros autores promulgan una adecuada selección de pacientes con tumores periféricos y de pequeño tamaño para disminuir así la tasa de complicaciones [117-118].

La complicación urológica más frecuente es la hemorragia (5.1%) seguido de la fistula urinaria (4.2%)[62].

Tabla 1.7: Complicaciones NPL grandes series.

Series (año)	Nº pacientes	Tamaño medio tumor (cm)	Tiempo medio operatorio (min)	Perdida sanguínea (ml)	Transfusión (%)	Fistula urinaria (%)
Link (2005)	217	2.6	186	385	6.9	1.4
Moinzadeh (2006)	100	3.1	187	219	3	-
Permpongkosol (2006)	85	2.4	225	436	6	1.2
Ramani (2005)	200	2.9	198	247	9	4.5
Wright (2005)	51	2.3	252	270	0	4

En comparación con la NPA, la NPL se caracteriza por un menor sangrado (125ml vs 250 ml) un descenso en el uso de analgésicos (20 mg morfina vs 252 mg), menor estancia hospitalaria (2 días vs 5 días) y una más rápida incorporación a la vida cotidiana (4 semanas vs 6 semanas, siendo La NPL es coste equivalente a la NPA)[103].

Según los resultados obtenidos por Gill y cols.[16] la función renal se mantuvo en los mismos parámetros tras 3 meses de seguimiento en el 97.9% de las NPL y el 99.6% con unos valores nadir de creatinina sérica de 1.18 mg/dl en las NPL y 1.42 mg/dl en las NPA.

### 1.3.3.3.4 Resultados oncológicos

La tasa de recurrencia local en series recientes están en torno al 0-1.7 % con una tasa de márgenes positivos en torno al 2.4%. siendo similar a la NPA, el riesgo de márgenes

positivos no ha disminuido con el número de procedimientos realizados [115] y la presencia de márgenes positivos no se han correlacionado con el desarrollo de recidivas locales [114].

*Tabla 1.8: Resultados oncológicos tras NPL[114] :*

Series	Nº pacientes	Margen Quirúrgico positivo (%)	Seguimiento Medio (meses)	Recurrencia Local (%)	Supervivencia Cáncer – Específico (%)
Lane	58	1.7	68	1.7	100 (5 años)
Permpngkosol	85	2.4	40	1.7	97.6
Gill	771	1.6	14	1.4	99.3 (3 años)
Porpiglia	34	2.9	16	0	100
Bollens	39	2.6	15	0	100

El grupo de Gill [16] publicó un estudio comparativo entre 1028 nefrectomías parciales abiertas y 771 nefrectomías parciales laparoscópicas realizadas en 3 grandes centros de referencia sobre un estadio c T1 (<7cm)

Como indicaciones para la realización de nefrectomía parcial en este estudio fueron:

Absolutas:

- Enfermedad bilateral.
- Tumor en riñón único o existencia de riñón contralateral no funcionante (10% o menos de función diferencial)

Imperativas:

- Disfunción renal basal: creatinina sérica igual o mayor a 1.5 mg/dl.
- Enfermedad o situación concomitante al paciente que suponga un actual o futuro riesgo para la función renal: hipertensión arterial, diabetes mellitas, litiasis renal, síndrome de la unión pieloureteral contralateral, quistes múltiples contralaterales y estenosis de la arteria renal.

Electivas:

- nefrectomía parcial con el riñón contralateral normal y estadio clínico T1.

Tabla 1. 9: Estudio comparativo entre NPA y NPL[16]:

	NP ABIERTA	NP LAPAROSCÓPICA
<b>Tamaño tumoral (cm)</b>	3.5 (0.6-7.0)	2,7(0.5-7.0)
<b>c T1b (%)</b>	31,4	8,8
<b>Tiempo isquemia (min)</b>	20.1 (4 – 52.0)	30,7 (4-68)
<b>Tiempo operatorio (min)</b>	266 (118 – 600)	201 (25-610)
<b>Perdida sanguínea (ml)</b>	376 (10 – 3,300)	300 (25 – 6.000)
<b>Transfusión (%)</b>	5,1	4.5
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	5,8 (1 – 96)	3.3 (1-42)
<b>Tumor renal benigno (%)</b>	16.6	27.9
<b>Carcinoma células renales (%)</b>	82,9	71,9
<b>Otros tumores renales malignos (%)</b>	0,49	0.26
<b>Creatinina sérica postoperatoria (mg/dl)</b>	1,42 (0,5-11.9)	1.18 (0.4-9,9)

Rango normalidad creatinina sérica: 0.8- 1,5 mg/dl (-) rango de valores.

Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de la NPL en cuanto al tiempo operatorio, pérdida sanguínea y estancia hospitalaria.

Las complicaciones intraoperatorias fueron comparables entre ambos grupos al igual que la fistula urinaria postoperatoria

La NPL se asoció a un mayor tiempo de isquemia caliente, sin repercusión clínica, mayor tasa de complicaciones postoperatorias (especialmente las hemorrágicas), siendo tratadas la mayor parte de ellas de manera conservadora.

A los 3 meses de la intervención el 97.9% de las unidades renales estaban en parámetros normales de función renal, siendo del 99.6% en el caso de la cirugía

abierta. La nefrectomía parcial abierta ha presentado mayor problemática en cuanto al manejo de la isquemia fría y dando un mayor tiempo de isquemia caliente sin repercusiones sobre la función renal postoperatoria en comparación con la cirugía abierta, consiguiendo reducir la incidencia de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias siendo la más frecuente la hemorragia frente a la fistula urinaria, justo lo contrario que en la cirugía abierta.

Tras 3 años de seguimiento hubo una supervivencia cancer-específica del 99,3% para los intervenidos mediante técnica laparoscópica y un 99.2 % para cirugía abierta.

*Tabla 1.10: Comparativa de complicaciones entre NPA Y NPL con seguimiento a 3 años [16].*

	NP ABIERTA	LAPAROSCÓPICA
Márgenes positivos (%)	1,3	2,9
Complicaciones intraoperatorias (%)	1	1,8
Mortalidad postoperatoria (%)	0,5	0,3
Complicaciones postoperatorias (%)	5	9,2
Hemorragia postoperatoria (%)	1,6	4,2
Fistula urinaria (%)	2,3	3,1
Insuficiencia renal aguda (%) diálisis.	0,9	0,9
Nuevas maniobras quirúrgicas (%)	3,5	6,9
Recurrencia local a 3 años (%)	1,5	1,4
Recurrencia a distancia a 3 años (%)	2,1	0,9

Este estudio presenta las limitaciones de ser retrospectivo y no randomizado y los autores reconocen la mayor experiencia en esta técnica por parte de los cirujanos que por parte de los laparoscopistas.

Este mismo grupo ha presentado los resultados de seguimiento a 5 años y a 7 años [119-121], mostrados en las tablas 1. 11-14, de los pacientes intervenidos en su centro mediante NPL obteniendo unos resultados comparables a la cirugía abierta, a la espera de nuevos estudios a 10 años o más.

En el análisis multivariante de los factores de mortalidad con significancia estadística se encuentran la edad avanzada, la comorbilidad y la insuficiencia renal previa pero no el tamaño tumoral ni la técnica empleada (abierta o laparoscópica).

*Tabla 1.11: Comparativa para tumores Pt1a y seguimiento mínimo de 5 años [119]:*

	NPL	NPA	P
Nº pacientes	145	332	
Seguimiento medio (años)	6.2	6.7	<0.05
Tamaño medio tumoral (cm)	2.5	2.6	<0.05
% supervivencia libre metástasis a 5 años	97	97	>0.05
% supervivencia cáncer específica a 5 años	97	97	>0.05

Tabla 1.12: Comparativa para tumores Pt1a y seguimiento mínimo de 7 años [120-121]

	NPL	NPA	P
Nº pacientes	44	199	
Seguimiento medio (años)	7.3	7.8	<0.05
Tamaño medio tumoral (cm)	2.5	2.8	>0.05
% supervivencia libre metástasis a 5 años	93	95	>0.05
% supervivencia cáncer específica a 5 años	95	95	>0.05

Tabla 1.13: Comparativa para tumores >Pt1a y seguimiento mínimo de 5 años [119]:

	NPL	NPA	P
Nº pacientes	29	147	
Seguimiento medio (años)	5.7	6.7	<0.05
Tamaño medio tumoral (cm)	4.4	4.7	<0.05
% supervivencia libre metástasis a 7 años	86	97	<0.05
% supervivencia cáncer específica a 7 años	93	99	>0.05

Tabla 1.14: Comparativa para tumores > Pt1a y seguimiento mínimo de 7 años [120-121].

	NPL	NPA	P
Nº pacientes	11	76	
Seguimiento medio (años)	7.1	7.9	<0.05
Tamaño medio tumoral (cm)	4.2	4.5	>0.05
% supervivencia libre metástasis a 7 años	82	95	>0.05
% supervivencia cáncer específica a 7 años	82	96	>0.05

### 1.3.3.3.5 Indicaciones

Según las guías clínicas de la EUA, la NPL en centros con experiencia es una alternativa a la NPA. La indicación más óptima para su realización son aquellos tumores de pequeño tamaño (menores o iguales a 4 cm) situados periféricamente. Aunque los resultados de seguimiento oncológico son comparables a la cirugía abierta se esperan resultados a mayor largo plazo y con una mayor evidencia científica.

Indicaciones especiales:

Riñones únicos:

Debido a la dificultad de aplicar técnicas de isquemia fría en la NPL solo se realizan en centros con gran experiencia y pacientes muy seleccionados, ya que se han publicado datos de un 45.5% de complicaciones en estos pacientes [122].



Tumores centrales e hiliares:

Como ocurre en las series de NPA, no hay una única definición de tumores centrales por lo que en la bibliografía aparece una gran variabilidad en la tasa de aparición y tratamiento de estos tumores, en cualquier caso parece que los tumores próximos al hilio renal (< 5mm) tienen una mayor tasa de complicaciones [123].

Estadio T1b:

Recientes estudios demuestran que es posible, con resultados comparables a la NPA a 3, 5 y 7 años de seguimiento [119, 121].

### **1.3.3.4 Técnicas de ablación tumoral renal**

#### **1.3.3.4.1 Introducción**

Se persigue la destrucción del tumor in situ sin necesidad de resección renal.

Para tener aceptación clínica se debe lograr la destrucción completa del tumor con menor morbilidad que los procedimientos anteriormente mencionados y ser técnicamente fácil de reproducir [63].

Las pruebas definitivas de su eficacia requieren datos a largo plazo de supervivencia sin enfermedad.

Numerosas son las cuestiones que se plantean al respecto como la diseminación tumoral por punción, el control postoperatorio, actuación ante una persistencia tumoral etc. [124].

El acceso al tumor se puede realizar mediante cirugía abierta, cirugía laparoscópica y punción percutánea guiada por ecografía, TAC o RMN [125].

#### **1.3.3.4.2 Ablación con radiofrecuencia (RF)**

La ablación por radiofrecuencia es una tecnología relativamente nueva que se utiliza en clínica humana para CCR desde 1976. Consiste en la aplicación de una corriente eléctrica en un rango de radiofrecuencia que produzca la muerte celular. La energía se aplica a través de unas agujas-electrodo diseñadas para este propósito. Esto causa una

fricción molecular con producción de calor que genera una desnaturalización de las proteínas celulares y la desintegración de la membrana celular. La necrosis celular se rodea de una zona en la que aprecian cambios inflamatorios. A lo largo del tiempo la zona muestra una progresiva fibrosis con variable reabsorción [126].

A pesar de los buenos resultados obtenidos en las series publicadas, los seguimientos y la cantidad de casos son todavía reducidos. Por lo tanto hasta que no se comuniquen series con seguimientos largos, el tratamiento estándar debe ser la nefrectomía o la nefrectomía parcial [8, 44, 124]. Los pacientes que se deben seleccionar para la RF deben ser aquellos que presenten co-morbilidades y alto riesgo para la cirugía pero con expectativa de vida mayor de 1 año. Otras indicaciones serían: pacientes monorrenos, tumores múltiples, enfermedad de Von Hippel Lindau o función renal limitada. El tamaño del tumor debe ser menor que el diámetro capaz de necrosar el sistema de RF que se posea [127]. Asimismo ha de tenerse en cuenta la geometría del tumor y de que la zona de ablación debe tener un margen de seguridad. Otro factor a tener en cuenta es la localización del tumor. Los tumores exofíticos rodeados de grasa son los más favorables, ya que las propiedades aislantes de la grasa permiten alcanzar y mantener altas temperaturas. Los tumores centrales o cercanos a los grandes vasos tienen el problema del enfriado que produce la perfusión sanguínea. Para evitar este efecto y realizar mejor la RF, se ha utilizado la embolización previa del tumor [128]. La ablación por radiofrecuencia de los CCR ha demostrado ser una técnica eficaz y con mínimas complicaciones. Las series publicadas tienen resultados a medio plazo comparables con las técnicas clásicas de resección de las masas renales. Queda resolver el problema de las diferentes tecnologías, ya que se han observado diferentes resultados. Se necesitan estudios comparativos entre ellas. Asimismo se precisan valorar series de pacientes a largo plazo para poder ser incluido como un tratamiento de primera línea. Hay que tener en cuenta que los buenos resultados oncológicos deben estar mitigados por la probabilidad de que algunas de estas masas pueden ser benignas y las que son malignas suelen ser bastante indolentes. Mientras esto no esté resuelto, esta técnica debe aplicarse únicamente en pacientes seleccionados [8, 44, 126-127, 129].

Marguelis y colaboradores [130] realizaron un estudio de las biopsias obtenidas, previo y tras tratamiento ablativo de masas renales con RF, concluyen que la realización tras el tratamiento presentan las siguientes ventajas:

- el tejido mantiene su arquitectura al microscopio lo que permite una correcta valoración por el patólogo.
- se minimiza el riesgo de hemorragia ya que se realiza sobre un tejido coagulado.
- Se reduce el riesgo de diseminación tumoral como ya ha sido comunicado tras la realización de biopsias previo al tratamiento [131].

### 1.3.3.4.3 Crioablación

Ejerce su efecto citotóxico letal mediante una primera fase de congelación con gas argón o nitrógeno (efecto Joule-Thompson), en la que se produce una destrucción tisular a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  por formación de cristales extracelulares, que en un ambiente hiperosmolar inducen una cristalización intracelular. En una segunda fase de calentamiento a  $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  con helio, se forman grandes cristales intracelulares, que inducen un fenómeno de citotoxicidad que ocasiona una trombosis vascular y necrosis por coagulación; finalmente el tejido normal se sustituye por tejido fibroso [129].

La definición radiológica de «buen resultado» se considera como la ausencia de incorporación de contraste en la TC; una diferencia  $> 15-20\text{ HU}$  sugiere actividad, si bien previamente ya se había definido como evidencia de infarto inicial con reducción del tamaño de la lesión y ausencia de crecimiento de ésta. Sin embargo, el seguimiento radiológico presenta algunas limitaciones, como que la desaparición total del tumor radiológicamente no ocurre en el 50% de los casos hasta que no pasan 4 años y la posibilidad de biopsias positivas en ausencia de captación de contraste.

La incidencia global de complicaciones se sitúa en torno 10% en las series publicadas, sobre todo en forma de lesiones capsulares, o en órganos adyacentes, como hematoma pancreático o un caso de laceración esplénica. El íleo paralítico también es una complicación que aparece en algunas de las series publicadas posiblemente por la irritación peritoneal al desprenderse la bola [63].

Se presenta una tasa de recurrencia que se muestra en torno al 5% en las series publicadas en crioterapia renal y que aparece mayoritariamente dentro del primer año, por lo que quizás, en vez de recurrencia, habría que hablar de persistencia o «tratamiento insuficiente» [132].

Comparando la crioterapia con la radiofrecuencia (RFA), un reciente metaanálisis muestra que las tasas de recurrencia y retratamiento son mayores en la RFA el 5% frente al 11% y el 0,9 frente al 8,8%, respectivamente, mientras que las complicaciones son menores (del 8 frente al 11%) [129].

### **1.3.3.4.4 Ultrasonidos de alta intensidad (HIFU)**

Los ultrasonidos de alta intensidad se nutren de los mismos principios físicos que los ultrasonidos. Esta energía, generada en un foco, puede propagarse a través de los tejidos, sin dañarlos, hasta un punto focal donde se produce un incremento de la temperatura, causando la necrosis tisular, sin que se afecten los tejidos adyacentes. La ecografía convencional utiliza frecuencias de entre 1-20 MHz y con frecuencias similares los ultrasonidos son empleados también en la industria para limpieza de plásticos, purificación de aguas, etc.

Con frecuencias más altas estas ondas producen necrosis, apoptosis celular y lisis de las células.

La parada de la actividad celular se produce por encima de los 43º, siempre que dicha temperatura se mantenga no menos de 60º, en este principio se basa la llamada hipertermia, sin embargo durante el tratamiento con HIFU se consiguen temperaturas por encima de los 82ºC y en consecuencia la destrucción celular.

También aparece un fenómeno de cavitación que es más complejo e impredecible, los ultrasonidos producen vibración de los tejidos y su estructura sufre fenómenos de compresión y descompresión brusca, pudiéndose formar burbujas de gas que condicionan un mayor aumento de la temperatura y una mayor necrosis.

Se necesita una mayor casuística y un seguimiento a más largo plazo para que pueda ser considerado como uno de los tratamientos alternativos a la nefrectomía parcial bien abierta o laparoscópica [17, 129, 133].

### **1.3.3.4.5 Otras técnicas ablativas:**

Ablación con microondas, laser intersticial etc: todas ellas en periodo experimental [124].

## **1.4 NUEVAS TÉCNICAS PARA LA REALIZACIÓN DE LA NEFRECTOMIA PARCIAL:**

### **1.4.1 INTRODUCCIÓN:**

La nefrectomía parcial laparoscópica ha surgido como una viable alternativa a la convencional nefrectomía parcial abierta. El principal problema radica en su complejidad técnica que precisa para prevenir y controlar la hemorragia.

El objetivo de numerosos investigadores es simplificar este procedimiento a nivel del corte y hemostasia del parenquima renal y la reparación del sistema calicular, estos 2 puntos son los que más complejidad tienen y en donde radican las complicaciones postoperatorias más frecuentes e importantes.

Como ya hemos comentado previamente, diferentes variantes se han descrito a la hora de la realización de la nefrectomía parcial laparoscópica. La técnica habitual comprende la completa exposición del riñón, oclusión del pedículo renal, corte del parénquima renal con tijeras frías, reconstrucción del sistema calicular, si este ha sido abierto, puntos de sutura sobre vasos seccionados, reconstrucción del parénquima renal mediante sutura con posterior desclampaje del pedículo renal, todo ello en un tiempo que no debería exceder de los 30 min.

### **1.4.2 ENERGÍAS:**

#### **1.4.2.1 -Láseres:**

Se utilizan para corte y hemostasia, durante la realización de la nefrectomía parcial principalmente en modelo experimental. El fundamento de este tipo de energía es la

vaporización del tejido mientras del tejido coagulado por la absorción de calor por parte del tejido produciendo el citado efecto de termo-coagulación. La eficacia de la coagulación o de la sección del parénquima está regulado por la energía o potencia, si es por pulsos o continuo y por la longitud de onda específica [134].

El láser CO2 no ha demostrado una correcta hemostasia [135].

El láser Holmium produce buena hemostasia y capacidad de sección pero genera abundante humo y salpica sangre limitando la visión y su aplicación clínica ocurriendo lo mismo con el KTP laser.[65, 134]

El láser Thulium presenta buenos resultados hemostáticos con un tiempo de sección de 15 min [136] aunque con la limitación de solo seccionar corteza renal evitando así la vía urinaria y vasos de mayor calibre, precisando de hemostáticos biológicos para el sellado de vasos de mayor. Emplea un sistema de irrigación de suero a través de un cistoscopio flexible para evitar la aparición de humo mejorando la visibilidad [65, 134].

El laser Nd: YAG se ha experimentado inicialmente en modelo canino y porcino mediante cirugía abierta con clampaje del pedículo renal. Lotan y cols. [137] realizaron un primer estudio experimental con laser Ho:YAG en modelo porcino mediante abordaje laparoscópico sin control del hilio renal pero añadiendo hemostáticos y pegamentos biológicos. Posteriormente este mismo autor aplico esta energía y el mismo procedimiento sobre 3 pacientes con perdidas mínimas sanguíneas sin complicaciones perioperatorias [138]. Este tipo de laser presenta la ventaja de su simplicidad y su relativo bajo coste pero la desventaja de la mala visión generada por el humo y la salpicadura de sangre durante la aplicación del laser sobre el parénquima renal [134].

El laser de Diodo se ha aplicado en modelo porcino via laparoscópica precisando control posterior del pedículo renal en 3 de las 5 experiencias [139], posteriormente en otro estudio hubo buenos resultados hemostáticos con clampaje vascular aunque

presenta limitaciones en vasos de mayor calibre consiguiendo el cierre de la vía urinaria complementado con el uso de pegamento de fibrina [134].

Anderson y cols. [136] presentaron un estudio experimental aplicando el laser KTP sobre 6 cerdos, los 2 primeros para desarrollar la sistemática de trabajo con el laser siendo excluidos de los resultados, realizando la nefrectomía parcial laparoscópica en 8 unidades renales, 4 de ellas con supervivencia de 2 semanas. En todos los casos hubo clampaje del hilio con sección y hemostasia posterior exclusivamente con el laser empleando un sistema de aspiración de alto flujo para minimizar la disminución de la visión por el humo creado. El tiempo medio del uso del laser fue de 35 min. con 36 min de isquemia caliente y una pérdida sanguínea media de 80 ml (25-250ml).

### **1.4.2.2 - Hidro-Jet Device®:**

Esta siendo utilizado en la práctica clínica para la sección de órganos como el hígado precisando de un método adicional para realizar la hemostasia.

Se trata de un dispositivo basado en el principio de inyección de alta presión de agua. Sobre el riñón se han realizado experiencias comprobando su deficiencia a la hora de realizar una óptima hemostasia. Se han publicado la aplicación de este dispositivo en la clínica precisando de suturas para controlar la hemostasia ya que consigue una correcta sección del parénquima sin efecto a nivel de los vasos ni de la vía urinaria [134].

### **1.4.2.3 - Bipolar Electrical Current®:**

Se trata de un dispositivo asistido por corriente eléctrica formado por 2 electrodos a modo de agujas dispuestas en paralelo, de unos 5 cm de longitud, que disecan y electrocoagulan el tejido que se encuentra entre ellos [134].

En un estudio de Ong y cols. [140] donde realizaron 12 nefrectomías parciales laparoscópicas en 6 cerdos, este dispositivo se utilizó para crear una línea de necrosis en el parénquima renal sin clampaje del pedículo, para luego emplear tijeras laparoscópicas. El tiempo operatorio medio fue de 39 +/-30 min. Y una pérdida

sanguínea de 90 +/-112 ml. en 2 de los 12 casos se precisó de clamping de la arteria renal para controlar la hemorragia.

#### **1.4.2.4- Monopolar Electrocautery: Floating ball: The Tissuelink Floating Ball®**

##### **(Tissuelink Medical, Inc., Dover, NH):**

Se trata de un dispositivo asistido por energía eléctrica de alta frecuencia (radiofrecuencia) monopolar usando simultáneamente irrigación por goteo de suero salino frío para mejorar la transmisión de la corriente eléctrica al parénquima y evitar formación de escaras [134, 141-146].

#### **1.4.2.5-Argon-Beam Coagulator®:**

Produce hemostasia a través de energía eléctrica y gas argón siendo usado para realizar sellado de los vasos parenquimatosos tras la transección renal y una vez cerrado la vía urinaria. Tiene buenos resultados parciales pero con la duda de posible embolismo gaseoso si se realiza mediante laparoscopia precisando de una aspiración continua del gas. Este sistema no puede usarse como dispositivo para la sección de parénquima ni para controlar el sangrado de vasos de mayor calibre produciendo carbonización [65, 134].

#### **1.4.2.6- Microwave Tissue Coagulator®:**

Genera ondas a una frecuencia de 2450 MHz provocando coagulación térmica sobre el parénquima renal. Por lo tanto genera un área coagulada pero no puede realizar sección del mismo. Siendo efectivo este sin clamping vascular, sin embargo si el tumor tiene un componente quístico puede producir estallidos, también puede actuar de igual manera sobre la venas, arterias y sistema colector [65].

#### **1.4.2.7 -Harmonic Scalped®:**

Este dispositivo tiene la capacidad de vibrar a 55.000 Hz generando una temperatura de entre 50 y 100°C produciendo coagulación y corte del tejido simultáneamente [134].

Jackman y cols. [112] realizaron en modelo porcino NPL sin control del pedículo precisando medidas adicionales en el 25% de las experiencias.



Harmon y cols. [147] aplicaron este dispositivo en 15 pacientes con una pérdida sanguínea media de 368ml usando adicionalmente Argon-Beam Coagulator® y celulosa. El uso de este dispositivo no ha demostrado ser eficiente para el control del sangrado como único elemento hemostático.

### **1.4.2.8-Electrical Snare®:**

Este dispositivo ha sido diseñado como una combinación de un electrodo eléctrico conectado a un generador para producir sección renal y hemostasia parenquimatosa simultáneamente.

En estudio experimental en modelo porcino no ha demostrado ser totalmente eficiente como único dispositivo hemostático generando dudas en su aplicación próxima al hilio y pelvis renal [134].

### **1.4.3 OTRAS ALTERNATIVAS**

Se han realizado en pacientes ablación tumoral con radiofrecuencia y nefrectomía parcial combinada sin necesidad de clampaje vascular con buenos resultados en perdida sanguínea pero alargando el procedimiento [60, 148].

Otro dispositivo ha sido aplicado experimentalmente en modelo porcino para realizar un margen de necrosis donde seccionar posteriormente en un segundo tiempo realizando así la NPL, se trata del Habib 4X®, un dispositivo asistido por radiofrecuencia compuesto por 4 electrodos.

En un estudio publicado en 2008, se comparan 4 dispositivos, KTP laser ,Habib 4X®, Ligasure® y Sonosurg® con clampaje y sin clampaje en un modelo ex vivo de riñón porcino junto con la técnica de corte con tijera tras clampaje arterial, con disminución del sangrado tras clampaje arterial en cada dispositivo [149].

### 1.5 RADIOFRECUENCIA.

#### 1.5.1 BASES DE LA RADIOFRECUENCIA:

El espectro de las ondas electromagnéticas comprende un amplio grupo de energías que se producen cuando las cargas eléctricas (electrones) son acelerados en un determinado medio.

La radiofrecuencia (RF) forma parte del “espectro electromagnético”, 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*”. La cantidad de energía de cada cuanto es directamente proporcional a la frecuencia de la energía, cuanto mayor es la frecuencia de cada *quanto* mayor es la energía intrínseca que poseen.

Cada *quanto* 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 [150].

El espectro electromagnético abarca múltiples tipos de energía, desde los RX hasta la RF pasando por el espectro de la luz visible, las microondas, láser etc. La RF ocupa la porción del espectro situada entre una frecuencia de 3 KHz y 300GHz.

Las ondas electromagnéticas se caracterizan por su longitud de onda, su frecuencia y su energía.

Los tres parámetros van interrelacionados, aunque suele ser la longitud de onda y la frecuencia los que definen los diferentes tipos de energía.

La frecuencia de una onda electromagnética es simplemente el número de oscilaciones que realiza con respecto a un punto fijo determinado, se mide en ciclos por segundo o Hertzios (Hz), se suelen utilizar divisiones de esta unidad de medida (1 KHz = 1000 ciclos/seg. 1 MHz = un millón de ciclos/seg).

Las ondas electromagnéticas se pueden clasificar en ionizantes y no ionizantes:

Las radiaciones ionizantes (Rayos X y Rayos Gamma) son ondas de muy alta frecuencia, que tienen tanta potencia que son capaces de producir ionización (chocan con los átomos o las moléculas haciéndoles perder electrones y rompiendo las uniones moleculares y las estructuras atómicas, creando cargas positivas o negativas, es decir ionizan los átomos que antes eran neutros). También tienen un efecto de calentar los medios por los que discurren, pero este efecto queda enmascarado en los medios biológicos por el efecto ionizante. Al desestructurar los átomos y las moléculas son capaces de destruir las células de forma directa.

Las radiaciones no ionizantes, en cambio, forman parte del espectro de los fotones de baja energía, incapaces de romper la estructura atómica o molecular (incluyen las radiaciones ultravioleta, la luz visible, infrarrojos, la RF 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 [151].

La RF es una porción del espectro electromagnético que agrupa a un amplio abanico de energías producidas cuando las cargas eléctricas son aceleradas en un medio. La longitud de onda de la RF es relativamente larga, comparadas con otros tipos de energía y su capacidad de producir daño celular directo es escasa [152].

La RF se podría resumir en una corriente eléctrica alterna con frecuencias desde 20kHz hasta 20MHz y una longitud de onda larga.

Las frecuencias mayores (microondas) también producen calor pero esta vez la lesión térmica puede afectar a distancia del electrodo de una forma poco controlable. Frecuencias menores de 10 KHz también producirían calor pero podrían producir excitación muscular, incluso miocárdica, provocando arritmias e incluso la muerte [153-154].

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, aunque ha progresado la tecnología los mecanismos de acción no han variado desde los tiempos de los primeros aparatos comerciales hasta la actualidad [153].

El bisturí eléctrico puede trabajar como unipolar o como bipolar, en el modo unipolar la corriente eléctrica entra desde un polo (la punta del bisturí) atraviesa el organismo y sale por el otro polo (placa base, con gran superficie) al exterior retornando al aparato (en realidad, dado que la corriente eléctrica es alterna, esta viaja en los dos sentidos cambiando de sentido muchas veces por segundo). La producción de calor se efectúa en ambos polos pero solo uno de ellos es el activo y el otro es el de retorno, la corriente debe concentrarse en un área muy pequeña en el electrodo activo (la punta del bisturí) liberándose la energía en un área muy pequeña, en cambio el electrodo de retorno es una placa de gran superficie en contacto con una gran área de la piel del paciente, allí la energía debe distribuirse en un área mayor (la piel en contacto con la placa) no produciéndose lesión térmica. Si el área en contacto con la placa de retorno fuera pequeña, por una mala colocación o por que se despegara se podría producir accidentes con quemaduras en los dos polos.

El bisturí eléctrico puede funcionar en el modo bipolar, en este caso el electrodo es una pinza con dos ramas, que son los dos electros activos. En el bisturí bipolar la corriente no atraviesa el organismo viajando de un polo a otro sino que solo viaja entre las dos ramas de la pinza atravesando solamente el tejido situado entre las mismas [152].

Al menos desde un punto de vista conceptual este modo es mucho más eficiente, consume menos energía, y es mucho más controlable, minimiza la producción de lesiones a distancia y accidentes.

La desnaturalización proteica que ocasiona la RF se debe al calor generado por una corriente eléctrica alterna de 500 KHz que fluye desde el electrodo hasta el electrodo dispersor en contacto con la piel del individuo.

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.

Las fuentes de RF 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 [152].

La mayoría de los generadores poseen un sistema de seguridad que hace desconectarse el aparato cuando se alcanzan impedancias altas, del orden de 1000  $\Omega$ , esto es porque cuando la impedancia aumenta significa que el tejido alrededor del electrodo comienza a sufrir el proceso de formación de una escara que aislaría el circuito e impediría el paso de la corriente.

Además el aparato se desconecta cuando la impedancia es menor de 25  $\Omega$ , ya que estas bajas resistencias permitirían una altísima administración energética peligrosa para el individuo y nociva para el propio generador y sus conexiones eléctricas.

Las fuentes de RF se pueden ajustar de forma manual o automática para mantener una temperatura constante, para mantener una impedancia constante, para mantener una corriente constante o para una duración del procedimiento determinada (suele ser en torno a los 12 min.).

La intensidad de la corriente suele ser baja al principio de la sesión (en el orden de 10 a 15 W) con el fin de evitar una desecación temprana de los tejidos alrededor del electrodo, como se ha expuesto antes, la mayoría de los generadores vienen programados a este respecto.

También pueden programarse para liberar la energía en forma de pulsos, que como hemos expuesto anteriormente es más eficaz que la forma continua.

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.

Si la superficie de contacto de la placa base no es extensa puede sufrir un calentamiento durante la termoablación, alcanzando hasta 40°C. Por lo que en muchos de los sistemas se colocan un termopar entre la placa y la piel para evitar accidentes, reduciendo automáticamente la potencia si se alcanzan estas temperaturas.

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.

### **1.5.2 LEYES DE LA FÍSICA QUE REGULAN LA ABSORCIÓN DE ENERGÍA POR PARTE DEL ORGANISMO SOMETIDO A UNA CORRIENTE DE ALTA FRECUENCIA**

El grado de calor que se produce en los tejidos por el paso de la corriente eléctrica viene determinado por:

- La cantidad de corriente que los atraviesa
- El nivel de resistencia de los tejidos al paso de la corriente
- El grado de concentración de la corriente en algunas partes del tejido (densidad de la corriente)

No obstante la respuesta de los tejidos al paso de la corriente va a variar en dependencia, fundamentalmente, de su contenido en agua y electrolitos, es decir a la resistencia.

SAR (Specific Absorption Rate) es el índice con que la radiofrecuencia (W), es disipada en el tejido, por unidad de masa de tejido (Kg), considerada así como unidad de potencia por unidad de masa (W/Kg). Los campos electromagnéticos, variables con el tiempo, depositan energía en los tejidos. En el caso de la radiofrecuencia esta energía se deposita en forma de calor, el mecanismo biológico primario de acción sobre los tejidos. La heterogeneidad de los campos magnéticos de la RF favorece una exposición local con una mayor absorción energética en un área del tejido [155].

### Conceptos eléctricos básicos:

La **ley de Joule** (que define el efecto resistivo o el efecto joule), esta ley indica que cuando por una resistencia pasa una corriente eléctrica se disipa una potencia que es proporcional al valor de la resistencia y al cuadrado de la intensidad eficaz.

$$W = R \times I^2$$

W = Potencia (Wattios)

R = Resistencia (Ohmios)

I = Intensidad de la corriente (Amperios)

Según esta ley la energía liberada a los tejidos sería proporcional a la resistencia que ofrecen al paso de la corriente multiplicado por la intensidad de la misma al cuadrado, así pues la intensidad de la corriente sería el parámetro de más influencia en la deposición de calor.

Las leyes de Maxwell establecen la relación entre una diferencia de potencial eléctrico y la distribución de corriente que se origina en un material dado (en este caso biológico). Esta se puede resumir por medio de la ley de Ohm (que es una parte de las leyes de Maxwell).

La **ley de Ohm** dice que cuando a una resistencia se le aplica una diferencia de potencial o tensión (V), aparece una corriente de salida que es inversamente proporcional al valor de la resistencia y directamente proporcional a la tensión aplicada.

$$I = V/R$$

I = Intensidad de la corriente (Amperios)

V = Tensión (Voltios)

R = Resistencia (Ohmios)

La densidad de la corriente es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia del electrodo activo, o lo que es lo mismo la deposición de energía calorífica se reduce en proporción al cuadrado de la distancia del electrodo

$$I = 1/r^2$$

I = Intensidad (Amperios)

r = Distancia al electrodo activo

La densidad de la corriente es inversamente proporcional a la superficie de contacto del electrodo:

$$J = \frac{1}{4} \pi r^2$$

J = Intensidad de la corriente en un punto determinado

I = Intensidad de la corriente inicial

$4\pi r^2$  = Área de superficie de contacto del electrodo

Según esta ley al aumentar la superficie de contacto del electrodo con el tejido disminuirá la intensidad de la corriente, evitando la escarificación temprana, que aislaría el circuito y permitiría una mayor liberación de energía. Así el tamaño del electrodo puede afectar al tamaño lesional, cuanto más grande sea mayor lesión producirá.

La transferencia de calor a los tejidos producida por el paso de una corriente eléctrica de alta frecuencia a través de un material con efecto resistivo está gobernada por la denominada "Bioheat Equation" (BHE), esta ecuación agrupa a todas las leyes de la física que regulan los fenómenos de deposición de calor a los tejidos por parte de la RF.



### Bioheat Equation

La “Bioheat Equation” es un compendio de todos los fenómenos que ocurren durante el calentamiento de los tejidos al ser atravesados por una corriente eléctrica. Fue enunciada por primera vez hace varias décadas por Pennes [156], se podría resumir en que cuando una corriente eléctrica atraviesa un conductor la energía electromagnética se convierte en calor y la cantidad de calor producido en los tejidos dependerá de :

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + \mathbf{J} \cdot \mathbf{E} - h_{bl} (T - T_{bl}) - Q_m$$

Siendo:

- $\rho$ : Densidad del tejido
- $c$ : Calor específico
- $T$ : Temperatura
- $t$ : Tiempo
- $\nabla$ : Conductividad térmica (es un gradiente diferente para cada material)
- $k$ : Conductividad térmica de los tejidos
- $J$ : Densidad de la corriente
- $E$ : Intensidad del campo eléctrico
- $H_{bl}$ : Coeficiente de transferencia de calor por convección
- $T_{bl}$ : Temperatura de la sangre
- $Q_m$ : Energía generada por los procesos metabólicos. (suele ser muy baja y se desprecia)

Se asume que la temperatura de los grandes vasos no se afecta por el calentamiento de los tejidos de alrededor.

### 1.5.3 ACCIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA SOBRE LOS TEJIDOS

Los efectos de las radiaciones de alta frecuencia sobre los materiales biológicos se pueden clasificar en 3 categorías:

Efectos no térmicos

Efectos térmicos específicos

Efectos térmicos

El cuerpo humano dista mucho de ser un conjunto homogéneo de tejidos con las mismas características físicas. Está compuesto por una fina capa de piel, una capa más gruesa de tejido celular subcutáneo, músculo, aponeurosis y otras estructuras de sostén, hueso y vísceras. Todo este conjunto de estructuras posee propiedades físicas (peso, densidad, celularidad etc.) y eléctricas muy diferentes. El cuerpo humano no es un buen conductor de la electricidad, se comporta como una resistencia eléctrica [152].

### **1.5.3.1 Efectos térmicos**

El mecanismo de acción de la RF es la transformación de la energía eléctrica en energía calorífica en los tejidos. El efecto más investigado y documentado de la radiofrecuencia sobre los tejidos biológicos es la transformación de la energía que penetra en los mismos en un aumento de la energía cinética de las moléculas afectadas, que produce un calentamiento del medio donde asientan.

Este calentamiento se debe a dos razones: por una parte a la conducción iónica, y por otra parte a la vibración que se produce en las moléculas de agua y proteínas al actuar como dipolos. En efecto los iones actúan como dipolos e intentan seguir en sentido de la corriente, la cual al ser alterna cambia de sentido muchas veces por segundo, resultando en una serie de fricciones moleculares que provocan el calentamiento de los tejidos. Cuanto más alta sea la intensidad de la corriente (también llamada densidad de la corriente) más vigoroso será el movimiento de las moléculas y mayor temperatura se alcanzará.

Solamente el tejido a través del cual pasa la corriente de RF es capaz de calentarse, la geometría del camino seguido por la corriente de RF, que parte del electrodo, creará una zona uniforme de conducción en los primeros milímetros de la interfase electrodo-tejido y posteriormente se disipará en una gran superficie.

La aplicación de una corriente eléctrica a través de un electrodo ocasiona un flujo de electrones entre los 2 polos

La resistencia eléctrica que ofrece el organismo al paso de corriente no es la misma en toda su anatomía, la sangre y los tejidos bien irrigados ofrecen menor resistencia que las aponeurosis y los huesos.

## Introducción

Las propiedades eléctricas de los tejidos vienen determinadas en general por el contenido de sal, agua y proteínas de los mismos. Dado que los electrolitos (fundamentalmente iones de Na) son la materia más abundante en los tejidos, son los que mayor influencia tienen.

La conductividad del tejido graso, el hueso u otros tejidos denominados “secos” es mucho menor que la del resto. La conductividad del suero salino (NaCl al 0,9 %) es de 3 a 5 veces mayor que la conductividad de la sangre y de 12 a 15 veces mayor que la de los tejidos blandos. La conductividad del suero hipersalino (solución saturada de NaCl al 20 %) es 10 mayor que la conductividad del salino fisiológico [157].

La conductividad de los tejidos de alrededor es fundamental para los fenómenos que ocurren en torno al electrodo. Si el tejido tiene una buena conductividad la impedancia estará muy disminuida, se calentará menos pero tendrá más capacidad de extender la intensidad de la corriente más lejos pudiendo provocar lesiones de mayor tamaño. Disminuyendo la intensidad de la corriente en la interfase electrodo-tejido evitaremos que se produzca una desecación y escarificación del tejido con aislamiento del circuito.

Para la aplicación de la RF un electrodo es insertado en el tejido que queremos destruir y se hace pasar una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia desde el polo activo hasta el polo disipador (la placa de retorno), la densidad es la corriente por área de superficie y es la misma en los 2 polos, pero uno de ellos tiene una superficie de contacto muy pequeña (electrodo activo) y el otro tiene una gran superficie de contacto (placa base).

La densidad de la corriente en el tejido suele disminuir mucho cuando nos alejamos de la punta del electrodo activo, aproximadamente el calor generado en la región disminuye a razón de  $1/\text{distancia}^2$ .

La absorción de energía radiante producirá un aumento de la temperatura de los tejidos. El patrón de aumento de temperatura producido en los tejidos dependerá (según la “Bioheat Ecuation”) principalmente de:

- Las propiedades dieléctricas y térmicas de los tejidos. La absorción de energía será alta en los tejidos con un gran componente de agua (como el músculo) y será baja en los que poseen menos agua (tejido graso).
- Los mecanismos de refrigeración (flujo de calor de las zonas más calientes a las más frías), fundamentalmente debido a la circulación sanguínea. Los tejidos con poca

circulación sanguínea, es decir menos refrigerados, estarán expuestos a una mayor elevación de temperatura que los que estén mejor irrigados.

- La distancia entre la fuente de aplicación de radiación (electrodos) y el tejido. Los tejidos más cercanos al electrodo sufrirán un mayor calentamiento que las zonas más alejadas.

El primer efecto que sufren los tejidos expuestos a progresivas temperaturas es el encogimiento de las fibras de colágena tipo-1, las cuales se encuentran principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, esto sucede aproximadamente por encima de los 75° C. El encogimiento de las fibras de colágeno tiene el efecto de colapsar de forma permanente arterias, venas, conductos biliares y vías aéreas de hasta 2 mm. de diámetro. Todavía no se forman escaras ni se carboniza el tejido por lo que el aspecto externo de los tejidos sometidos a esa temperatura no cambia aunque se trate de tejido ya necrosado. Los tejidos sometidos a temperaturas por debajo de los 100° C no se carbonizan y permanecen con un aspecto externo similar al tejido normal [152].

### **1.5.3.2 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, esto ocurre al principio en las cercanías del electrodo, conforme aumenta la temperatura algunas zonas (las que están íntimamente en contacto con el electrodo) llegan a alcanzar hasta 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. Los cambios en el tejido según el límite de temperatura vienen resumidos en la tabla 1.15.

Tabla 1.15: Cambios en el tejido según la temperatura:

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

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 más adelante fenómenos de apoptosis (o muerte celular programada) esto ocurre sobre todo con las células de estirpe tumoral [152].

En general la muerte celular se produce con exposiciones a 42 °C durante varias horas, dependiendo del tipo de tejidos, normalmente 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 min. de exposición y a una temperatura de 51 °C solo se necesitan 2 min [158].

El calor es transmitido a los tejidos adyacentes no solo por la energía eléctrica sino también por convección desde las zonas calentadas a las zonas en contacto con ellas, adquiriendo la lesión una forma más o menos elíptica cuyo eje mayor es el electrodo.

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.

Naturalmente para que la deposición de la energía sea eficaz se necesita una amplia superficie de contacto entre el electrodo y el tejido, como se ha demostrado antes.

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.

Ya hemos indicado que la RF es capaz de destruir todo tipo de tejidos, incluidos los vasos sanguíneos, pero 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.

Este hecho parece una constante en todos los experimentos, los vasos de diámetro mayor a 3 mm suelen preservarse tras la termoablación, 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.

La distancia de los grandes vasos a los electrodos determinará cuál es el factor dominante, cuando la distancia del electrodo al vaso sanguíneo es de 5 mm. o más predomina el primer factor, es decir el del aumento de la conducción eléctrica de los vasos. A distancias más cercanas del electrodo y el vaso sanguíneo predomina el efecto refrigerador de la sangre [159].

Aunque los modelos teóricos nos pueden dar una idea de cómo se comportan los tejidos ante el paso de la RF siempre tienden a simplificar, la realidad es bien distinta ya que el riñón posee diferentes tipos de tejido (nefronas, vasos, vía urinaria etc.) con diferentes comportamientos térmicos y eléctricos.

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.

Mientras que los grandes vasos son capaces de tolerar el efecto hipertérmico, no ocurre lo mismo con el resto de estructuras las cuales son destruidas cualquiera que sea su diámetro, esto es importante en relación a la vía urinaria.

### **1.5.3-3 Estudio microscópico**

La radiofrecuencia produce lesiones letales en el tejido debido a la temperatura y ablación tisular, produciendo fenómenos de desecación y necrosis coagulativa [125]. Además de estos efectos

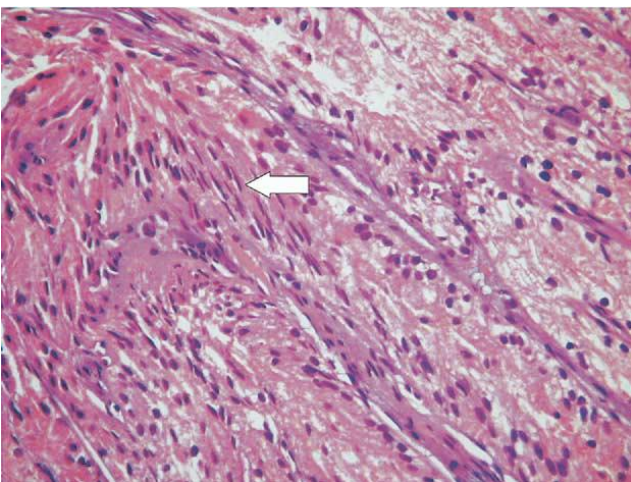
directos sobre el tejido también se produce oclusión microvascular y arteriolar y por lo tanto isquemia alrededor de la zona tratada [160].

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 [130].

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 h. de la aplicación de RF, antes de las 24 h. el método no es tan eficaz ya que infravalora la zona de necrosis térmica.

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

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



*Foto 1.15: 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 [161] 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)[162], 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 [163].

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.

### **1.5.4 APLICACIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:**

#### **1.5.4.1 Principales usos**

Multitud son los órganos diana donde la radiofrecuencia ha demostrado su utilidad [164-165]:

- 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 cardiaca.
- Otorrinolaringología: paladar blando.
- Sistema muscular y partes blandas.
- Tumoraciones cutáneas.
- Tratamiento del dolor de origen neurológico

### **1.5.4.2 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 [164]:

- 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.

### 1.5.5 USO DE LA RADIOFRECUENCIA SOBRE EL RIÑÓN:

Como ya hemos revisado, en la actualidad el uso de la radiofrecuencia sobre los tumores renales se pueden dividir en 2 grupos: la ablación tumoral, ya comentado previamente, y su aplicación para la realización de la nefrectomía parcial que desarrollaremos a continuación.

#### **1.5.5.1 Aplicación de la RF para la realización de 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.

El estudio se componía de 2 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 [166].

- **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 [134, 141-146].

El suero salino se ha utilizado como un agente conductor que facilita la deposición de energía a los tejidos. Los dispositivos de bisturí eléctrico tipo “floating Ball”, ya comercializados, son capaces mediante irrigación con suero de la punta de un bisturí eléctrico, con terminación en forma de bola, de destruir una considerable cantidad de tejido alrededor del mismo, a diferencia de los bisturís eléctricos convencionales.

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 (por la rápida desecación de los tejidos), mejorando, en definitiva, la transferencia de energía a los tejidos. Este dispositivo se utiliza sobre todo en la cirugía hepática, en la esplénica y en las nefrectomías parciales, permitiendo realizar una coagulación de una banda de tejido alrededor de la punta del electrodo lo suficientemente ancha como para poder seccionar por la zona coagulada sin apenas pérdida sanguínea.

Entre las ventajas de este tipo de electrodos frente a los bisturís eléctricos convencionales se encuentran:

- Efectúa una rápida y eficaz hemostasia sobre el tejido blando
- No necesita fuentes de RF especiales sino las propias fuentes del bisturí eléctrico.

Los inconvenientes son:

- 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.
- La punta del electrodo no se usa para cortar el tejido y es preciso seccionarlo una vez coagulado

Se ha realizado estudio experimental [143] en modelo porcino como único dispositivo sin clampaje del pedículo demostrando buenos resultados hemostáticos sin conseguir cierre de la vía urinaria, siendo lento para la sección del parénquima renal y precisando aspiración del suero para evitar lesiones del suero caliente a distancia.

*Tabla 1.16: Resultados estudio experimental para realización NPL mediante Tissue-link® [144].*

Autor/año	Spunger/2005
Tipo energía	Radiofrecuencia: Tissue-link®
Modelo/ N	Porcino/ N=10
Grupo control	No
Supervivencia	7 días
Técnica quirúrgica	Laparoscópica
Clampaje	No
Apertura vía urinaria	8/10
Uso de otros dispositivos	No
Tiempo operatorio (min)	148 (95-180)
Perdida Sanguínea (ml)	40 (20-90)
Tiempo sección (min)	-----
Hemorragia postoperatoria	No
Fuga urinaria (%)	100%
Necrosis media (mm)	6-8 (agudo)

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 [167].

Coleman y cols.[168] 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) el dispositivo se usó para realizar un margen de tejido coagulado previa

a la sección. La potencia empleada inicialmente fue de 30 W hasta un máximo de 80 W. 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, uno desarrollo fuga urinaria resuelto mediante drenaje percutáneo y colocación de catéter ureteral y un paciente presentó hematoma perirrenal resuelto de manera conservadora. La profundidad de necrosis media de las piezas fue de 4 mm.

Estos mismos autores realizaron un estudio experimental in vivo en riñón porcino dividiendo las experiencias realizadas mediante este mismo dispositivo en 3 grupos (según los tipos de lesión realizadas).

En un grupo realizan lesiones corticales durante 15,30,45 y 60 segundos a 30 W y se compararon con otros dispositivos como un dispositivo por ultrasonidos. Y a su vez se realizaron las experiencias mediante clampaje y sin clampaje vascular.

En otro grupo se procedió a la hemostasia del parénquima renal con posterior sección del mismo durante más de 30 minutos también dividiéndose en experiencias con y sin clampaje vascular a potencias de entre 30 y 80 W.

En un tercer grupo se realizaron (también con clampaje y sin clampaje) lesiones circulares durante 5 min. Siendo la potencia inicial de 10 W e incrementándola de 10 en 10 W cada 30 segundos hasta un máximo de 100 W para determinar la máxima profundidad de coagulación producida por este dispositivo.

La lesión producida sin clampaje vascular fue significativamente menor comparado con el clampaje vascular ( $4.0 \pm 1.7$  mm frente a  $7.0 \pm 1.6$  mm;  $p < 0.05$ ) con una lesión, en profundidad, máxima de 8 mm cuando no hubo clampaje vascular y de 15 mm cuando si lo hubo (según las condiciones de experimentación del tercer grupo). Estos autores concluyen que el efecto de la radiofrecuencia dependen del tiempo de tratamiento y de la perfusión renal, obteniendo con el clampaje del pedículo renal una mayor lesión en profundidad siendo concordante con la Bioheat Equation ya que al realizar oclusión vascular se limita la refrigeración del tejido renal y por lo tanto favoreciendo el aumento significativo de la lesión, dato a tener en cuenta para el uso de la RF en la cirugía conservadora renal.

### **1.6 NUEVO DISPOSITIVO ASISTIDO POR RADIOFRECUENCIA (DARF)**

Nuestro grupo ha diseñado un nuevo dispositivo monopolar asistido por radiofrecuencia para la realización simultánea de resección y coagulación parenquimatosa [169].

Este dispositivo, fabricado como prototipo por Minimeca-Medelec (Puidoux, Suiza) 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.

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, con esto se consigue [170]:

- 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.

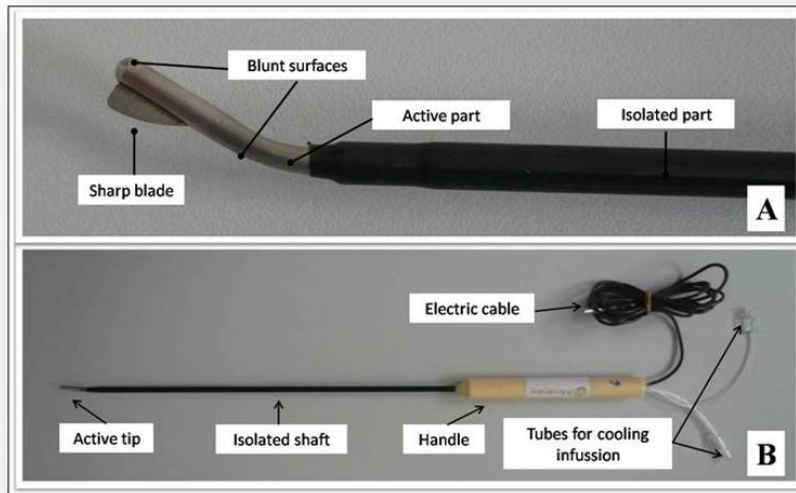


Foto 1.16: Electrodo: A- Extremo distal sin aislante compuesto por una cuchilla y el extremo romo, el resto del electrodo está aislado (negro). B- Visión general del electrodo con el cable de conexión al generador y los 2 tubos para la introducción de suero frío y la extracción del suero caliente.

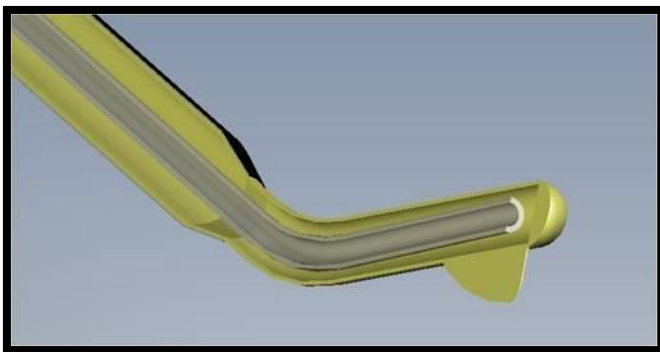


Figura 1.2: Representación del interior del electrodo donde hay un circuito interno donde circula suero frío hacia el extremo distal del electrodo y donde sale por diferente conducto el suero ya caliente.

El electrodo está conectado a un generador de radiofrecuencia Radionics modelo CC-1 (Burlington, USA).

El electrodo realiza 2 funciones simultáneamente [170]:

- 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.

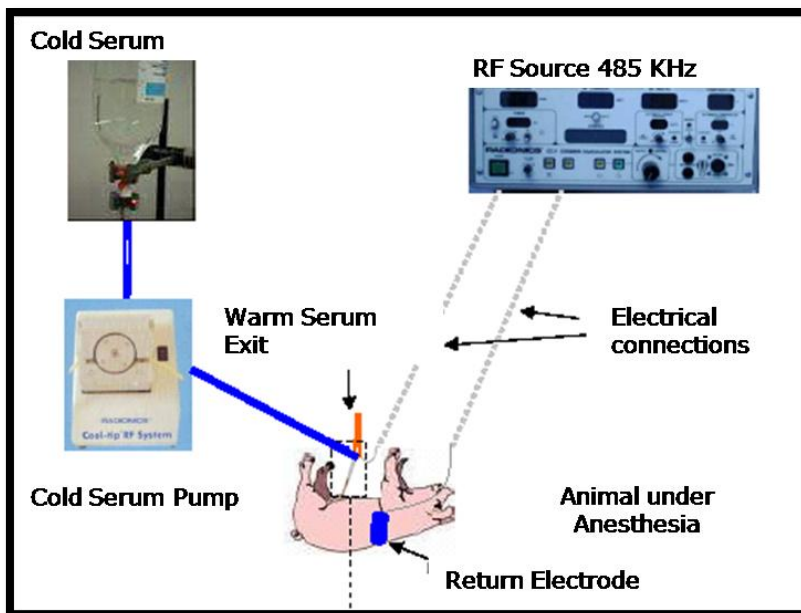


Figura 1.3: Esquema de conexiones desde el electrodo al generador y a la bomba peristáltica que impulsa suero frío y recoge el suero caliente del interior del electrodo. El cirujano desliza el dispositivo superficialmente hacia atrás sobre el tejido estando en contacto la totalidad del extremo distal 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 [170-171].

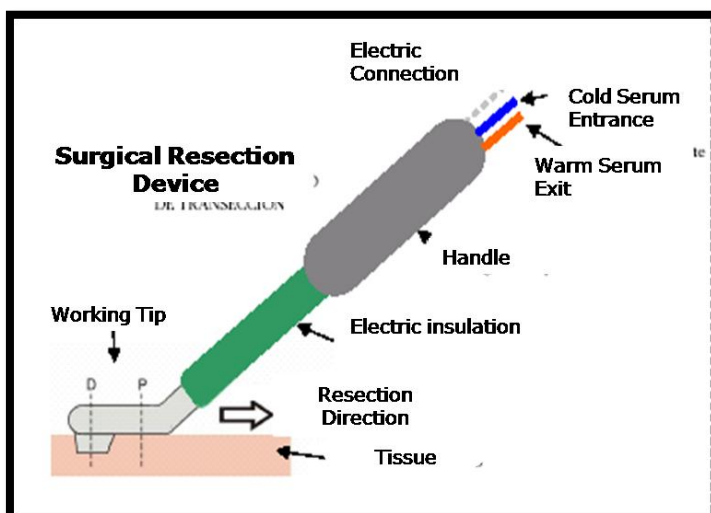


Figura 1.4: Esquema que representa la disposición del electrodo con respecto al tejido a tratar. La flecha indica el sentido de deslizamiento del electrodo.



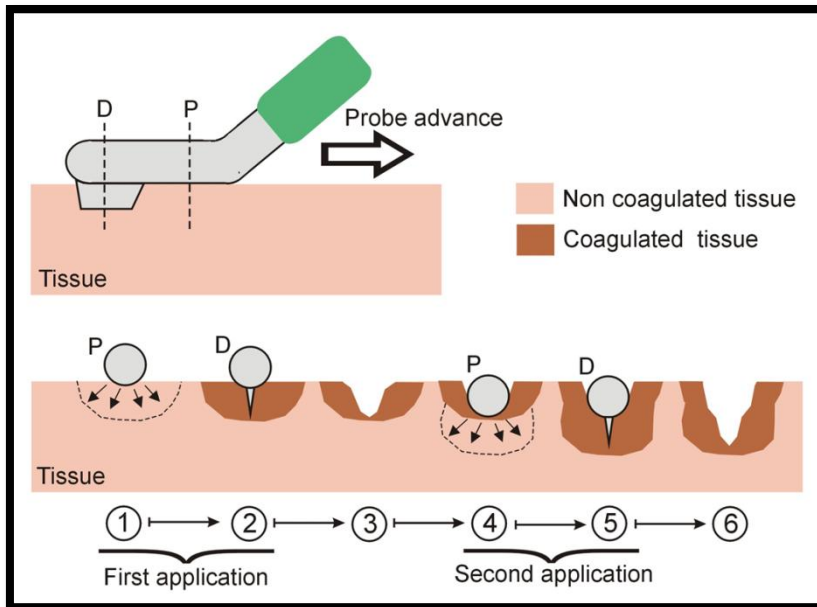


Figura 1.5: Imagen superior- Representación del extremo distal no aislado del electrodo; (D): corte a nivel de la porción más distal (cuchilla); (P): corte a nivel de la porción más proximal. Imagen inferior- cortes a nivel del tejido a tratar, cada aplicación consiste en 2 pasos, primero el tejido es 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 como viene reflejado en la figura 1.7.[170]

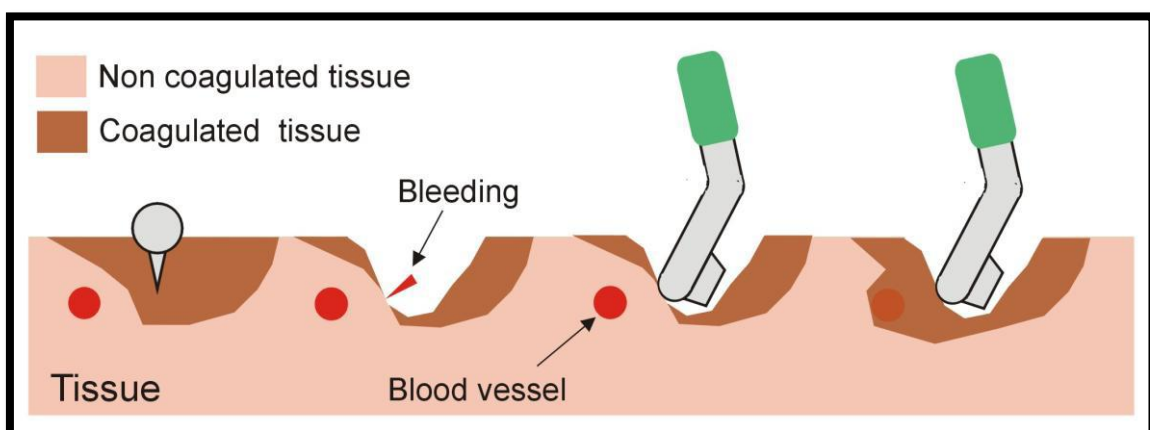


Figura 1.6: Representación del uso del dispositivo ante un punto sangrante no hemostasiado al paso del electrodo, aplicación del extremo romo del electrodo sobre el vaso sanguíneo.

### **1.6.1 Estudio comparativo experimental para la realización de resecciones hepáticas [170].**

La resección hepática se realiza como tratamiento para diversas patologías malignas siendo cada vez más frecuente. Nuevas tecnologías han sido desarrolladas y empleadas para reducir la hemorragia ya que está asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

La oclusión vascular (maniobra de Pringle) para prevenir el sangrado se viene empleando desde principios del siglo XX. Se trata de una maniobra efectiva que sin embargo implica isquemia hepatocelular temporal.

#### **1.6.1.1 Material y métodos**

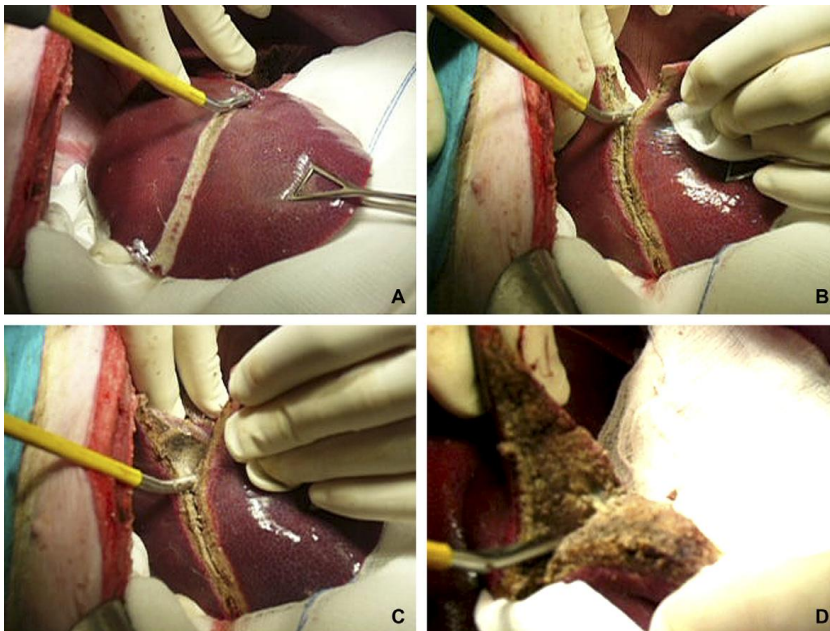
Inicialmente se estudio sus efectos sobre hígado porcino ex vivo para luego realizar un estudio experimental en modelo porcino sin supervivencia comparando la realización de hepatectomías abiertas con este dispositivo con la realización de este procedimiento mediante el dispositivo de referencia para la realización de esta intervención: Tissuelink®(DS 3.0; Tissue link Medical, Dover NH).

Se realizaron 8 hepatectomías por grupo, el grupo A mediante el nuevo dispositivo como único instrumento y el grupo B mediante el Tissuelink® como único elemento para la sección y la hemostasia.

Se analizaron el tiempo de transección, la pérdida sanguínea, el área seccionada, la velocidad de sección, la profundidad de tejido coagulado, el riesgo de fuga biliar mediante la introducción de azul de metileno por la vía biliar principal y la necesidad de aplicar puntos de sutura para controlar el sangrado tras 2 minutos sangrado continuo sin ser controlado por los instrumentos correspondientes.

### 1.6.1.2 resultados

No hubo complicaciones en ninguna experiencia. Durante la transección hepática uno o dos venas de más de 5 mm de diámetro se hallaron, habitualmente, en el centro del plano de sección. En casi todos los casos (7/8) del grupo B, estos vasos requirieron la aplicación de uno o dos puntos de sutura para el cese de la hemorragia tras los 2 minutos de sangrado sin poderse controlarse. En el grupo A se pudo realizar la hemostasia con el nuevo dispositivo asistido por radiofrecuencia, sin necesidad de otras maniobras, en todos los casos (0/8).



*Foto 1.17 : A,B,C y D muestran distintos momentos de la resección hepática. Se realizó una resección en cada uno de los 4 lóbulos que el hígado porcino posee.*

La pérdida sanguínea fue 7 veces menor con el nuevo dispositivo comparado con el Tissuelink®, además de reducirse en un 50% el tiempo de transección con una velocidad de sección un 30% mayor.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la profundidad de coagulación, siendo mayor en el grupo A.

El riesgo de fuga biliar, valorado tras la introducción de azul de metileno por la vía biliar principal, fue observado en 2 de los 8 casos en el grupo B y en 1 de los 8 casos en el grupo A.

Tabla 1.17 : Resultados estudio experimental comparativo: resección hepática abierta [170].

	Grupo A (Dispositivo propuesto)	Grupo B (Tissue-Link®)	P
Tiempo sección (min)	12 +/- 3	21 +/- 7	0.006
Pérdida sanguínea (mL)	70 +/- 74	527 +/- 273	0.001
Área de sección (cm <sup>2</sup> )	35 +/- 7	41 +/- 8	p>0.05
Velocidad de sección (cm <sup>2</sup> /min)	3 +/- 0	2 +/- 1	0.002
Pérdida sanguínea por área de sección	2 +/- 2	13 +/- 6	0.001
Profundidad tejido coagulado (mm)	6 +/- 2	3 +/- 1	0.005

*P considerada significativa con valores <0.05.*

### 1.6.1.3 Conclusiones

En este estudio este nuevos 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, el Tissuelink®.

### **1.6.2 Estudio experimental para la aplicación del dispositivo en resecciones hepáticas por vía laparoscópica [171].**

La resección hepática laparoscópica ha demostrado reducir la pérdida sanguínea, con las ventajas propias de la cirugía mínimamente invasiva y con unos resultados oncológicos comparables a la cirugía abierta.

En el desarrollo de tecnología para la cirugía mínimamente invasiva de la resección hepática varios son los aspectos para conseguir el dispositivo ideal:

- un único dispositivo para realizar coagulación, corte y hemostasia.
- Evitar el clampaje vascular.
- un dispositivo fácil de usar y aplicable para cualquier tipo y localización del tumor.

El objetivo del estudio es aplicar el nuevo dispositivo asistido por radiofrecuencia para la realización de resección hepática laparoscópica.

#### **1.6.2.1 Material y métodos**

El dispositivo propuesto se adapta para su aplicación en cirugía laparoscópica con una longitud de 30 cm y un diámetro de 3 mm (siendo de 5mm el electrodo empleado para el estudio experimental en cirugía abierta).

Se realizan 8 resecciones hepáticas, en 4 cerdos de granja con un peso medio de 37 kg, mediante laparoscopia manoasistida utilizando 4 trócares y empleando el nuevo dispositivo como único método para el corte, la coagulación y la hemostasia.

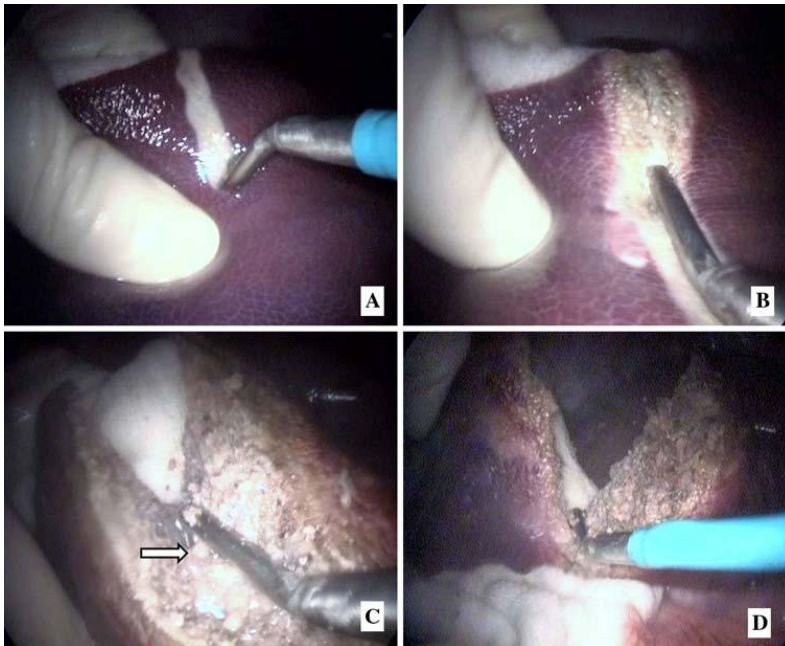
Se realizaron 2 resecciones de lóbulos hepáticos por animal con posterior sacrificio del animal.

Las mismas variables que en el estudio para cirugía abierta fueron estudiadas.

#### **1.6.2.2 Resultados**

No hubo complicaciones durante las intervenciones siendo bien tolerado por los animales de experimentación.

No se precisó de otras maniobras hemostáticas a parte del nuevo dispositivo para control del sangrado por parte de los vasos de mayor tamaño.



*Foto 1.18: Resección hepática laparoscópica manoasistida , imágenes tomadas en distintos momentos de la resección (A,B,C,D). En la imagen C, la flecha muestra un vaso sanguíneo que fue coagulado con el extremo romo del dispositivo.*

Los resultados y su comparativa con la experiencia realizada en la cirugía abierta se muestran en la tabla 1.18. La única variable con significancia estadística fue la profundidad de coagulación con unos resultados mayores en la cirugía laparoscópica. En 1 caso de las 8 experiencias hubo fuga de azul de metileno tras la instilación de este por la vía biliar.

Tabla 1.18: Comparación de resultados, con el nuevo dispositivo, en cirugía abierta y laparoscópica [170-171].

	Cirugía laparoscópica manoasistida	Cirugía abierta	P (Considerada significativa con $p < 0.05$ )
Tiempo sección (min)	13+/-7	12 +/- 3	0.605
Pérdida sanguínea (mL)	26+/-34	70+/-74	0.155
Área de sección (cm <sup>2</sup> )	34+/-11	35+/-7	0.887
Velocidad de sección (cm <sup>2</sup> /min)	3+/-1	3+/-0	0.726
Pérdida sanguínea por área de sección	1+/-1	2+/-2	0.074
Profundidad tejido coagulado (mm)	9+/-2	6+/-2	0.006

### 1.6.2.3 Conclusiones

El nuevo dispositivo resultó fácil en su uso con unos resultados similares al estudio experimental en cirugía abierta con este mismo dispositivo.

### 1.6.3. Plan de investigación y desarrollo del DARF [169]:

Posteriormente a la realización de la realización de los estudios experimentales sobre hígado y a la vez que se realizaba sobre el riñón se ha diseñado un plan de investigación y desarrollo del DARF que incluye:

- Estudio computarizado para el desarrollo de este DARF basado en el Método de Elementos Finitos (FEM) que nos permite estimar la distribución de la potencia

eléctrica sobre el tejido al igual que la temperatura que adquiere el mismo y su distribución y así comprobar la seguridad y eficiencia del nuevo dispositivo.

- Estudio clínico en 2 fases:

- fase I: Aplicación del DARF en una pequeña selección de pacientes afectados de metástasis hepáticas para comprobar la seguridad de nuevos dispositivo.

- fase II: Estudio randomizado y comparativo con la técnica convencional.

### 1.6.3.1. Modelo computarizado

A la hora de desarrollar nuevas técnicas de aplicación y nuevos electrodos es preciso realizar aproximaciones teóricas al funcionamiento de los mismos.

Los modelos matemáticos son una herramienta muy potente para predecir las lesiones creadas por los diferentes sistemas de aplicación de RF. Para resolver los cambios de temperatura ocasionados por la RF en los diferentes tejidos que conforman el hígado se utiliza la "Bioheat Equation".

Los modelos teóricos permiten profundizar en el conocimiento de la acción de la RF, realizar una aproximación a la resolución de los problemas anteriormente expuestos y resolver las variables de la "Bioheat Equation", la cual resume los fenómenos que ocurren en la transferencia de calor a los tejidos provocada por la RF.

El modelo matemático de elementos finitos (FEM o Finite Element Model) es la herramienta más utilizada con este fin. Permite describir los campos eléctricos, la temperatura y su distribución alrededor de los electrodos utilizados para la aplicación de RF. Se basa en que la vía de transferencia de energía generado por la RF se realiza por un mecanismo conductivo y no capacitativo, lo cual está íntimamente relacionado con los campos eléctricos.

El FEM permite realizar aproximaciones teóricas a los problemas de distribución de la corriente y de la temperatura a lo largo de la lesión producida, permite ahorrar costes, al desechar los modelos de electrodos y los algoritmos de administración de la potencia que no obtengan los resultados buscados.

Si un electrodo no es capaz de crear las lesiones que nosotros deseamos es desechado, y si por el contrario es capaz de lograrlas debe ser validado por medio de experimentos "in vitro" o "in vivo"

El método de elementos finitos se ha utilizado en muchos campos de la ingeniería y la bioingeniería como: análisis estructural, mecánica de fluidos, campos electromagnéticos y por supuesto en la transferencia de calor entre diferentes materiales.



Con este método se cambia el problema del cálculo de complejas variables continuas (que varían a lo largo de la ablación térmica) al cálculo de un problema con un número finito de pequeños elementos. Las ecuaciones lineales resultantes son resueltas fácilmente utilizando técnicas numéricas, por el ordenador.

El test de convergencia de Cauchy se utiliza para determinar el número de elementos de cada sistema (para la aplicación de RF aproximadamente entre 20.000 y 30.000).

Para desarrollar los modelos de elementos finitos suelen utilizarse ordenadores y software comercialmente disponible.

El modelo con elementos finitos permite determinar las propiedades eléctricas del material y de los tejidos sobre los que se aplica la RF, así desarrolla un modelo geométrico de la lesión, permitiendo determinar la distribución de temperatura en la lesión, predecir el tamaño y forma de la lesión causada por RF, permite, en resumen, resolver la "Bioheat Ecuation".

El análisis FEM puede predecir el tamaño de la lesión producido por diferentes potencias administradas, diferente duración de la sesión y diferentes formas de electrodo. También puede estimar el efecto del cambio en las variables sobre el tamaño lesional (propiedades bioeléctricas del tejido, conductividad, calor específico etc.)

El FEM requiere la asignación inicial de las propiedades de los materiales (la temperatura inicial, que es de 37°C, la densidad del tejido, la conductividad termal, conductividad eléctrica y el calor específico). La solución de las ecuaciones nos permite deducir la temperatura y el voltaje en cada punto de la lesión, en un momento determinado, en un modelo gráfico tridimensional. También permite resolver los problemas creados por las diferentes circunstancias y variables de la ablación por ejemplo la existencia de vasos alrededor de la lesión (con su efecto refrigerante) o la existencia de materiales con diferentes propiedades bioeléctricas.

Uno de los mayores inconvenientes es que en la mayoría de los modelos las propiedades bioeléctricas de los distintos tejidos se toman como constantes a lo largo de la aplicación de la RF y esto no es exacto, ya que estas propiedades varían a lo largo del procedimiento, fundamentalmente con respecto a la temperatura, y además estas variaciones no varían de forma lineal. En los modelos con conductividad eléctrica constante el cálculo de las temperaturas se realiza a partir del cálculo de los campos eléctricos, considerando que los campos eléctricos son independientes de las temperaturas pero ya hemos comentado que la conductividad eléctrica depende de la temperatura. y además se modifica a lo largo del experimento con los cambios

histológicos secundarios a la desnaturalización de las proteínas por el calor y a la desecación de los tejidos (pérdida de agua tisular).

Este modelo ha sido utilizado por la mayoría de grupos de investigadores para comprobar el funcionamiento de los diferentes modelos de electrodos y de las diferentes formas de aplicación de RF y ha sido utilizado también en nuestros estudios para comprobar el correcto funcionamiento de nuestros diseños de electrodos.

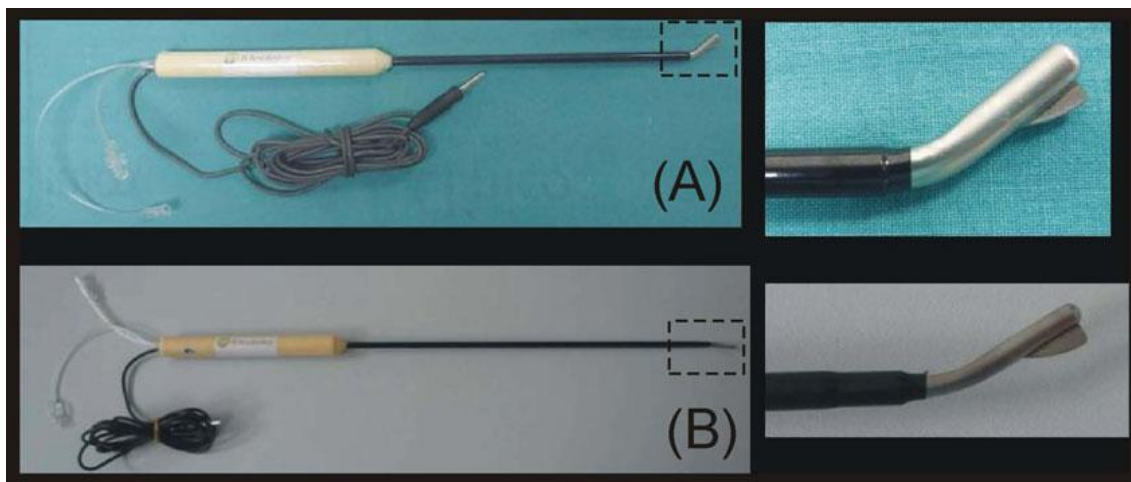


Foto 1.19: A- electrodo para cirugía abierta. B- electrodo para cirugía laparoscópica.

### 1.6.3.1.1 Métodos

La temperatura en el tejido se obtiene a través de Bioheat Equation que rige los fenómenos de calor sobre los tejidos biológicos durante la aplicación de radiofrecuencia.

Se usó el programa ANSYS (ANSYS, Canonsburg, USA) para la creación de modelos de elementos finitos para la resolución de las distintas ecuaciones para la resolución de la Bioheat Equation por simulaciones computacionales.

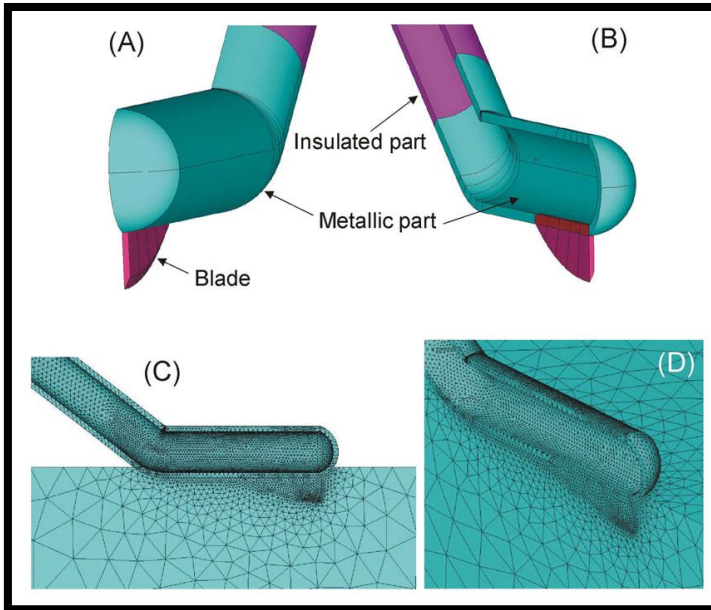


Figura 1.7: A y B corresponden a dos vistas del modelo computacional del nuevo dispositivo en el que solo se representa la porción distal del electrodo y el tejido sobre el que se aplica. C y D corresponden a dos vistas del modelo de elementos finitos.

En este estudio, las simulaciones se interrumpían si la temperatura máxima sobrepasaba los 100°C, posteriormente se analizaron la distribución de los voltajes y temperaturas en el tejido usando la isoterma de 55°C como límite de térmico de la lesión.

En vista de los resultados de la primera simulación, se modificó el modelo para estudiar el efecto específicamente sobre la cuchilla incluyendo que está porción fuera también aislada de la corriente de radiofrecuencia.

Se realizaron modificaciones técnicas sobre el dispositivo:

- El generador de radiofrecuencia empleado en los estudios experimentales fue diseñado para la ablación con radiofrecuencia tras la inserción de electrodos en el tejido tumoral, por lo que la impedancia se mantiene en cierto rango, lo que no ocurre durante la transección del parénquima, de hecho cuando el valor de la impedancia asciende de un rango entre 200 a 300  $\Omega$ , el generador se desconecta (como ocurrió en el presente estudio en 6 de los 10 casos provocando un aumento en el tiempo de sección renal y del total de la intervención). Para solucionar este problema se ha introducido el control del

funcionamiento mediante un pedal MKF 1S-MED (Löhne, Alemania), manejado por el cirujano y así evitar que cuando el instrumento no está en contacto con el tejido (se crea un circuito abierto con alta impedancia) se desconecte el generador. Se creó también una caja de conexiones (Neptuny Technologies, Almassora, España) que actúa como interconexión entre el generador y el electrodo.

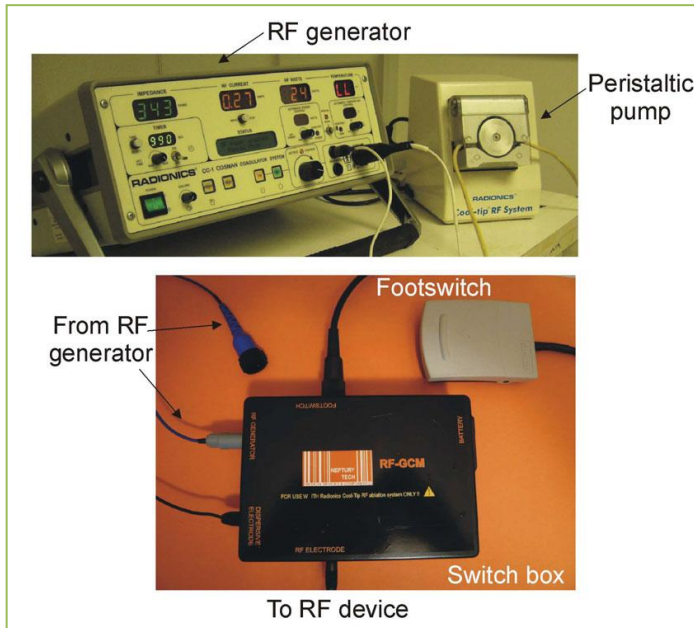


Foto 1.20: En la foto superior aparato de radiofrecuencia y bomba peristáltica. En la foto inferior caja de conexiones y pedal de acción del electrodo.

Por otro lado para evitar problemas con el rango de impedancia tisular, la caja de conexiones incluye resistencias internas que equilibran el rango total de impedancia medico por el generador incluso en condiciones extremas (circuitos cortos y abiertos). Para cumplir con las regulaciones la caja de conexiones funciona con baterías.

### 1.6.3.1.2. Resultados

Los FEM resultantes demuestran un alto gradiente eléctrico alrededor de la punta de la cuchilla responsable del mayor aumento de temperatura en ese punto donde la temperatura alcanza 100°C en solo 3.86 segundos. Otro punto de alta temperatura se alcanza en el borde proximal del electrodo. Las simulaciones adicionales con una

cuchilla aislada de la corriente producen una lesión de mayor tamaño y uniforme que con un electrodo con cuchilla sin aislar.

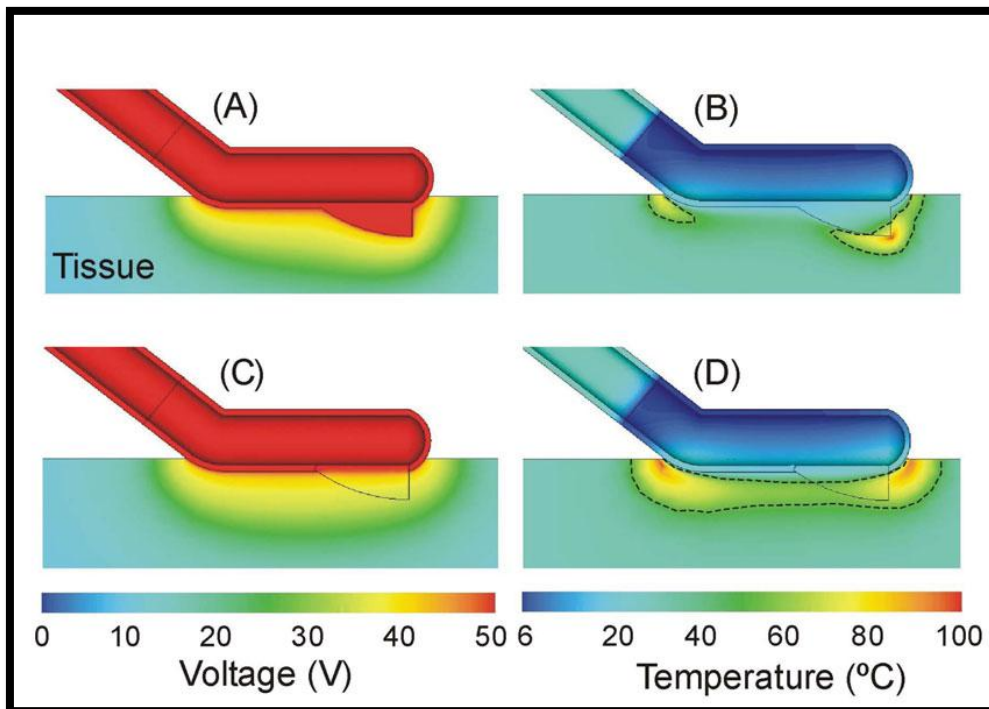


Figura 1.8: Las figuras A y B contienen cuchillas sin aislante, y las C y D con aislante. En ambos casos se aplico 50 V. la línea discontinua representa la isoterma de 55°C y sirve como marcador del límite de la lesión.

Las distribuciones de temperaturas corresponden al tiempo cuando la temperatura de tejido máxima alcanza 100°C, las figuras A y B con  $t = 3.85$  segundos y las figuras C y D con  $t = 10$  segundos.

### 1.6.3.1.3 Conclusiones

En este estudio los resultados muestran un mayor sobrecalentamiento a nivel de la cuchilla sin aislar y de manera rápida, lo que podría provocar una rápida carbonización del tejido y su adhesión al electrodo disminuyendo así su eficacia, esto no ocurre al aislar la cuchilla ya que se consigue, según este modelo teórico, una homogeneización de la lesión precisando de un mayor tiempo para llegar a los 100°C.

Este modelo tiene sus limitaciones como no ser in-vivo, y por lo tanto no aplicarse sobre tejido vascularizado y considerar solo la porción metálica externa del electrodo y no su interior.

### 1.6.3.2 Ensayo clínico

Tras la aplicación del electrodo en modelo experimental porcino se diseñó y se realizó un ensayo clínico tras la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española del Medicamento y Dispositivos Médicos del Gobierno Español, siendo registrado como ensayo clínico de esta institución (AGEMED 312/08 EC) según la Directiva Europea para Ensayos Clínicos con Dispositivos Médicos (93/42/EEC). El dispositivo superó el ensayo de seguridad eléctrica (UNE-EN 60601-2-2) siendo los materiales empleados biocompatibles.

#### 1.6.3.2.1 Pacientes y métodos

Entre septiembre de 2007 y mayo de 2008 se seleccionaron 8 pacientes (5 varones y 3 mujeres) afectos de metástasis hepáticas por cáncer colorectal. La edad media fue de 70 años (entre 69 y 79 años), en todos los pacientes no hubo evidencia de enfermedad extrahepática irresecable.

Los criterios de inclusión fueron:

- Metástasis hepáticas de cáncer colorectal resecables mediante hepatectomía parcial.
- ASA (American Anaesthesia Association) entre I-III.

El criterio de exclusión fue:

- Hemipatectomía izquierda o derecha.

Se realizó la resección de un total de 12 tumoraciones mediante 11 hepatectomías, con un diámetro medio de 30.5 mm (entre 7 y 79 mm). Se realizó seguimiento al primer mes y posteriormente cada 6 meses mediante exploración física, determinación de los niveles de CEA y pruebas de imagen (TC o RMN).

El dispositivo asistido por RF (485 kHz) fabricado por Medelec (Puidoux, Suiza) se empleó en todas las intervenciones.

El dispositivo empleado descrito previamente, se utilizó como único dispositivo para la hemostasia y la sección del parénquima renal sin ninguna maniobra adicional.

Las variables principales estudiadas fueron:

- Tiempo de sección
- Pérdida sanguínea.
- Velocidad de sección
- Hemorragia por área de sección

### 1.6.3.2.2. Resultados

La potencia empleada fue de entre 90 y 180 W, sin precisar ningún otro dispositivo (incluyendo suturas o clips) ni oclusión vascular temporal (maniobra de Pringle) para la sección hepática ni la hemostasia.

El tiempo medio de resección fue de 51 min (38-87 min) y la velocidad media fue de 1.28 cm<sup>2</sup>/min (rango entre 0.49 y 1.87). Hubo un cambio significativo ( $p < 0.05$ ) en los parámetros bioquímicos de función hepática pre y post resección con progresiva normalización posterior.

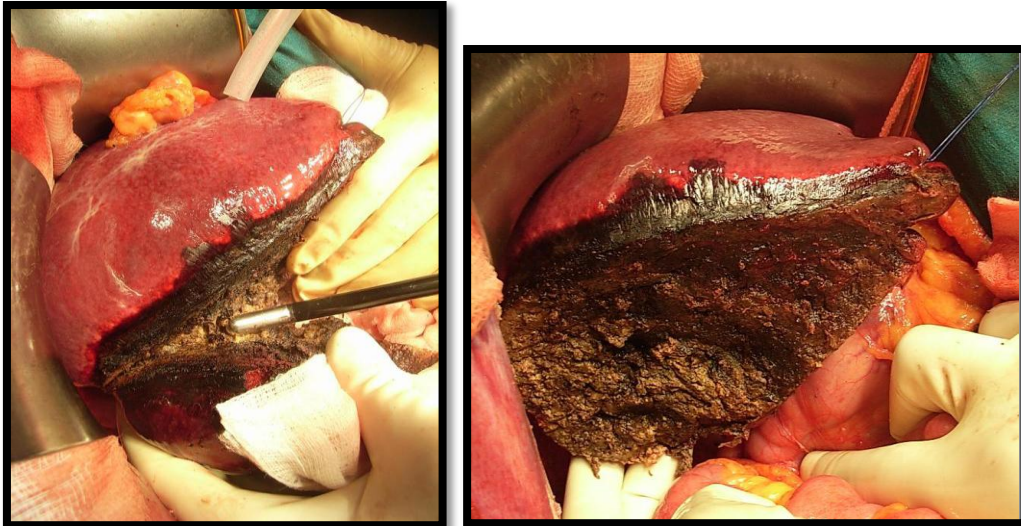
La pérdida media sanguínea fue de 42.5 mL (rango entre 5 y 420 mL) con una hemorragia media por área de sección de 0.79 mL/cm<sup>2</sup> (rango entre 0.05 -7.37) siendo esta variable dependiente del número de caso.

No hubo mortalidad ni morbilidad asociada directamente asociada a la técnica asociada.

Ningún paciente precisó transfusión sanguínea ni intraoperatoria ni durante el postoperatorio.

La estancia media fue de 6 días (con un rango entre 4 – 33 días).

El seguimiento varía entre 4 y 12 meses sin complicaciones tardías y sin recidiva detectada.



*Foto 1.19: Distintos momentos de la hepatectomía con el DARF.*

### 1.6.3.2.3 Conclusiones

En este estudio se demuestra, al igual que en las experiencias previas, una reducción de la pérdida sanguínea ajustada al área de sección, siendo prácticamente nulo (alrededor de 5 mL) después de completar la curva de aprendizaje.



## 2- OBJETIVOS E HIPÓTESIS

---

### 2.1 OBJETIVOS

El estudio busca probar un nuevo método de aplicación de RF 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.

#### 2.1.1 Primarios

- Demostrar la efectividad del DARF para la realización de la nefrectomía parcial laparoscopia en modelo porcino, en términos de **hemorragia**, sin clampaje vascular ni otras maniobras hemostáticas adicionales, en comparación con la técnica estándar que requiere clampaje vascular y maniobras de sutura hemostática.
- Demostrar que con el DARF se realizan las nefrectomías parciales laparoscópicas en modelo porcino en menor **tiempo** comparado con la técnica habitual.

#### 2.1.2 Secundarios

- Valorar y comparar la aparición de **fuga urinaria** postoperatorias en cerdos.
- Valorar la viabilidad del riñón porcino intervenido con DARF con posibles lesiones a distancia mediante estudios histológicos.
- Validez de DARF para la cirugía uro-oncológica: márgenes de necrosis.
- Valorar la efectividad hemostática del DARF a largo plazo valorando la ausencia de sangrado durante el postoperatorio, mediante supervivencia del modelo animal.
- Demostrar la eficacia del DARF como opción técnica en la nefrectomía parcial laparoscópica en modelo porcino reduciendo la complejidad de la técnica actual.
- Detectar las limitaciones y defectos del sistema.

### 2.2 HIPÓTESIS

#### 2.2.1 Hipótesis principal

La diferencia entre los tiempos empleados para la realización de la nefrectomía parcial laparoscópica mediante el nuevo dispositivo asistido por radiofrecuencia (DARF) y la técnica estándar será mayor o igual a 60 minutos, empleando menos tiempo en el grupo del DARF.

## 3- MATERIAL Y MÉTODOS

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio pretende comparar, en modelo porcino, la realización de NPL entre un nuevo dispositivo asistido por RF y la técnica estándar.

#### **3.1.2 SUJETOS A ESTUDIO**

Se empleó el cerdo, hembra y de raza Landrace, 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 han cumplido la normativa legal vigente sobre protección de animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos.

Dicho procedimiento experimental fue evaluado positivamente por la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza.

#### **3.1.2 GRUPOS DE ESTUDIO**

Grupo problema o Grupo 1: se realizaron nefrectomías parciales laparoscópicas mediante DARF como único método de sección y hemostasia.

Grupo control o Grupo 2: se realizaron las nefrectomías parciales laparoscópicas mediante la técnica habitual [66]: clampaje vascular, corte con tijeras frías, sutura de la vía urinaria, cierre del defecto parenquimatoso interponiendo agente biológico hemostático.

### 3.1.3 MATERIAL

#### 3.1.3.1 Quirófano experimental

Dispusimos de un quirófano de cirugía experimental de la Unidad Mixta de Investigación de la Universidad de Zaragoza, 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.



Foto 3.1: Quirófano de cirugía experimental de la Unidad Mixta de Investigación (Universidad de Zaragoza).

#### 3.1.3.2 Fuente de radiofrecuencia

Se utilizó un generador convencional de 480 KHz y de 0 a 150 W de potencia, (Radionics CC-1, Burlington, Mass) en modo manual, como los utilizados en la clínica humana, propiedad del grupo de experimentación. La fuente de RF trabajaba a potencias determinadas por la impedancia.



Foto 3.2: Fuente de RF modelo Radionics CC-1 de 150 W de potencia.

### 3.1.3.3 Electrodo

El electrodo está diseñado por nuestro grupo y fabricado por Minimeca-Medelec (Puidoux,Suiza) [169-171], 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 135º 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 [170].
- Sistema de refrigeración interno: El electrodo presenta 2 conductos interiores para un circuito de entrada de suero frío (0ºC aproximadamente) y el otro conducto para la salida del suero caliente, una vez refrigerado internamente el electrodo.



Foto 3.3: Electrodo empleado en las experiencias del grupo 1.

### 3.1.3.4 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 0ºC aproximadamente) introduciéndolo

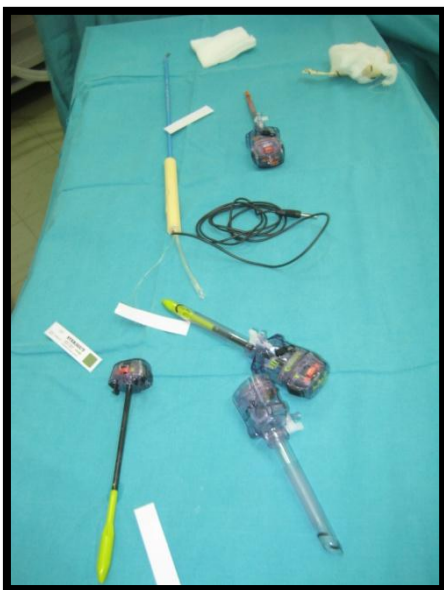
al interior del electrodo a un ritmo de 130 ml/min, este suero una vez refrigerado la porción no aislada del electrodo es recogido del extremo distal del mismo mediante esta misma bomba depositando el suero, esta vez caliente sobre el mismo recipiente, creándose así un circuito continuo de entrada y salida de suero.



*Foto 3.4: Generador de RF al que se conecta al electrodo, a la derecha en la foto bomba peristáltica que lleva suero frío de un recipiente (amarillo) al interior del electrodo y extracción del suero caliente introduciéndolo nuevamente en el recipiente (con hielo pile).*

### 3.1.3.5 Material de laparoscopia

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



*Foto 3.5: Material laparoscópico y DARF.*



### 3.1.3.6 Ordenador personal y programas informáticos

Computador personal PC Windows XP con los programas File-maker 8.5, EXCEL 2000 y SPSS 15.0 (SPSS Inc. Illinois, USA).

### 3.1.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

#### 3.1.4.1 Técnica anestésica

Desarrollado por anestesiistas veterinarios de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, Ignacio Cruz y Ana González, acreditados para la misma. A los animales en ayunas se le administraron premedicación anestésica con Tiletamina zolacepam (Zoletil® 100) 10µgr/Kg. IM + medetomidine (Domcor®) 0´03 mg/kg IV y atropina 0,04 mg/kg IV. Se administró cefazolina 1 gr IV como profilaxis antibiótica inmediatamente antes de la intervención.



*Foto 3.6: Respirador y monitores de anestesia empleados durante las experiencias.*

Tras la premedicación se trasladaron los cerdos al quirófano y se colocaron sobre la mesa operatoria en decúbito prono donde se procedieron a la colocación de vías venosas, por parte del anestesiista veterinario, a la intubación del cerdo en decúbito prono para ventilación mecánica.



Foto 3.7: Intubación orotraqueal por el anestesista veterinario.

La anestesia general se mantuvo con Propofol (Diprivan®) 10 mg/kg IV y una perfusión continua de fentanilo (Fentanest®) 0.08mg/h IV, junto con fluidoterapia.

Durante la intervención se registraron en hoja de anestesia los siguientes parámetros: saturación de O<sub>2</sub>, TA, T<sup>a</sup>, ritmo cardiaco, volumen tidal CO<sub>2</sub>, registro ECG II, modificaciones farmacológicas e incidencias.

### 3.1.4.2 Técnica quirúrgica

#### 3.1.4.2.1 Preparación del campo operatorio

Una vez anestesiado el animal se procedió al rasurado del abdomen con maquinilla eléctrica sobre las áreas donde se colocan las 3 placas de 200 cm<sup>3</sup> para el electrodo monopolar (2 inferiores en las patas traseras y una superior) conectadas con el generador de radiofrecuencia (para el grupo 1).



Foto 3.8: Rasurado del animal tras su premedicación y previa a su posicionamiento sobre la mesa operatoria.

## Material y Métodos

Se colocó una cuarta placa de retorno para el bisturí monopolar convencional (en ambos grupos).

Se colocó al animal en decúbito lateral derecho.



*Foto3.9: Colocación del animal en decúbito lateral derecho, tras la colocación de las placas de retorno.*

La torre de laparoscopia el monitor y la bomba de CO<sub>2</sub> se colocaron delante de los dos cirujanos, al lado de la torre se colocó el generador RF y la bomba impulsora de suero. A los pies de la camilla la mesa del instrumental quirúrgico previamente esterilizado.

Se procedió posteriormente a realizar las conexiones pertinentes para el uso del DARF (grupo 1):

- Del generador de radiofrecuencia al electrodo.
- Tubo de entrada de suero salino frío desde el recipiente hasta el electrodo.
- Tubo de salida, con suero caliente, desde electrodo hasta el recipiente con el suero.

El recipiente se mantuvo siempre con suero y hielo suficiente para mantener una temperatura aproximada de 0°C.

- De la torre de laparoscopia:
  - cable de luz fría incoherente hasta la óptica.
  - cámara de 0º (cubierta por funda estéril) conectada a la óptica.
  - conexión de la bomba de CO2 al trocar de la cámara.



*Foto3.10: Distintas conexiones: generador, bomba peristáltica del recipiente (amarillo) con suero y hielo pile al electrodo.*

Se procedió a aspirar suero salino ( $40\text{cm}^3$ ) + 50.000 unidades de heparina sódica ( $10\text{cm}^3$ ) como sistema para evitar la coagulación de la sangre en el recolector del aspirador y evitar así problemas a la hora de cuantificar el sangrado durante la intervención y descontándolo en la cuantificación de pérdida sanguínea.

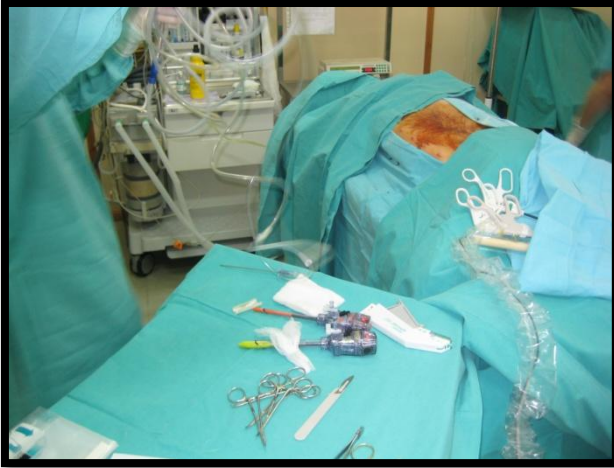
Desinfección del área operatoria con Povidona yodada.

Se colocaron paños estériles y creación de neumoperitoneo, con una presión máxima de 8 mmHg, mediante aguja de Verres a nivel paraumbilical izquierdo. Introducción de Trócar nº 12 y paso de óptica de 0 grados.

Inspección del área intraabdominal y colocación de los trocares accesorios:

Trocar del nº 5 en hipocondrio izquierdo.

Trocar nº 12 en flanco izquierdo.



*Foto1.11: Preparación del campo operatorio previo al inicio de la experiencia manteniendo condiciones de esterilidad.*

### 3.1.4.2.1 Procedimiento quirúrgico en el grupo 1

Disección de peritoneo parietal con tijeras y exposición de la cara anterior del riñón izquierdo. Introducción, por el trocar izquierdo, aspirador y por el derecho el electrodo, se conectó el generador de radiofrecuencia y se comenzó la resección del polo inferior renal izquierdo, muy próximo al hilio renal para asegurarnos de realizar una apertura amplia de la vía urinaria.

Una vez finalizada la resección se aplicó, sistemáticamente, el mismo electrodo de radiofrecuencia sobre el lecho de la resección renal

Aspiración de manera continua durante la sección y posterior aspiración de la fosa renal para cuantificar el volumen de sangrado.

Se introduce el polo renal resecado en bolsa de extracción y exteriorizándolo por el orificio del trocar en flanco izdo. Se amplió el orificio hasta que permitió la extracción de la pieza completa.

Retirada de trócares accesorios bajo visión directa y de 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 puntos de seda.

Simultáneamente se realizó la recogida de datos.

### 3.1.4.2.2 Procedimiento quirúrgico en el grupo 2

Exposición del riñón tras disección peritoneo parietal, con exposición del pedículo renal y disección de la arteria renal.

Clampaje de la arteria renal mediante torniquete realizado de manera artesanal con sonda foley 18 Fr + vaseloop según descrito por Rosales [101].

Se introdujo el aspirador por trocar izquierdo, sección del polo renal inferior, muy próximo al hilio renal, con tijeras frías, tras la sección se visualizó la superficie renal y se localizó la vía urinaria seccionada para dar puntos de cierre en seno renal con sutura continua de Vicryl 2/0, sobre la superficie se colocó material biológico hemostático (Surgicel<sup>®</sup>) dando puntos hemostáticos en sutura continua con Vicryl 2/0 de un borde a otro de la corteza renal.

Tras estas maniobras se desclampó la arteria comprobando la presencia/ausencia de sangrado aplicando puntos en caso de sangrado.

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

### 3.1.4.3 Estabulación

Una vez terminada la intervención el animal fue extubado y recuperado de la anestesia, manteniéndose analgesia pautada consistente en ketorolaco 30 mg/24h en parches durante el día intervención y el primer día postoperatorio y posteriormente según hallazgos.

El animal se mantuvo en jaulas aisladas en régimen de estabulación cumpliendo la normativa legal vigente con las siguientes condiciones:

- Las jaulas donde se alojaron los animales tuvieron una ventilación continua que garantizó el intercambio de aire
- Los cuidadores poseen la titulación para el cuidado y manejo del postoperatorio de los animales.

- Pauta de nutrición oral con pienso convencional desde el primer día postoperatorio.
- Control diario postoperatorio valorando tolerancia oral, actividad, micción y deposición.
- En caso de muerte del animal en el periodo de mantenimiento, se tuvo previsto la realización de la autopsia para determinar el motivo del fallecimiento.



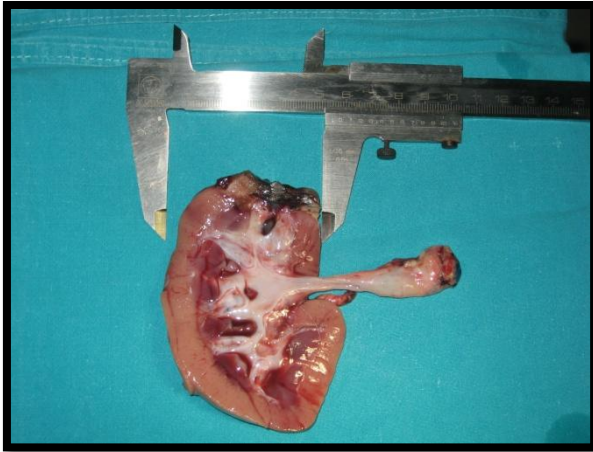
Foto 3.12: Jaulas de estabulación.

### 3.1.4.4 Necropsia

Tras 17 días de supervivencia se procedió a la realización de la necropsia, consistente en una nefroureterectomía izquierda, con exploración completa del lecho quirúrgico y recogida de datos.

Preparación anestésica y colocación igual a las nefrectomías parciales.

Entrada a peritoneo con Verres y utilización de la cicatriz paraumbilical previa para colocación del trocar nº 10 con la optica de 0 grados. Inspección de la cavidad abdominal y de la fosa renal, describiendo los hallazgos en hoja de recogida de datos



*Foto 3.13: Pieza de nefroureterectomía, en este caso perteneciente al grupo 1.*

Realización de laparotomía subcostal izquierda y nefroureterectomía izquierda, tras esto muerte del animal por exanguinación.

Recogida de datos tras la finalización del procedimiento.



*Foto 3.14: Momento tras la finalización de la experiencia y muerte del animal.*

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



### 3.1.4.5 Manejo de las muestras para estudio microscópico

En ambos grupos se procedió a la recogida de muestras para estudio al microscopio, tanto de la pieza reseçada como del riñón tras la necropsia.

Las técnicas de fijación empleadas fueron el formol y Bouin y de tinción con hematoxilina eosina, Tricrómico de Masson, PAS y Plata metanamina.

Para el estudio de la vitalidad de las células renales y efecto a distancia de la radiofrecuencia en el riñón intervenido, se empleó la modificación del método Nottingham (University of Nottingham Medical School Division of Histopathology), usando la adenosina dinucleótido (NADH) como fue descrito por Topp [142].

Para ello se procedió a la congelación inmediata del fragmento del riñón recién extraído en la necropsia mediante nitrógeno líquido.

El estudio de las piezas fue realizado por el Dr. M. Moros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

### 3.1.4.6 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.

- Primera letra: hacía referencia al grupo:

P = grupo en el que se empleaba el nuevo dispositivo.

C = grupo control, se empleaba la técnica habitual.

- Segunda letra: hacía referencia a tipo de experiencia:

P= resección del polo renal

R= extracción del Riñón (necropsia)

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

Ejemplo: CR4: pertenece a la necropsia del 4º cerdo del grupo control.

### 3.1.4.7 Recogida de datos

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

- Datos anestésicos: Recogidos por el anestesista veterinario durante el procedimiento en una hoja de recogida de datos (Anexo 1).
- Datos de las intervenciones quirúrgicas de ambos grupos: los datos son recogidos en hoja de recogida de datos para ser introducidos posteriormente en una base de datos creada con el programa Filemacker 8.5 (Anexo 2).
- Seguimiento postoperatorio: recopilado en hoja recogida de datos (Anexo 3).
- Estudio histológico de las piezas: Anexo 4.



*Foto 3.15: Balanza de precisión junto a los recipientes para la recogida de muestras para su estudio histológico.*

## Material y Métodos

Todas las intervenciones fueron grabadas y almacenadas en formato DVD.

Todas las piezas enviadas para estudio histológico fueron fotografiadas.



*Foto 3.16: pieza de nefrectomía parcial. Grupo 1.*



*Foto 3.17: pieza de nefrectomía parcial. Grupo 2.*

ANEXO 1: HOJA DATOS ANESTÉSICOS

CERO N° : \_\_\_\_\_  
 INTERVENCION QUIRURGICA / ANESTESIA : \_\_\_\_\_  
 QUIROFANO N° : \_\_\_\_\_ POSICION : \_\_\_\_\_

		Drogas	DT	Fluidos IV
		PASISOL (ca (P)		
		PA DIASOL (ca (P)		
		ETCO <sub>2</sub>		
		SaO <sub>2</sub>		
		Temp.		
		HAL/ISO/SBOC		
		Hal / Iso / Sbo		
		Oz		


Sistema/Circuito: \_\_\_\_\_  
 Agentes: \_\_\_\_\_  
 T.E. n°: \_\_\_\_\_  
 Pérdida estimada sangre \_\_\_\_\_  
 OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
 PRESION  
 VPP: VOLUME

ANEXO 2: BASE DATOS: EXPERIENCIAS

Fecha	<input style="width: 90%;" type="text"/>	Intervención Q.	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Cerdo	<input style="width: 30%;" type="text"/>	Experiencia	<input style="width: 30%;" type="text"/>
		Peso cerdo	<input style="width: 30%;" type="text"/> Kg.

---

Preanestesia  Zoletil IM  Otro...  
 Antibioterapia  Cefazolina 1gr. IV  Otro...  
 Anestesia  Fentanilo  Propofol  Otro...  
 Analgesia  Buprex IV  Buprex Parche  Otro...

Incidencias Anestésicas:

---

Flujo toma	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Presión máxima	<input style="width: 90%;" type="text"/>
litros	<input style="width: 90%;" type="text"/>

Incidencias Técnicas:

---

		Tipo Coagulador	<input style="width: 80%;" type="text"/>
Duración Sección Peco	<input style="width: 80%;" type="text"/>	min.	
Duración coagulación Peco	<input style="width: 80%;" type="text"/>	seg.	
Apertura vía urinaria	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		
		Duración clampaje	<input style="width: 80%;" type="text"/> min.
		Duración IQ	<input style="width: 80%;" type="text"/> min.
Profundidad coagulación	<input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/>	mm	
Fuga urinaria	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		Sangrado <input style="width: 40%;" type="text"/> cc.
Hematoma	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		Peso polo <input style="width: 40%;" type="text"/> gr.
Úlcera	<input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no		Peso ríleon <input style="width: 40%;" type="text"/> gr.
		Tamaño Pieza Longitudinal	<input style="width: 40%;" type="text"/> mm
		Tamaño Pieza Espesor	<input style="width: 40%;" type="text"/> mm
		Tamaño Pieza Anchura	<input style="width: 40%;" type="text"/> mm

Protocolo:

**ANEXO 3: HOJA RECOGIDA DATOS CONTROL POSTOPERATORIO**

Nº cerdo
----------

<b>SEGUIMIENTO DEL ANIMAL</b>				
<b>Nº día PO</b>	<b>¿Come/bebe?</b>	<b>¿Deambulación?</b>	<b>¿Deposiciones?</b>	<b>¿Orina?</b>
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				

<b>Comentarios:</b>
---------------------

ANEXO 4: ESTUDIO HISTOLÓGICO

PIEZA

**Hallazgos agudos:**

- **Habituales SI/NO**

**Comentario:**

**Hallazgos crónicos:**

- **Habituales SI/NO**

**Comentario:**

**Necrosis:**

- **Punto 1**
- **Punto 2**
- **Punto 3**
- **Punto 4**
- **Punto 5**

**Comentario:**

**NADH**

- **lesión a distancia SI/NO**
- **Vitalidad renal SI/NO**

**Comentario:**

### 3.2 VARIABLES

#### 3.2.1 Variables principales

- **Hemorragia (H) durante la intervención quirúrgica (mL):** mediante aspirado.
- **Tiempo (T) operatorio (min):** desde introducción de la óptica hasta retirada de los trócares, incluyendo posibles deficiencias técnicas tanto el instrumental laparoscópico como en el DARF.

#### 3.2.2 Variables secundarias

- **Tiempo (Ts) empleado en realizar la sección (min):** En el grupo 1 incluyendo posibles deficiencias técnicas tanto del generador como del electrodo.
- **Presencia/ausencia de fuga urinaria (F):** introducción azul de metileno por el uréter tras finalizar la necropsia y extraer el riñón con una porción del uréter mediante abbocath, que se adaptase a las dimensiones del mismo, y jeringa de 10 cm<sup>3</sup>, considerado positivo si hay salida de colorante por el área de sección.



Foto 3.18: test con azul metileno: introducción del colorante a través del uréter.



- **Presencia/ausencia de hemorragia (Hp) postoperatoria:** presencia de signos de sangrado durante el postoperatorio: coágulos.
- **Presencia/ ausencia de urinoma (U) en la necropsia:** entendiendo el urinoma como formación quística sobre el lecho quirúrgico con orina en su interior.
- **Profundidad de necrosis (n)** medido en mm: desde el borde de sección en el riñón intervenido, medido con óptica microscópica tras estudio histológico en cinco puntos de corte expresado en la media de los mismos, según los hallazgos de necrosis en las distintas tinciones.
- **Vitalidad (V) del riñón:** estudio enzimático con la NADH tras 17 días de la intervención estudiando tejido a distancia del borde de sección del riñón intervenido en el grupo 1.
- **Tiempo (Ti) de isquemia caliente (min):** tiempo transcurrido desde el clampaje de la arteria renal hasta la retirada del torniquete vascular.
- **Tiempo coagulación sobre el lecho (TI)** en minutos: coagulación realizada en el grupo 1 con el mismo electrodo.
- **Peso del animal (Pc):** peso del cerdo (Kg) después de haber sido premedicado previo a la nefrectomía parcial.
- **Peso del polo renal (Pp):** peso del segmento de riñón (gr) seccionado usando báscula de precisión.
- **Peso del riñón (Pr):** tras su extracción, usando la báscula de precisión (gr)
- **longitud del riñón (Lr):** del riñón intervenido una vez extraído el mismo (cm)

- Medición en los 3 ejes del fragmento de riñón: polo renal (cm)

-Longitud (Lp)

- anchura (Ap)

- espesor (Ep)

- **Superficie de sección (S)** mediante fórmula del área del elipsoide (cm<sup>2</sup>):

$$\pi \times a \times b$$

Siendo a y b los radios de la elipse.

- **Hemorragia por superficie de sección (HxS)**: expresada en ml/cm<sup>3</sup>

### 3.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL (N)

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

La variable que consideramos fue el tiempo quirúrgico, estimamos que el tiempo que pudiera costar realizar una NPL con técnica estándar en modelo porcino, basándonos en estudios sobre la realización en humanos [172], fue de 105 min +/- 55 min.

El tiempo que nos pudiera costar realizar la NPL mediante nuestro DARF lo basamos en estudios experimentales similares con dispositivos asistidos por RF [65] considerando que con nuestro DARF reduciremos ese tiempo, lo estimamos en 45 +/- 15 min.

$$DCR = 105 - 45 = 60$$

$$DS = 55 \text{ (se escoge la mayor de entre las dos)}$$

$$SMD = 60/55 = 1,09$$

$$N = 16/1,09 = 28 \text{ (14 por grupo)}$$

Por problemas presupuestarios ajustamos la potencia del estudio, según la fórmula del tamaño muestral en una comparación de dos medias para obtener un tamaño muestral de 20 (10 por grupo).

$$n = \frac{2 \times S^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{d^2}$$

Donde:

n = tamaño para cada grupo. Que establecemos en 10.

S = estimación varianza, en nuestro caso 55.

$\alpha$  = 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: en nuestro caso 60.

Despejando en la fórmula:

$$Z_{\beta} = 0.47 \text{ lo que equivale a una } \beta \text{ de } 0.35$$

En nuestro estudio consideramos un nivel de significación de 0,05 y una potencia de 0.65 para un tamaño muestral de 20 (10 por grupo)

### **3.4 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 15.0 utilizando este mismo programa para la confección de tablas y gráficos.

#### **3.4.1 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.

Las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas mediante la utilización de la media aritmética (M) y la desviación estándar (DS), representadas mediante diagramas de caja (Box-plot).

En cuanto a las variables cualitativas han sido sometidas a un análisis de frecuencias que muestra el porcentaje correspondiente representados mediante tablas de contingencia.

### 3.4.2 Estadística Inferencial.

Las variables principales y secundarias fueron comparadas y correlacionadas entre ambos grupos.

El test de Kolmogorov-Smirnov se uso para determinar qué valores cuantitativos seguían una distribución normal. Las variables numéricas fueron comparadas entre ambos grupos mediante el Test de Student o el test de U- Mann-Whitney según normalidad y expresados en sus medias +/- DS

Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$ .

Se consideraron las diferencias significativas con  $p < 0.05$ . Los datos son expresados en porcentajes.

## 4- RESULTADOS

---

### 4.1 DESARROLLO DE LAS EXPERIENCIAS:

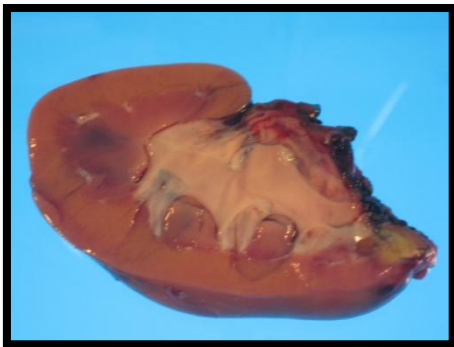
Se realizaron 10 experiencias por cada grupo con un peso de los cerdos entre 31 y 42 kg.

Grupo 1: 10 nefrectomías parciales laparoscópicas mediante DARF.

Grupo 2 ó Grupo control: 10 nefrectomías laparoscópicas mediante técnica habitual con clampaje de la arteria renal.

Tras 17 días se procedió a la necropsia de los animales y su posterior sacrificio.

En todos los casos de ambos grupos se extrajo suficiente parénquima como para abrir ampliamente la vía urinaria durante la transección renal, observado macroscópicamente y registrado mediante fotos y vídeo.



*Foto 4.1: Riñón tras nefrectomía en necropsia perteneciente al grupo 1. Se puede observar la apertura de la vía urinaria.*



*Foto 4.2: Pieza correspondiente al grupo 2. Nótese la apertura de la vía urinaria.*

### **4.1.1 Incidencias anestésicas y postoperatorias**

No se registraron incidencias anestésicas ni complicaciones relevantes durante el seguimiento postoperatorio.

Durante el postoperatorio en todos los casos de ambos grupos hubo deambulaci3n y tolerancia oral tras las 24h de la intervenci3n.

Hubo 3 casos de diarreas leves todas ellas autolimitadas a 24h:

- 1 caso en el Grupo 1
- 2 casos en el Grupo 2

No fue precisa la realizaci3n de ninguna autopsia.

### **4.1.2 Incidencias quir3rgicas**

Se registro una incidencia grave en el cerdo n310 del grupo 2, durante la disecci3n del ped3culo renal se produjo una lesi3n de la arteria renal cuyo sangrado solo fue posible tratarlo con ligadura de la arteria por lo que se procedi3 a realizar la nefrectom3a.

Durante el tiempo de secci3n, en una nefrectom3a parcial del grupo 2, el torniquete de la arteria renal se afloj3 produciendo sangrado parenquimatoso que cedi3 tras recolocar el torniquete.

### **4.1.3 Incidencias t3cnicas**

No hubo problemas t3cnicos con el electrodo de radiofrecuencia pero si con el generador en 6 de los 10 casos del grupo 1, resolvi3ndose en todos ellos mediante el apagado y reinicio del mismo, pudiendo continuar con las experiencias.

### **4.1.4 Hallazgos en la necropsia**

Se hallaron adherencias intestinales con el lecho quir3rgico, especialmente intensas, en 6 casos del grupo 1 y en 5 del grupo 2.



No hubo signos macroscópicos de daño visceral a distancia por transmisión del calor, si apreciamos el aspecto de deshidratación entre asas en el grupo 1 como se aprecia en la foto 4.3.



*Foto 4.3: Hallazgo de asas intestinales con aspecto de deshidratación en el grupo 1.*

En un caso de diarrea, correspondiente al grupo 2, se halló en la necropsia adherencias entre asas intensas.

### **4.1.5 Hallazgos histológicos**

Se dividió en:

- Cambios agudos: estudio del fragmento de riñón, en el borde de sección, tras la nefrectomía parcial.
- Cambios crónicos: estudio del riñón tras 17 días de la intervención en el borde de sección.
- Estudio vitalidad: mediante NADH. Exclusivamente en el grupo 1.

### 4.1.5.1 Hallazgos histológicos en el Grupo 1

#### 4.1.5.1.1 *fase aguda:*



*Foto 4.4: Fragmento renal tras nefrectomía parcial, seccionado previo a su fijación.*

Se aprecia un aumento de la eosinofilia citoplasmática de toda la nefrona (glomérulos y túbulos renales) especialmente del túbulo renal con la consiguiente homogeneización citoplasmática y pérdida del ribete en cepillo del túbulo contorneado proximal el cual se sigue apreciando con las técnicas especiales como el PAS.

Los núcleos de estas estructuras presentan una desaparición del aspecto granular de la cromatina, por lo que adquieren un aspecto homogéneo, con tendencia a la picnosis y con una subjetiva pérdida de alguno de ellos.

Hay además una evidente congestión de los capilares glomerulares y de los capilares existentes en el intersticio tanto en la porción cortical como en la medular.

Las arterias de pequeño y mediano calibre presentan las luces colapsadas y existe una degeneración basófila de la colágena en la que están englobadas.

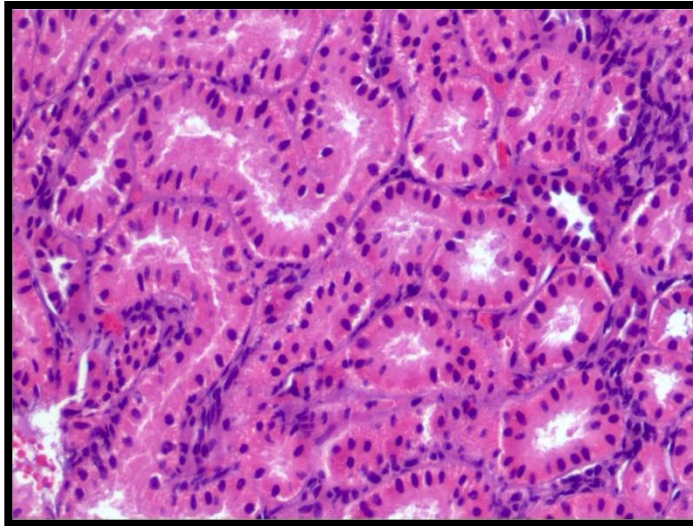


Foto 4.6: PP9: eosinofilia citoplasmática. Hematoxilina-Eosina(H-E) 20X.

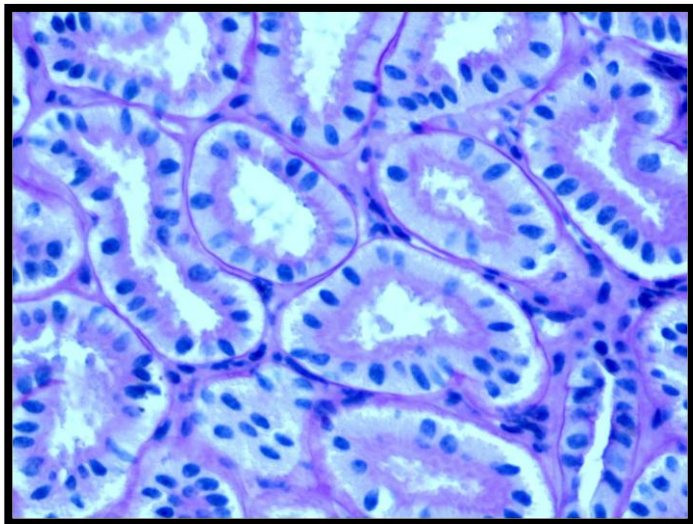
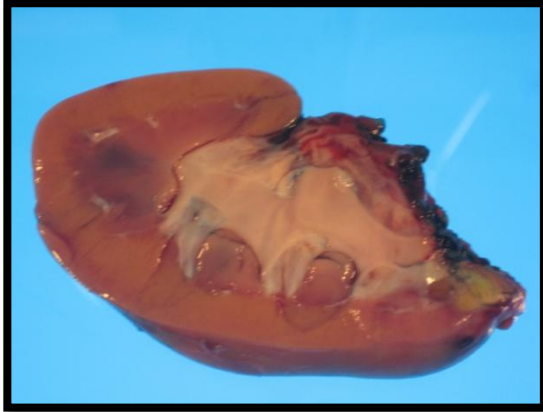


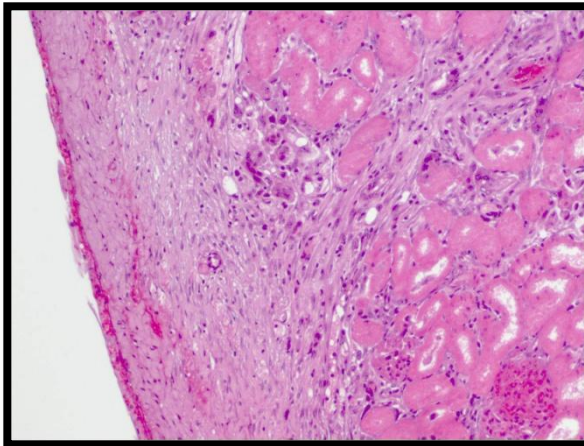
Foto 4.7: PP3: Borramiento de la cromatina nuclear y conservación del ribete. PAS 20X

### 4.1.5.1.2 fase crónica:



*Foto 4.8: Pieza renal tras necropsia para estudio histológico de cambios crónicos por acción de la radiofrecuencia.*

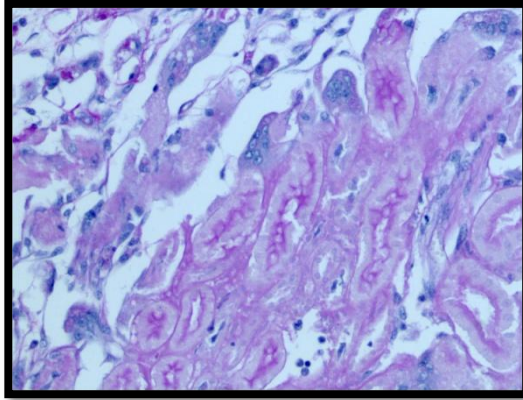
Los túbulos y glomérulos aparecen intensamente eosinófilos sin núcleos, como en sombra, lo que nos indica que se ha producido una necrosis de coagulación, la cual en estos momentos está claramente instaurada.



*Foto 4.9: PR7: necrosis de coagulación. Hematoxilina-Eosina.20X*

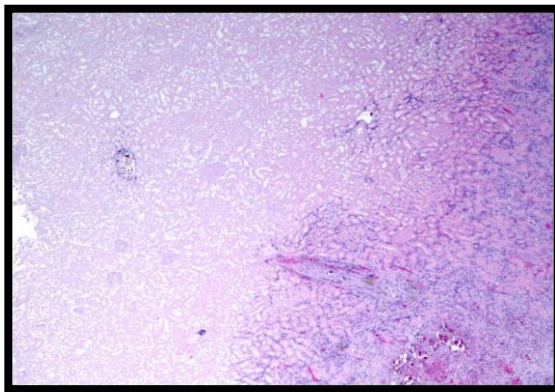
Las estructuras necrosadas se rodean de células gigantes multinucleadas que se encargan de la fagocitosis de las mismas y sobre los restos necróticos se han ido al mismo tiempo depositando sales cálcicas dando lugar a una calcificación distrófica

sobre tejido previamente patológico, necrosado, calcificación que en uno de los animales afecta a la pared de una pequeña arteria trombosada y necrosada.



*Foto 4.10: PR3 Células gigantes multinucleadas. PAS 20X.*

Entre el parénquima necrosado y el tejido renal viable se establece a modo de una barrera de límites pocos definidos constituida por una proliferación de vasos sanguíneos y de células mesenquimales fibrohistiocitarias entre las que existen infiltrados de mononucleares configurando a modo de un tejido de granulación cicatricial.



*Foto 4.11: PR9: transición de cambios desde necrosis de coagulación hasta tejido normal según los hallazgos arriba escritos. H-E 10X*

En la proliferación mesenquimal cicatricial e inflamatoria quedan englobados túbulos y glomérulos con signos de atrofia o dilatados, cambios que van desapareciendo gradualmente a medida que nos alejamos de la zona necrótica y nos acercamos al parénquima renal conservado y por lo tanto viable.

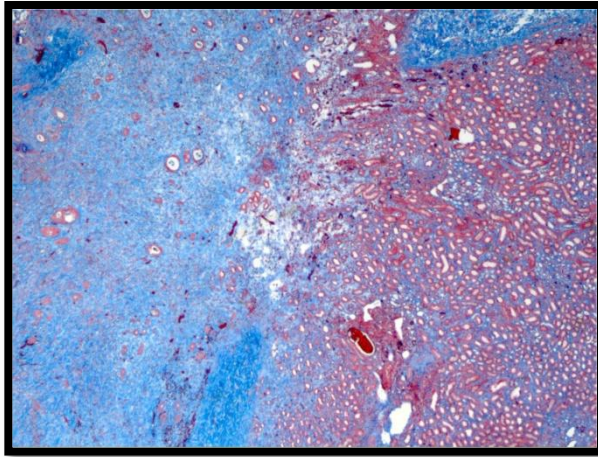


Foto 4.12: PR9: Cicatriz instaurada y tejido sano. Tricrómico Masson (TM) 20X.

Las arterias de distintos calibres en cuatro animales (Nº 1, 3, 9 y 10) muestran fenómenos de trombosis, hallándose dichos trombos en diferentes estadios de organización sin que se aprecien a distancia fenómenos de necrosis isquémica.

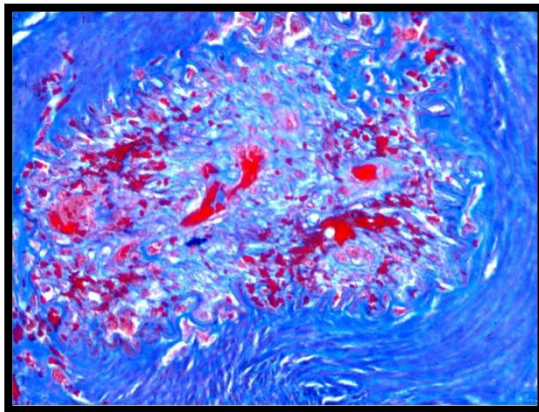
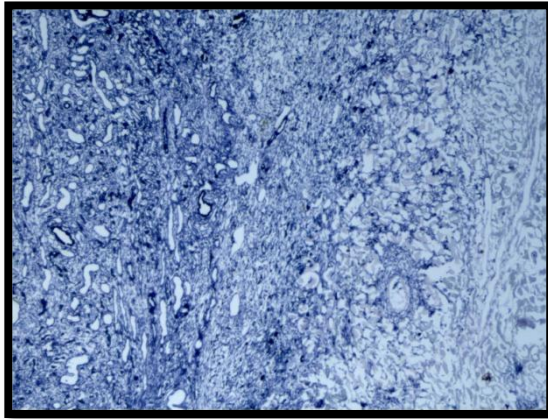


Foto 4.13: PR3: fenómeno de trombosis. TM 20X.

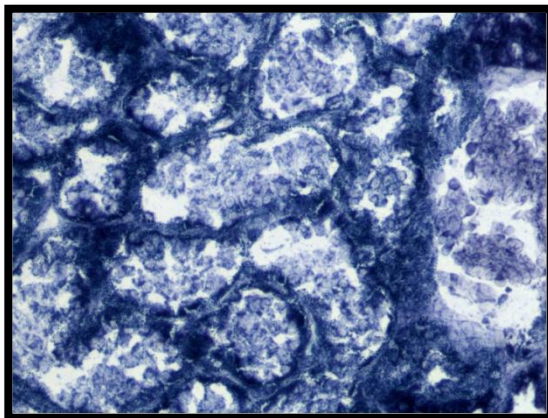
### 4.1.5.1.3 Viabilidad renal: Estudio enzimático con NADH

El estudio enzimático con la NADH en los riñones intervenidos mediante DARF, pone de manifiesto en la nefrona una pérdida total y global de la actividad enzimática en las zonas necróticas. En las zonas conservadas por el contrario la actividad NADH está claramente conservada.

En las zonas de transición la pérdida de la actividad enzimática es parcial en algunas nefronas y completa en otras apareciendo una clara actividad enzimática en el tejido cicatricial que va sustituyendo al parénquima renal necrosado.



*Foto 4.14: PR1 NADH 20X: zona de transición entre tejido viable y tejido sin actividad enzimática.*

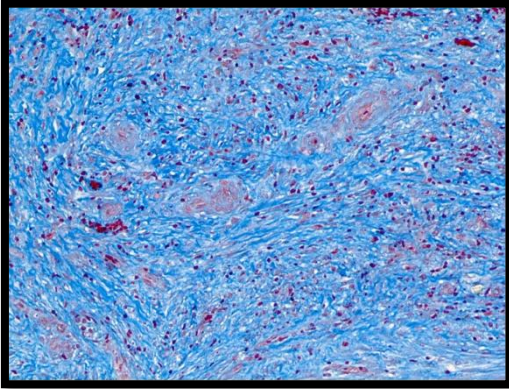


*Foto 4.15: PR1:NADH 20X detalle de tejido con actividad enzimática.*

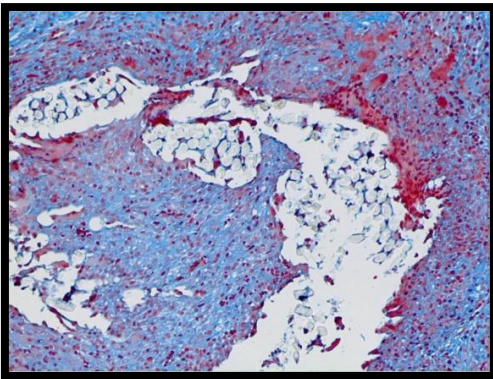
#### 4.1.5.2 Hallazgos histológicos en el Grupo 2

En lo animales control se han observado hemorragias antiguas así como la formación de un tejido fibro-vascular con infiltrados inflamatorios inespecíficos de tipo reparativo y cicatricial que se extienden hacia el parénquima renal adyacente. En este tejido quedan englobados puntos de sutura con una reacción inflamatoria crónica en torno a ellos de tipo “a cuerpo extraño” con presencia de macrófagos multinucleados.

En uno de los animales el proceso inflamatorio se encuentra agudizado y en un tres de ellos existe microcalcificaciones distróficas las cuales guardan en dos de ellos relación con túbulos necrosados correspondiente a infartos por arterias terminales seccionadas.



*Foto 4.16: CR1: tejido de granulación y cicatricial TM 10X.*



*Foto 4.17: CR1: reacción a cuerpo extraño: sutura. TM 20X*

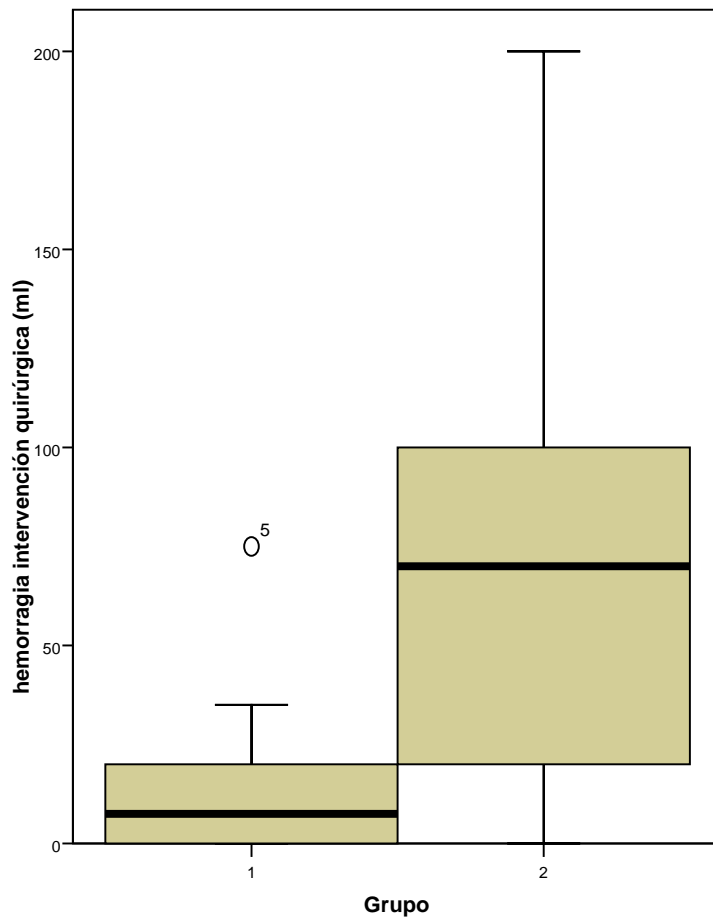


**4.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL**

Los resultados de la prueba de normalidad se reflejan en la siguiente tabla:

	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DS</b>	<b>Z de Kolmogorow-Smirnov</b>	<b>Significancia</b>
<b>H</b>	19	45,7895	62,83274	1,038	0,231
<b>T</b>	19	47,1363	17,49121	0,619	0,838
<b>Ts</b>	19	6,6532	5,86624	0,835	0,849
<b>F</b>	19	1,53	0,513	1,519	0,020
<b>Hp</b>	19	1,89	0,315	2,291	0,000
<b>U</b>	19	1,47	0,513	1,519	0,020
<b>n</b>	19	3,9305	2,92948	1,374	0,046
<b>Ti</b>	19	17,1053	19,22930	1,480	0,025
<b>Tl</b>	19	24,263	31,9511	1,319	0,062
<b>Pc</b>	19	36,5789	3,18531	0,348	1,000
<b>Pr</b>	19	90,233	20,5132	0,726	0,667
<b>Pp</b>	19	14,858	6,2164	0,352	1,000
<b>Lr</b>	19	11,289	0,9203	0,558	0,915
<b>Lp</b>	19	3,321	1,0586	0,829	0,498
<b>Ap</b>	19	3,700	0,7303	0,585	0,883
<b>Ep</b>	19	2,305	0,4020	1,089	0,186
<b>S</b>	19	6,6655	1,57962	0,479	0,976
<b>HxS</b>	19	6,8095538	9,1923248	1,000	0,270

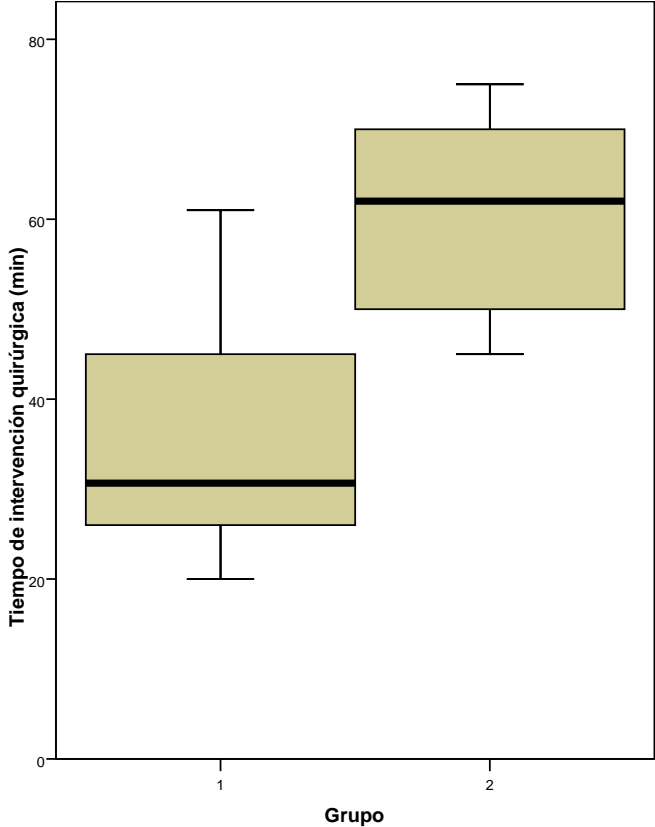
**4.2.1 Hemorragia durante la intervención (H)**



	<i>MEDIA (mL)</i>	<i>DS</i>	<i>P</i>
GRUPO 1	15,5	23,74	0,038
GRUPO 2	79,44	76,33	

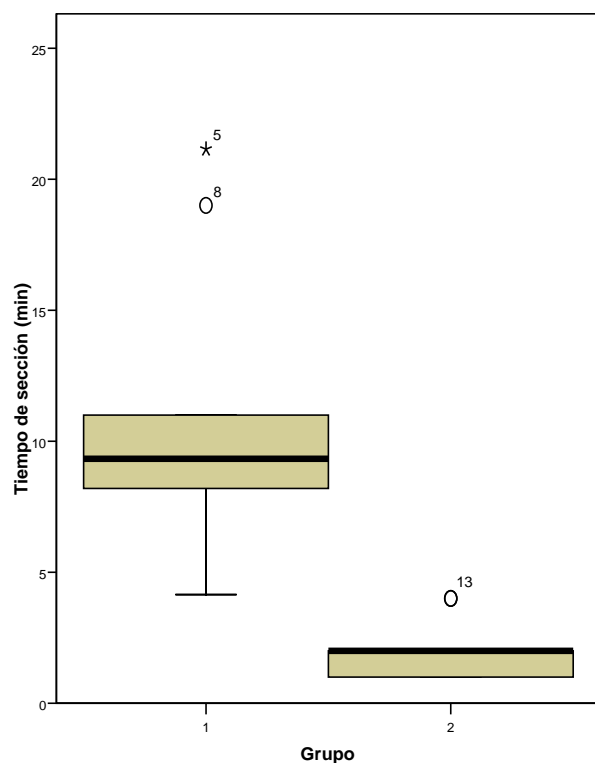
La hemorragia en el cerdo nº5 del grupo 1 fue de 75 cm<sup>3</sup>, debido a la lesión de una rama de la arteria renal principal que fue resuelto al aplicar el mismo electrodo por su parte roma sobre el punto sangrante.

4.2.2 Tiempo operatorio (T)



	MEDIA (min)	DS	P
<b>GRUPO 1</b>	35,35	13,74	<b>&lt;0,001</b>
<b>GRUPO 2</b>	60,22	10,48	

**4.2.3 Tiempo de sección (Ts)**



	Media	DS	P
<b>Grupo 1</b>	<b>10,74</b>	<b>13,74</b>	<b>0,001</b>
<b>Grupo 2</b>	<b>2,11</b>	<b>1,16</b>	

En el grupo 1 hubo problemas técnicos con el generador, precisando su apagado y reinicio para su solución, en 6 de las 10 experiencias. Los de mayor tiempo de sección fueron en el cerdo 5 y el 8 con 21,15 min y 19 minutos respectivamente.

En el grupo 2 no se superaron los 2 minutos de sección en ninguna experiencia salvo en el cerdo nº 13 con 4 min por dificultad en la visión, por sangrado, debido a la pérdida del torniquete arterial y al tiempo empleado a la recolocación del mismo

El tiempo medio de sección de los casos en donde no hubo incidencias técnicas (4/10) fue de: 7,38 min. (4,15 min. -10 min.) Y de los 6 casos donde hubo problemas técnicos fue de 12,97 min. (8,2 min. – 21,15 min.).

### 4.2.4 Fuga urinaria (F)

		GRUPO		Total	p
		1	2		
Fuga urinaria	SI	8	1	9	
	NO	2	8	10	0.005
Total		10	9	19	

Grupo 1: Fuga urinaria: 80% de los casos (8 de 10).

Grupo 2: Fuga urinaria: 11% de los casos (1 de 9).

### 4.2.5 Presencia de coágulos en la necropsia (Hp)

		GRUPO		Total	P
		1	2		
Hematoma en la necropsia	SI	0	2	2	
	NO	10	7	17	0.21
Total		10	9	19	

En el grupo 1: 0% presencia de coágulos en la fosa renal.

En el grupo 2: 22% de los casos hubo coágulos en la fosa renal como hallazgo durante la necropsia.

4.2.6 Urinoma (U)

		GRUPO		Total	p
		1	2		
Urinoma en la necropsia	SI	5	5	10	
	NO	5	4	9	1,000
Total		10	9	19	

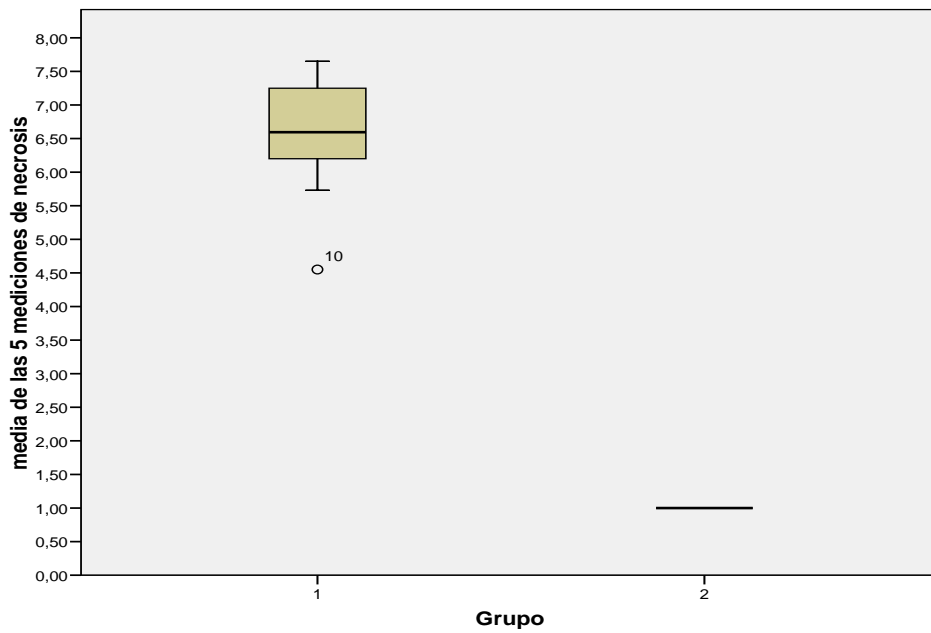
Grupo 1: en un 50 % de las necropsias hubo hallazgo de urinoma.

Grupo 2: en un 55.5 % de las necropsias hubo hallazgo de urinoma.



*Foto 4.18: Urinoma: Hallazgo de una formación quística sobre el lecho de la resección durante la necropsia de la experiencia Nº 5 del grupo 1.*

4.2.7 **Necrosis (n)**: media de los 5 puntos de medida de necrosis:



	Media (mm)	DS	P
Grupo 1	6,56	0,92	
Grupo2	< 1		< 0,0001

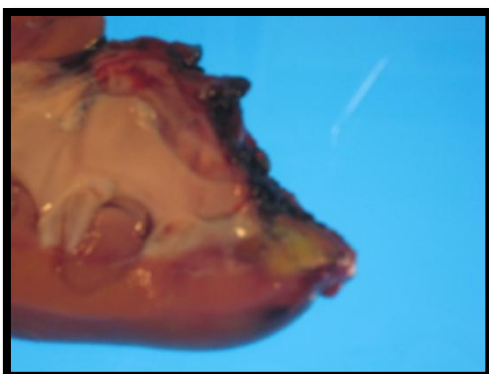


Foto 4.19: Riñón del grupo 1, seccionado longitudinalmente donde se observa la línea de sección, lugar donde se realiza la medición, al microscopio en 5 puntos, de la profundidad de necrosis.

**4.2.8 Vitalidad (V)**

El test de NADH determinó vitalidad del riñón remanente en todos los casos que fueron estudiados (grupo 1) sin lesiones a distancia.

**4.2.9 Tiempo de isquemia caliente (Ti)**

Este dato solo fue registrado en el grupo 2 ya que en el grupo 1 se trabajó sin clampaje vascular, el tiempo de isquemia caliente fue de 36,11 min +/- 7,73 min.

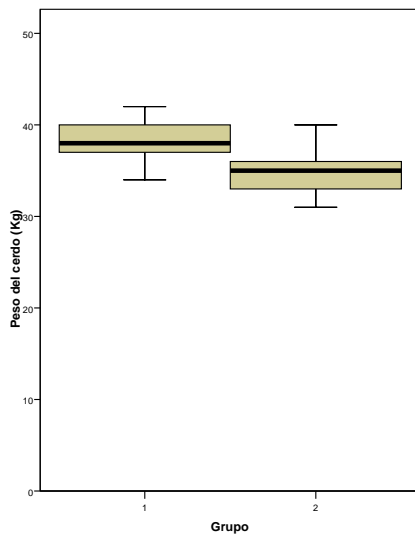
**4.2.10 Tiempo de coagulación sobre el lecho quirúrgico (TI)**

Este dato solo fue registrado en el grupo 1, se realizó sistemáticamente tras la sección del polo renal, aunque no hubiese lecho hemorrágico, con el mismo dispositivo asistido por radiofrecuencia.

El tiempo medio fue de 46,1 segundos +/- 30,38 seg.

En ninguna de las 10 experiencias realizadas en el grupo 1 hubo sangrado tras finalizar la transección renal.

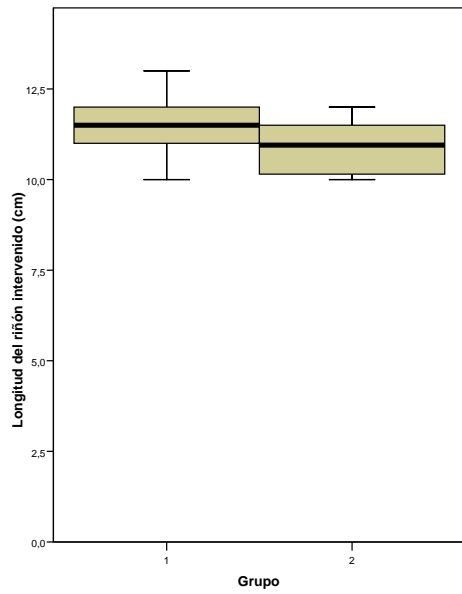
**4.2.11 peso del cerdo (Pc)**



	Media (Kg)	DS	p
<b>Grupo 1</b>	<b>38,20</b>	<b>2,65</b>	<b>0,014</b>
<b>Grupo 2</b>	<b>34,7</b>	<b>2,81</b>	

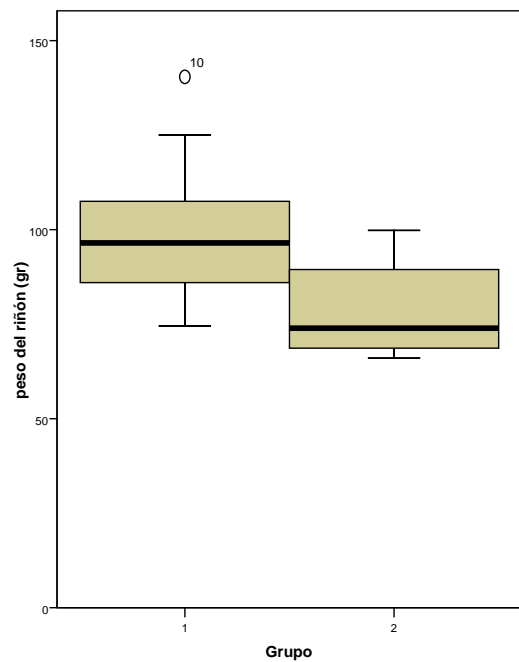


**4.2.12 Longitud del riñón remanente (Lr)**



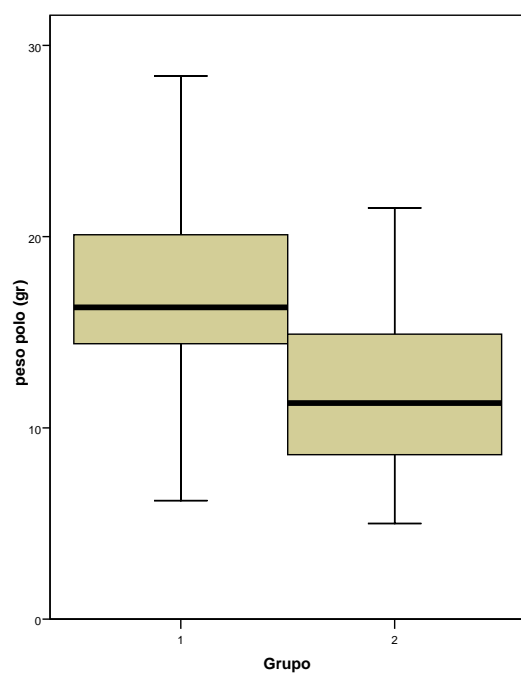
	Media (cm)	DS	P
Grupo 1	11,60	0,93	0,104
Grupo 2	10,90	0,78	

**4.2.13 Peso riñón (Pr)**



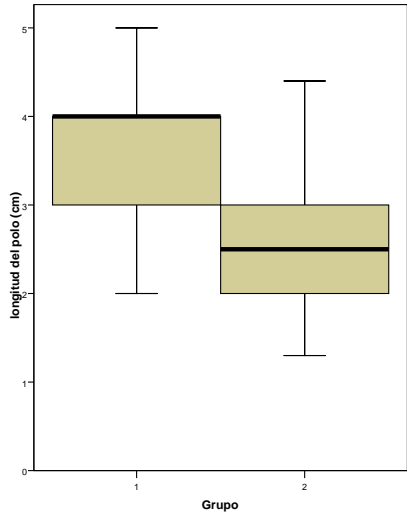
	Media (gr)	DS	P
Grupo 1	99,43	21,50	0,022
Grupo 2	78,73	12,46	

**4.2.14 Peso polo (Pp)**



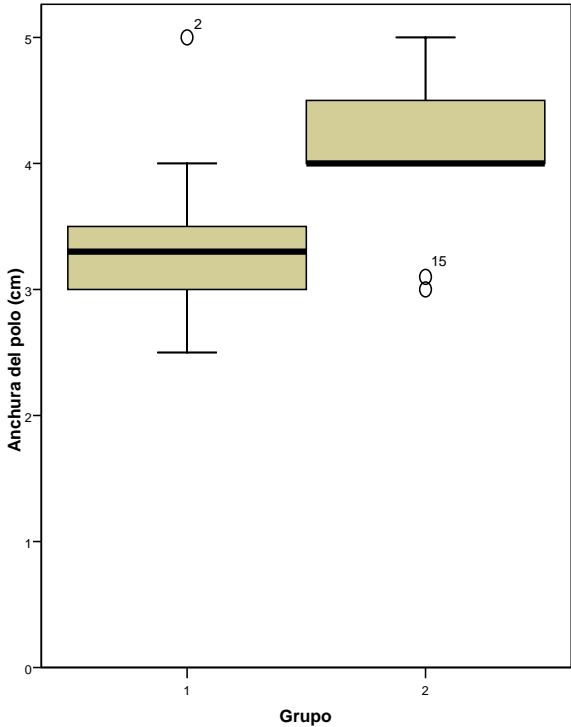
	Media (gr)	DS	P
Grupo 1	17,12	6,18	0,093
Grupo 2	12,34	5,52	

4.2.15 Longitud del polo (Lp)



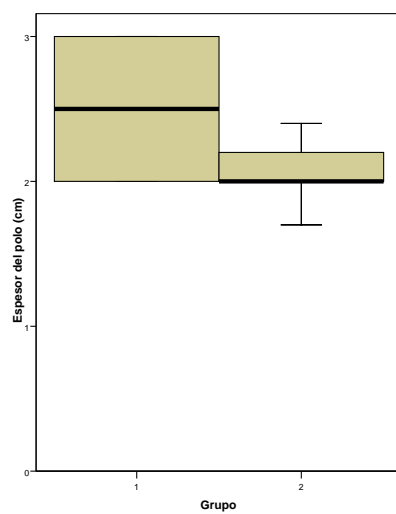
	Media (cm)	DS	P
Grupo 1	3,70	0,85	0,033
Grupo 2	2,68	1,04	

4.2.16 Anchura del polo (Ap):



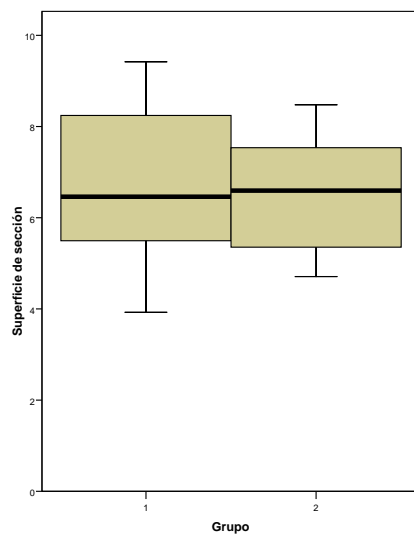
	Media (cm)	DS	P
Grupo 1	3,40	0,69	0,055
Grupo 2	4,03	0,64	

4.2.17 Espesor del polo (Ep)



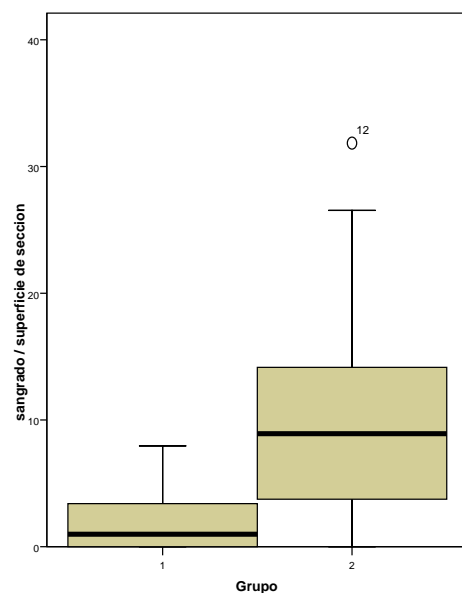
	Media (cm)	DS	P
Grupo 1	2,51	0,42	0,014
Grupo 2	2,07	0,22	

**4.2.18 Superficie de sección (S)**



	Media (cm <sup>2</sup> )	DS	P
Grupo 1	6,74	1,87	0,824
Grupo 2	6,57	1,27	

**4.2.19 Hemorragia por superficie de sección (HxS)**



	Media ( mL/cm <sup>2</sup> )	DS	P
Grupo 1	2,25	3,06	0,034
Grupo 2	11,86	11,17	

## 5- DISCUSIÓN

---

### 5.1 CONSIDERACIONES PREVIAS

Un gran número de publicaciones mensuales atestiguan la gran relevancia que presenta la cirugía conservadora renal a través de técnicas mínimamente invasivas como la laparoscopia y recientemente bajo asistencia por robot. Wang y colaboradores han publicado una serie de 100 pacientes donde se compara la NPL con la nefrectomía parcial robótica donde en cirujanos con experiencia previa en el uso del robot (prostatectomía radical robótica) consiguen resultados similares.

La presentación más frecuente del CCR en la práctica clínica es en estadios tempranos donde más se benefician de la aplicación de cirugías conservadoras de riñón donde la aplicación de técnicas mínimamente invasivas como la laparoscopia juegan un papel cada vez más importante, a todo esto no es ajena la comunidad científica urológica.

La nefrectomía parcial es la técnica de elección ante pacientes con masas renales con un tamaño menor o igual a 4 cm (T1a) pero sus indicaciones tienden a irse ampliando a la totalidad de los T1 según las últimas publicaciones que precisan de resultados oncológicos de mayor seguimiento.

El principal reto durante la nefrectomía parcial es el control del sangrado, cuyo método más eficaz es el clampaje vascular para evitar el sangrado durante la resección del parénquima y obtener una óptima visión para la reconstrucción parenquimatosa y cierre de vasos mediante suturas.

En los últimos años han proliferado el uso de agentes biológicos hemostáticos que no han demostrado por si solos eficacia para el control y prevención del sangrado.

La aplicación de la laparoscopia, con sus beneficios ampliamente demostrados, para la realización de la nefrectomía parcial es un reto actual.

La NPL ha conseguido igualar en resultados oncológicos a un plazo intermedio pero que precisa una gran experiencia para equipararse en cuanto a complicaciones, la razón radica en la complejidad técnica de la realización de suturas en la laparoscopia y en un tiempo límite, no mayor a 30 minutos, debido a la isquemia caliente producido por la necesidad del clampaje vascular, ya que la actual técnica quirúrgica para la NPL [66], está basada en la cirugía abierta.

La realización de suturas laparoscopias intracorpóreas son difíciles y requieren de tiempo con un potencial prolongamiento del tiempo de isquemia caliente y daño renal.

El tiempo de isquemia durante la NPL es significativamente mayor (27-35min) que durante la cirugía abierta pese a las mejoras que se han implantado en cuanto a la técnica quirúrgica. Se recomienda según un reciente estudio de Porpiglia y colaboradores [110] No sobrepasar de los 30 min de isquemia caliente.

La principal complicación de la NPL es el sangrado, el parénquima renal es uno de los tejidos del cuerpo humano más vascularizado. Los riñones reciben 1/5 del gasto cardiaco lo que equivale a 4ml de sangre por gramo de riñón y minuto, por lo que una lesión renal puede provocar una hemorragia potencialmente desastrosa [65].

Pese a que la mayoría de las maniobras en la nefrectomía parcial van encaminadas a prevenir la hemorragia, los resultados del análisis combinado de las largas series publicadas demuestran que la principal complicación urológica en la NPL es la hemorragia, en torno al 2-9,5% en las series más representativas, con una tasa de transfusión de 6,9%. [59, 62, 65] La mayoría de los autores no realizan distinción entre hemorragia intraoperatoria y hemorragia postoperatoria. Simmons et al. [107] presenta un 2% de hemorragia aguda postoperatoria y un 2.5% de sangrado tras una semana de intervención. [173]

El sangrado intraoperatorio es debido en la mayoría de los casos por mal funcionamiento del clampaje vascular seguido de arterias renales múltiples no identificadas. La lesión del hilio renal durante su disección puede comprometer por completo la intervención, como así ocurrió en el último animal de experimentación del grupo 2.

El pseudoaneurisma arterial es una complicación rara (1-2%) pero característica de la nefrectomía parcial presentándose habitualmente sobre las 2 semanas tras la intervención a modo de hematuria macroscópica [173].

La aplicación de hipotermia renal es recomendable cuando se prevea un tiempo de isquemia caliente >30min, aunque en la NPL no es frecuente su uso debido a la dificultad de conlleva [62].

Vasos arteriales y venosos deben ser selectivamente suturados con adicional hemostasia con electrocoagulación [62, 173].

La reconstrucción del parénquima renal es crítica para prevenir las complicaciones y debe ser realizado lo antes posible para reducir el tiempo de isquemia caliente [62, 65, 173].



En la actualidad solo se recomienda la realización de la NPL en centros con experiencia, según publica Gill y cols. [103], es necesario una curva de aprendizaje mayor a 200 casos para reducir significativamente la tasa de complicaciones para esta técnica.

Con la finalidad de encontrar un método reproducible, sencillo y seguro para la realización de la hemostasia en la NPL se han ido desarrollando diferentes dispositivos y materiales hemostáticos [65].

En los últimos años, han aparecido en la bibliografía urológica, nuevas tecnologías encaminadas a prevenir la aparición de complicaciones hemorrágicas [65, 102, 134].

El uso de láseres y otras energías como la RF están siendo usadas no solo a nivel experimental sino también en humanos.

El principal problema del laser es que no han conseguido controlar completamente la hemorragia sin clampaje vascular, ni vasos de mayor calibre y que la visión durante el procedimiento no es buena debido a la formación de humo y el estallido de sangre sobre la cámara.

El uso de la radiofrecuencia como fuente de energía está representado por un electrodo monopolar (Tissuelink®) usado previamente en hígado para la realización de resecciones hepáticas y sobre el riñón tanto en experimentación como también en humanos, su uso se basa en la instilación simultánea de suero salino para producir dos beneficios potenciales:

1- Aumentar la transmisión de energía al tejido y conseguir mayor efector de coagulación y mayor profundidad.

2- Evitar la carbonización del tejido que está asociado frecuentemente con re-sangrado.

Pero se han descrito problemáticas derivadas de este diseño como son:

- quemaduras por goteo del suero caliente sobre los órganos.

- lentitud a la hora de producir sección del parénquima renal, ya que llega un momento en que se pierde eficacia por la falta de transmisión de energía al tejido.

Nuestro dispositivo asistido por radiofrecuencia ha demostrado sobre hígado y en modelo experimental porcino los siguientes beneficios:

- Gracias a su hoja de bisturí en el extremo distal del electrodo se produce un corte sobre tejido previamente coagulado con una única pasada del electrodo debido a la angulación que presenta este en su porción final.
- también se puede emplear únicamente como coagulador sobre un punto sangrante concreto al usar el extremo romo siendo muy efectivo sobre vasos de gran calibre.
- la refrigeración con suero totalmente interno permite evitar la formación de un lecho carbonizado, obteniendo un mayor rendimiento de coagulación y evitando posibles lesiones por goteo, asegurándose un permanente funcionamiento del instrumento abriéndose camino en el tejido a tratar.

En nuestro estudio hubo diferencias significativas en cuanto al peso del cerdo entre ambos grupos siendo mayor en el grupo 1 (38.20 Kg  $\pm$  2.65 vs 34.70 Kg  $\pm$  2.81) siendo los riñones intervenidos mayores en este mismo grupo (diferencias significativas respecto a la longitud y espesor de la pieza de riñón resecado), habiéndose resecado, en términos de longitud, un 24% de riñón en el grupo 1 respecto a un 19% en el grupo 2.

### **5.2 PRINCIPALES APORTACIONES DE NUESTRO DISPOSITIVO**

Las principales aportaciones de nuestro dispositivo para la realización de la nefrectomía parcial comparado con la técnica habitual son:

#### **5.2.1 Disminución de la hemorragia.**

En el grupo 1 hubo una disminución significativa de la pérdida sanguínea con respecto a la técnica habitual (15,5  $\pm$  23.74 mL vs 79.44  $\pm$  76.33 mL respectivamente con p = 0.038).

No se contabilizó el sangrado, por lesión de la arteria renal, que hubo en el 10º cerdo del grupo 2 y que finalizó en nefrectomía y al sacrificio del animal.

El dispositivo produce una coagulación del parénquima renal suficiente para que el corte con la cuchilla sea prácticamente exangüe, siendo eficaz en la hemostasia de aquellos vasos de mayor calibre mediante la aplicación del extremo romo sobre el

punto sangrante no solo en el mismo parénquima renal sino también próximo al pedículo renal como ocurrió en la experiencia nº 5 del grupo 1, donde tras iniciar la sección parenquimatosa próxima al pedículo vascular, hubo un sangrado de una rama arterial superior que cedió tras aplicar el mismo electrodo y que posteriormente en la necropsia no se advirtió lesión del pedículo ni alteración isquémica del riñón remanente.

En el grupo 2 hubo dos incidentes relacionados con el clampaje vascular como fue la lesión arterial anteriormente mencionada y un mal funcionamiento temporal del torniquete que tras su reajuste se pudo continuar con la sección renal.

No hubo diferencias significativas respecto a la superficie seccionada entre el grupo 1 y 2 ( $6.74 \text{ cm}^3 \pm 1.87$  vs  $6.57 \text{ cm}^3 \pm 1.27$ ) pero si lo hubo en el sangrado por superficie de sección siendo menor en el grupo 1 ( $2.25 \text{ mL/cm}^3 \pm 3.06$ ) vs grupo 2 ( $11.86 \text{ mL/cm}^3 \pm 11.17$ ).

Estos resultados se correlacionan con el riesgo de hemorragia posterior ya que el dispositivo demuestra, con su ausencia de signos de sangrado tras 17 días de postoperatorio, su capacidad para evitar el re-sangrado ya que debido al sistema de refrigeración evita la formación de escaras en el lecho quirúrgico.

Aunque no hubo diferencias significativas con respecto al grupo 2, en este grupo hubo 2 casos de los 9 realizados donde se encontraron hallazgos (coágulos en la fosa renal) que indican sangrado durante el postoperatorio inmediato.

### **5.2.2 Disminución del tiempo quirúrgico.**

En el grupo 1 hubo un tiempo medio de  $35.35 \text{ min} \pm 13.74$  siendo significativamente menor ( $p < 0.001$ ) al grupo 2 ( $60.22 \text{ min} \pm 10.48$ ). El tiempo que hubo que invertir en solucionar los problemas técnicos del generador de radiofrecuencia, comentado anteriormente en el apartado de resultados y analizado en las consideraciones previas de la discusión, no fueron descontados del tiempo de sección y por lo tanto tampoco del tiempo quirúrgico total puesto que entendíamos que esta problemática aunque no están relacionados directamente con el electrodo si lo está con el procedimiento.

El tiempo de sección fue significativamente menor en el grupo 2, teniendo en cuenta que esta variable representa distintas cosas en uno y otro grupo, en el grupo 1

representa la totalidad del procedimiento, ya que se realiza simultáneamente coagulación, corte, hemostasia e intento de controlar la vía urinaria, por el contrario en el grupo 2 el tiempo de sección es la parte más sencilla rápida de la técnica (corte frío), si el clampaje es efectivo (situación que no ocurrió en el caso nº3 del grupo por problemas con el torniquete lo que alargó el tiempo de sección por sangrado con empeoramiento de la visión y necesidad de recolocar el clampaje vascular. a la técnica habitualmente empleada hay añadirle, además del tiempo de sección, el tiempo empleado para la disección del pedículo, el clampaje arterial, sección del parénquima, hemostasia, cierre de la vía urinaria y cierre del defecto parenquimatoso.

### **5.2.3 Ausencia de isquemia caliente.**

El dispositivo se mostró eficaz para la prevención del sangrado por si solo sin necesidad de clampaje vascular lo que implica no solo simplificar la técnica y los riesgos derivados de la manipulación del pedículo vascular, sino también evitar someter al riñón a una isquemia caliente con sus posibles repercusiones si se extralimita en el tiempo. Tampoco sería necesario emplear maniobras para prolongar el tiempo de isquemia tan difícil de aplicar en la laparoscopia.

### **5.2.4 Simplificación técnica**

La simplificación de la técnica está relacionado con lo anteriormente comentado: no se precisa de manipulación del pedículo renal para control y prevención de la hemorragia, ni de otras maniobras como la realización de puntos de sutura lo que se traduce en ausencia de isquemia caliente, disminución del tiempo quirúrgico, de la complejidad técnica y de la morbilidad al disminuir el número de gestos quirúrgicos a uno único. La utilización del electrodo resultó sencillo desde la primera experiencia con una buena visión sin la aparición de “estallidos” ni humo ni la necesidad de aspirar suero como ocurre en otros dispositivos anteriormente revisados en la introducción.

### **5.3 LIMITACIONES DEL MODELO EXPERIMENTAL**

#### **5.3.1 Control de la vía urinaria**

El dispositivo no se ha mostrado eficaz para el control de la vía urinaria respecto a la técnica habitual, con significancia estadística, cuando esta se ha abierto ampliamente como ha ocurrido en la totalidad de los casos de ambos grupos.

Aunque el porcentaje de aparición de urinoma durante la necropsia fue similar ( grupo 1: 50% , 5/9 vs grupo 2 : 55%, 5/5) , hubo un cierre posterior en la mayoría de los casos del grupo 2 (test azul metileno negativo en 4 de los 5 casos donde hubo urinoma, con un porcentaje total de ausencia de fuga urinaria de un 89%, mientras que en el grupo 1 hubo 8 casos con test del azul de metileno positivo de los cuales 5 se manifestaron mediante urinoma.

Inicialmente protocolizamos la realización de una coagulación del parénquima seccionado con el DARF en todos los casos del grupo 1 aunque no hubiese sangrado activo (no lo hubo en ningún caso). Estudiamos la posible relación de este procedimiento con la aparición de fuga urinaria y con urinoma sin encontrarla, ocurriendo lo mismo al intentarla relacionar con la profundidad de necrosis producida. Hubo diferencias significativas en cuanto a la longitud del polo y espesor del mismo siendo mayores en el grupo 1 por lo que se podría suponer que la apertura de la vía urinaria fue mayor en el grupo 1 no encontramos relación de estas variables con la aparición de fuga ni de urinoma.

#### **5.3.2 Profundidad de tejido necrótico.**

Otra limitación que se encuentra comparando este dispositivo respecto a la técnica a comparar es el tejido inviable remanente en el riñón tras la sección y 17 días de postoperatorio donde los cambios histológicos están ya establecidos.

Mediante la técnica habitual (grupo 2) la media de tejido no viable es prácticamente despreciable mientras que tras el paso del electrodo la media de tejido necrosado en profundidad en el lecho del riñón remanente es de 0.65 cm.

### **5.3.5 Electrodo monopolar**

Aunque no hemos encontrado lesiones en el riñón intervenido salvo el borde de necrosis tras estudio histológico de la pieza mediante NADH, Si hemos advertido adherencias entre el lecho quirúrgico y las asas intestinales así como cierto aspecto de deshidratación de las mismas que pudieran corresponder a la transmisión del calor generado por el electrodo, si bien creemos esto se puede evitar si se refrigerase las asas con suero tras la intervención.

### **5.3.6 Problemas técnicos**

No hemos encontrado problemas derivados del diseño del electrodo pero si relacionados con el generador como ya hemos comentado previamente.

## **5.4 PERSPECTIVAS DE FUTURO**

Se están creando electrodos de última generación con materiales de mayor calidad que podrían mejorar el corte de la cuchilla, con diámetros más ajustados y adaptados al tamaño renal así como el posible aislamiento de la cuchilla para crear una lesión teóricamente más homogénea y con menor riesgo de carbonización del tejido.

Según los estudios realizados en hígado porcino las mejoras en el diseño del dispositivo: pedal de activación y caja de conexiones, estas mejoras podrían ser de gran utilidad también en nuestro caso ya que hubieran evitado desconexiones del generador con el consiguiente alargamiento de los distintos tiempos y quizás el manejo de los tiempos de funcionamiento del electrodo mediante pedal pudieran influir en la reducción de la cantidad de tejido necrosado.

También se está estudiando la posibilidad de convertir el electrodo en bipolar con los consiguientes beneficios teóricos.

Se ha propuesto un estudio para conocer el efecto que este dispositivo produce en la vía urinaria y los factores que influyen en ello como la potencia empleada, el tiempo de sección, el tamaño de vía urinaria abierta.

## 6- CONCLUSIONES

---

### 6- CONCLUSIONES:

- El tiempo empleado en la realización de la nefrectomía parcial laparoscópica mediante el nuevo dispositivo asistido por radiofrecuencia comparado con la técnica estándar fue de 24,87 minutos menor, siendo estadísticamente significativo con un nivel de significancia establecido en 0,05 y una potencia de 0,65.
- El sangrado durante la intervención quirúrgica fue significativamente menor en el grupo donde se realizó la nefrectomía parcial laparoscópica con el nuevo dispositivo propuesto a estudio, siendo la diferencia de 63,94 ml con un nivel de significancia de 0,05 y una potencia de 0,65.
- El dispositivo resulta eficaz no solo en el control del sangrado operatorio sino también en la prevención del sangrado diferido.
- El dispositivo no resulta eficaz por si solo en el control de la vía urinaria cuando esta es ampliamente abierta.
- La nueva técnica propuesta para la realización de la nefrectomía parcial laparoscópica en modelo porcino demuestra una mayor simplicidad, comparado con la técnica estándar, como demuestra la reducción significativa del tiempo quirúrgico y una menor morbilidad intraoperatoria al disminuir el número de maniobras para el control y la prevención del sangrado.
- El dispositivo no ha generado lesiones a distancia en el órgano a tratar tras el estudio histológico del mismo.



# BIBLIOGRAFÍA

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Wan, C.H. and S.B. Meltzer, *Primary renal neoplasms*. Guthrie Clin Bull, 1947. **17**(2): p. 90-5.
2. Herman, L. and B.L. Hayllar, *Neoplasms of the kidney*. Pa Med J, 1949. **52**(10): p. 1092-8.
3. Diaz Diaz, R. and R. Benlloch Navarro, [*Diagnosis of tumors of the kidney*]. Med Esp, 1950. **23**(132): p. 187-202.
4. Hinman, F., *Cancer of the kidney and testicle*. Calif Med, 1948. **69**(4): p. 290-4.
5. Lazarus, J.A., *Renal Neoplasms: Report Based Upon Twenty-Five Cases of Malignant Tumors of the Kidney*. Ann Surg, 1933. **98**(1): p. 92-103.
6. Plauchu and Potton, [*Considerations on 213 renal tumors; histological prognosis*]. J Urol Medecale Chir, 1950. **56**(7-8): p. 533-9.
7. Bono, A.V. and J.A. Lovisolo, *Renal cell carcinoma--diagnosis and treatment: state of the art*. Eur Urol, 1997. **31 Suppl 1**: p. 47-55.
8. Ljungberg, B., et al., *Renal cell carcinoma guideline*. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1502-10.
9. Aronson, S., et al., *Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification*. Urol Radiol, 1991. **13**(2): p. 83-90.
10. Clevert, D.A., et al., [*Diagnostic algorithm in cystic renal masses*]. Urologe A, 2010. **49**(3): p. 421-31; quiz 432.
11. Heller, M.T. and M.E. Tublin, *Detection and characterization of renal masses by ultrasound: a practical guide*. Ultrasound Q, 2007. **23**(4): p. 269-78.
12. Bosniak, M.A., *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 1997. **336**(11): p. 810; author reply 810-1.
13. Skolarus, T.A., et al., *Effect of reclassification on the incidence of benign and malignant renal tumors*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 455-8.
14. Robson, C.J., *The natural history of renal cell carcinoma*. Prog Clin Biol Res, 1982. **100**: p. 447-52.
15. Duchene, D.A., et al., *Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series*. Urology, 2003. **62**(5): p. 827-30.
16. Gill, I.S., et al., *Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 41-6.
17. Ghoneim, I.A. and A.F. Fergany, *Minimally invasive surgery for renal cell carcinoma*. Expert Rev Anticancer Ther, 2009. **9**(7): p. 989-97.
18. Turna, B., et al., *Minimally invasive nephron sparing management for renal tumors in solitary kidneys*. J Urol, 2009. **182**(5): p. 2150-7.
19. Silverman, S.G., et al., *Management of the incidental renal mass*. Radiology, 2008. **249**(1): p. 16-31.
20. Abou Youssif, T. and S. Tanguay, *Natural history and management of small renal masses*. Curr Oncol, 2009. **16 Suppl 1**: p. S2-7.
21. Crispen, P.L. and R.G. Uzzo, *The natural history of untreated renal masses*. BJU Int, 2007. **99**(5 Pt B): p. 1203-7.
22. Anglada Curado, F.J., et al., [*New epidemiologic patterns and risk factors in renal cancer*]. Actas Urol Esp, 2009. **33**(5): p. 459-67.
23. Pascual, D. and A. Borque, *Epidemiology of kidney cancer*. Adv Urol, 2008: p. 782381.
24. Brennan, P., et al., *Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe*. Br J Cancer, 2008. **99**(11): p. 1912-5.

25. Chow, W.H., et al., *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. N Engl J Med, 2000. **343**(18): p. 1305-11.
26. Jewett, M.A. and A. Zuniga, *Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance*. Urol Clin North Am, 2008. **35**(4): p. 627-34; vii.
27. Steinbach, F., et al., *Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study*. J Urol, 1995. **153**(6): p. 1812-6.
28. Linehan, W.M., et al., *Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy*. Cancer, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2252-61.
29. Linehan, W.M., M.M. Walther, and B. Zbar, *The genetic basis of cancer of the kidney*. J Urol, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2163-72.
30. Linehan, W.M., et al., *Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(18 Pt 2): p. 6282S-9S.
31. Pfaffenroth, E.C. and W.M. Linehan, *Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy*. Expert Opin Biol Ther, 2008. **8**(6): p. 779-90.
32. Lopez-Beltran, A., et al., *2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults*. Int J Urol, 2009. **16**(5): p. 432-43.
33. Facchini, G., et al., *New treatment approaches in renal cell carcinoma*. Anticancer Drugs, 2009. **20**(10): p. 893-900.
34. Davis, D.M., *Diagnosis of renal tumors in the adult*. Radiology, 1950. **54**(5): p. 639-45.
35. Sacco, E., et al., *Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies*. Urol Int, 2009. **83**(1): p. 1-11.
36. Schmidt, J.D., *Erythrocytosis and renal disease*. J Iowa Med Soc, 1972. **62**(12): p. 631-2.
37. Siemer, S., et al., *Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a*. J Urol, 2005. **173**(1): p. 33-7.
38. Hartman, D.S., S. Aronson, and H. Frazer, *Current status of imaging indeterminate renal masses*. Radiol Clin North Am, 1991. **29**(3): p. 475-96.
39. Quaia, E., et al., *Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(4): p. 1239-49.
40. Heidenreich, A. and V. Ravery, *Preoperative imaging in renal cell cancer*. World J Urol, 2004. **22**(5): p. 307-15.
41. Schreyer, H.H., M.M. Uggowitz, and A. Ruppert-Kohlmayr, *Helical CT of the urinary organs*. Eur Radiol, 2002. **12**(3): p. 575-91.
42. Song, C., et al., *Differential diagnosis of complex cystic renal mass using multiphase computerized tomography*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2446-50.
43. Heckmann, M., et al., *[Differential diagnosis of focal lesions of the kidney in CT and MRT]*. Rontgenpraxis, 2008. **56**(6): p. 219-40.
44. Motzer, R.J., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(6): p. 618-30.
45. Sahni, V.A. and S.G. Silverman, *Biopsy of renal masses: when and why*. Cancer Imaging, 2009. **9**: p. 44-55.
46. Linehan, J.A. and M.M. Nguyen, *Kidney cancer: the new landscape*. Curr Opin Urol, 2009. **19**(2): p. 133-7.
47. Fandella, A., M. Borghesi, and A. Bertaccini, *Renal cell carcinoma. 2002 TNM classification is still adequate?* Arch Ital Urol Androl, 2009. **81**(1): p. 51-5.
48. Ng, C.S., et al., *Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(4): p. 1220-32.

49. Scoll, B.J., et al., *Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis.* J Urol, 2009. **181**(2): p. 506-11.
50. Bensalah, K., et al., *Prognostic variables to predict cancer-related death in incidental renal tumours.* BJU Int, 2008. **102**(10): p. 1376-80.
51. Robson, C.J., B.M. Churchill, and W. Anderson, *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.* J Urol, 1969. **101**(3): p. 297-301.
52. Lane, B.R. and A.C. Novick, *Nephron-sparing surgery.* BJU Int, 2007. **99**(5 Pt B): p. 1245-50.
53. Al-Qudah, H.S., A.R. Rodriguez, and W.J. Sexton, *Laparoscopic management of kidney cancer: updated review.* Cancer Control, 2007. **14**(3): p. 218-30.
54. Lesage, K., et al., *Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life.* Eur Urol, 2007. **51**(3): p. 614-20.
55. Clayman, R.V., et al., *Laparoscopic nephrectomy: initial case report.* J Urol, 1991. **146**(2): p. 278-82.
56. Heldwein, F.L., et al., *Localized renal cell carcinoma management: an update.* Int Braz J Urol, 2008. **34**(6): p. 676-89; discussion 689-90.
57. Gaur, D.D., D.K. Agarwal, and K.C. Purohit, *Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report.* J Urol, 1993. **149**(1): p. 103-5.
58. Matin, S.F., et al., *Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm. or less renal tumor with a normal contralateral kidney.* J Urol, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1356-9; discussion 1359-60.
59. Breda, A., et al., *Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management, and comparison with the open experience.* Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 836-50.
60. Berger, A., et al., *Minimally invasive nephron-sparing surgery.* Curr Opin Urol, 2008. **18**(5): p. 462-6.
61. Crepel, M., et al., *Nephron-sparing Surgery Is Equally Effective to Radical Nephrectomy for T1BN0M0 Renal Cell Carcinoma: A Population-Based Assessment.* Urology, 2009.
62. Porpiglia, F., et al., *Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature.* Eur Urol, 2008. **53**(4): p. 732-42; discussion 742-3.
63. Derweesh, I.H. and A.C. Novick, *Small renal tumors: natural history, observation strategies and emerging modalities of energy based tumor ablation.* Can J Urol, 2003. **10**(3): p. 1871-9.
64. Novick, A.C., et al., *Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients.* J Urol, 1989. **141**(4): p. 835-9.
65. van Dijk, J.H. and P.L. Pes, *Haemostasis in laparoscopic partial nephrectomy: current status.* Minim Invasive Ther Allied Technol, 2007. **16**(1): p. 31-44.
66. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques.* J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 469-7; discussion 475-6.
67. Uzzo, R.G. and A.C. Novick, *Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes.* J Urol, 2001. **166**(1): p. 6-18.
68. Novick, A.C., *Renal hypothermia: in vivo and ex vivo.* Urol Clin North Am, 1983. **10**(4): p. 637-44.
69. Derweesh, I.H. and A.C. Novick, *Mechanisms of renal ischaemic injury and their clinical impact.* BJU Int, 2005. **95**(7): p. 948-50.
70. Verhoest, G., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy with clamping of the renal parenchyma: initial experience.* Eur Urol, 2007. **52**(5): p. 1340-6.

71. Thompson, R.H., et al., *The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 471-6.
72. Abukora, F., et al., *Long-term functional outcome of renal units after laparoscopic nephron-sparing surgery under cold ischemia*. J Endourol, 2006. **20**(10): p. 790-3.
73. Steffens, J., et al., *Partial nephrectomy with perfusion cooling for imperative indications: a 24-year experience*. BJU Int, 2005. **96**(4): p. 608-11.
74. Crain, D.S., et al., *Transureteral saline perfusion to obtain renal hypothermia: potential application in laparoscopic partial nephrectomy*. JSLS, 2004. **8**(3): p. 217-22.
75. Jacobs, S.C., S.I. Berg, and R.K. Lawson, *Synchronous bilateral renal cell carcinoma: total surgical excision*. Cancer, 1980. **46**(11): p. 2341-5.
76. Novick, A.C., *Partial nephrectomy for renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am, 1987. **14**(2): p. 419-33.
77. Sutherland, S.E., et al., *Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter?* J Urol, 2002. **167**(1): p. 61-4.
78. Carini, M., et al., *Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival*. J Urol, 2006. **175**(6): p. 2022-6; discussion 2026.
79. Carini, M., et al., *Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience*. Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1263-8; discussion 1269-71.
80. Lapini, A., et al., *Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients*. J Urol, 2005. **174**(1): p. 57-60; discussion 60.
81. Kubinski, D.J., et al., *Utility of frozen section analysis of resection margins during partial nephrectomy*. Urology, 2004. **64**(1): p. 31-4.
82. Desai, M.M., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelvicaliceal system*. Urology, 2003. **61**(1): p. 99-104.
83. Siemer, S., et al., *Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study*. Eur Urol, 2007. **52**(4): p. 1156-63.
84. Thompson, R.H., et al., *Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 855-8.
85. Patard, J.J., et al., *Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication*. Eur Urol, 2007. **52**(1): p. 148-54.
86. Lerner, S.E., et al., *Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery*. J Urol, 1996. **155**(6): p. 1868-73.
87. Campbell, S.C., et al., *Complications of nephron sparing surgery for renal tumors*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1177-80.
88. Hafez, K.S., A.C. Novick, and B.P. Butler, *Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location*. J Urol, 1998. **159**(4): p. 1156-60.
89. Becker, F., et al., *Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm*. Eur Urol, 2006. **49**(6): p. 1058-63; discussion 1063-4.

90. Leibovich, B.C., et al., *Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy*. J Urol, 2004. **171**(3): p. 1066-70.
91. Patard, J.J., et al., *Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2181-5, quiz 2435.
92. Kwon, E.O., et al., *Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours*. BJU Int, 2007. **99**(2): p. 286-9.
93. Bensalah, K., et al., *Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery*. Eur Urol, 2010. **57**(3): p. 466-71.
94. Lee, C.T., et al., *Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 730-6.
95. D'Armiento, M., et al., *Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study*. Br J Urol, 1997. **79**(1): p. 15-9.
96. Ghavamian, R., et al., *Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery*. J Urol, 2002. **168**(2): p. 454-9.
97. Winfield, H.N., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease*. J Endourol, 1993. **7**(6): p. 521-6.
98. Spaliviero, M. and I.S. Gill, *Laparoscopic partial nephrectomy*. BJU Int, 2007. **99**(5 Pt B): p. 1313-28.
99. Janetschek, G., *[Radical and partial nephrectomy for RCC: laparoscopy or open surgery]*. Urologe A, 2007. **46**(5): p. 496-503.
100. Ng, C.S., et al., *Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 846-9.
101. Rosales, A., et al., *Clamping of the renal artery in laparoscopic partial nephrectomy: an old device for a new technique*. Eur Urol, 2005. **47**(1): p. 98-101.
102. Dalpiaz, O., et al., *Haemostatic sealants in nephron-sparing surgery: what surgeons need to know*. BJU Int, 2008. **102**(11): p. 1502-8.
103. Gill, I.S., et al., *Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients*. J Urol, 2003. **170**(1): p. 64-8.
104. Johnston, W.K., 3rd, et al., *Acute integrity of closure for partial nephrectomy: comparison of 7 agents in a hypertensive porcine model*. J Urol, 2006. **175**(6): p. 2307-11.
105. Gallucci, M., et al., *Superselective embolization as first step of laparoscopic partial nephrectomy*. Urology, 2007. **69**(4): p. 642-5; discussion 645-6.
106. Simmons, M.N., M.J. Schreiber, and I.S. Gill, *Surgical renal ischemia: a contemporary overview*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 19-30.
107. Simmons, M.N. and I.S. Gill, *Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: use of a standardized reporting system*. J Urol, 2007. **177**(6): p. 2067-73; discussion 2073.
108. Hacker, A., et al., *Nephron-sparing surgery for renal tumours: acceleration and facilitation of the laparoscopic technique*. Eur Urol, 2007. **51**(2): p. 358-65.
109. Bhayani, S.B., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine*. J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1264-6.

110. Porpiglia, F., et al., *Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-year results of a prospective study.* Eur Urol, 2007. **52**(4): p. 1170-8.
111. Haber, G.P. and I.S. Gill, *Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes.* Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 660-5.
112. Jackman, S.V., et al., *Utility of the harmonic scalpel for laparoscopic partial nephrectomy.* J Endourol, 1998. **12**(5): p. 441-4.
113. Porpiglia, F., et al., *Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative study: laparoscopy vs open surgery.* J Urol, 2005. **173**(4): p. 1098-101.
114. Permpongkosol, S., et al., *Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes.* J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2401-4.
115. Breda, A., et al., *Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe.* J Urol, 2007. **178**(1): p. 47-50; discussion 50.
116. Bernie, J.E., et al., *Evaluation of hydrogel tissue sealant in porcine laparoscopic partial-nephrectomy model.* J Endourol, 2005. **19**(9): p. 1122-6.
117. Porpiglia, F., et al., *Assessment of risk factors for complications of laparoscopic partial nephrectomy.* Eur Urol, 2008. **53**(3): p. 590-6.
118. Venkatesh, R., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location.* Urology, 2006. **67**(6): p. 1169-74; discussion 1174.
119. Lane, B.R. and I.S. Gill, *5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy.* J Urol, 2007. **177**(1): p. 70-4; discussion 74.
120. Lane, B.R. and I.S. Gill, *7-Year Oncological Outcomes After Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy.* J Urol, 2009.
121. Lane, B.R. and I.S. Gill, *7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy.* J Urol, 2010. **183**(2): p. 473-9.
122. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney.* J Urol, 2006. **175**(2): p. 454-8.
123. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors.* J Urol, 2005. **174**(3): p. 850-3; discussion 853-4.
124. Heuer, R., et al., *A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer.* Eur Urol, 2010. **57**(2): p. 223-32.
125. Crowley, J.D., et al., *Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model.* Urology, 2001. **57**(5): p. 976-80.
126. Carraway, W.A., J.D. Raman, and J.A. Cadeddu, *Current status of renal radiofrequency ablation.* Curr Opin Urol, 2009. **19**(2): p. 143-7.
127. Markovic, J.N. and C.K. Shortell, *Update on radiofrequency ablation.* Perspect Vasc Surg Endovasc Ther, 2009. **21**(2): p. 82-90.
128. Estebanez Zarranz, J., et al., *[Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma].* Actas Urol Esp, 2009. **33**(5): p. 514-21.
129. Krehbiel, K., et al., *Thermal ablation: update and technique at a high-volume institution.* Abdom Imaging, 2008. **33**(6): p. 695-706.
130. Margulis, V., et al., *Acute histologic effects of temperature-based radiofrequency ablation on renal tumor pathologic interpretation.* Urology, 2004. **64**(4): p. 660-3.

131. Mayo-Smith, W.W., et al., *Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(6): p. 1503-8.
132. Gill, I.S., et al., *Renal cryoablation: outcome at 3 years*. J Urol, 2005. **173**(6): p. 1903-7.
133. Rehman, J., et al., *Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature*. J Endourol, 2004. **18**(1): p. 83-104.
134. Rubinstein, M., et al., *Energy sources for laparoscopic partial nephrectomy--critical appraisal*. Int Braz J Urol, 2007. **33**(1): p. 3-10.
135. Msezane, L.P., et al., *Hemostatic agents and instruments in laparoscopic renal surgery*. J Endourol, 2008. **22**(3): p. 403-8.
136. Anderson, J.K., et al., *Large-volume laparoscopic partial nephrectomy using the potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser in a survival porcine model*. Eur Urol, 2007. **51**(3): p. 749-54.
137. Lotan, Y., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy using holmium laser in a porcine model*. JSLS, 2004. **8**(1): p. 51-5.
138. Lotan, Y., et al., *Clinical use of the holmium: YAG laser in laparoscopic partial nephrectomy*. J Endourol, 2002. **16**(5): p. 289-92.
139. Ogan, K., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy with a diode laser: porcine results*. J Endourol, 2002. **16**(10): p. 749-53.
140. Ong, A.M., et al., *Bipolar needle electrocautery for laparoscopic partial nephrectomy without renal vascular occlusion in a porcine model*. Urology, 2003. **62**(6): p. 1144-8.
141. Tan, Y.H., et al., *Hand-assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar vascular clamping using a saline-cooled, high-density monopolar radiofrequency device*. J Endourol, 2004. **18**(9): p. 883-7.
142. Topp, S.A., et al., *Saline-linked surface radiofrequency ablation: factors affecting steam popping and depth of injury in the pig liver*. Ann Surg, 2004. **239**(4): p. 518-27.
143. Sprunger, J. and S.D. Herrell, *Partial laparoscopic nephrectomy using monopolar saline-coupled radiofrequency device: animal model and tissue effect characterization*. J Endourol, 2005. **19**(4): p. 513-9.
144. Herrell, S.D. and B.M. Levin, *Laparoscopic partial nephrectomy: use of the TissueLink hemostatic dissection device*. J Endourol, 2005. **19**(4): p. 446-9; discussion 449-50.
145. Ilbeigi, P., et al., *Open partial nephrectomy using saline-enhanced monopolar radiofrequency device: evaluation of novel surgical technique with TissueLink DS3.0 Dissecting Sealer*. Urology, 2005. **65**(3): p. 578-82.
146. Sundaram, C.P., et al., *Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy assisted by a water-cooled, high-density, monopolar device without renal vascular control*. Urology, 2003. **61**(5): p. 906-9.
147. Harmon, W.J., L.R. Kavoussi, and J.T. Bishoff, *Laparoscopic nephron-sparing surgery for solid renal masses using the ultrasonic shears*. Urology, 2000. **56**(5): p. 754-9.
148. Walters, R.C., M.M. Collins, and J.O. L'Esperance, *Hemostatic techniques during laparoscopic partial nephrectomy*. Curr Opin Urol, 2006. **16**(5): p. 327-31.



149. Honeck, P., et al., *Hemostatic properties of four devices for partial nephrectomy: a comparative ex vivo study*. J Endourol, 2008. **22**(5): p. 1071-6.
150. Coughlin, C.T. and J.W. Strohbehn, *Interstitial thermoradiotherapy*. Radiol Clin North Am, 1989. **27**(3): p. 577-88.
151. Bubien, R.S., et al., *What you need to know about radiofrequency ablation*. Am J Nurs, 1993. **93**(7): p. 30-6.
152. Erwin, D.N., *Mechanisms of biological effects of radiofrequency electromagnetic fields: an overview*. Aviat Space Environ Med, 1988. **59**(11 Pt 2): p. A21-31.
153. Michaelson, S.M., *Biological effects of radiofrequency radiation: concepts and criteria*. Health Phys, 1991. **61**(1): p. 3-14.
154. Kantor, G., *Evaluation and survey of microwave and radiofrequency applicators*. J Microw Power, 1981. **16**(2): p. 135-50.
155. Cleary, S.F., *Uncertainties in the evaluation of the biological effects of microwave and radiofrequency radiation*. Health Phys, 1973. **25**(4): p. 387-404.
156. Pennes, H.H., *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm*. J Appl Physiol, 1948. **1**(2): p. 93-122.
157. Hoey, M.F., et al., *Transurethral prostate ablation with saline electrode allows controlled production of larger lesions than conventional methods*. J Endourol, 1997. **11**(4): p. 279-84.
158. Curley, S.A. and F. Izzo, *Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies*. Int J Clin Oncol, 2002. **7**(2): p. 72-81.
159. Tungjtkusolmun, S., et al., *Three-Dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation*. IEEE Trans Biomed Eng, 2002. **49**(1): p. 3-9.
160. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study*. Urology, 2000. **56**(2): p. 197-200.
161. Hsu, T.H., M.E. Fidler, and I.S. Gill, *Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model*. Urology, 2000. **56**(5): p. 872-5.
162. Bastide, C., et al., *Histologic evaluation of radiofrequency ablation in renal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(9): p. 980-3.
163. Stern, J.M., et al., *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): p. 1969-72; discussion 1972.
164. McAchran, S.E., O.A. Lesani, and M.I. Resnick, *Radiofrequency ablation of renal tumors: past, present, and future*. Urology, 2005. **66**(5 Suppl): p. 15-22.
165. Habash, R.W., et al., *Recent advances in research on radiofrequency fields and health: 2004-2007*. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2009. **12**(4): p. 250-88.
166. Zeltser, I.S., et al., *Focal radiofrequency coagulation-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a novel nonischemic technique*. J Endourol, 2008. **22**(6): p. 1269-73.
167. Stern, J.A., et al., *TissueLink device for laparoscopic nephron-sparing surgery*. J Endourol, 2004. **18**(5): p. 455-6.
168. Coleman, J., et al., *Radiofrequency-assisted laparoscopic partial nephrectomy: clinical and histologic results*. J Endourol, 2007. **21**(6): p. 600-5.
169. Burdio, F., et al., *Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: computational modeling and in vivo experiments*. Biomed Eng Online, 2009. **8**: p. 6.

170. Burdio, F., 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): p. 599-605.
171. Navarro, A., 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): p. 1384-91.
172. Abukora, F., et al., *Laparoscopic nephron sparing surgery: evolution in a decade*. Eur Urol, 2005. **47**(4): p. 488-93; discussion 493.
173. Zimmermann, R. and G. Janetschek, *Complications of laparoscopic partial nephrectomy*. World J Urol, 2008. **26**(6): p. 531-7.