



universidad  
de león

*Departamento de Ciencias Biomédicas  
Área de Fisiología*

# **CARACTERIZACIÓN DE NÓDULOS MAMARIOS BI-RADS 3 CON CONTRASTE ECOGRÁFICO**

**“Characterization of BI-RADS 3 breast  
nodules by contrast enhanced  
ultrasound”**



**Laura López González  
León, Noviembre de 2015**



universidad  
de león

*Departamento de Ciencias Biomédicas*

*Área de Fisiología*

**TESIS DOCTORAL**

**CARACTERIZACIÓN DE NÓDULOS MAMARIOS  
BI-RADS 3 CON CONTRASTE ECOGRÁFICO**

**“Characterization of BI-RADS 3 breast nodules by  
contrast enhanced ultrasound”**

*Directores:*  
*Dr. Roberto López González*  
*Dra. Leonor Hernández García*

*Tesis presentada por*  
**Laura López González**  
*para optar al grado de Doctora*

*León, Noviembre de 2015*



universidad  
de león

**D. ROBERTO LÓPEZ GONZÁLEZ**, Profesor Asociado de Ingeniería Química de la Universidad de León, y **Dña. LEONOR HERNÁNDEZ GARCÍA**, Licenciada Especialista en Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial Universitario de León, ambos directores de la presente Tesis Doctoral,

**CERTIFICAN:** que dicho trabajo, con el título “*Caracterización de nódulos mamarios BI-RADS 3 con contraste ecográfico*”, constituye la memoria que presenta Dña. Laura López González como parte de su formación para aspirar al grado de Doctora por la Universidad de León.

Y para que conste, se firma el presente certificado en León, a 26 de noviembre de 2015.

Prof. Dr. Roberto López González

Lic. Esp. Dra. Leonor Hernández García

*A ti, papá*

*Por muy lentamente que os parezca que pasan  
las horas, os parecerán cortas si pensáis que  
nunca más han de volver a pasar.*

*(Aldous Huxley)*

## AGRADECIMIENTOS

---

*A mi marido Jon y a mi hijo Marcos, por vuestra paciencia infinita y por comprender esas horas de ausencia. Sois dos pilares fundamentales en mi vida.*

*A mi madre, una mujer admirable por su fortaleza, sabiduría y su gran capacidad para estar siempre ahí, donde se la necesita, la mayoría de las veces sin necesidad de pedirlo; porque sin tu apoyo incondicional, esta tesis y gran parte de mis éxitos personales y profesionales no hubieran sido posibles.*

*A mi padre, por inculcarme la importancia del tiempo, el amor al trabajo y el respeto por los pacientes, motores que impulsan mi quehacer diario. No tendría renglones suficientes para agradecerte todo lo que has significado y significas en mi vida. Soy tremendamente afortunada por haber podido formar parte de tu vida y haber podido compartir contigo muchas vivencias, que hoy, todas ellas, son buenos recuerdos.*

*A mi hermana Ana, por tu trabajo en la sombra, tus ánimos, tu apoyo y por ser parte de mí. A Pablo, por saber aceptar que algún fin de semana hay que trabajar en familia y, por supuesto, a Sofía, porque ella sabía que 10 días más en la tripa de mamá serían fundamentales para darle un último empujón a esta tesis.*

*A mi hermana Marta, porque desde la distancia la palabra "equipo" cobra mucha más fuerza. Gracias por tus ánimos y tus buenas palabras*

*cuando uno más las necesita. A Jesús y a Dani, porque la familia que permanece unida, seguirá unida para siempre.*

*A mi cuñada Camino, porque abrir la senda nunca es fácil y porque tienes dos cualidades, a mi modo de ver, envidiables, la prudencia y la humildad.*

*A mis directores de tesis, Leonor Hernández sin cuyo apoyo no hubiera sido posible efectuar el trabajo de campo y a mi hermano, Roberto López, por tus correcciones, tu colaboración y tus sabios consejos y porque tener a alguien a mi lado tan capaz como tú, me ha inspirado mucha fuerza y confianza para poder acabar esta tesis.*

*A José Luis Máuriz, por tus correcciones, tus consejos y por saber entender las necesidades que surgen de manera inesperada en la vida.*

*A todos mis residentes, en especial a Luis Alberto Domitrovic, por ayudarme con la informática.*

*A Eva, porque la estadística es siempre un reto a la hora de hacer un trabajo como éste.*

*A todo el personal del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial Universitario de León por ayudarme de una u otra manera para que esto saliera adelante. En especial a ti, Isabel, por ser tan buena técnico, tan buena persona y porque tu ayuda desinteresada ha sido fundamental para poder llevar a cabo esta tesis.*

# INDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	III
ÍNDICE DE TABLAS .....	V
ABREVIATURAS .....	VII
RESUMEN .....	IX
ABSTRACT .....	X
<b>1.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2.- ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
2.1 Desarrollo embriológico .....	5
2.2 Estructura anatómica .....	5
2.3 Vascularización e inervación .....	7
2.3.1 Vascularización arterial .....	7
2.3.2 Vascularización venosa .....	8
2.4 Drenaje linfático .....	9
2.4.1 Linfáticos axilares .....	9
2.4.2 Linfáticos de la mamaria interna .....	10
2.5 Desarrollo glandular .....	11
<b>3.- TÉCNICAS DE IMAGEN .....</b>	<b>13</b>
3.1 Mamografía .....	14
3.2 Ecografía .....	15
3.2.1 Ecografía Doppler .....	18
3.2.2 Ecografía con contraste .....	20
3.2.3 Aplicaciones de la ecografía con contraste .....	32
3.3 Resonancia magnética .....	36
3.4 Sistema BI-RADS .....	39
<b>4.- OBJETIVOS .....</b>	<b>50</b>
<b>5.- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>52</b>

<b>6.- RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
6.1 Estadística descriptiva .....	58
6.2 Análisis cualitativo de la vascularización de los nódulos mamarios BI-RADS 3 mediante doppler-color tras administrar contraste ecográfico .....	60
6.3 Análisis de los patrones de realce ecográfico de los nódulos mamarios probablemente benignos, en modo B con armónicos tras la administración del contraste .....	68
6.4 Análisis cuantitativo de la perfusión de los nódulos mamarios probablemente benignos .....	72
6.5 Correlación radio-patológica según los patrones de captación de contraste .....	75
<b>7.- DISCUSIÓN .....</b>	<b>76</b>
7.1 Factores de riesgo para el desarrollo de la patología mamaria .....	80
7.2 Análisis cualitativo de la vascularización de los nódulos mamarios BI-RADS 3 mediante doppler-color tras administrar contraste ecográfico .....	85
7.3 Análisis de los patrones de realce ecográfico de los nódulos mamarios probablemente benignos, en modo B con armónicos tras la administración del contraste .....	91
7.4 Análisis cuantitativo de la perfusión de los nódulos BI-RADS 3 estudiando su intensidad pico, tiempo de elevación, tiempo al pico y velocidad de llenado de la lesión .....	94
7.5 Correlación radio-patológica según los patrones de captación de contraste .....	97
<b>8.- CONCLUSIONES .....</b>	<b>100</b>
<b>9.- ANEXOS .....</b>	<b>102</b>
9.1 Anexo I. Consentimiento informado .....	103
9.2 Anexo II. Ficha técnica SonoVue .....	104
9.3 Anexo III. Tabla de datos .....	116
<b>10.- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>119</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Representación de la anatomía mamaria .....	7
<b>Figura 2:</b>	Representación del drenaje linfático de la mama y su relación con los ganglios linfáticos regionales .....	11
<b>Figura 3:</b>	Fotografía al microscopio óptico con magnificación 20x de las microburbujas de SonoVue (flechas blancas) donde se observa su pequeño tamaño, al compararlas con los glóbulos rojos (flechas negras) .....	24
<b>Figura 4:</b>	Representación del sonido en una onda sinusoidal .....	27
<b>Figura 5:</b>	Representación esquemática de la frecuencia fundamental y armónicos .....	28
<b>Figura 6:</b>	Comportamiento físico de las microburbujas al modificar la presión acústica. a) Las microburbujas muestran una respuesta lineal siendo el diámetro de su expansión igual que su compresión. b) Las microburbujas muestran una respuesta no lineal a medida que la presión acústica se incrementa, siendo la reducción de su diámetro en la compresión mayor que en su incremento en la descompresión .....	30
<b>Figura 7:</b>	Técnica de inversión de pulso .....	31
<b>Figura 8:</b>	Parámetros de perfusión .....	56
<b>Figura 9:</b>	Distribución por edad .....	58
<b>Figura 10:</b>	Tratamiento hormonal .....	59
<b>Figura 11:</b>	Anatomía Patológica de los nódulos benignos .....	60
<b>Figura 12:</b>	Vascularización mediante Doppler-color .....	61
<b>Figura 13:</b>	Patrón de realce en modo Doppler-color según la Anatomía Patológica ....	61
<b>Figura 14:</b>	Patrón de realce en modo Doppler-color en las lesiones benignas .....	62
<b>Figura 15:</b>	Distribución de la variable <i>fibroadenomas y otras lesiones benignas</i> en función del realce en modo Doppler-color .....	63
<b>Figura 16:</b>	Vasos penetrantes desde la periferia hacia el interior del nódulo .....	64
<b>Figura 17:</b>	Vasos penetrantes según la Anatomía Patológica .....	65
<b>Figura 18:</b>	Vasos penetrantes en las lesiones benignas .....	66
<b>Figura 19:</b>	Distribución de la variable <i>fibroadenomas y otras lesiones benignas</i> en función de los <i>vasos penetrantes</i> .....	67
<b>Figura 20:</b>	Realce interno de los nódulos tras la administración del contraste .....	68
<b>Figura 21:</b>	Realce interno de los nódulos con ecopotenciador según la Anatomía Patológica .....	69

<b>Figura 22:</b>	Realce interno de los nódulos con ecopotenciador dentro de las lesiones benignas .....	70
<b>Figura 23:</b>	Realce interno de la variable <i>fibroadenomas</i> y <i>otras lesiones benignas</i> .....	71
<b>Figura 24:</b>	Representación gráfica de los parámetros de perfusión en un caso de nuestro estudio .....	72
<b>Figura 25:</b>	Vascularización de los nódulos. Tipo 1 (benignos), escasamente vascularizados o vasos alrededor del nódulo. Tipo 2 (malignos) con vasos irregulares y tortuosos y vasos penetrantes .....	89

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b>	Contrastes ecográficos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) .....	23
<b>Tabla 2:</b>	Reacciones adversas comunicadas tras la utilización del contraste SonoVue .....	25
<b>Tabla 3:</b>	Hallazgos en mamografía .....	42
<b>Tabla 4:</b>	Hallazgos en ecografía .....	44
<b>Tabla 5:</b>	Hallazgos en RM .....	47
<b>Tabla 6:</b>	Significación estadística del cruce variable patrón de realce en modo Doppler-color con la variable Anatomía Patológica .....	62
<b>Tabla 7:</b>	Significación estadística del cruce variable patrón de realce en modo Doppler-color con la variable benignos .....	63
<b>Tabla 8:</b>	Significación estadística del cruce variable fibroadenomas y otras lesiones benignas con la variable patrón de realce en modo Doppler-color .....	64
<b>Tabla 9:</b>	Significación estadística del cruce variable vasos penetrantes con la variable anatomía patológica .....	65
<b>Tabla 10:</b>	Significación estadística del cruce variable vasos penetrantes con la variable benignos .....	66
<b>Tabla 11:</b>	Significación estadística del cruce variable fibroadenomas y otras lesiones benignas con la variable vasos penetrantes .....	67
<b>Tabla 12:</b>	Significación estadística de la variable realce interno con la variable anatomía patológica .....	69
<b>Tabla 13:</b>	Significación estadística del cruce variable vasos penetrantes con la variable anatomía patológica .....	70
<b>Tabla 14:</b>	Significación estadística del cruce variable fibroadenomas y otras lesiones benignas con la variable realce interno .....	71
<b>Tabla 15:</b>	Significación estadística del cruce de variables intensidad pico, tiempo al pico, tiempo de elevación y velocidad de llenado con la variable anatomía patológica .....	73
<b>Tabla 16:</b>	Significación estadística del cruce de variables intensidad pico, tiempo al pico, tiempo de elevación y velocidad de llenado con la variable benignos .....	74
<b>Tabla 17:</b>	Modelo de regresión logística para identificar los fibroadenomas convencionales según la variable intensidad pico .....	75
<b>Tabla 18:</b>	Modelo de regresión logística para identificar los fibroadenomas juveniles según la variable intensidad pico .....	75

<b>Tabla 19:</b>	Reacciones adversas comunicadas entre 1788 pacientes adultos en ensayos clínicos .....	109
<b>Tabla 20:</b>	Datos utilizados en el estudio estadístico de la investigación .....	116

## ABREVIATURAS

<b>a.</b>	Arteria
<b>ACR</b>	<i>American College of Radiology</i>
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ATM</b>	Gen ataxia telangiectasia
<b>BAG</b>	Biopsia con aguja gruesa
<b>BI-RADS</b>	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
<b>BRCA1</b>	Breast Cancer 1
<b>BRCA2</b>	Breast Cancer 2
<b>CAD</b>	Diagnóstico Asistido por Ordenador
<b>CAULE</b>	Complejo Asistencial Universitario de León
<b>dB</b>	Decibelios
<b>EFSUMB</b>	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FGF</b>	Factor de crecimiento fibroblástico
<b>FIV</b>	Fecundación in Vitro
<b>FSO 69</b>	Optison
<b>G</b>	<i>Gauges</i>
<b>GE</b>	<i>General Electric</i>
<b>Gl.</b>	Ganglio
<b>IGF-II</b>	Factor de crecimiento insulínico
<b>IM</b>	Índice Mecánico
<b>m.</b>	Músculo
<b>MAVs</b>	Malformaciones arterio-venosas
<b>MHz</b>	MegaHerzios
<b>PDGF</b>	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
<b>PE</b>	Intensidad pico o Mejoramiento de la señal pico
<b>PSA</b>	Antígeno Prostático Específico
<b>PTEN</b>	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>ROI</b>	<i>Region of interest</i>

<b>RT</b>	<i>Tiempo de elevación</i>
<b>SEER</b>	<i>Surveillance Epidemiology and End Results Program</i>
<b>SF<sub>6</sub></b>	Hexafluoruro de azufre
<b>SHU 508 A</b>	Levovist
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>TTP</b>	Tiempo al pico
<b>u.a.</b>	Unidades arbitrarias
<b>ULDT</b>	Unidad Lobular Ductal Terminal
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular
<b>VPN</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Predictivo Positivo
<b>WiR</b>	Velocidad de llenado

## RESUMEN

Los nódulos mamarios BI-RADS 3 son aquellos clasificados según el Colegio Americano de Radiología como probablemente benignos, siendo el VPP de 0-2%. Es decir, lo esperable es que la lesión sea benigna, pero en un pequeño porcentaje de casos, el resultado será maligno. El manejo clínico de estos nódulos varía desde el seguimiento ecográfico a corto plazo durante un periodo de 2 años hasta la realización de biopsia con aguja gruesa para obtener un resultado histológico.

Este trabajo tiene como objetivo emplear un contraste ecográfico de segunda generación (SonoVue) para intentar mejorar la capacidad diagnóstica en este tipo de lesiones, evitando biopsias innecesarias y establecer datos específicos que nos ayuden a catalogar desde el punto de vista anatómo-patológico estos nódulos mayoritariamente benignos.

Para ello, en una muestra de 96 pacientes con 100 nódulos que cumplían las características BI-RADS 3 por ecografía, aplicamos el contraste ecográfico en bolo por vía intravenosa, seguido de una ecografía en modo Doppler-color y en modo B con armónicos. Por último se realizó una biopsia con aguja gruesa de cada nódulo.

Analizamos las características cualitativas y cuantitativas de cada lesión, llegando a la conclusión de que tanto las lesiones benignas como malignas presentan vascularización demostrable mediante Doppler-color con contraste ecográfico, siendo muy característico de benignidad la presencia de vasos periféricos y de malignidad, la presencia de vasos penetrantes.

La homogeneidad o heterogeneidad de la lesión en ecografía con contraste no fue indicativo de benignidad ni malignidad, aunque un porcentaje elevado de nódulos homogéneos, fueron benignos.

La intensidad pico fue la variable cuantitativa más útil para estudiar los nódulos benignos, sobre todo en el fibroadenoma juvenil y en el fibroadenoma convencional, donde se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para valores de 211,1 y 664,7 respectivamente.

## **ABSTRACT**

BI-RADS 3 nodules are those classified by the American College of Radiology as probably benign lesions with a PPV of 0-2%. In this group, a benign pathologic diagnosis is expected but the result will be malignant in a low rate of cases.

The clinical management of these nodules includes short-interval US follow-up for 2 years or a US-guided core needle biopsy to get a histological result.

The aim of this study is to analyze probably benign nodules with a second-generation ultrasound contrast (SonoVue) to improve the diagnostic accuracy, avoiding unnecessary biopsies and to achieve some specific characteristics to establish the pathological diagnosis of these type of nodules.

We performed a contrast-enhanced color Doppler ultrasound in 96 patients with 100 BI-RADS 3 nodules after intravenous bolus injection followed by a gray-scale harmonic contrast ultrasound. Finally a US-guided core needle biopsy was performed in each nodule.

Qualitative and quantitative characteristics of each lesion were analyzed, concluding that both benign and malignant lesions showed vascularization in contrast-enhanced color Doppler ultrasound. The presence of peripheral vessels was frequent in benign lesions and penetrating vessels were seen in malignant nodules.

The heterogeneity or homogeneity were not characteristic of benign or malignant lesions, although a high rate of homogeneous nodules were benign.

Peak intensity was the most useful quantitative variable to analyze benign nodules, especially in juvenile fibroadenoma and conventional fibroadenoma with statistically significant results for 211,1 and 664,7 values respectively.

# *Capítulo 1*

## *Introducción*



En el estudio de la patología mamaria en general, y del cáncer de mama en particular, confluyen una serie de aspectos médicos, psicológicos y humanos que hacen de esta glándula, una estructura “especial” tanto para el radiólogo como para el paciente, sobre todo, para **la paciente**.

Por todas estas razones, nos esforzamos por llegar a un diagnóstico cada vez más preciso y más precoz que disminuya al máximo los falsos positivos, que provocarían un estrés psicológico innecesario en el paciente, y los falsos negativos, que tendrían consecuencias fatales.

Aun siendo necesarias, la historia clínica y la exploración física son insuficientes a la hora de determinar el carácter benigno o maligno de las lesiones mamarias, sin olvidar la gran proporción de lesiones no palpables en las que la exploración física se queda muy corta.

Las técnicas radiológicas fundamentales de las que disponemos hoy en día para ayudarnos en el diagnóstico de la patología mamaria incluyen la Mamografía, la Ecografía y la Resonancia Magnética (RM), a las que se añaden otras técnicas invasivas como la punción con aguja fina, la biopsia con aguja gruesa, etc. y no invasivas como la Tomografía Computarizada (TC) y la Medicina Nuclear.

Es fundamental conocer las aportaciones que podemos obtener de cada una de ellas y los límites de las mismas, para llegar a alcanzar el máximo rendimiento diagnóstico, sin caer en errores.

El diagnóstico por imagen tiene dos objetivos fundamentales en el estudio mamario: determinar la morfología de las lesiones y analizar su vascularización. Para el estudio de la primera, nos podemos ayudar de la Mamografía, la Ecografía y/o la Resonancia, sin embargo, la vascularización sólo es posible estudiarla hoy en día mediante la Ecografía y la RM.

Ésta última, sigue siendo poco accesible y cara, además de presentar una alta tasa de falsos positivos si no se aplica en casos muy seleccionados. Así pues, a pesar de su utilidad, tiene o debería tener, hoy en día un uso limitado.

La Ecografía es una técnica diagnóstica mucho más disponible y de menor coste, además de ofrecer la posibilidad de estudiar la vascularización de las lesiones mediante la introducción del Doppler. No obstante, esta técnica sólo es capaz de demostrar vasos grandes (macrovasculatura) con frecuencias que superen las del nivel de ruido y con velocidades de flujo relativamente elevadas.

Así pues, en la década de los 60 se comenzó a investigar sobre la utilidad de los contrastes ecográficos en el diagnóstico de múltiples patologías, benignas y malignas, con el fin de conseguir valorar flujos tan lentos como los que ocurren en los capilares del tejido parenquimatoso (microvasculatura) y de esta forma valorar indirectamente la angiogénesis, tan importante en el crecimiento de tumores sólidos.

## *Capítulo 2*

# *Antecedentes*



## **2.1 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO**

La glándula mamaria se encuentra situada generalmente en la región anterior de la pared costal, ocupando una extensión variable desde la segunda a la séptima costilla. Embriológicamente su origen es ectodérmico, desarrollándose dentro de las primeras cinco semanas de gestación, a partir de pequeñas prominencias ventrales denominadas yemas mamarias. Éstas se despliegan a lo largo de la cresta mamaria, la cual, está situada desde la base del muñón proximal (que corresponde a la región axilar primitiva), hasta la porción medial del muñón distal (que constituye la región inguinal primitiva).<sup>1</sup>

Si el desarrollo se lleva a cabo normalmente, únicamente persiste el tercio superior y medial de dicha cresta, desapareciendo las estructuras restantes. Si hubiera alguna anomalía en dicha involución, sería causa de tejido mamario accesorio, que se puede encontrar de forma ectópica desde la axila a la región inguinal, siendo el lugar más frecuente de asiento de tejido ectópico, la axila.

Durante el primer trimestre de gestación, comienzan a desarrollarse, a partir de la primitiva yema epidérmica, cordones de células epiteliales que penetran hacia el interior de la dermis. Así, en el feto a término, la glándula mamaria está constituida por un entramado de ductos ramificados.<sup>2</sup>

## **2.2 ESTRUCTURA ANATÓMICA**

Histológicamente, la mama es una glándula sudorípara apocrina modificada, que se desarrolla bajo la influencia de las hormonas sexuales.

Anatómicamente y de fuera a dentro, distinguimos:

- Cubierta cutánea: piel y tejido celular subcutáneo.
- Estroma: tejido adiposo y tejido conjuntivo (denso y laxo).
- Parénquima glandular: lóbulos y conductos galactóforos.

La epidermis está constituida por un epitelio plano estratificado, cornificado, con melanocitos en el pezón y la areola. También se encuentran pequeñas glándulas sudoríparas, sebáceas (algunas con nombre propio, como las de Montgomery).

En la profundidad de la areola y el pezón se localizan haces de músculo liso dispuestos en forma radial y circunferencial, importantes en la eyección de la secreción mamaria.

Siguiendo en profundidad, se encuentra el tejido adiposo, y el estroma conectivo, laxo y denso. Éste último, alojado en la región periglandular, en forma de bandas fibrosas densas denominadas ligamentos suspensorios, o de Cooper, que se anclan a la dermis y sirven de sustento de toda la estructura glandular.

En la región posterior de la mama, se encuentra el espacio retromamario, delimitado por la porción profunda de la fascia que se encuentra separada del músculo pectoral por una capa de tejido graso. Esta fascia, no aísla completamente la mama, de forma que, posee proyecciones que atraviesan el espacio retromamario y llegan hasta el músculo, siendo una vía de diseminación de tumores malignos. Esta estructura anatómica confiere a la mama un importante grado de movilidad sobre la pared torácica.<sup>3</sup>

La glándula en sí misma se sitúa en la parte central de la mama y en la mujer adulta, el parénquima mamario en fase inactiva, está constituido por unos 15-20 lóbulos, cada uno de los cuales, desemboca en un conducto excretor que termina en el pezón. Se denomina lóbulo al segmento mamario drenado por una red ductal, los cuales, a su vez, se encuentran divididos en lobulillos, cada uno, compuesto por 10, 100 o incluso más acinos, que se disponen en torno a un conducto y que constituyen la porción secretora túbulo-alveolar, a la que también se la ha denominado unidad lobular ductal terminal (ULDT).

La malla de ductos está formada por un epitelio cúbico simple situado más interno, que asienta en una capa discontinua de células basales mioepiteliales responsables, en parte, de la eyección de las secreciones.

Cuando los conductos colectores llegan a la proximidad del pezón, se dilatan, constituyendo el seno lactífero, que sirve como reservorio; son unos 20 aproximadamente, y cuando la mama está en fase de reposo, se encuentran llenos de detritus celulares.

El tejido conectivo laxo se encuentra situado entre los acinos y los conductos de secreción, mientras que el tejido conectivo denso irradia desde el pezón y separa, en cierto modo, los lóbulos mamarios entre sí.<sup>1</sup>

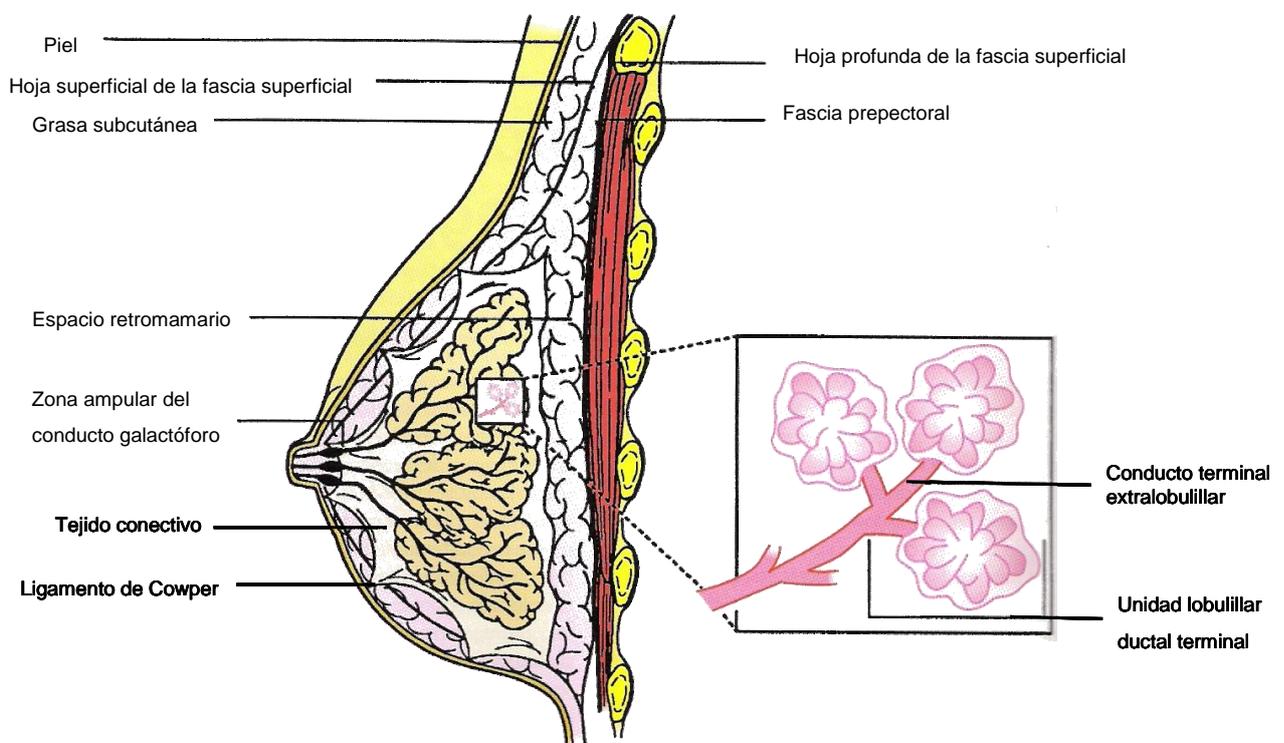


Figura 1: Representación de la anatomía mamaria. Tomado de Kopans, 2003<sup>1</sup>

## **2.3 VASCULARIZACIÓN E INERVACIÓN**

### ***2.3.1 Vascularización arterial***

#### ***Arteria (A) axilar***

Sus ramas más importantes incluyen las siguientes arterias:

- **A. torácica superior:** Discurre por el borde del músculo (m.) pectoral menor.
- **A. tóraco-acromial:** Irriga el m. pectoral mayor.
- **A. del pectoral menor:** Se encuentra situada a 1 ó 2 cm. por fuera de la a. tóraco-acromial y discurre junto al nervio torácico anterior interno.
- **A. subescapular:** Es la rama mayor de la arteria axilar e irriga el músculo subescapular, ramificándose para irrigar el m. subescapular y el m. dorsal ancho, donde recibe el nombre de a. tóraco-dorsal y que es importante por su relación con los grupos ganglionares de esta región.
- **A. mamaria externa o a. torácica inferior:** El flujo principal a la glándula mamaria le llega por esta arteria. Desciende oblicuamente de arriba a abajo y de fuera a dentro, llegando al polo súpero-externo de la glándula.

#### ***A. mamaria interna***

De la primera a la cuarta rama de esta arteria, proporcionan la mayor parte de la irrigación a la mama, atravesando la pared torácica cerca del borde del esternón, en los espacios intercostales respectivos y recorriendo el m. pectoral mayor hasta llegar al extremo medial de la mama.

#### ***A. intercostales***

Son poco importantes en la irrigación mamaria.

Dan algunas ramas perforantes que se dirigen hacia el extremo externo de la glándula.

Al llegar a la mama, la red vascular se divide en dos clases de vasos: cutáneos y glandulares, que finalmente confluyen de nuevo para constituir una red periacinosa. Las arterias que aportan la vascularización al pezón son unas cuatro o cinco, y se disponen, desde las ramas cutáneas, siguiendo la disposición de los conductos galactóforos.<sup>4</sup>

### **2.3.2 Vascularización venosa**

#### ***Red superficial***

Se originan desde la superficie mamaria y constituyen la “red venosa de Haller” a nivel de la areola. Esta red comunica con la red venosa superficial del cuello y de la pared abdominal.

### ***Red profunda***

Se subdivide en tres grupos:

- Ramas perforantes de la vena mamaria interna.
- Vena axilar.
- Venas intercostales.<sup>5</sup>

## **2.4 DRENAJE LINFÁTICO**

El drenaje linfático de la mama ha sido ampliamente estudiado, dado que la presencia de ganglios afectados por cáncer de mama, tiene implicaciones pronosticas muy importantes. Según Rouvière las vías de drenaje linfático de la mama se pueden dividir en dos grandes grupos: los ganglios linfáticos axilares y los de la cadena mamaria interna.<sup>2</sup>

La linfa de la mama, se dirige desde los tejidos mamarios más profundos hacia la superficie a través de conductos linfáticos de la piel, Desde aquí, drena hacia el plexo subareolar y desde éste, se dirige a la axila. Esta es la vía más importante para el drenaje linfático, aunque un pequeño porcentaje, se dirige hacia la cadena mamaria interna.<sup>5</sup>

### ***2.4.1 Linfáticos axilares***

#### ***Ganglios (Gl) mamarios externos***

Situados por debajo del extremo lateral del m. pectoral mayor.

Son escasos y pequeños.

#### ***Gl. escapulares***

Se encuentran relacionados con el nervio del m. dorsal ancho, que está adosado a los vasos subescapulares y sus ramas hasta llegar a su inserción en el m. dorsal ancho.

***Gl. centrales***

Son los que se encuentran en la región axilar y los que mejor se detectan con la exploración.

Son voluminosos y grandes.

***Gl. interpectorales***

También se les denomina ganglios de Rotter y se encuentran situados entre el m. pectoral mayor y el m. pectoral menor.

Son pequeños y en número de 1-4.

***Gl. de la vena axilar***

Se encuentran situados en la porción más lateral de la vena axilar.

***Gl. subclaviculares***

Constituyen el grupo de mayor importancia pronóstica.

Se localizan desde el origen de la vena tóraco-acromial hasta el vértice axilar, donde la vena axilar desaparece por debajo del músculo subclavio.

***Gl. prepectorales***

Este grupo está formado por un solo ganglio que se sitúa en la región súpero-externa, bien en el tejido subcutáneo, o bien, en la misma glándula.

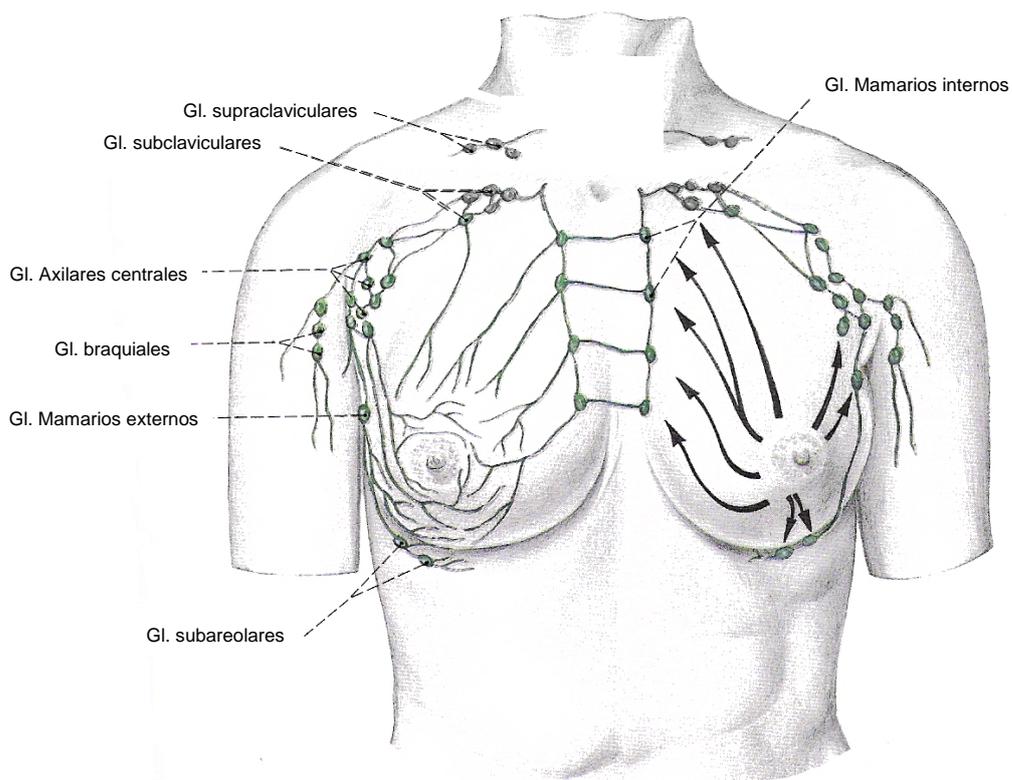
Es infrecuente y suele presentarse como una tumoración pequeña, firme y móvil.<sup>1</sup>

#### ***2.4.2 Linfáticos de la mamaria interna***

A estos ganglios drenan vasos linfáticos que se originan en los ganglios prepericárdicos anteriores y además, reciben otros vasos linfáticos de varias zonas, entre ellas, la región ínfero-interna de la mama.

En el lado izquierdo, pueden terminar drenando en el conducto torácico que a nivel de la quinta vértebra dorsal, cruza al lado derecho y desemboca en la vena subclavia derecha. En el lado derecho drenan al conducto linfático derecho.

Son ganglios muy pequeños y se encuentran situados a menos de 3 centímetros del reborde esternal. Los más afectados son los de los primeros espacios intercostales.<sup>4</sup>



**Figura 2:** Representación del drenaje linfático de la mama y su relación con los ganglios linfáticos regionales. Tomado de Sobotta, 2012.<sup>4</sup>

## **2.5 DESARROLLO GLANDULAR**

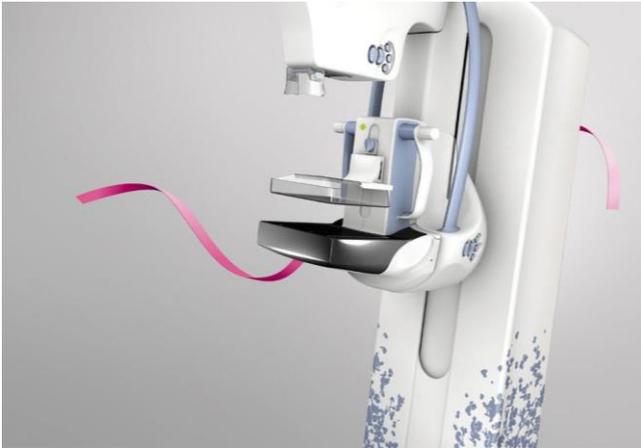
La mama se encuentra en una fase latente durante la niñez y es con la llegada de la pubertad y la influencia hormonal, cuando la yema mamaria aumenta, convirtiéndose en un disco palpable debajo del pezón. Poco a poco, van aumentando el tejido adiposo subcutáneo y el tejido conjuntivo, a la vez que proliferan los elementos ductales.<sup>6</sup>

Con el ciclo menstrual se producen cambios en la estructura mamaria, y así, al comienzo del mismo, los conductos aparecen como cordones celulares con escasa o ninguna luz en su interior, que va apareciendo progresivamente a lo largo de la fase proliferativa (desde el tercer al séptimo día). Alrededor de la ovulación, se produce un aumento en la altura de las células secretoras, acumulándose una pequeña cantidad de secreción en la luz de los ductos, y aumentando el componente líquido en el tejido conjuntivo y la congestión venosa glandular, lo que, probablemente provoca alguno de los síntomas de tensión mamaria premenstrual que refieren muchas mujeres.<sup>7</sup> En la fase lútea (desde el día 15 al 20 del ciclo) se puede observar un fenómeno de vacuolización en las células del lóbulo y alguna secreción en los conductos.

Además de estos cambios cíclicos mensuales, la mama sufre una involución progresiva y no uniforme que evoluciona con la edad de la paciente. Así, las células que tapizan los acinos de los lóbulos disminuyen, provocando una reducción en el tamaño de los mismos, a la vez que el tejido conjuntivo se va haciendo cada vez más fibroso. El epitelio ductal también se atrofia llegando incluso a la obliteración de muchos de los conductos celulares.<sup>3</sup>

## *Capítulo 3*

# *Técnicas de imagen*



La mama es un órgano difícil de estudiar mediante técnicas de imagen debido a su morfología y su relación con la pared torácica, además de poseer diferentes tejidos con una atenuación radiológica similar, que produce escaso contraste entre unas estructuras y otras.

### **3.1 MAMOGRAFÍA**

Es la técnica radiológica básica y fundamental más utilizada para el estudio de la patología mamaria.<sup>8</sup> El mayor inconveniente de esta técnica es que utiliza Rayos X para la obtención de la imagen, aunque se intenta minimizar al máximo el grado de radiación a la paciente con la compresión mamaria.<sup>9,10</sup>

Las alteraciones fundamentales que podemos detectar en una mamografía incluyen:

- Asimetrías en la densidad mamaria.
- Distorsiones de la arquitectura.
- Masas y nódulos.
- Microcalcificaciones y calcificaciones groseras.
- Cambios trabeculares en la piel y el pezón.
- Anomalías en la morfología de los ganglios linfáticos axilares.<sup>11</sup>

El estudio se ve dificultado por la estructura anatómica de la glándula mamaria, ya que posee forma de cono, con la base situada en la pared torácica y el vértice en el pezón, adoptando una morfología curvada para adaptarse a la propia pared costal desde el esternón hasta la axila.<sup>12</sup>

Esto hace que el proyectar todo el tejido mamario en un sistema bidimensional, como es una radiografía, se vea muy dificultado y se recurran a distintos mecanismos para paliar este gran inconveniente.

Por otro lado, se trata de un órgano de grosor decreciente desde su base hasta el pezón, lo que provoca diferencias de atenuación en la imagen radiográfica.

Así pues, es fundamental, separar al máximo la mama de la pared torácica para que no quede nada de tejido oculto, sobre todo en las regiones medial y lateral, que son los puntos más “ciegos” en una mamografía.

La mamografía continúa siendo el método de imagen más utilizado en el estudio de la patología mamaria. Es el método de elección en pacientes sintomáticas mayores de 35 años. Su sensibilidad es muy variable oscilando entre 45-95% y su especificidad entre el 80-90%, dependiendo fundamentalmente de la densidad mamaria. Cuanto más densa sea la mama, menor será la sensibilidad de la mamografía y en estos casos, el estudio mamográfico debería complementarse con una ecografía que incrementara su sensibilidad.<sup>13</sup>

La introducción de la mamografía digital ha supuesto una mejora en la calidad de la imagen, principalmente en mujeres con mamas densas. Ha permitido la aplicación de otras técnicas, como el diagnóstico asistido por ordenador (CAD), mamografía con contraste y tomosíntesis.<sup>14</sup>

En el estudio de base, se deben realizar dos proyecciones de cada mama, para conseguir en cierto modo, una visión tridimensional y poder entender la superposición de estructuras (lunares, pliegues cutáneos, etc.) que pueden producir imágenes confusas si sólo se dispone de una proyección.<sup>15</sup>

Se pueden realizar con el paciente sentado o en bipedestación, aunque en general se utiliza la segunda, reservando la primera para situaciones en las que el mal estado de la paciente o su situación física no la permita incorporarse.<sup>16</sup> La exploración comienza por explicarle a la paciente en qué consiste el procedimiento, haciendo hincapié en la importancia de realizar una compresión vigorosa de la mama, aunque no tiene que ser dolorosa.<sup>17,18</sup>

### **3.2 ECOGRAFÍA**

En los últimos años la aplicación de los ultrasonidos para el diagnóstico de la patología benigna y maligna de la mama ha sufrido un cambio espectacular, apoyado sobre todo, en el hecho de que los ultrasonidos no radian a la paciente, son inocuos y muy accesibles.<sup>19</sup>

No obstante, muchos estudios sugieren que la ecografía no es adecuada en la detección precoz del cáncer de mama ya que, por ejemplo, las microcalcificaciones, que son un signo muy importante en el cáncer precoz, no son visibles con la ecografía, o lo son con mucha dificultad.

Además es muy operador-dependiente, requiriendo mucho tiempo para estar seguro de que se ha explorado todo el tejido mamario sin dejarnos nada sin estudiar.

Los equipos de ultrasonidos se componen de elementos básicos como son: un transmisor, que proporciona energía al transductor; un transductor; un receptor y procesador, que detecta la energía, la amplifica y realiza la representación de la imagen y finalmente, un sistema de grabación y almacenamiento de la imagen.<sup>20</sup>

Los transductores utilizan el efecto piezoeléctrico, principio descubierto por Pierre Curie en 1880 por el que los materiales piezoeléctricos tienen la capacidad de modificar su forma cuando se les aplica un campo eléctrico, así como de generar potenciales eléctricos cuando son comprimidos.

Así pues, este sistema permite convertir una forma de energía en otra, y más concretamente, convierte la energía eléctrica en energía mecánica y viceversa ya que el transductor cumple dos funciones: por una parte es emisor, transformando la energía eléctrica en pulsos acústicos que son transmitidos al paciente y por otra, es receptor de los ecos reflejados, convirtiendo cambios débiles de la presión en señales eléctricas para su procesamiento.<sup>21</sup>

Los transductores utilizados en el estudio mamario son de alta frecuencia y hoy en día multifrecuencia, es decir que abarcan un abanico de frecuencias, generalmente de 7 MHz a 10-12 MHz ya que de esta forma se consigue más detalle de las estructuras situadas superficialmente.

Para aumentar el contacto entre el transductor ecográfico y la piel de la paciente, se utiliza un gel que favorece la transmisión de los ultrasonidos desde los cristales piezoeléctricos hasta el interior de la estructura anatómica a estudiar.<sup>22</sup>

Hoy en día, las indicaciones de la ecografía incluyen:

- Estudio adicional a la mamografía en situaciones en las que el estudio mamográfico no sea concluyente u ofrezca algún tipo de duda diagnóstica, lo que ocurre con cierta frecuencia en pacientes con mamas densas, que son aquellas que poseen abundante tejido fibroglandular.<sup>23,24</sup>
- Es de gran valor en la caracterización de masas en quísticas o sólidas y dentro de estas, se establecen incluso distintos niveles de sospecha según las características morfológicas.<sup>25</sup>
- Otra aplicación muy importante es como guía en procedimientos intervencionistas, ya que, en este caso se puede visualizar el trayecto de la aguja en tiempo real.<sup>26,27</sup>
- Se utiliza de rutina en la evaluación mamaria en pacientes jóvenes (menores de 35 años), embarazadas y pacientes en periodo de lactancia. En estos casos se prefiere la ecografía al uso de la mamografía.
- Valoración de respuesta en pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante.<sup>28</sup>
- Identifica abscesos en pacientes con mastitis, en las que la compresión es muy dolorosa, y por lo tanto no se debe realizar mamografía.<sup>13,29</sup>
- Estudio de la axila para la estadificación locorregional de pacientes con cáncer de mama, siendo la técnica de imagen más útil para esta indicación.<sup>28</sup>

En la exploración, la paciente se coloca en decúbito supino, con los brazos debajo de la cabeza. Para el estudio de la porción externa de la mama, es preferible la posición oblicuo-supina en la que el brazo y el torso del lado a estudiar se elevan, doblando el codo y con la mano descansando sobre la almohada de la camilla. El brazo contralateral permanece extendido a lo largo de la paciente.<sup>30</sup> Así se consigue que la mayoría del tejido mamario caiga hacia el lado contralateral y se asegura una adecuada penetración ultrasonográfica.

Generalmente, un área o cuadrante, se estudia al menos en dos planos, habitualmente sagital y transversal, para asegurarnos de que no obviamos ninguna región en la exploración.<sup>31</sup> Si detectamos una lesión, ésta debe visualizarse en planos ortogonales (con dos cortes en ángulo recto) de modo que una pseudomasa se reconocerá y no se confundirá con una lesión real, ya que, toda lesión real debe verse en los dos planos.<sup>32,33</sup>

### ***3.2.1 Ecografía Doppler***

La imagen con ultrasonidos en el modo convencional, se basa en la transmisión, detección y representación de los ecos pulsados. El transductor emite pulsos cortos de energía ultrasonora que son reflejados por las distintas interfases de unos tejidos a otros que existen en el interior del organismo; el análisis del tiempo que tarda en llegar el eco desde que es emitido hasta que es recibido por el transductor, permite analizar la profundidad a la que se origina. Pero, cuando el objeto examinado se mueve rápidamente, como ocurre con los glóbulos rojos sanguíneos, se producen ecos de baja amplitud, que generalmente no asocian representación alguna en la imagen. Pero, estos ecos reflejados pueden ser analizados para conseguir evaluar el movimiento de las partículas sujetas a la exploración.

Cuando un sonido de alta frecuencia choca con una interfase estacionaria, el ultrasonido reflejado tiene esencialmente la misma frecuencia o longitud de onda que el sonido transmitido. Pero si la interfase se mueve con respecto al haz de ultrasonido emitido por el transductor, existe un cambio en la frecuencia del sonido reflejado por la estructura en movimiento. Este cambio de frecuencia es proporcional a la velocidad de la interfase que causa la reflexión y es resultado del efecto Doppler.<sup>34</sup>

La ecuación Doppler es la siguiente:

$$\Delta F = (F_R - F_T) = 2F_T v/c$$

El cambio de frecuencia Doppler viene representado por  $F$ .

$F_R$  es la frecuencia del sonido reflejado a partir de la estructura en movimiento.

$F_T$  es la frecuencia del sonido emitido por el transductor.

$c$  es la velocidad del sonido en el medio.

En caso de que el objeto en movimiento no se acerque o se aleje del transductor directamente, es decir, en la misma dirección de flujo, a esta fórmula hay que añadirle el coseno del ángulo que forma el haz de ultrasonidos con el objeto en movimiento (ángulo Doppler).

$$\Delta F = (F_R - F_T) = (2F_T v/c) \cdot \cos\theta$$

donde  $\theta$  es el ángulo entre el eje del flujo y el haz de ultrasonidos que incide.<sup>35</sup>

Los cambios en la frecuencia Doppler que vemos clínicamente, se encuentran en el rango de frecuencias audibles; por lo tanto, el explorador puede escucharlo e identificar las características del flujo simplemente con eso. Además, las señales obtenidas de los glóbulos rojos son representadas en color en función de que su movimiento se realice desde el transductor o hacia él.

La introducción del Doppler-color ayuda en la caracterización de las lesiones, ya que con ello se puede valorar el grado de vascularización y su distribución, aunque los vasos que se identifican se encuentran en el rango de la macrovasculatura.<sup>36</sup>

No obstante, en algunas lesiones malignas, la vascularización es difícil de detectar con la técnica Doppler debido al pequeño tamaño de los vasos y/o a la limitada sensibilidad de los ecógrafos utilizados.

La técnica *power* Doppler se considera más apropiada para el estudio de la vascularización intralesional, ya que es más sensible que el Doppler color, no se ve influido por el ángulo de incidencia con el que se estudia el vaso y aunque no detecta la dirección de flujo dentro de los vasos visualizados, este hecho carece de importancia en el estudio de la patología mamaria, puesto que lo que nos interesa determinar es el número de vasos dentro de la lesión y su morfología, siendo menos importante discriminar si se trata de una arteria o una vena.<sup>37</sup>

El Doppler permite estudiar la presencia de vasos de mayor calibre dentro de una lesión y el análisis morfológico de los mismos, pero no de la microvasculatura que es uno de los predictores de agresividad en los tumores malignos.

La arquitectura vascular de los tumores malignos se conoce gracias a estudios anatomopatológicos, y se caracteriza por presentar fluctuaciones de calibre, trayectos irregulares, formación de sinusoides y *shunts* arterio-venosos.

Esta técnica también aporta información funcional, ya que indica la velocidad máxima dentro de los vasos que irrigan el tumor, así como la resistencia al flujo del lecho vascular (índice de resistencia).

### **3.2.2 Ecografía con contraste**

En la década de los 60, se empezó a investigar con agentes que, inyectados por vía intravenosa, permitieran aumentar la señal del flujo vascular lo suficiente como para poder ser detectada y analizada adecuadamente por los ecógrafos.<sup>38</sup> Así surgieron los contrastes ecográficos que abrieron un campo enorme en las aplicaciones de la ecografía:

- Evaluación de la vascularización.
- Detección de estenosis y obstrucciones vasculares.
- Mejoría en la detección de neoplasias.
- Análisis y caracterización de la neovascularización tumoral.
- Detección de recidiva tumoral en un tejido previamente tratado.
- Estudio de la respuesta al tratamiento quimioterápico.
- Diferenciación entre variantes anatómicas normales y lesiones sospechosas de malignidad (como por ejemplo, distinguir una columna renal de Bertin de un hipernefroma).

El contraste ideal, sería aquel que se preparase con facilidad, que pudiera ser inyectado por una vena periférica y que no fuera tóxico. Además, debería ser lo suficientemente pequeño como para atravesar el filtro pulmonar ( $<7\mu\text{m}$ ), el cardiaco y los capilares sistémicos. Debería ser lo suficientemente estable como para no romperse al ser sometido a los cambios de presión hidrostática y a los cambios de diámetro provocados por la presión acústica del pulso de ultrasonidos.

Una vez inyectado, su vida media debería ser lo suficientemente prolongada como para permitir un estudio completo de los vasos, del órgano o de la lesión, sin necesidad de recurrir a una segunda o tercera inyección. Para ello, lo deseable sería que el gas de relleno tuviera un alto peso molecular y una baja solubilidad, para así provocar una

mayor concentración de vapor dentro de la burbuja, en relación con la sangre circundante y eso haría que la estabilidad de la burbuja fuera mayor.

Con el paso del tiempo, la estructura del agente de contraste, se ha ido modificando y mejorando para conseguir aproximarse a todos los requisitos anteriormente citados.

Así pues, los primeros contrastes que aparecieron fueron no encapsulados y de vida media corta, llegando hasta los actuales, que son encapsulados, con una vida media larga y muy estables.

#### **A) NO ENCAPSULADOS O DE PRIMERA GENERACIÓN:**

Los primeros contrastes datan de 1968, cuando Gramiak y Shah se dieron cuenta de que agitando suero salino, conseguían obtener pequeñas burbujas que aumentaban la ecogenicidad del torrente sanguíneo y les permitía valorar la aorta ascendente con ecocardiografía.<sup>39</sup> Estas burbujas, además de ser muy inestables, y de romperse con facilidad, tenían un tamaño demasiado grande, por lo que sólo una pequeña cantidad pasaba el filtro pulmonar. No obstante, este método de contraste se utilizó durante muchos años para estudios cardiológicos, resultando hoy en día útil en algunos casos.

#### **B) ENCAPSULADOS:**

Este tipo de contrastes, surgieron para dar mayor estabilidad a las microburbujas aéreas, añadiendo entonces una cápsula que serviría de cubierta externa. Dentro de estos, se desarrollaron inicialmente los contrastes llamados de SEGUNDA GENERACIÓN, constituidos por una solución gaseosa en el interior y una envoltura externa biocompatible, (con un grosor de 10-200 nm.), que aportaba mayor estabilidad a la burbuja, mayor realce y mayor intensidad en la señal Doppler. Dentro de este tipo de contrastes destacan dos:

- ALBUNEX® (Molecular Biosystems, San Diego, California), fue el primer agente de contraste ecográfico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration). Consistía en microburbujas rellenas de

aire y recubiertas con albúmina humana. La duración del realce era tan sólo de 10-12 segundos por lo que no era útil para estudios radiológicos.<sup>40</sup>

- LEVOVIST® (SHU 508 A, Bayer, Berlin, Germany) ha sido el contraste que más publicaciones ha generado. Consiste en microburbujas de aire, recubiertas de galactosa y ácido palmítico. Su realce era mucho más prolongado que con los contrastes anteriores, pero al ser inferior a 7 minutos, se precisaba infusión continua del contraste o múltiples inyecciones repetidas. En la actualidad ha dejado de ser comercializado.<sup>41</sup>
- SONOVUE® (Bracco, Milán, Italia). Es el contraste empleado en todos los casos de esta tesis. Son microburbujas muy estables, constituidas por hexafluoruro de azufre (SF<sub>6</sub>) en su interior y estabilizadas por una cubierta externa de fosfolípidos.<sup>42</sup>

Posteriormente, buscando incrementar el tiempo de duración del contraste en el torrente circulatorio se desarrollaron microburbujas que contenían gases de baja solubilidad (perfluorocarbonos). Son los contrastes de TERCERA GENERACIÓN. El realce conseguido en las distintas estructuras es muy variable de unos agentes a otros, dependiendo en gran medida de la dosis administrada y de los parámetros ecográficos.

En este grupo se incluyen OPTISON® (FSO 69, GE, Healthcare) que consiste en una solución de microburbujas que contienen octafluoropropano recubiertas con albúmina.<sup>43</sup>

Hay otros muchos agentes que han sido evaluados para sus aplicaciones tanto radiológicas como cardiológicas, y entre ellos se encuentran: LUMINITY® (Bristol-Myers, Squibb) que contiene burbujas de octafluoropropano recubiertas por una cápsula lipídica; ECHOGEN® (Sonus Inc., Bothell, Washington), constituido por microburbujas que contienen dodecafluoropentano y SONAZOID® (GE, Healthcare) en el que el gas del interior de la microburbuja es un perfluorobutano.<sup>44</sup>

La vida media de la microburbuja depende de:

- Tamaño de la burbuja: debe ser inferior a 7  $\mu\text{m}$  para atravesar la circulación pulmonar. En general de 3-4  $\mu\text{m}$ , similar a un glóbulo rojo.
- Tensión superficial y difusión del gas a través de su cubierta.
- Frecuencia y potencia del transductor, que determinan el INDICE MECÁNICO (IM). Cuanto mayor sea el índice mecánico al que está expuesta la burbuja, mayor probabilidad de que se rompa.<sup>45</sup>

En la Tabla 1 se muestran los 4 agentes de contraste ecográfico aprobados en Europa por la Agencia Europea del Medicamento (AEM).

*Tabla 1: Contrastes ecográficos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (AEM)*

Nombre	Fabricante	Sustancia	Estabilizante	Indicaciones en Europa
<i>Levovist</i>	Bayer	Microcristales de galactosa	Ácido palmítico	Abdominal Cardiaca Transcraneal Reflujo vesicoureteral
<i>Optison</i>	GE Healthcare	Octafluoropropano	Fosfolípidos	Cardiaca
<i>Luminity</i>	Bristol-Myers Squibb	Perflutren	Fosfolípidos	Cardiaca
<i>SonoVue</i>	Bracco	Hexafluoruro de azufre	Fosfolípidos	Abdominal Cardiaca Transcraneal

Los contrastes ecográficos no han sido aprobados en embarazadas y, en algunos países europeos (incluido España), tampoco en el periodo de lactancia. No ha sido aprobada la utilización de SonoVue en pediatría y tampoco se recomienda su uso en ecografía ocular.<sup>46,47</sup>

La utilización de agentes de contraste intravenosos proporciona un mayor realce de la vascularización intralesional, llegando a incrementar la señal del color hasta en 25 dB, permitiendo así estudiar la microcirculación.

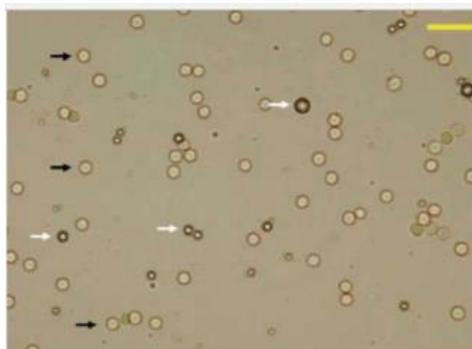
Es importante resaltar que todos los contrastes ecográficos que se encuentran en fase de investigación o que ya poseen una aplicación clínica, permanecen en el espacio vascular, sin difundir al parénquima, diferencia fundamental con la mayoría de los

contrastes utilizados en TC y RM. Esto es debido a que las microburbujas, aunque son de pequeño tamaño, son mayores que las moléculas empleadas para los contrastes utilizados en TC o RM, por lo que, mientras unas no son capaces de difundir al espacio intersticial, las otras lo hacen sin ninguna dificultad.

Así pues, los contrastes ecográficos tienen lo que se llama una fase intravascular PURA, aunque algunos tienen además una fase hepato-específica o espleno-específica, que ocurre entre 2-5 minutos tras la inyección del contraste, como ocurre con el SONAZOID® (GE, Healthcare). Ésta es debida a la adherencia de las burbujas a los sinusoides hepáticos y al paso de las burbujas al interior de las células del sistema reticuloendotelial (por fagocitosis).

Una vez inyectado por vía intravenosa, el contraste circula libremente por el torrente circulatorio, incluido el lecho capilar pulmonar. Posteriormente, entre 10-15 minutos tras la inyección, el gas contenido en la burbuja se exhala y la cápsula es metabolizada en el hígado o filtrada por el riñón.

El contraste utilizado en todos los casos de esta tesis fue SonoVue, que según estudios realizados en humanos, presenta una vida media de distribución de 1 min aproximadamente siendo la vida media de eliminación alrededor de 6 minutos. El gas se elimina por vía pulmonar de forma completa en unos 10-15 min y la cubierta lipídica es metabolizada por el hígado sin excreción renal, por lo que es un contraste ideal para ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal.<sup>48</sup> Como podemos ver en la Figura 3 su tamaño es similar al de un glóbulo rojo (3-4 $\mu$ m).



**Figura 3:** Fotografía al microscopio óptico con magnificación 20x de las microburbujas de SonoVue (flechas blancas) donde se observa su pequeño tamaño, al compararlas con los glóbulos rojos (flechas negras).<sup>49</sup>

La seguridad de SonoVue se analizó en 4653 pacientes adultos que participaron en 58 ensayos clínicos. Según se refleja en la Tabla 2, las reacciones adversas se clasificaron por órganos y sistemas y por su frecuencia, estableciendo los siguientes niveles: poco frecuentes, raras y de frecuencia no conocida.

*Tabla 2: Reacciones adversas comunicadas tras la utilización del contraste SonoVue<sup>50</sup>*

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas		
	Frecuencia		
	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, parestesia, mareos, disgeusia	Dolor sinusal	Pérdida de consciencia
<i>Trastornos oculares</i>		Visión borrosa	
<i>Trastornos vasculares</i>	Rubor		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Faringitis		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Dolor abdominal	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito, rash		
<i>Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor de espalda		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico, molestia en el pecho, dolor, fatiga, reacción en el lugar de inyección, sensación de calor		
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento de glucosa en sangre		

En algunos casos de hipersensibilidad en pacientes con enfermedad coronaria de base, se han descrito infarto agudo de miocardio o isquemia miocárdica.<sup>51</sup>

En general, las reacciones adversas más graves han sido referidas en pacientes cardiopatas, durante la realización de un ecocardiograma con contraste utilizando burbujas rellenas de Hexafluoruro de Azufre.<sup>52</sup> Fueron 3 casos con resultado de muerte existiendo una asociación temporal con la administración de SonoVue pero sin poder establecer una relación causal, Así pues, la AEM pidió que se extremara la precaución en el uso de estas burbujas en pacientes con:

- Síndrome coronario reciente.
- Angina inestable.
- Infarto agudo de miocardio reciente.
- Cateterismo reciente.
- Insuficiencia cardiaca congestiva grado III/IV
- Trastornos severos del ritmo cardiaco.

Paralelamente al desarrollo de los agentes de contraste, fueron mejorándose las técnicas de imagen ecográfica, para conseguir optimizar al máximo el incremento en el realce vascular. Así surgió la imagen obtenida por armónicos. Es una técnica que ofrece mejor proporción señal-ruido, con reducción de los artefactos en la imagen, incrementando así su resolución con respecto a la imagen obtenida con la frecuencia fundamental. Existen múltiples artículos en los que se refleja la mejora de los resultados ecográficos, siendo particularmente eficaz en pacientes obesos, en los que la transmisión de los ultrasonidos se ve más dificultada.

En la ecografía convencional en escala de grises, la frecuencia de emisión es la misma que la frecuencia de recepción. Sin embargo en la imagen por armónicos se utilizan frecuencias receptoras que son múltiplo de la frecuencia emisora (que es la frecuencia fundamental). Para comprender mejor en qué se basa esta técnica, es necesario repasar el movimiento ondulatorio y las características físicas de las ondas sonoras.

El movimiento ondulatorio es el proceso por el cual se propaga energía de un lugar a otro mediante ondas, sin transferencia de materia. El sonido no se transmite sólo

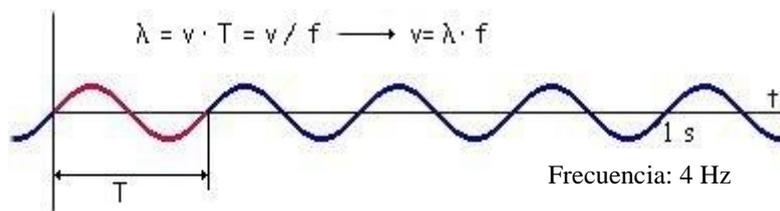
en el aire, sino en cualquier otro material, ya sea gas, líquido o sólido y si no aplicamos ninguna fuerza exterior, la amplitud de este movimiento va decreciendo progresivamente.

Como podemos ver en la Figura 4, cualquier sonido se puede describir con tres características físicas: la frecuencia, la amplitud y la forma de la onda (o composición armónica). Se llama frecuencia ( $f$ ) al número de oscilaciones por unidad de tiempo. Se llama período ( $T$ ), al tiempo que tarda en tener lugar una vibración completa.. Por la propia definición, el período es el inverso de la frecuencia:  $T = \lambda / f$ .

La frecuencia, junto con la velocidad de propagación del sonido ( $v$ ) está relacionada con la longitud de onda ( $\lambda$ ), que es el espacio que recorre una onda del inicio al final de una oscilación completa.

La longitud de onda se obtiene a partir de la fórmula:

$$\text{espacio} = \text{velocidad} \cdot \text{tiempo}$$



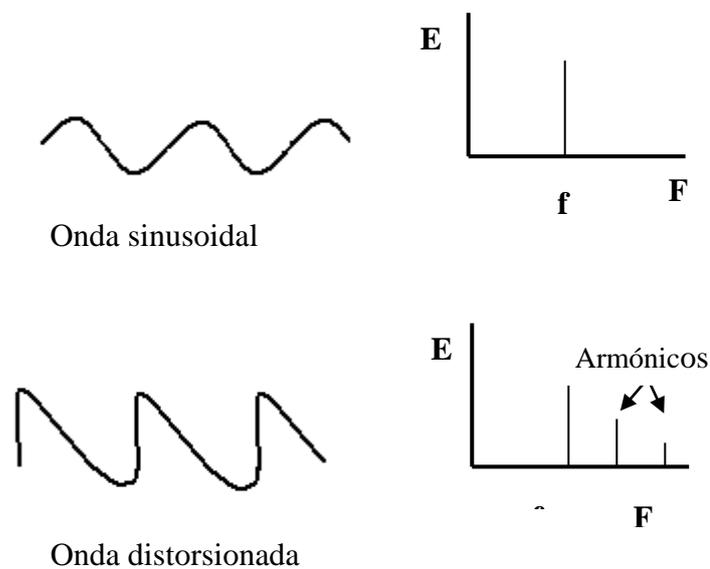
**Figura 4:** Representación del sonido en una onda sinusoidal

La velocidad con que se propaga depende de las condiciones del medio de transporte. Cualquier alteración en sus propiedades, como su temperatura, densidad, etc., hace variar la velocidad de propagación.<sup>53</sup>

La forma de la onda viene determinada por los armónicos. Es un concepto muy utilizado en música y es lo que nos permitirá distinguir, por ejemplo, dos sonidos de la misma frecuencia e intensidad producidos por instrumentos diferentes. Los armónicos son una serie de vibraciones subsidiarias que acompañan a una vibración primaria o fundamental en el movimiento ondulatorio.

Cuando una onda sonora se propaga longitudinalmente, se va distorsionando, siendo este hallazgo muy importante en el caso de la propagación en tejidos orgánicos. Pero esta distorsión no tiene porqué ser algo negativo, sino que condiciona un incremento en la energía de los armónicos.

Como vemos en la Figura 5, una onda sinusoidal se corresponde con una única línea en el espectro energético, con una determinada energía presente a una frecuencia concreta. Sin embargo, una onda distorsionada, tendrá un espectro con componentes adicionales, de menor energía, presentes a frecuencias múltiplo de la frecuencia original ( $2f$ ,  $3f$ ,  $4f$ , etc.). Estas frecuencias son los armónicos. Así pues, cualquier onda distorsionada, o lo que es lo mismo, que no sea sinusoidal, tendrá armónicos en su espectro.



**Figura 5:** Representación esquemática de la frecuencia fundamental y armónicos

Básicamente, el armónico es un eco de frecuencia múltiplo del haz que lo origina (por ejemplo si el haz de ultrasonidos se emite a 2 Mhz., el primer armónico que se recibe lo hace a 4 Mhz.). Así pues, la ecografía por armónico utiliza una frecuencia que es múltiplo de la frecuencia base del transductor.

Las razones por las que se obtiene una importante mejoría en la calidad de la imagen son las siguientes:

- Menor atenuación del haz emisor.

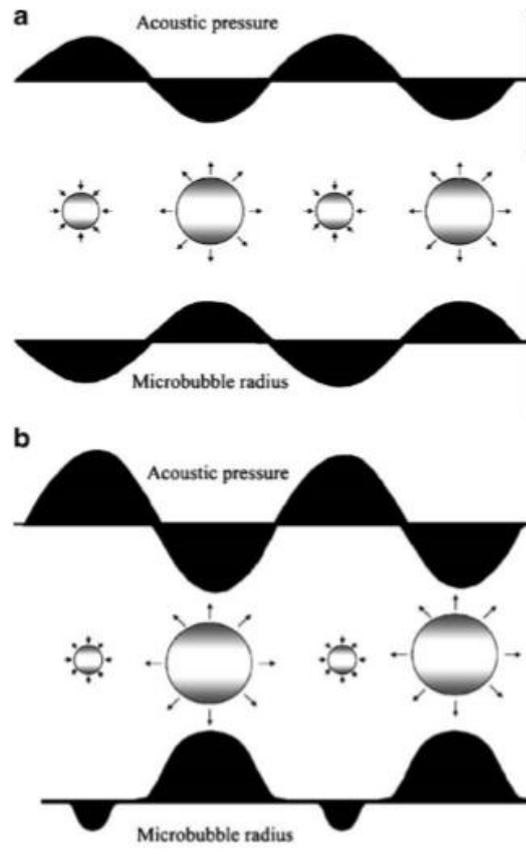
- Mejoría en la resolución espacial, porque en relación a una frecuencia de 2 Mhz., los ecos de 4 Mhz. son más estrechos, con la consiguiente mejora de la resolución lateral, y además poseen una frecuencia más alta (longitud de onda más corta), lo que también mejora la resolución axial.
- Disminución del ruido de fondo, con la consiguiente mejora en la resolución de los grises y de los contrastes. Esta es la causa fundamental que justifica la gran mejoría que experimenta la imagen obtenida por armónicos.

Así pues, la calidad de las imágenes depende básicamente del equilibrio entre resolución-penetración. Si bajamos mucho la frecuencia de emisión, la resolución será deficiente, aunque la penetración será mayor y si la aumentamos mucho, perderemos calidad de imagen, salvo en las zonas muy superficiales, donde necesitaremos poca penetración.

Al inyectar por vía intravenosa las microburbujas y ser sometidas al haz de ultrasonidos, sufren un movimiento oscilatorio no lineal de compresión y descompresión gracias a su flexibilidad, que provoca la emisión de una onda que contiene armónicos, esenciales para la obtención de la imagen.

Según podemos ver en la Figura 6, la oscilación no lineal significa que no es simétrica, puesto que en la descompresión el radio de la burbuja se incrementa proporcionalmente mucho más que el grado de reducción que se produce en su diámetro con la compresión. Esto produce una onda distorsionada y por lo tanto, con armónicos en su composición que serán múltiplo de la frecuencia fundamental.

La oscilación de las burbujas depende de la frecuencia de la onda emitida por el transductor, de manera que oscilarán más y mejor cuando la frecuencia emitida coincida con su frecuencia de resonancia óptima (2-3 MHz). Este es uno de los mayores problemas con los que nos encontramos al estudiar tejidos superficiales, como es el caso de la mama. Para obtener una adecuada calidad de imagen, los transductores empleados son de alta frecuencia (7-12 MHz), por lo que no se encuentran en el rango de la frecuencia de resonancia óptima de las microburbujas y la calidad de imagen será peor que la obtenida para el estudio de órganos abdominales, donde el transductor empleado generalmente emite ondas a una frecuencia de 2-5 MHz.



**Figura 6:** Comportamiento físico de las microburbujas al modificar la presión acústica.

- a) Las microburbujas muestran una respuesta lineal siendo el diámetro de su expansión igual que su compresión. b) Las microburbujas muestran una respuesta no lineal a medida que la presión acústica se incrementa, siendo la reducción de su diámetro en la compresión mayor que en su incremento en la descompresión<sup>49</sup>

Por otra parte, las burbujas oscilan de manera diferente según sea la amplitud de la onda incidente, que a su vez depende de la potencia acústica, característica que se puede modificar en los ecógrafos para optimizar la calidad de la imagen.

Así pues, si empleamos potencias muy bajas, las burbujas no oscilan y a medida que incrementamos la potencia, van oscilando y emitiendo sonidos armónicos utilizados para obtener la imagen, Pero si se emplean potencias altas, las burbujas no oscilan, si no que se rompen, destruyéndose rápidamente, lo que se traduce en una imagen muy fugaz que no es útil para el diagnóstico.<sup>54</sup>

Proporcional a la potencia, es el IM que indica la exposición del tejido a la presión del ultrasonido, así pues, emplearemos índices mecánicos bajos (0,05-1) para evitar que se destruyan las microburbujas.<sup>55</sup>

Por último, el tiempo de exposición al ultrasonido al que sometamos a las burbujas, también puede modificar la calidad de la imagen, puesto que, a mayor tiempo de exposición, mayor destrucción de microburbujas y por lo tanto, peor calidad de imagen.

Actualmente, los ecógrafos de alta gama son los que incorporan la ecografía por armónico, existiendo diferencias de una marca comercial a otra, en cuanto a la forma de aislar esos armónicos.<sup>56</sup> Así, por ejemplo, Siemens ha elegido la tecnología llamada inversión de pulso que, como podemos observar en la Figura 7, consiste en enviar dos pulsos consecutivos inversos, el segundo idéntico al primero en amplitud pero con la fase invertida. El transductor detecta el eco de estos dos pulsos y los suma. En el tejido normal, cuyo comportamiento es lineal, esta suma es 0 y se cancela la señal. Sin embargo, como el comportamiento de las microburbujas es no lineal, la suma de ambos pulsos resultantes es distinta de 0 y provoca una señal acústica realzada.<sup>57</sup>

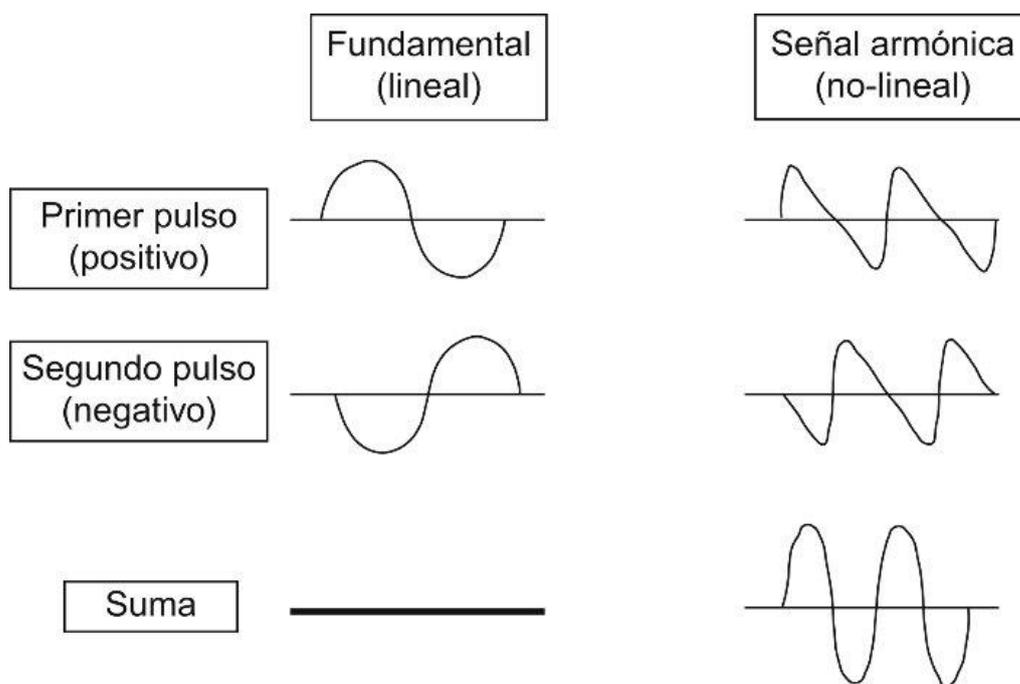


Figura 7: Técnica de inversión de pulso<sup>58</sup>

Acuson y Phillips, entre otros, defienden la banda estrecha para la ecografía por armónico, para facilitar mediante filtros la separación de la frecuencia fundamental y armónica.<sup>59</sup>

### **3.2.3. Aplicaciones de la ecografía con contraste**

Las aplicaciones clínicas de la ecografía con contraste se han extendido con rapidez, ya que se trata de una técnica segura, en la que se emplean microburbujas cada vez más estables, por lo que se mantienen sin romperse en el torrente sanguíneo durante varios minutos. Además, el desarrollo de técnicas ecográficas específicas permite mejorar la resolución de contraste, la resolución espacial y reducir el ruido de fondo.

En 2008 se publicó una guía Europea para el uso del contraste ecográfico elaborada por la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) en la que se incluyeron sus distintas y variadas aplicaciones clínicas.<sup>47,60</sup> Posteriormente se publicó una revisión de la guía en la que se incluyeron nuevas indicaciones. Actualmente las indicaciones son las siguientes:

#### **A) CARDIOVASCULAR:**

- Valoración del endocardio.
- Estudio de la anatomía y función del ventrículo izquierdo, incluyendo la perfusión miocárdica.<sup>61</sup>
- Estudio de alteraciones anatómicas tipo comunicación interauricular o interventricular.<sup>62</sup>
- Valoración de masas intracardiacas.
- Estudio de complicaciones tras infarto agudo de miocardio (pseudoaneurisma).<sup>63</sup>
- Distinción entre la luz verdadera y la luz falsa en disecciones aórticas.<sup>64</sup>
- Mejora la capacidad de los ultrasonidos en el estudio de las estenosis significativas en la a. carótida interna y mejora la valoración de la a. carótida interna en su porción extracraneal.<sup>65</sup>

- Valoración de la actividad inflamatoria en la placa aterosclerótica.<sup>66,67</sup>

## **B) HÍGADO:**

- Es el órgano abdominal en el que la ecografía con contraste tiene más aplicaciones.<sup>68,69</sup>
- Es útil para valorar la vena porta en pacientes cirróticos y trasplantados difíciles de valorar con la técnica Doppler-color habitual.<sup>70,71</sup>
- Puede valorar el realce de un trombo portal, para distinguir así una trombosis benigna de una maligna.<sup>72</sup>
- Sirve para caracterizar lesiones focales (hepatocarcinomas, hemangiomas, etc.), siendo esta su utilidad fundamental hoy en día.<sup>73,74,75</sup>
- Discrimina entre tejido viable y necrótico para aumentar así la rentabilidad diagnóstica en caso de ser necesaria la realización de una biopsia.<sup>76</sup>
- Valora la vascularización de la lesión con más precisión y así sirve de guía para aplicar Radiofrecuencia en las zonas donde quede tumor residual viable tras haber aplicado previamente otro tratamiento.<sup>77</sup>
- Determina la respuesta de las lesiones a los distintos tratamientos y detecta precozmente la recurrencia tumoral.<sup>78,79</sup>
- Está indicado en el estudio de pacientes con traumatismo abdominal para descartar laceración hepática.<sup>80</sup>
- Valora el injerto en el trasplante hepático.<sup>81</sup>

## **C)BAZO:**

- Estudio de lesiones focales, tanto benignas como malignas (hemangiomas, hamartomas, etc.).
- Confirma lesiones como infartos esplénicos, abscesos (que a veces se comportan de manera similar a los tumores malignos).<sup>82</sup>
- Es útil en la distinción entre bazo accesorio y esplenosis abdominal.<sup>83</sup>
- Está indicado en los casos en los que se sospecha rotura esplénica.<sup>84,85,86</sup>

#### **D) RIÑÓN:**

- La determinación de la macrovasculatura renal fue una de las primeras aplicaciones clínicas de la ecografía con contraste, mejorando la detección de las arterias renales principales y accesorias.<sup>87</sup>
- Es útil en la distinción entre pseudotumores renales como dismorfias renales, columnas hipertróficas de Bertin y lobulaciones fetales.<sup>88</sup>
- Determina la vascularización en tumores sólidos (se vuelven hipoeoicos en fase tardía y poseen pseudocápsula), detectando también áreas quístico-necróticas.<sup>89</sup>
- Valora el parénquima renal en casos de traumatismos abdominales.<sup>90</sup>
- Está indicado en la distinción entre pielonefritis y abscesos renales.<sup>91</sup>
- Se utiliza en el diagnóstico diferencial entre quistes hemorrágicos, angiomiolipomas o quistes benignos mínimamente complicados.<sup>92</sup>
- Sirve para valorar el injerto en el trasplante renal.<sup>93</sup>
- Es útil en el estudio del reflujo ureteral y de las variantes anatómicas ureterales en niños.
- Se puede utilizar como alternativa en pacientes con insuficiencia renal crónica o creatinina elevada en los que no se puede realizar TC ni RM.<sup>94</sup>

#### **E) PRÓSTATA:**

- Valoración de lesiones focales y su vascularización.<sup>95,96</sup>
- Detección de lesiones en pacientes con PSA elevado y biopsias previas negativas.<sup>97,98</sup>

#### **F) TRACTO GENITOURINARIO INFERIOR:**

- Estudio del reflujo vésico-ureteral.<sup>99,100</sup>
- Sirve de ayuda en el estudio de la túnica albugínea en pacientes que han sufrido traumatismo testicular, o en la detección de áreas isquémicas en caso de sospecha de torsión testicular.<sup>101,102</sup>
- Es útil en la valoración del pene en pacientes con sospecha de isquemia, traumatismos o priapismo previamente intervenido.

- Está indicado en la detección de tumores vesicales y en la distinción entre coágulo intravesical y tumor.<sup>103</sup>

#### **G) PÁNCREAS:**

- Estudio de enfermedad inflamatoria pancreática y valoración de áreas necróticas.<sup>104</sup>
- Diagnóstico diferencial entre pseudomasa y tumor pancreático en pacientes con pancreatitis autoinmune.<sup>105,106</sup>
- Detección de tumores pancreáticos.<sup>107,108</sup>
- Estudio de lesiones focales.<sup>109</sup>

#### **H) INTESTINO DELGADO:**

- Valoración de la vascularización intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn, hallazgo que está relacionado con la actividad de la enfermedad.<sup>110,111</sup>

#### **I) CEREBRO:**

- Valoración de la vascularización cerebral en la ecografía transfontanelar en los niños, mejorando el estudio del polígono de Willis y la vascularización de la línea media.<sup>112,113</sup>

#### **J) ARTICULACIONES:**

- Detección precoz del pannus y monitorización de la vascularización sinovial en pacientes con artritis reumatoide. También valora la vascularización de las erosiones, hallazgo que sugiere actividad de la enfermedad.<sup>114</sup>

#### **K) PULMÓN Y PLEURA:**

- Estudio de neoplasias de pulmón o lesiones metastásicas, atelectasias o neumonías.<sup>115</sup>

## **L) GANGLIOS LINFÁTICOS:**

- Valoración de la vascularización de los ganglios linfáticos: los ganglios reactivos tienen un incremento homogéneo del realce, mientras que los ganglios metastásicos están menos vascularizados y con defectos de perfusión.<sup>116</sup>
- Detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.<sup>117,118,119</sup>

## **3.3 RESONANCIA MAGNÉTICA**

Es una técnica de imagen no invasiva en la que la paciente se introduce en un campo magnético. Al administrar energía en forma de pulsos de Radiofrecuencia, se produce un fenómeno de alineación de los protones de los átomos de hidrógeno que constituyen los diferentes tejidos, en la dirección del campo magnético.<sup>120</sup> Al cesar el pulso de Radiofrecuencia, la energía adquirida por los protones es liberada y transformada en imagen. Así pues, no emplea rayos X como en el caso de la mamografía. Aporta una excelente resolución para valorar tejidos blandos, evitando la superposición de estructuras que a veces dificulta el estudio mamográfico.<sup>121</sup>

La paciente se coloca en decúbito prono, debido a que los movimientos respiratorios son menores, y por lo tanto, se reducen los artefactos en la imagen.<sup>122</sup>

En el estudio de lesiones mamarias es imprescindible el uso de contraste intravenoso (Gadolinio). Éste, pasa al espacio extravascular y se acumula en los distintos tejidos, sufriendo posteriormente una fase de lavado. Con él, se ha conseguido aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad de esta técnica diagnóstica.<sup>123</sup>

El uso de Gadolinio en el estudio de la patología mamaria se fundamenta en que la mayoría de los tumores presentan un marcado realce, ya que, los carcinomas mayores de 3 mm secretan sustancias angiogénicas que favorecen el desarrollo de neovasos, *shunts* arterio-venosos y manguitos perivasculares. Además, presentan una expansión del espacio extracelular, un aumento de la presión intersticial y una mayor

permeabilidad capilar debido a una alteración de la membrana basal. Todo ello, facilita la entrada del Gadolinio en el interior del tumor y favorece su visualización.<sup>124</sup>

La mayoría de los tumores sufren un incremento en la captación de contraste dentro de los primeros 5 minutos tras la inyección de 0,1-0,2 mmol/kg de gadolinio. La intensidad de señal se ve incrementada en más del 70%. Luego, se alcanza una meseta, seguido de un lavado rápido del contraste en los siguientes 5 minutos, que es más rápido en las lesiones malignas que en las benignas.

Así, se describen diferencias no sólo en la forma de captar el contraste (periférico o en anillo, lineal, homogéneo...), si no también, en la morfología de la curva de captación y lavado del contraste (se clasifican de 1-3 siendo 1 la típica de las lesiones benignas y la 3 la típica de las malignas).<sup>125</sup>

De esta forma, hay autores que definen los patrones típicos de malignidad como el comportamiento de aquellos nódulos que se realzan dentro de los primeros 11 segundos tras el realce de la aorta, los que lavan el contraste rápidamente, los que captan contraste desde la periferia al centro (centrípetamente), los que poseen contornos mal definidos o espiculados, los que se realzan en anillo...

Sin embargo, una lesión benigna sería la que se realza al menos a los 12 segundos desde el realce de la aorta, capta desde el centro a la periferia (centrífugamente), presenta contornos lisos o regulares y mantiene el gadolinio en su interior durante más tiempo.<sup>126</sup>

Las principales limitaciones de la Resonancia Magnética mamaria, se dan sobre todo en mujeres premenopáusicas e incluyen:

- Periodo de tiempo limitado para realizar la prueba, ya que se ve muy influenciada por la fase del ciclo menstrual, así se debe realizar entre el 5 y el 15 día del ciclo y nunca en la segunda mitad del mismo porque la fase proliferativa aumenta los falsos positivos.<sup>127</sup>
- Las lesiones benignas también se realzan con gadolinio, por lo que es necesario estudiar la curva de captación y lavado de contraste para cada una de ellas.

- Del punto anterior se deduce que no se debería realizar una RM mamaria en población con baja prevalencia de cáncer de mama, por ejemplo, en mujeres jóvenes con mamas densas y sin factores de riesgo, porque en ellas, el cáncer de mama ocurre en menos del 1/10.000 y sin embargo, un 30% de ellas, tendrán focos que capten, debido a lesiones benignas.<sup>128</sup>
- El pezón también puede realzar en mujeres sanas y no es patológico.
- El tratamiento hormonal puede alterar el patrón de realce de los nódulos.<sup>129</sup>
- Una misma lesión histológica puede presentar formas muy diferentes en el estudio dinámico (el fibroadenoma tiene 3 variedades distintas, así, el mixoide se realza muy rápido, como un carcinoma, la variante adenomatosa presenta distintos patrones, todos ellos sugestivos de benignidad, y la tercera variedad es la fibrosa, que no se realza).<sup>130</sup>
- No se debe usar en mamas grasas de forma habitual, ya que en ellas, la mamografía es muy sensible.
- No puede detectar microcalcificaciones, que es un signo mamográfico frecuente del carcinoma ductal in situ.<sup>131</sup>

Las principales indicaciones de esta técnica diagnóstica incluyen:

- Valorar la extensión de un tumor previamente diagnosticado. Es mejor que la ecografía y la mamografía en la valoración del complejo areola-pezón y la infiltración de la pared torácica.
- Valorar el verdadero tamaño del tumor. En esto también es mejor que la mamografía y ecografía, siendo el tamaño obtenido mucho más real y similar al identificado en la Anatomía Patológica.<sup>132</sup>
- Diagnóstico de carcinomas multicéntricos y multifocales. Es más sensible que la mamografía y la ecografía, pero es menos específica, por lo tanto, diagnostica más falsos positivos, con lo que eso supone para la paciente.<sup>133</sup>
- Valorar restos tumorales en los márgenes de resección.
- Diagnóstico de tumor primario de mama oculto con ganglios positivos.
- Diagnóstico de recidiva tras cirugía conservadora si en la mamografía y ecografía hay dificultades para valorar el área de la cicatriz.
- Determinar la respuesta a la quimioterapia, si se administra de forma neoadyuvante, para valorar si el tumor es sensible a los fármacos empleados y establecer la indicación o no de cirugía conservadora.<sup>134</sup>

- Estudio de integridad de las prótesis mamarias en caso de sospecha de rotura.
- Está indicada en mujeres con BRCA1 y/o BRCA2 positivo, ya que la mamografía suele tener baja sensibilidad porque las mamas generalmente son muy densas, y sin embargo, son mujeres con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- De forma excepcional, se realiza Resonancia en mujeres, generalmente jóvenes, con mamografías difíciles de interpretar en las que se sospecha una lesión maligna.<sup>135</sup>

Así pues, es una técnica radiológica que presenta enormes ventajas en el diagnóstico de la patología mamaria, tanto benigna como maligna, pero no debemos obviar sus limitaciones, siendo estrictos en establecer o no la indicación de la prueba, debido a que el índice de falsos positivos puede verse incrementado notablemente en situaciones en las que no esté correctamente indicada.<sup>136</sup>

### **3.4 SISTEMA BI-RADS**

El sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) fue elaborado por el Colegio Americano de Radiología, en colaboración con seis sociedades científicas, con la finalidad de estandarizar la descripción de las lesiones mamarias en técnicas de imagen, reducir la confusión en la descripción de lesiones mamarias, facilitar la comunicación entre clínicos y radiólogos y posibilitar la monitorización de los resultados. La primera edición se publicó en 1992. Entre 1992 y 2013 se han publicado cinco ediciones, identificando limitaciones e incluyendo mejoras progresivamente. Las tres primeras se dedicaron a la mamografía y las dos últimas incluyen también la ecografía y la RM.<sup>137</sup>

Desde sus inicios, el sistema BI-RADS ha sido aceptado ampliamente por la comunidad médica, no sólo por radiólogos, sino también por cirujanos, patólogos, oncólogos y, en general, por todos los especialistas que integran las Unidades de Mama.

Desde el punto de vista práctico, la información obtenida en el sistema puede agruparse en dos grandes bloques:

- Relacionado con la descripción de lesiones, toma de decisiones y elaboración del informe diagnóstico.
- Relacionado con la monitorización de los resultados y sistematización de la recogida de información, para la gestión de calidad de las unidades radiológicas.

Cada técnica de imagen empleada en el estudio de la mama, basándose en los hallazgos identificados, emite una clasificación BI-RADS final en el informe. Esta clasificación lleva implícito no sólo la categorización de la lesión como benigna, probablemente benigna, maligna etc, sino también una recomendación en cuanto al seguimiento y actitud clínica a seguir (fundamentalmente, realización de biopsia o no ).

Si a una paciente se le realiza más de una técnica de imagen para caracterizar una lesión, se debe reflejar en el informe la categoría BI-RADS más alta.

Así pues, describiré brevemente los hallazgos a tener en cuenta en cada técnica de imagen:

#### **A) MAMOGRAFÍA:**

- Nódulos:

Se describen en función de la forma (oval, redonda, irregular), características de los márgenes (circunscrito, oscurecido, microlobulado, indistinto y espiculado) y la densidad respecto al parénquima mamario (alta densidad, misma densidad, baja densidad y contenido graso).

La probabilidad de malignidad es mayor en las formas irregulares, márgenes microlobulados, indistintos o espiculados y densidad alta.

- Calcificaciones:

Se clasifican según su morfología en, típicamente benignas (redondas, distróficas, en lechada de cal) y de morfología sospechosa (amorfos, heterogéneas groseras, pleomórficas finas y finas lineales o lineales-ramificadas).

También es necesario referir su distribución (difusa, regional, agrupada, lineal y segmentaria).
- Distorsión arquitectural:

Consiste en una distorsión del parénquima mamario sin masa definida visible. Son de difícil detección. La causa más frecuente son, el carcinoma y la cicatriz radial.
- Asimetrías:

Se definen como depósitos de tejido fibroglandular unilateral, que no presentan morfología de nódulo y contienen grasa en su interior. Según sea mayor o menor y visible o no en una o varias proyecciones, se clasifican en: asimetría simple, asimetría global, asimetría focal y asimetría en crecimiento o desarrollo.
- Ganglio linfático intramamario:

Tiene morfología arriñonada, contorno bien definido y presenta hilio graso central. Es más frecuente en el cuadrante súpero-externo de la mama. Si pierde su morfología convencional o el hilio graso central, se considera patológico.
- Lesión cutánea:

Se debe marcar previamente a la realización de la mamografía para no confundirla con lesiones intramamarias.
- Ducto dilatado solitario:

Es un hallazgo poco frecuente que puede asociarse a carcinoma intraductal.
- Características asociadas:

Pueden encontrarse aislados o en combinación con cualquiera de los anteriores y puede estar en el contexto de una lesión maligna o benigna.<sup>138</sup> (Tabla 3)

Tabla 3: Hallazgos en mamografía

Hallazgos		Términos
<b>A. Nódulos</b>	1. Forma	a. Oval b. Redonda c. Irregular
	2. Margen	a. Circunscrito b. Oscurecido/Oculto c. Microlobulado d. Indistinto e. Espiculado
	3. Densidad	a. Alta densidad b. Igual densidad c. Baja densidad d. Contenido graso
<b>B. Calcificaciones</b>	1. Típicamente benignas	a. Cutáneas b. Vasculares c. Groseras o “palomitas de maíz” d. Grandes en forma de vara e. Redondas f. En anillo g. Distróficas h. Lechada de cal i. Suturas
	2. Morfología sospechosa	a. Amorfas b. Heterogéneas groseras c. Pleomórficas finas d. Lineales finas o ramificadas finas
	3. Distribución	a. Difusa b. Regional c. Agrupada d. Lineal e. Segmentaria
<b>C. Distorsión arquitectural</b>		
<b>D. Asimetrías</b>	1. Asimetría 2. Asimetría global 3. Asimetría focal 4. Asimetría en crecimiento/desarrollo	
<b>E. Ganglio linfático intramamario</b>		
<b>F. Lesión cutánea</b>		
<b>G. Ducto dilatado solitario</b>		
<b>H. Características asociadas</b>	1. Retracción cutánea 2. Retracción del pezón 3. Engrosamiento cutáneo 4. Engrosamiento trabecular 5. Adenopatía axilar 6. Distorsión arquitectural 7. Calcificaciones	

## **B) ECOGRAFÍA:**

### - Nódulos:

Se describen en función de su forma (oval, redonda, irregular), su orientación (paralela, no paralela), sus márgenes (circunscrito, no circunscrito. Este último a su vez se subdivide en: indistinto, angular, microlobulado y espiculado), su patrón ecogénico (anecoico, hiperecogénico, complejo quístico y sólido, hipoeicoico, isoecoico, heterogéneo) y sus características posteriores (sin características posteriores, refuerzo, sombra sónica y patrón combinado)

### - Calcificaciones:

La ecografía no es la técnica de elección para la detección y valoración de las calcificaciones, pero con la mejora de los ecógrafos, pueden ser visibles, sobre todo si se encuentran en el interior de nódulos o ductos dilatados.

Así pues, se clasifican en: calcificaciones en un nódulo, calcificaciones fuera de un nódulo y calcificaciones intraductales.

### - Características asociadas:

Se dividen en: distorsión arquitectural, cambios en ductos, cambios cutáneos (retracción y engrosamiento cutáneo), edema, vascularización (ausente, vascularización interna y vascularización en anillo) y evaluación de la elasticidad (medido por elastografía).

### - Casos especiales:

Son lesiones que por sí mismas ya son diagnósticas, sin necesidad de hacer diagnóstico diferencial con otras. Incluyen: Quiste simple, microquistes agrupados, quiste complicado, nódulos en la piel, cuerpo extraño (incluye también a las prótesis), ganglios linfáticos intramamarios y axilares. Anomalías vasculares, malformaciones arterio-venosas, enfermedad de Mondor, colección líquida post-quirúrgica y necrosis grasa.<sup>139</sup> (Tabla 4)

Tabla 4: Hallazgos en ecografía

Hallazgos		Términos
<b>A. Nódulos</b>	1. Forma	a. Oval b. Redonda c. Irregular
	2. Orientación	a. Paralela b. No paralela
	3. Margen	a. Circunscrito b. No circunscrito - Indistinto - Angular - Microlobulado - Espiculado
	4. Patrón ecogénico	a. Anecoico b. Hiperecoico c. Complejo quístico y sólido d. Hipoeicoico e. Isoecoico f. Heterogéneo
	5. Características posteriores	a. Sin características especiales b. Refuerzo c. Sombra acústica d. Patrón combinado
<b>B. Calcificaciones</b>	1. Calcificaciones en un nódulo 2. Calcificaciones fuera de un nódulo 3. Calcificaciones intraductales	
<b>C. Características asociadas</b>	1. Distorsión arquitectural	
	2. Cambios en ductos	
	3. Cambios cutáneos	a. Engrosamiento cutáneo b. Retracción cutánea
	4. Edema	
	5. Vascularización	a. Ausente b. Vascularización interna c. Vasos en anillo
	6. Evaluación de la elasticidad	a. Blando b. Intermedio c. Duro
<b>D. Casos especiales</b>	1. Quiste simple	
	2. Microquistes agrupados	
	3. Quiste complicado	
	4. Nódulo en o sobre la piel	
	5. Cuerpo extraño incluyendo prótesis	
	6. Ganglios linfáticos-intramamarios	
	7. Ganglios linfáticos-axilares	
	8. Anomalías vasculares	a. MAVs b. Enf. de Mondor
	9. Colección líquida postquirúrgica	
	10. Necrosis grasa	

### **C) RESONANCIA MAGNÉTICA:**

- Foco:

Punto de realce inferior a 5 mm que se distingue del patrón mamario de fondo normal. No presenta forma ni margen definible. No suele tener correlación con ninguna lesión en secuencias realizadas pre-contraste y no representa claramente a una lesión tridimensional.

- Nódulo:

Lesiones tridimensionales que se valoran en secuencias pre y post administración de contraste intravenoso.

Se definen en función de su forma (oval, redonda e irregular), margen (circunscrito, no circunscrito, irregular y espiculado) y características de realce interno (homogéneo, heterogéneo, realce en anillo y septos internos sin realce).

- Realce no nodular:

Área de captación que no corresponde a un foco ni a un nódulo. Se describen según su distribución (focal, lineal, segmentaria, regional, regiones múltiples y difusa) y patrón de realce interno (homogéneo, heterogéneo, arracimado y en anillos agrupados).

- Ganglio intramamario.

- Lesión cutánea.

- Hallazgos sin realce:

Se incluyen: la alta señal ductal precontraste en secuencias potenciadas en T1, quistes, colecciones post-quirúrgicas (seromas, hematomas), nódulo sin realce, distorsión de la arquitectura y vacío de señal por cuerpos extraños.

- Características asociadas:

Se pueden presentar aislados o asociados a cualquiera de los anteriores, como en la mamografía y ecografía. Incluyen: retracción o invasión del pezón, retracción o engrosamiento cutáneo, invasión cutánea, adenopatía axilar, invasión del músculo pectoral o de la pared torácica y distorsión arquitectural.

- Lesiones con contenido graso:

En general, la presencia de grasa en una lesión se asocia a benignidad. Se incluyen: ganglios linfáticos, necrosis grasa, hamartoma, seroma o hematoma post-quirúrgico con grasa.

- Prótesis:

La RM es la técnica de imagen con mayor sensibilidad y especificidad en el estudio de las prótesis mamarias. Descarta con una fiabilidad cercana al 100% las roturas intracapsular y extracapsular.

- Evaluación de la curva cinética:

Se realiza evaluando las curvas intensidad/tiempo en las áreas de mayor captación de contraste. Se localiza un marcador de interés en esa localización (ROI) y se analiza tanto la fase inicial de captación de contraste, que incluye los dos primeros minutos tras la inyección del contraste, como la fase tardía que analiza el realce de la lesión tras los dos primeros minutos de la inyección del contraste.

En función de la fase tardía, se describen tres tipos de curvas:

TIPO 1: Captación persistente.

TIPO 2: La lesión alcanza una meseta en su captación, sin observar variación significativa en su intensidad de señal a lo largo del tiempo.

TIPO 3: La lesión presenta menor intensidad de señal que el parénquima mamario circundante. Es decir, se produce un lavado del contraste.<sup>140</sup>

Esta evaluación de la curva cinética debe hacerse conjuntamente con los hallazgos morfológicos de la lesión puesto que, aunque la curva tipo 3 es más típica de las lesiones malignas y la tipo 1 más propia de las lesiones benignas, la baja especificidad de la técnica, hace que no sea adecuada la evaluación de la curva cinética de manera aislada.<sup>141</sup> (Tabla 5).

Tabla 5: Hallazgos en RM

Hallazgos		Términos
<b>A. Foco</b>		
<b>B. Nódulos</b>	1. Forma	a. Oval b. Redonda c. Irregular
	2. Margen	a. Circunscrito b. No circunscrito - Irregular - Espiculado
	3. Características de realce interno	a. Homogéneo b. Heterogéneo c. Realce en anillo d. Septos internos oscuros
<b>C. Realce no nodular (RMN)</b>	1. Distribución	a. Focal b. Lineal c. Segmentaria d. Regional e. Regiones múltiples f. Difusa
	2. Patrones de realce interno	a. Homogéneo b. Heterogéneo c. Aglomerado/arracimado d. Anillos agrupado
<b>D. Ganglio linfático intramamario</b>		
<b>E. Lesión cutánea</b>		
<b>F. Hallazgos sin realce</b>		
<b>G. Características asociadas</b>	1. Retracción o invasión del pezón 2. Retracción o engrosamiento cutáneo 3. Invasión cutánea 4. Adenopatía axilar 5. Invasión del músculo pectoral o de la pared torácica 6. Distorsión arquitectural	
<b>H. Lesiones con contenido graso</b>	1. Ganglios linfáticos 2. Necrosis grasa 3. Hamartoma 4. Seroma/hematoma postoperatorio con grasa	
<b>I. Evaluación de la curva cinética</b>	1. Fase inicial	a. Lenta b. Media c. Rápida
	2. Fase tardía	a. Persistente b. Meseta c. Lavado
<b>J. Prótesis</b>		

Así pues, en función del análisis de la lesión en una o más de las modalidades de imagen referidas, se establece una categoría de sospecha BI-RADS.

Según la FDA es obligatorio que la categoría y la recomendación de seguimiento o manejo de la paciente figuren en todos los informes de diagnóstico mamario. Se definen las siguientes categorías:

**A) BI-RADS 0: Categoría incompleta.**

- La lesión precisa una evaluación adicional con otras técnicas de imagen y/o comparación con estudios previos.
- No se recomienda utilizar esta categoría en RM, ya que la información disponible debería ser suficiente para asignar una categoría final. Únicamente se podría contemplar en casos en que el estudio de RM no se hubiera realizado correctamente y fuese necesario repetirlo o bien, en caso de hallazgos sospechosos en los que mediante la repetición de mamografía o ecografía *second look*, consiguiéramos llegar a un diagnóstico de benignidad.

**B) BI-RADS 1: Estudio negativo.**

- No hay ningún hallazgo en la prueba de imagen, ni benigno ni maligno.
- La recomendación es la del “cribado rutinario”.
- Su Valor Predictivo Positivo (VPP) es del 0%.<sup>142</sup>

**C) BI-RADS 2: Estudio benigno.**

- Hallazgos benignos que no requieren un seguimiento específico a corto plazo ni se requiere biopsia. La imagen por sí misma es diagnóstica sin ninguna duda (ejemplo: quiste simple).
- La recomendación es la del “cribado rutinario”.
- Su VPP es del 0%.

**D) BI-RADS 3: Lesión probablemente benigna.**

- Es una categoría complicada de manejar porque hoy en día la recomendación sigue sin estar clara ni aceptada internacionalmente. La última actualización de la guía BI-RADS recomienda seguimiento a intervalo corto (cada 6 meses) pero sin definir claramente si el tiempo de seguimiento global debe ser durante año y medio o dos años.

- Hay autores que para evitar ansiedad a la paciente y disminuir la lista de espera (evitando que la paciente acuda a realizarse la técnica de imagen cada 6 meses), prefieren realizar una biopsia de la lesión para así obtener el estudio histológico y poder transformar la categoría a BI-RADS 2 o bien, indicar la cirugía en caso de lesión maligna.<sup>143,144</sup>
- Su VPP oscila entre el 0-2%.<sup>145</sup>

**E) BI-RADS 4: Lesión sospechosa de malignidad (probablemente maligna).**

- La recomendación es que debe realizarse biopsia en ausencia de contraindicaciones clínicas.
- Se subdivide en 3 categorías, según la sospecha subjetiva del radiólogo que valora la lesión:
- Categoría 4a: Baja sospecha de malignidad (VPP: 2-10%).
- Categoría 4b: Sospecha moderada de malignidad (VPP: 10-50%).
- Categoría 4c: Alta sospecha de malignidad (VPP: 50-95%).<sup>146</sup>

**F) BI-RADS 5: Lesión altamente sugerente de malignidad.**

- “Debe realizarse biopsia en ausencia de contraindicaciones clínicas”. Su VPP es > 95%.

**G) BI-RADS 6: Carcinoma conocido confirmado con biopsia.**

- Esta categoría se utiliza en pacientes con neoplasia conocida en tratamiento neoadyuvante.
- La recomendación es de “escisión quirúrgica cuando sea clínicamente apropiado”.<sup>147,148</sup>

Los nódulos incluidos en esta Tesis Doctoral cumplen todos ellos los criterios de la categoría BI-RADS 3 descritos para la ecografía:

- Nódulos sólidos de forma oval.
- Margen circunscrito.
- Orientación paralela.
- Hipoecogénico.
- Sin características posteriores o refuerzo mínimo.

# Capítulo 4

## Objetivos

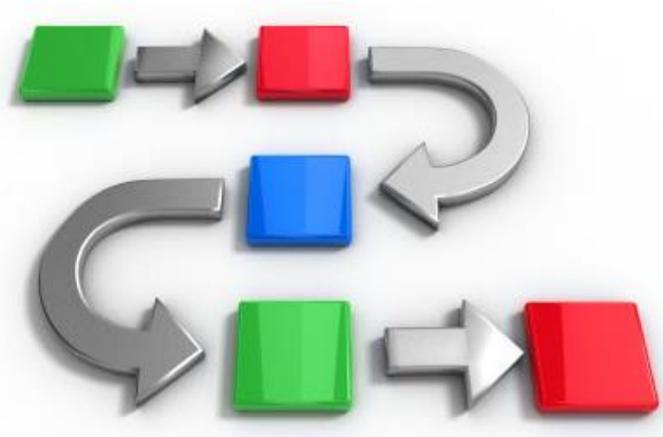


A la vista de todo lo anterior, los objetivos que nos proponemos en esta Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Estudiar de forma cualitativa la vascularización de los nódulos mamarios BI-RADS 3 mediante Doppler-color tras administrar contraste ecográfico.
2. Analizar los patrones de realce ecográfico de los nódulos mamarios probablemente benignos, en modo B con armónicos tras la administración del contraste.
3. Analizar cuantitativamente la perfusión de los nódulos BI-RADS 3 estudiando su intensidad pico, tiempo de elevación, tiempo al pico y velocidad de llenado de la lesión.
4. Establecer una correlación radio-patológica según los patrones de captación del contraste ecográfico.

# Capítulo 5

## Material y métodos



Realizamos un estudio prospectivo, analizando un total de 100 nódulos sólidos mamarios que cumplieran las características ecográficas BI-RADS 3 (según la clasificación de la *American College of Radiology*. (ACR) identificados en 96 mujeres del Área Sanitaria de León entre los meses de Febrero y Diciembre de 2007.

Para ello hicimos inicialmente una ecografía convencional (en modo B) con un ecógrafo PHILLIS HDI 5000 SonoCT de ambas mamas utilizando un transductor lineal multifrecuencia de alta frecuencia (5-12 MHz). En caso de observar algún nódulo sólido que cumpliera las características BI-RADS 3, se proponía a la paciente la utilización del contraste intravenoso, explicándole previamente en qué consistía la prueba y obteniendo en todos los casos el consentimiento informado.

El consentimiento informado, que puede verse en el ANEXO I, fue redactado para este estudio y fue aprobado por el Comité de Ética del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

El contraste empleado fue SonoVue (Bracco, Milán, Italia). Se trata de un contraste de segunda generación, constituido por microburbujas cuyo contenido es un gas muy estable (hexafluoruro de azufre, SF<sub>6</sub>), recubierto por una membrana lipídica fina y flexible. Esta flexibilidad hace que la microburbuja pueda modificar su forma expandiéndose y comprimiéndose al ser sometida a las ondas de ultrasonido.<sup>149,150</sup>

Se comercializa en un vial sellado que contiene 25 mg del producto liofilizado que se reconstituye al mezclarlo y agitarlo con 5 ml de cloruro sódico 0,9%. De esta forma, se consigue formar las burbujas que nos servirán como contraste. La cantidad total de microburbujas varía entre 100 y 500 millones/ ml. El diámetro de cada burbuja oscila entre 1-10 µm con una media de 2,5 µm.<sup>151</sup>

Una vez reconstituido y agitado, se obtiene una suspensión lechosa y blanquecina, muy estable, que puede ser utilizado hasta incluso 6 horas después de ser preparado, aunque es necesario agitarlo antes de ser introducido por vía intravenosa porque las burbujas tienden a flotar. En el ANEXO II se incluye su ficha técnica.

En nuestro caso, el contraste se aplicó en un bolo de 2,4 ml por vía intravenosa a través de una vena antecubital con un calibre de 20G. Se realizó una exploración en modo Doppler en tiempo real observando cómo se producía el incremento en la señal vascular obtenida en los nódulos comparando el momento basal (previo a la administración del contraste) con los minutos sucesivos a la administración del mismo. Cuando la señal observada era ya similar a la analizada en el modo Doppler basal (sin contraste) y, por lo tanto, las microburbujas administradas en ese primer bolo ya se hubieran destruido, se administró un segundo bolo, también de 2,4 ml, para el estudio de la captación del nódulo en escala de grises con modo armónico. Analizamos la caracterización del nódulo durante 2 minutos. Inmediatamente tras cada inyección de contraste, administramos un bolo de 5 ml de suero salino fisiológico.

No tuvimos ninguna reacción adversa ni anafilactoide como consecuencia de la administración del contraste.

En nuestro estudio no se incluyeron pacientes embarazadas ni en periodo de lactancia por no estar probada la seguridad del contraste en este tipo de mujeres.

Una vez realizados los estudios de imagen, recogimos las siguientes variables clínicas: hábito tabáquico, factores de riesgo (toma de anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo o tratamiento para estimulación ovárica según protocolo de esterilidad), antecedentes familiares y antecedentes personales de cáncer de mama. Todos los estudios fueron grabados en vídeo para poder ser evaluados y revisados posteriormente.

La información recogida de cada nódulo fue, en escala de grises (Modo B convencional), el tamaño y las características del mismo para confirmar que cumplía los criterios BI-RADS 3.

Posteriormente, realizamos el estudio Doppler, sin y tras administrar el primer bolo de contraste intravenoso, valorando de forma cualitativa si el patrón de vascularización era periférico (en los márgenes), centrípeto (de la periferia al centro) o centrífugo (desde el centro hacia la periferia) y si presentaba o no vasos penetrantes que desde la periferia se introdujeran hacia el interior del nódulo.

Seguidamente, con el segundo bolo de contraste, analizamos también cualitativamente, si el realce interno del nódulo era homogéneo o heterogéneo; considerando homogéneo aquel que presentaba la misma ecogenicidad en cualquier punto y heterogéneo, aquel que tenía áreas de diferente ecogenicidad (más o menos ecogénicas) en su interior.

Una vez realizado el estudio de imagen, procedimos a realizar la biopsia con aguja gruesa (BAG) de los nódulos para el estudio histológico. La biopsia se realizó el mismo día y en el mismo acto que el estudio de imagen y se emplearon agujas del calibre 14G, tanto automáticas como semiautomáticas, siguiendo los principios básicos de asepsia.

A todas las pacientes se les administraron de 3-4 ml de anestesia local (en el punto que correspondería a la entrada de la aguja de biopsia). Tras una pequeña incisión con una hoja de bisturí, se realizó la BAG, obteniendo entre 2-5 cilindros de un tamaño que osciló entre 1 y 2 cm para el estudio histológico. Después de cada biopsia se realizó una compresión enérgica de la mama en el orificio de entrada y siguiendo el trayecto de la aguja para minimizar la aparición de hematomas. Las pacientes abandonaban la sala tras unos 30 minutos (entre el estudio y la realización de la biopsia) con todo el protocolo hecho y únicamente con 2 puntos de papel en el pequeño orificio de entrada de la aguja de biopsia.

Por último, realizamos el análisis cuantitativo del estudio obtenido tras la administración del primer bolo utilizando un software específico de cuantificación (VueBox versión 6.0. Bracco. Suisse SA. 2015) con el que analizamos parámetros de perfusión que representan amplitud, tiempo y una combinación de ambos, como se muestra en la Figura 8.

Los parámetros relacionados con la amplitud se expresan en unidades arbitrarias (u.a), siendo el más representativo la intensidad pico o mejoramiento de la señal pico (PE), que lo que viene a reflejar es el incremento de la ecogenicidad que se produce en el nódulo desde que se administra el contraste hasta que alcanza su pico máximo.

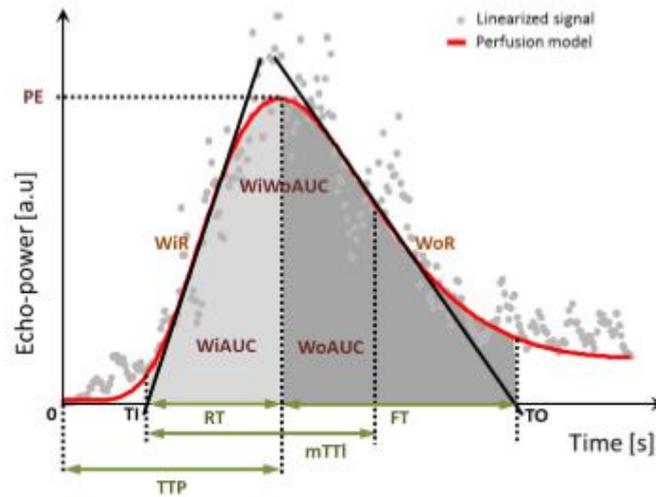


Figura 8: Parámetros de perfusión

Los parámetros de tiempo se basan en analizar la cinética de absorción del contraste por parte del nódulo y analizamos su valores más representativos, que son el tiempo de elevación (RT), es decir, el tiempo que tarda el nódulo en alcanzar el pico máximo de contraste y el tiempo al pico (TTP), que es la suma del tiempo de elevación y el tiempo que tarda la tangente de la curva en cortar al eje X. Este dato se correlaciona con la velocidad del flujo de sangre en el nódulo.

Finalmente, combinamos los parámetros de amplitud y tiempo para calcular la velocidad de llenado de la lesión (WiR) que corresponde al mejoramiento de la señal pico/tiempo de elevación.

El software posee una opción de compensación de movimiento, lo que hace que el análisis sea más exacto puesto que elimina aquellas imágenes que pudieran artefactar el resultado final.<sup>152</sup>

El estudio descriptivo de los datos consistió en el cálculo de la media y desviación estándar para variables cuantitativas y en el cálculo de la frecuencia relativa para las variables cualitativas. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante el test de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, cuando fuera aplicable. Para comparar las medias de las variables cuantitativas entre dos o más grupos, se utilizaron respectivamente la t de Student o el análisis de la varianza. Para el análisis multivariante se empleó la regresión logística. En todos los casos se consideraron como estadísticamente significativos aquellos valores de p menores de 0.05. Todos los análisis se realizaron con la ayuda del programa SPSS versión 21.

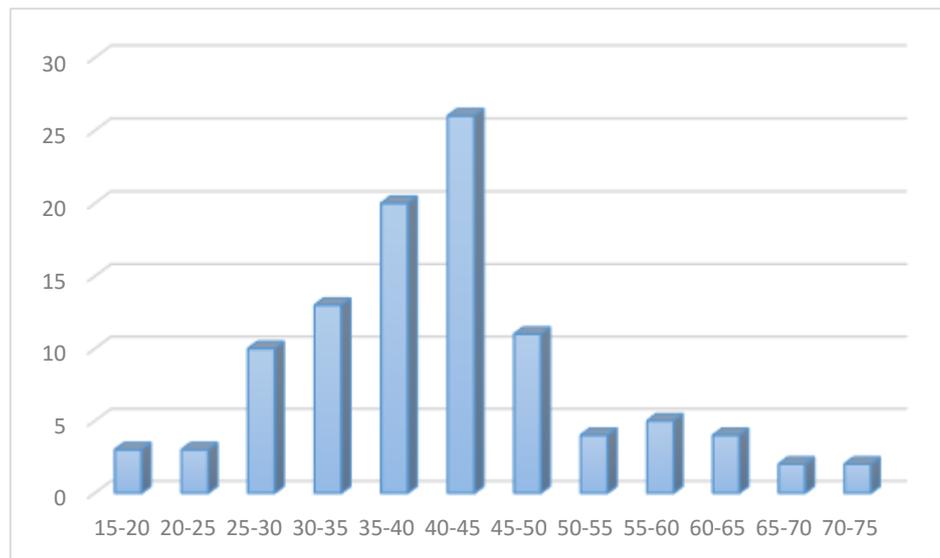
# *Capítulo 6*

## *Resultados*



## 6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

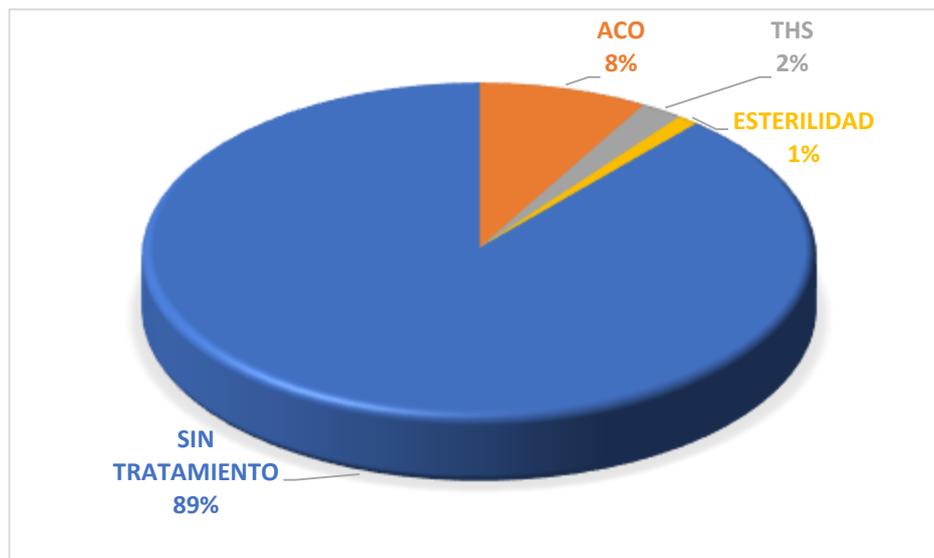
Como podemos observar en la Figura 9, analizamos 100 nódulos en 96 mujeres con edades comprendidas entre los 20 y 72 años (edad media  $42 \pm 11$  años).



*Figura 9: Distribución por edad*

De todos los casos, 39 mujeres (40,6%) eran fumadoras, 26 (27,1%) tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y 6 pacientes (6,3%) habían tenido previamente un cáncer de mama ipsilateral o en la mama contralateral.

Según se muestra en la Figura 10, habían recibido tratamiento hormonal 11 mujeres (en 8 casos en forma de anticonceptivos orales, 2 como terapia hormonal sustitutiva y en 1 caso la paciente había sido sometida previamente a tratamiento de estimulación ovárica según protocolo de esterilidad).



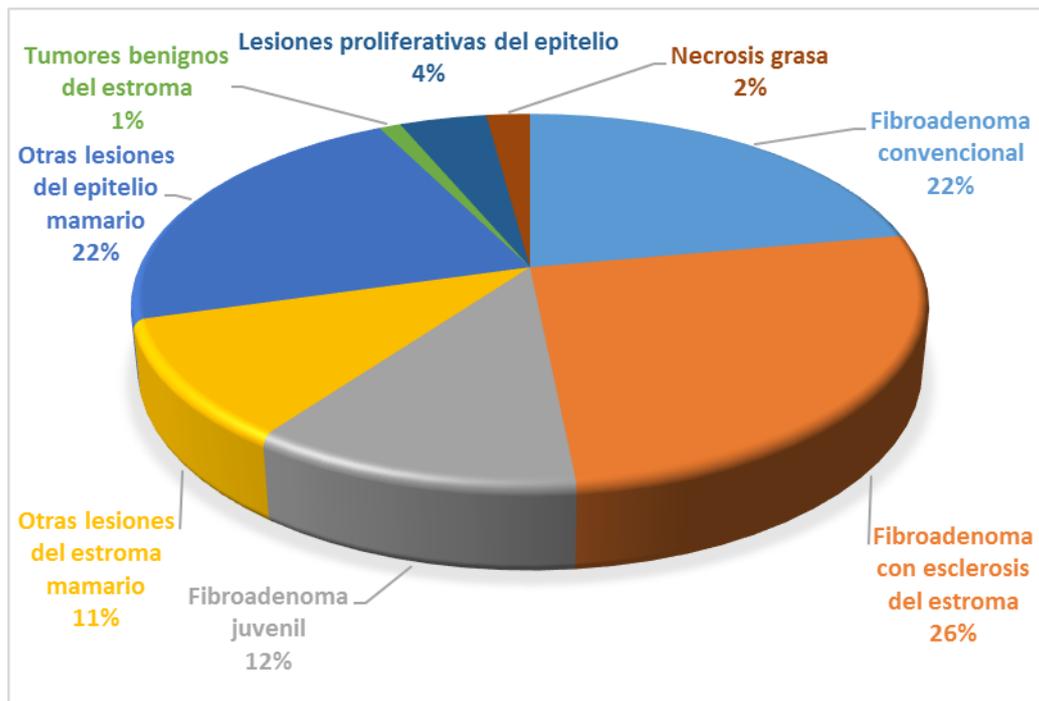
**Figura 10:** Tratamiento hormonal

Todos los nódulos cumplían las características ecográficas BI-RADS 3 descritas por la ACR: Nódulos sólidos de forma oval, margen circunscrito, orientación paralela, hipoecogénico y sin características posteriores o refuerzo mínimo.<sup>147</sup>

El tamaño de los nódulos osciló entre 2 y 45 mm ( $14,4 \pm 7,1$  mm).

En la Figura 11 se muestran los resultados obtenidos tras el estudio histológico, confirmándose la naturaleza benigna en 98 casos, que fueron clasificados según la OMS en: fibroadenoma convencional (21), fibroadenoma con esclerosis del estroma (25), fibroadenoma juvenil (11), otras lesiones del estroma mamario (10), otras lesiones del epitelio mamario (21), tumores benignos del estroma (1) que correspondió a un angiomiolipoma, lesiones proliferativas del epitelio (4), necrosis grasa (2).

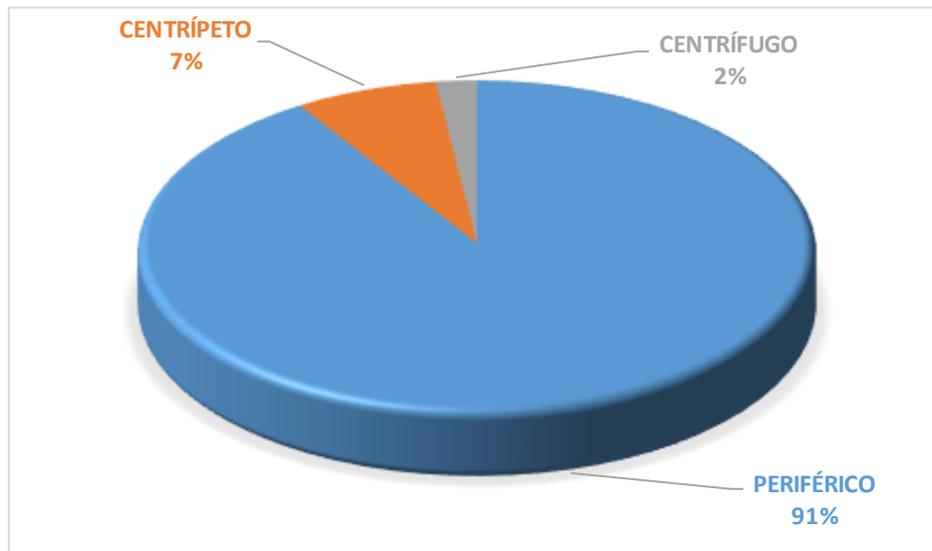
La biopsia no fue representativa de la lesión en 3 nódulos y en 2 casos, el resultado fue de malignidad (carcinoma ductal infiltrante).



*Figura 11: Anatomía Patológica de los nódulos benignos*

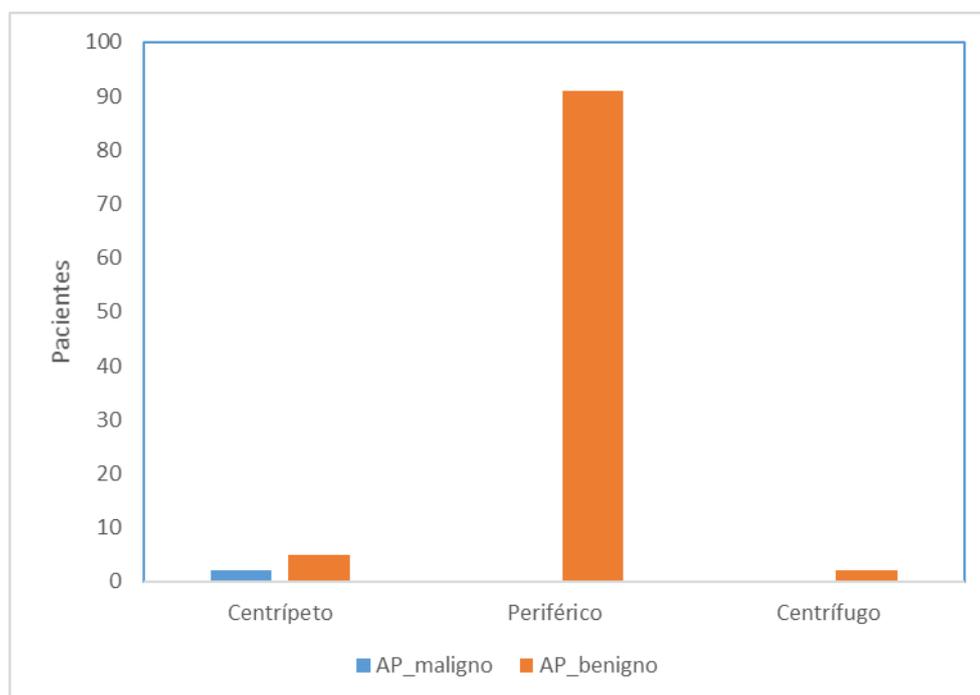
## **6.2. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA VASCULARIZACIÓN DE LOS NÓDULOS MAMARIOS BI-RADS 3 MEDIANTE DOPPLER-COLOR TRAS ADMINISTRAR CONTRASTE ECOGRÁFICO**

Según se muestra en la Figura 12, en 91 nódulos la vascularización fue periférica, 7 presentaron una distribución centrípeta (desde la periferia del nódulo al centro) y en 2 casos se observó una distribución centrífuga (desde el centro hasta la periferia del nódulo).



**Figura 12:** Vascularización mediante Doppler-color

En la Figura 13 podemos observar que, al dividir las lesiones según el resultado anatomopatológico y fijándonos en su tipo de vascularización, las dos lesiones malignas se comportaron exactamente igual (centrípetos), mientras que las lesiones benignas, aunque en su mayoría tuvieron un realce periférico (91 casos), en 2 pacientes se observó un realce centrífugo y en 5 fue centrípeto.



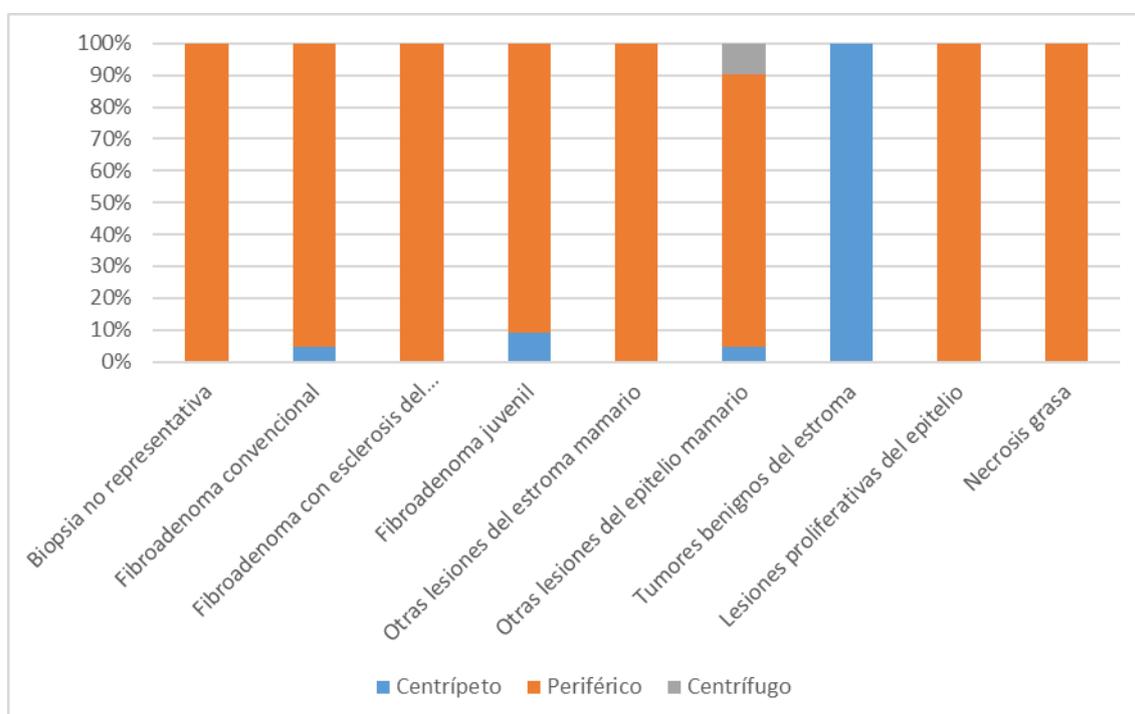
**Figura 13:** Patrón de realce en modo Doppler-color según la Anatomía Patológica

El estudio estadístico realizado para comparar la variable *patrón de realce en modo Doppler-color* con la variable *Anatomía Patológica* mostró una significación estadística positiva como se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6:** Significación estadística del cruce variable *patrón de realce en modo Doppler-color* con la variable *Anatomía Patológica*

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	27,114	2	0,000

En la Figura 14 queda reflejado que si analizamos este tipo de realce según el resultado histológico dentro de los nódulos benignos, la mayoría presentaron una vascularización periférica. El *tumor benigno del estroma* (angiomiolipoma) presentó una vascularización centrípeta y donde más variabilidad encontramos fue en el grupo de *otras lesiones del epitelio mamario*, donde, aunque en su mayoría presentaron un realce periférico, en 2 casos fue centrífugo y en 1 caso el realce fue centrípeta.



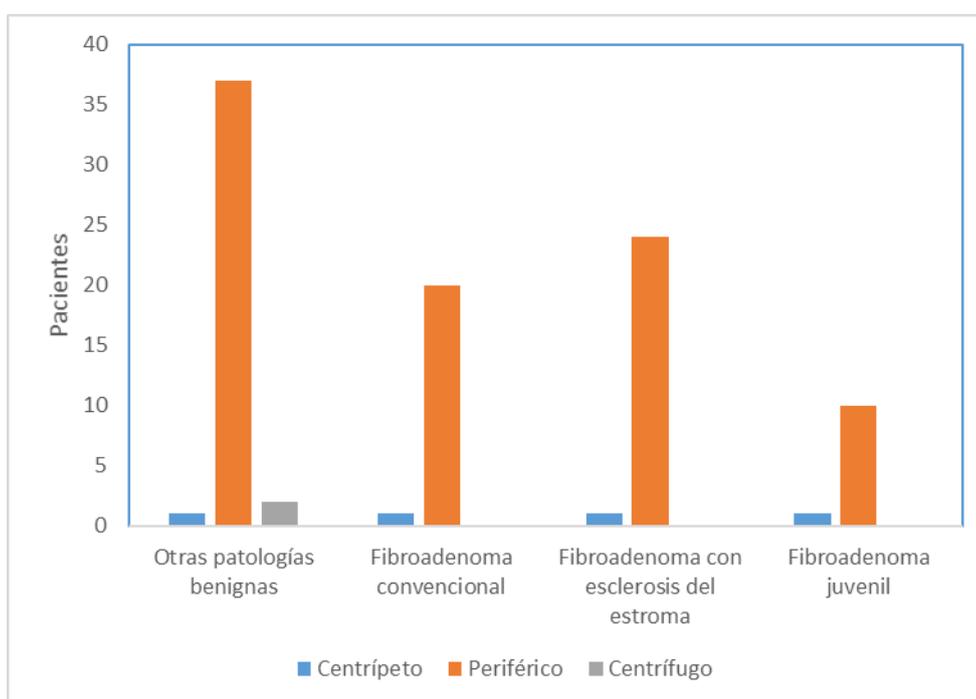
**Figura 14:** Patrón de realce en modo Doppler-color en las lesiones benignas

El estudio estadístico realizado para comparar la variable *patrón de realce en modo Doppler-color* con la variable *benignos* mostró una significación estadística positiva como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Significación estadística del cruce variable *patrón de realce en modo Doppler-color* con la variable *benignos*

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	27,558	16	0,036

Puesto que la mayoría de las lesiones benignas tenían un realce periférico, intentamos analizar si, basándonos en este realce periférico, podíamos distinguir *a priori* los fibroadenomas de las demás lesiones benignas. Así, creamos una variable a la que llamamos *fibroadenomas y otras lesiones benignas*, quedando distribuida como se muestra en la Figura 15.



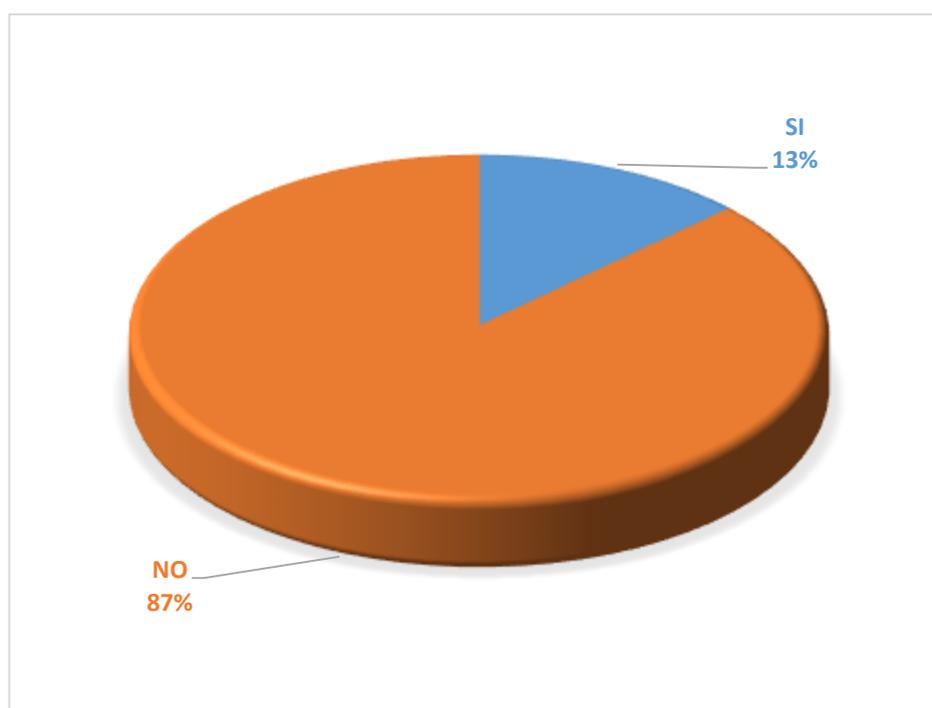
**Figura 15:** Distribución de la variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* en función del realce en modo Doppler-color

No obstante, el estudio estadístico llevado a cabo para relacionar la variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* con la variable *realce en modo Doppler-color*, no mostró significación estadística positiva como se muestra en la Tabla 8.

**Tabla 8:** Significación estadística del cruce variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* con la variable *patrón de realce en modo Doppler-color*

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	3,820	3	0,701

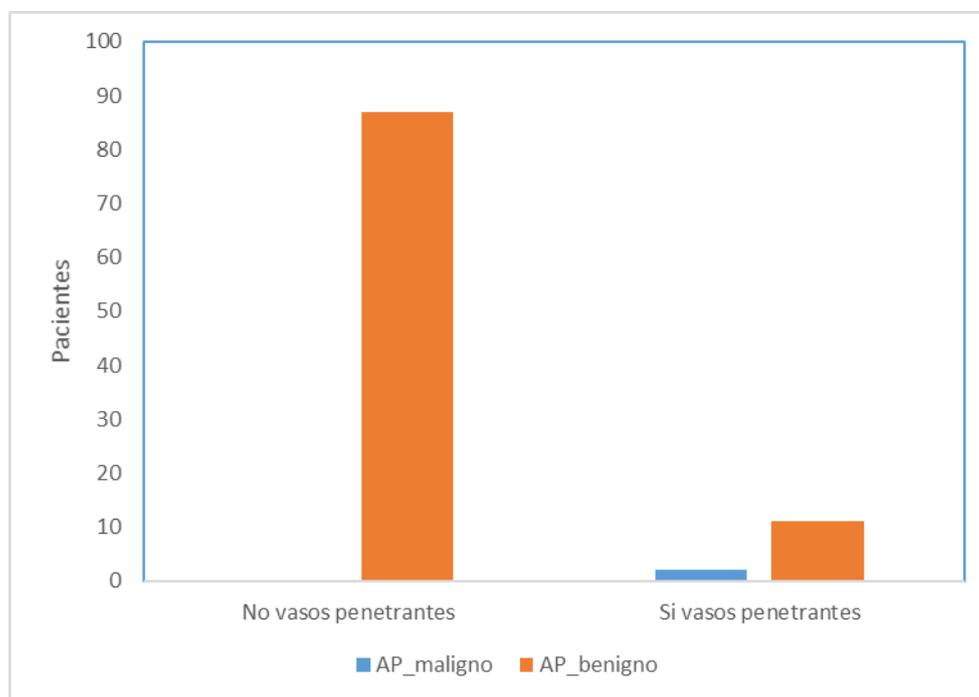
Analizamos también si se observaban o no vasos periféricos que desde la periferia se introducían hacia el interior del nódulo (vasos penetrantes) y según observamos en la Figura 16, el 87% de las lesiones no presentaban esta característica.



**Figura 16:** Vasos penetrantes desde la periferia hacia el interior del nódulo

Como se muestra en la Figura 17, los dos nódulos malignos presentaban vasos penetrantes, mientras que en la mayoría de las lesiones benignas no se identificaban.

Además, todas las lesiones que no tenían vasos penetrantes eran benignas, mientras que, en las que sí se veían este tipo de vasos, algunas eran benignas y otras no.



**Figura 17:** Vasos penetrantes según la Anatomía Patológica

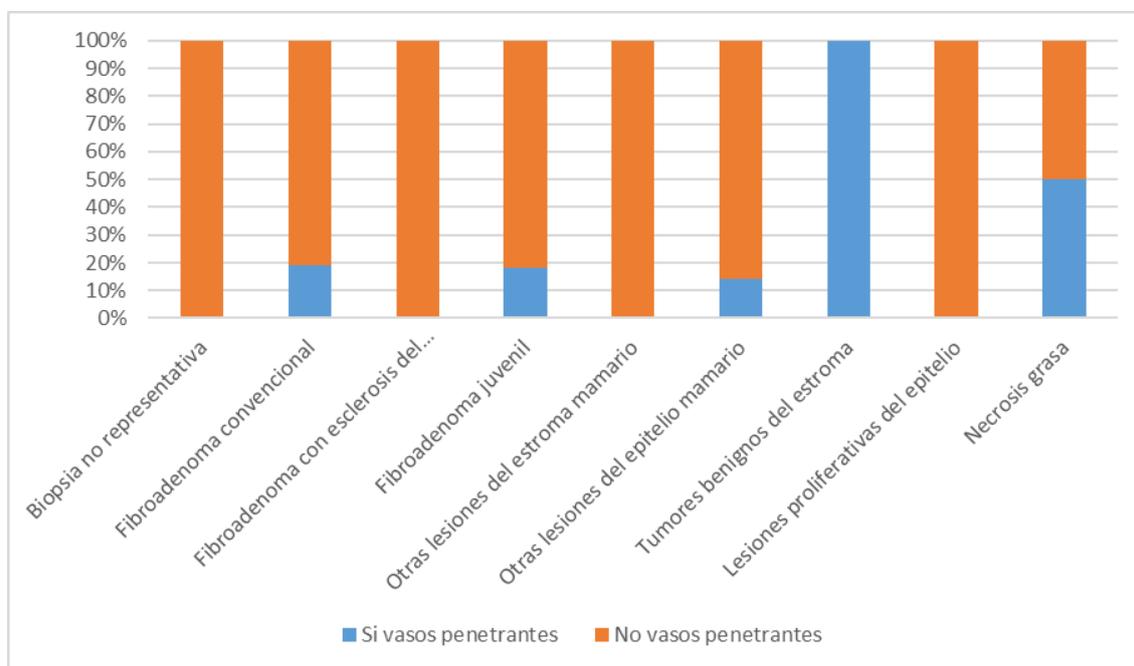
El estudio estadístico realizado para comparar la variable *vasos penetrantes* con la variable *Anatomía Patológica* mostró una significación estadística positiva como se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9:** Significación estadística del cruce variable vasos penetrantes con la variable anatomía patológica

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	13,658	1	
Estadístico exacto de Fisher			0,016

En la Figura 18 podemos ver que, al analizar estos resultados dentro del grupo con resultado anatomopatológico de benignidad, encontramos que la mayoría de las lesiones benignas no tenían vasos penetrantes (89,8%).

El único tumor benigno del estroma de nuestra muestra tenía vasos penetrantes, y de las dos *necrosis grasas* que obtuvimos en nuestro estudio, una tenía vasos penetrantes y la otra no.



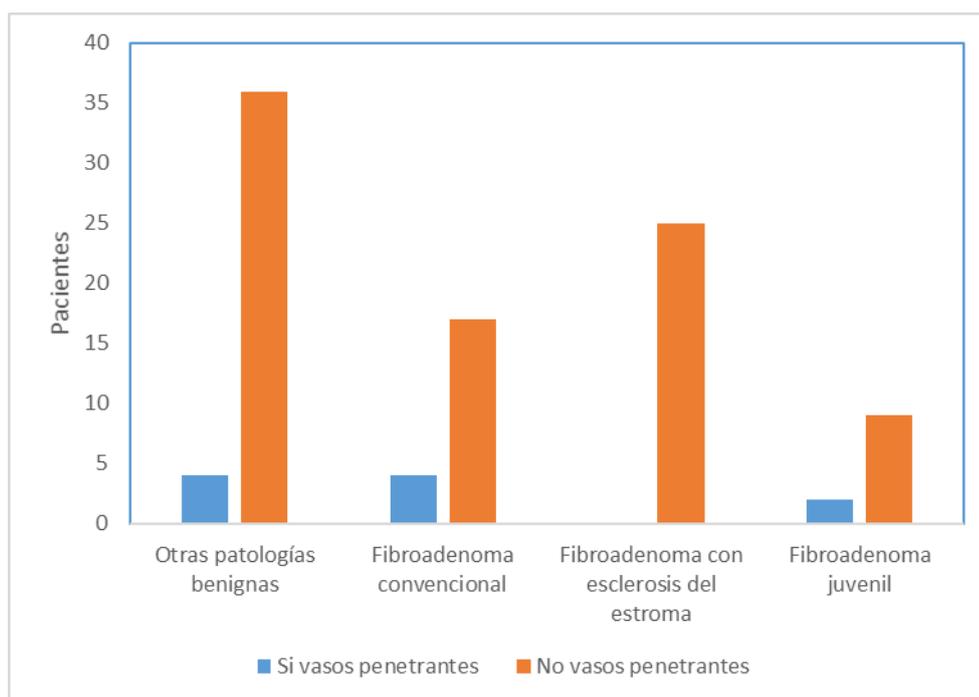
**Figura 18:** Vasos penetrantes en las lesiones benignas

El estudio estadístico realizado para comparar la variable *vasos penetrantes* con la variable *benignos* mostró una significación estadística positiva como se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 10:** Significación estadística del cruce variable *vasos penetrantes* con la variable *benignos*

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	27,558	16	0,036

Puesto que la mayoría de las lesiones benignas no tenían vasos penetrantes, estudiamos si los fibroadenomas podían diferenciarse del resto de lesiones benignas en función de los vasos penetrantes. Así pues, analizamos esta característica en la variable *fibroadenomas* y *otras lesiones benignas*, cuya distribución muestral se expresa en la Figura 19.



**Figura 19:** Distribución de la variable fibroadenomas y otras lesiones benignas en función de los vasos penetrantes

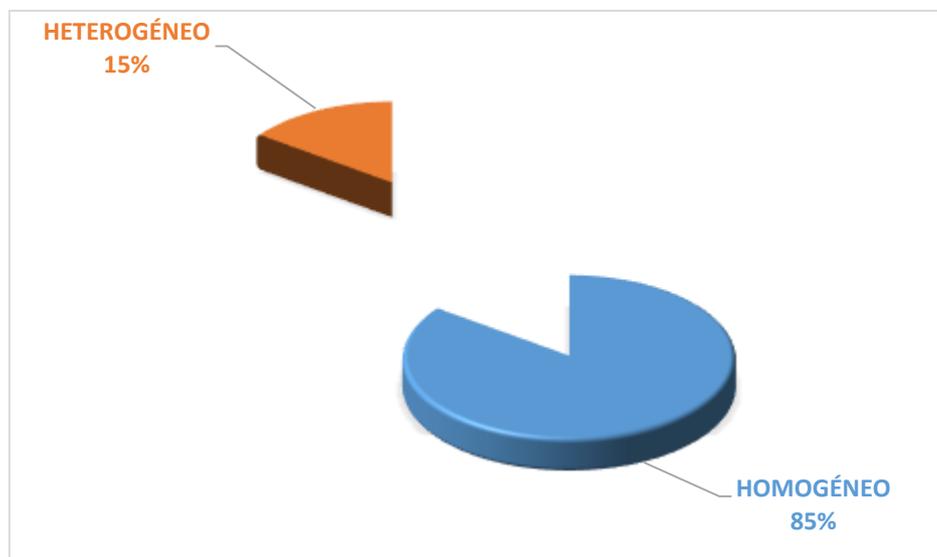
No obstante, el análisis estadístico llevado a cabo para valorar la relación existente entre la variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* y la variable *vasos penetrantes*, no mostró significación estadística, como se muestra en la Tabla 11.

**Tabla 11:** Significación estadística del cruce variable fibroadenomas y otras lesiones benignas con la variable vasos penetrantes

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	5,349	3	0,148

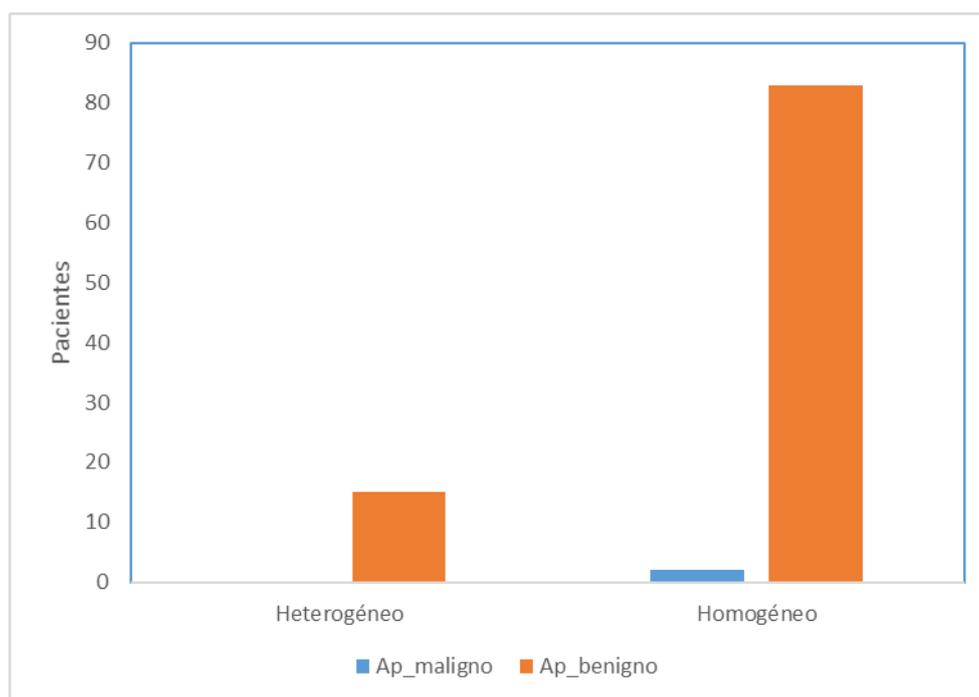
### **6.3 ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE REALCE ECOGRÁFICO DE LOS NÓDULOS MAMARIOS PROBABLEMENTE BENIGNOS, EN MODO B CON ARMÓNICOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL CONTRASTE**

En la Figura 20 se puede observar que el realce interno de 85 nódulos fue homogéneo, mientras que se observaron zonas más hipocogénicas y otras más hiperecogénicas en 15 casos.



*Figura 20: Realce interno de los nódulos tras la administración del contraste*

Al analizar los resultados según la Anatomía Patológica de las lesiones, encontramos que las dos malignas, se comportaban igual, presentando ambas un realce homogéneo. La mayoría de las lesiones benignas, también eran homogéneas (85 nódulos), aunque en 15 casos la apariencia fue heterogénea. Estos hallazgos se muestran en la Figura 21.



**Figura 21:** Realce interno de los nódulos con ecopotenciador según la Anatomía Patológica

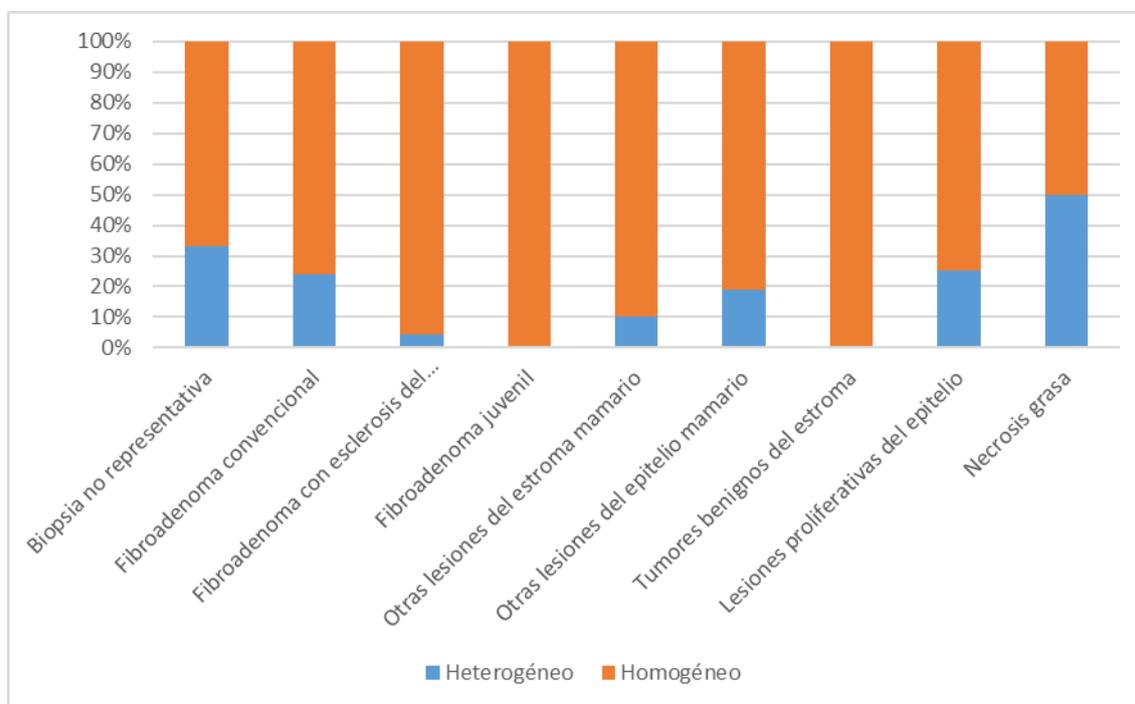
La relación entre la variable *realce interno* con la variable *Anatomía Patológica* no fue estadísticamente significativa como se muestra en la Tabla 12.

**Tabla 12:** Significación estadística de la variable *realce interno* con la variable *anatomía patológica*

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	0,36	1	
Estadístico exacto de Fisher			0,721

En la Figura 22, se pone de manifiesto el comportamiento de las lesiones sólo en el grupo *benigno*, y se puede ver que todos los fibroadenomas juveniles, todos los tumores benignos del estroma, el 95,8% de los fibroadenomas con esclerosis del estroma, el 76,2% de los fibroadenomas convencionales y el 90% de los nódulos analizados dentro del grupo *otras lesiones del estroma mamario* fueron homogéneos.

También fueron homogéneos el 81% de los nódulos del grupo *otras lesiones del epitelio mamario*, el 75% de los del grupo de las *lesiones proliferativas del epitelio mamario* y en las necrosis grasas, una fue homogénea y otra heterogénea.



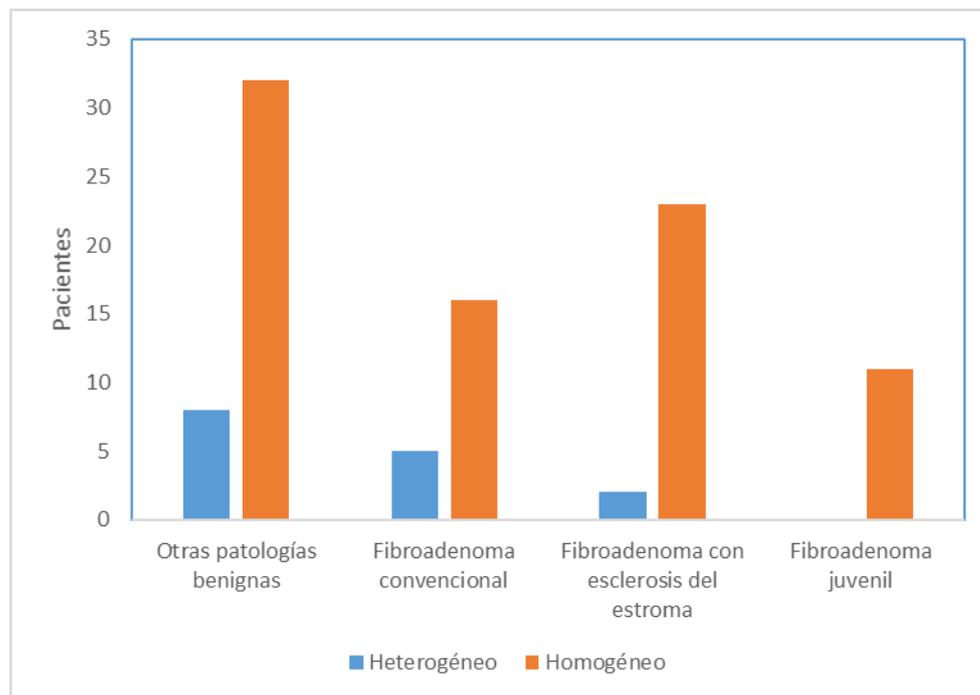
**Figura 22:** Realce interno de los nódulos con ecopotenciador dentro de las lesiones benignas

Así pues, aunque no de manera exclusiva, la mayoría de las lesiones benignas, presentaron un realce homogéneo. No obstante, el estudio estadístico llevado a cabo para relacionar la variable *realce interno* con la variable *benignos* mostró un resultado no significativo, según se muestra en la Tabla 13.

**Tabla 13:** Significación estadística del cruce variable vasos penetrantes con la variable anatomía patológica

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	7,712	8	0,462

Posteriormente, intentamos analizar las características de los fibroadenomas puesto que eran los más prevalentes en nuestra muestra, para intentar diagnosticarlos *a priori* en el estudio ecográfico, sin necesidad de realizar biopsia. Así pues, analizamos el realce interno en la variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* cuya distribución se muestra en la Figura 23.



**Figura 23:** Realce interno de la variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas*

No obstante, el análisis estadístico obtenido al cruzar la variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* con la variable realce interno, no mostró diferencias estadísticamente significativas como se refleja en la Tabla 14.

**Tabla 14:** Significación estadística del cruce variable *fibroadenomas y otras lesiones benignas* con la variable realce interno

	Valor	Grados de libertad	p-valor
Chi-cuadrado de Pearson	4,826	3	0,185

## 6.4. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA PERFUSIÓN DE LOS NÓDULOS MAMARIOS PROBABLEMENTE BENIGNOS

Para llevar a cabo este análisis, estudiamos todos los nódulos, tanto benignos como malignos, con el software VueBox, teniendo en cuenta la intensidad máxima de contraste que se detecta en el nódulo (intensidad pico), el tiempo que tarda en alcanzar esa intensidad pico (tiempo de elevación), la velocidad del flujo de sangre en el nódulo (tiempo al pico) y la velocidad a la que la lesión consigue rellenarse de contraste (velocidad de llenado). En la Figura 24 se muestra el ejemplo de un caso, reflejando la gráfica a partir de la cual, se calcularon los parámetros de perfusión.



Figura 24: Representación gráfica de los parámetros de perfusión en un caso de nuestro estudio

Todos los datos obtenidos del análisis cuantitativo de los nódulos mamarios se muestran en el ANEXO III.

El estudio estadístico realizado cruzando las variables *intensidad pico*, *tiempo al pico*, *tiempo de elevación* y *velocidad de llenado* con la variable *Anatomía Patológica*, no fue estadísticamente significativo, como se muestra en la Tabla 15.

**Tabla 15:** Significación estadística del cruce de variables *intensidad pico*, *tiempo al pico*, *tiempo de elevación* y *velocidad de llenado* con la variable *anatomía patológica*

		N	Media	Desviación típica	p valor
Intensidad pico	AP_maligno	2	465,450	519,5114	0,791
	AP_benigno	98	374,056	481,2303	
Tiempo al pico	AP_maligno	2	16,050	13,2229	0,614
	AP_benigno	98	23,857	21,6405	
Tiempo de elevación	AP_maligno	2	12,050	13,2229	0,620
	AP_benigno	98	19,730	21,6671	
Velocidad de llenado	AP_maligno	2	54,250	35,8503	0,781
	AP_benigno	98	128,693	376,3986	

Analizamos también si las lesiones benignas tenían alguna variable cuantitativa que las hiciera diferentes de las demás lesiones, para poder identificarlas durante el estudio ecográfico con contraste ecográfico.

De este análisis, obtuvimos que la variable cuantitativa que podía ayudar a identificar los fibroadenomas, era la intensidad pico. Para las demás variables no había diferencias estadísticamente significativas, por lo que las diferencias que se muestran en la Tabla 16 se deben al azar. Como se puede observar en esta tabla, el menor valor en la intensidad pico lo presentó el fibroadenoma juvenil (media de 198,655) y el mayor valor fue el del fibroadenoma convencional (media de 664,705).

**Tabla 16:** Significación estadística del cruce de variables intensidad pico, tiempo al pico, tiempo de elevación y velocidad de llenado con la variable benignos

		Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
<b>Intensidad Pico</b> <i>p: 0,048</i>	Otras patologías benignas	261,083	193,4615	199,211	322,954	29,8	818,6
	Fibroadenoma convencional	664,705	885,9305	261,434	1067,975	43,7	3659,0
	Fibroadenoma con esclerosis del estroma	367,508	300,2222	243,582	491,434	44,0	1075,0
	Fibroadenoma juvenil	198,655	161,4461	90,194	307,115	28,9	540,7
	<b>MEDIA GLOBAL</b>	<b>368,814</b>	<b>480,9099</b>	<b>271,890</b>	<b>465,739</b>	<b>28,9</b>	<b>3659,0</b>
<b>Tiempo al pico</b> <i>p: 0,227</i>	Otras patologías benignas	27,058	24,0452	19,367	34,748	4,6	95,0
	Fibroadenoma convencional	27,219	21,5216	17,423	37,016	5,0	77,6
	Fibroadenoma con esclerosis del estroma	20,192	19,1867	12,272	28,112	5,0	61,6
	Fibroadenoma juvenil	15,500	16,7357	4,257	26,743	5,5	63,4
	<b>MEDIA GLOBAL</b>	<b>24,012</b>	<b>21,6980</b>	<b>19,639</b>	<b>28,385</b>	<b>4,6</b>	<b>95,0</b>
<b>Tiempo de elevación</b> <i>p: 0,240</i>	Otras patologías benignas	22,798	24,0754	15,098	30,497	0,6	91,4
	Fibroadenoma convencional	23,162	21,5692	13,344	32,980	0,5	73,6
	Fibroadenoma con esclerosis del estroma	16,180	19,2588	8,230	24,130	1,2	57,6
	Fibroadenoma juvenil	11,445	16,7621	0,185	22,706	1,5	59,4
	<b>MEDIA GLOBAL</b>	<b>19,884</b>	<b>21,7257</b>	<b>15,505</b>	<b>24,262</b>	<b>0,5</b>	<b>91,4</b>
<b>Velocidad de llenado</b> <i>p: 0,300</i>	Otras patologías benignas	74,890	153,6516	25,750	124,030	2,4	935,2
	Fibroadenoma convencional	253,024	755,7917	-91,008	597,056	4,9	3485,6
	Fibroadenoma con esclerosis del estroma	116,352	142,8423	57,390	175,314	4,1	599,3
	Fibroadenoma juvenil	59,591	62,5250	17,586	101,596	1,8	213,1
	<b>MEDIA GLOBAL</b>	<b>122,406</b>	<b>373,1463</b>	<b>47,201</b>	<b>197,612</b>	<b>1,8</b>	<b>3485,6</b>

Como se puede observar en la Tabla 17, elaboramos un modelo de regresión logística que nos permitiera identificar los distintos tipos de fibroadenomas, según su intensidad pico.

**Tabla 17:** Modelo de regresión logística para identificar los fibroadenomas convencionales según la variable intensidad pico

	Sig.	Odds Ratio	I.C. 95% para Odds Ratio	
			Inferior	Superior
Intensidad pico	0,017	1,002	1,000	1,003

Es decir, por cada unidad que se incrementara la intensidad pico, la probabilidad de que la lesión no fuera un fibroadenoma convencional era de un 0,2%. Por lo tanto, si la intensidad pico de la lesión se incrementaba en 10 unidades, la probabilidad de que no se tratara de un fibroadenoma convencional era de un 2%.

Además, según observamos en la Tabla 18, un nódulo con características BI-RADS 3 y con una intensidad pico inferior a 211,1 tenía una probabilidad 5 veces mayor de corresponder a un fibroadenoma juvenil que a cualquier otro tipo de lesión benigna, siendo este resultado, estadísticamente significativo.

**Tabla 18:** Modelo de regresión logística para identificar los fibroadenomas juveniles según la variable intensidad pico

	Sig.	Odds Ratio	I.C. 95% para Odds Ratio	
			Inferior	Superior
Intensidad hasta 211,1	0,043	5,175	1,056	25,369

## **6.5 CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA SEGÚN LOS PATRONES DE CAPTACIÓN DE CONTRASTE**

Los resultados de este apartado se han incluido y desarrollado en los puntos anteriores de este capítulo.

# *Capítulo 7*

## *Discusión*



El principal objetivo de las técnicas de imagen en el estudio de la mama es fundamentalmente, diagnosticar o descartar el cáncer de mama.

Desde los estudios del cirujano Albert Salomon en 1913, donde radiografiando piezas de mastectomía demostró la diseminación de los tumores mamarios a los ganglios linfáticos de la axila, la mamografía ha sufrido grandes e importantes evoluciones hasta llegar a la mamografía digital, tal y como la conocemos hoy en día.<sup>153</sup>

La mamografía se ha revelado como la prueba más eficaz en la detección precoz del cáncer de mama, aunque en las mamas muy densas o con densidad heterogénea, la mamografía pierde sensibilidad, llegando a valores de un 30-48%. Además, es la única técnica que ha demostrado la capacidad de disminuir la mortalidad por cáncer de mama.

Mendelson et al., concluyeron en sus estudios que la sensibilidad de la mamografía podía llegar a ser del 45% en mamas muy densas y del 70% en aquellas con densidad heterogénea. La sensibilidad fue menor para la detección del carcinoma lobulillar que para el carcinoma ductal.<sup>154</sup> Esta pérdida de la sensibilidad de la mamografía en mamas densas, ha sido el impulso definitivo para el desarrollo de la ecografía en todas sus modalidades y la aparición de los contrastes ecográficos.

La modificación de la densidad mamaria puede deberse tanto a cuestiones fisiológicas como a circunstancias específicas, pero lo que parece comprobado es que la densidad mamaria depende de la cantidad de células que componen la glándula y de la hidratación de los tejidos.<sup>155</sup>

No obstante, la capacidad de la mamografía para detectar neoplasias no depende sólo de la densidad mamaria, sino también del tipo de lesión.<sup>156</sup>

Bassett et al. compararon la utilidad diagnóstica de la mamografía en la detección de carcinomas, en función de si eran o no palpables. Para ello revisaron los resultados de 372 biopsias de 346 mujeres encontrando que en 143 casos la lesión era palpable y de ellas, 48 (34%) fueron malignas. De las 229 biopsias de lesiones no palpables, 72 (31%) fueron tumores. Por lo tanto, el VPP para la detección de tumores, no fue significativamente diferente en el grupo de lesiones palpables y no palpables. No

obstante, en el grupo de los no palpables, la mamografía detectó tumores más pequeños, generalmente menos invasivos, con menor probabilidad de afectación axilar y sin metástasis a distancia.

La densidad mamaria es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de mama, siendo el riesgo de 2 a 6 veces mayor en mujeres con mamas densas que en aquellas que no las tienen.<sup>157,158</sup>

Desde 1992, la ACR viene publicando una serie de guías para el manejo de los pacientes con lesiones mamarias. A medida que se publican revisiones de estas guías, se van incluyendo nuevas indicaciones y solventando limitaciones encontradas en ediciones previas. Así por ejemplo, se detectó que en las categorías donde había más dificultad a la hora de seguir las recomendaciones de la ACR fueron la categoría 0 y la 3.<sup>159</sup>

La categoría 0, porque corresponde a un grupo de pacientes en las que no se puede establecer un diagnóstico concreto con las técnicas realizadas hasta ese momento (generalmente sólo mamografía), y se requiere complementarlas con otras como la ecografía o la Resonancia Magnética. La dificultad de la categoría 3 reside en que se trata de lesiones probablemente benignas en las que, a día de hoy aún no hay un consenso en cuanto a su manejo (seguimiento a corto plazo *versus* biopsia).

El seguimiento a corto plazo conlleva recitaciones cada 6 meses para nueva valoración de la paciente, incrementando las listas de espera y también la ansiedad en la mujer. Y, por otro lado, el VPP es del 0-2%, es decir, de cada 100 lesiones clasificadas como BI-RADS 3, un máximo de 2 serán malignas y el resto benignas.

Sickles et al., realizaron un estudio prospectivo con 3184 mujeres con lesiones de mama no palpables BI-RADS 3 y las sometieron a un seguimiento con mamografía a los seis meses de la mama afecta, seguido de un nuevo estudio bilateral a los 6-12 meses (dependiendo de la edad de la paciente) para continuar con un seguimiento anual hasta completar globalmente un tiempo de estudio de 3-3,5 años. De todas las pacientes, sólo en 17 se confirmó la existencia de un cáncer de mama (VPP para cáncer del 0,5%).<sup>160</sup>

Por lo tanto, este es un grupo en el que si realizáramos biopsias a todos los nódulos, el número de procedimientos intervencionistas innecesarios sería elevado, por lo tanto, sería bueno poder predecir con el estudio mamográfico y ecográfico cuáles necesitan biopsia y cuáles no.

Decidimos centrar nuestro estudio en la categoría 3, puesto que son un conjunto de lesiones en las que las técnicas convencionales aún no han llegado a discriminar adecuadamente la naturaleza benigna o maligna de la lesión, ni tampoco, a poder establecer un correlación anatómo-patológica entre los hallazgos de imagen y los nódulos benignos, tan frecuentes por otra parte, en esta categoría. Creemos que los contrastes ecográficos podrían ayudar a establecer mejor las características de estas lesiones y supondría un gran beneficio saber cuáles son benignas y a qué corresponden histológicamente sin necesidad de biopsia.

La ecografía se ha revelado como una técnica clave en el diagnóstico de la patología mamaria y a diferencia de la mamografía, ni la densidad mamaria ni la superposición de tejidos suponen ningún inconveniente en la interpretación de la imagen.

El papel de la ecografía en el diagnóstico de las lesiones mamarias es muy variado, encontrando autores que defienden la ecografía en la diferenciación de lesiones benignas y malignas de la mama hasta el punto de diferir biopsias o evitarlas si la ecografía revela características de benignidad en los nódulos sólidos.<sup>161</sup>

Este hecho es contrario a los estudios de Rahbar et al., en el que estudian la capacidad de diferenciar por ecografía una lesión benigna de una maligna. También valoran las características indicadas por las guías ACR, como hacemos nosotros en nuestro estudio (forma, márgenes, orientación, ecogenicidad y características posteriores), dando una gran importancia a la valoración de todas ellas, para incrementar el VPP y así evitar la realización de biopsias innecesarias en lesiones benignas.

Señalan que la contribución de la ecografía al diagnóstico de las lesiones fue menor en mujeres a las que previamente se había realizado una mamografía. En este grupo, se vio incrementada la sensibilidad, especificidad, VPP y Valor Predictivo

Negativo (VPN) aunque sin observar diferencias estadísticamente significativas con el grupo al que no se le había realizado mamografía previamente.<sup>162</sup>

En nuestro estudio, no se realizó mamografía en 26 mujeres, puesto que su edad era inferior a 35 años, y, según lo expuesto previamente, en las mujeres jóvenes debido al incremento de la densidad mamaria, la sensibilidad de la mamografía es menor, por lo que el estudio de imagen se comienza con una ecografía.

## **7.1. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA MAMARIA**

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad. Según la base de datos del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results Program*),<sup>163</sup> las probabilidades de desarrollar cáncer de mama según la edad son:

- <40 años: 1 de cada 200 mujeres
- 40-59 años: 1 de cada 27 mujeres
- 60-69: 1 de cada 28 mujeres
- >70 años: 1 de cada 15 mujeres

En nuestro estudio, la edad media fue de 42 años en un total de 96 pacientes, detectándose 3 neoplasias, por lo que el porcentaje de malignidad es el esperado para la edad de las mujeres.

El cáncer de mama es cien veces más frecuente en mujeres que en hombres<sup>164</sup> y la mayor tasa de cáncer de mama se sitúa dentro de la raza blanca, aunque el cáncer de mama continúa siendo el más común en las mujeres de cualquier grupo étnico.<sup>165</sup>

En nuestra cohorte, todos los pacientes fueron mujeres (un total de 96) de raza blanca.

Aunque tradicionalmente el cáncer de mama no se considera una enfermedad relacionada con el tabaco, estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, señalan al tabaco como un potencial carcinógeno en el cáncer de mama.

El tabaco puede inducir múltiples efectos sistémicos y, en concreto, el tejido mamario es capaz de captar muchos de los carcinógenos del tabaco que circulan por el torrente sanguíneo en fumadores, incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y N-nitrosaminas. Posteriormente, las células del epitelio mamario pueden metabolizarlos y transformarlos en sustancias activas, electrofílicas, capaces de dañar y formar aductos en el ADN.<sup>166</sup>

Se describen al menos 20 componentes químicos en el tabaco que inducen cáncer de mama en roedores. Alguno de ellos son lipofílicos, depositándose y almacenándose en el tejido graso de la mama, para ser posteriormente metabolizados y activados por las células del epitelio mamario.<sup>167</sup>

Los fluidos mamaros de las mujeres fumadoras contienen también más metabolitos del tabaco, más aductos en el ADN y más mutaciones en el p53 detectables en el tejido mamario, que en mujeres no fumadoras.<sup>168</sup>

A pesar de la existencia de 130 estudios epidemiológicos y 7 consensos de expertos publicados, estudiando la relación entre el hábito tabáquico y el riesgo de cáncer de mama aún no existe un consenso científico internacional; en parte, porque suelen ser pacientes con otros hábitos tóxicos, como el consumo de alcohol (y este dato puede sesgar los resultados), y en parte porque los estudios hasta este momento no han relacionado suficientemente la duración e intensidad del hábito tabáquico, con el desarrollo de cáncer de mama.

Gaudet et al. realizaron un estudio con 97.786 mujeres obtenidas del estudio de prevención del cáncer de la Asociación del Cáncer Americana (CPS-II) con el objetivo de relacionar el hábito tabáquico con el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

La conclusión más interesante fue la relación que establecieron entre mujeres que habían fumado antes de tener a su primer hijo y el riesgo de cáncer de mama. El tejido mamario es más susceptible a la exposición a agentes genotóxicos antes del primer

embarazo a término puesto que las unidades ducto-lobulillares terminales no están completamente diferenciadas hasta finalizar la gestación.<sup>169</sup>

En nuestro estudio tuvimos un total de 39 mujeres fumadoras (40,6%) aunque en ninguna de ellas los nódulos fueron malignos.

Los principales factores de riesgo del cáncer de mama guardan relación con el carácter hormonal de este tumor. El riesgo de cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad. Sin embargo, la pendiente de incremento se ralentiza tras la menopausia, debido a la caída en el nivel de estrógenos circulantes. Los factores reproductivos modulan la exposición hormonal a lo largo de la vida. La menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad o la edad tardía del primer embarazo son los principales factores reproductivos. El embarazo tiene un doble efecto a corto y a largo plazo ya que se asocia a un incremento del riesgo inicial ligado al aumento de hormonas circulantes, pero constituye un factor protector a largo plazo, debido a la maduración del tejido mamario, lo que se traduce en una menor tasa de proliferación. Este doble efecto explicaría por qué las mujeres nulíparas tienen menor incidencia de cáncer de mama en edades jóvenes, así como una incidencia globalmente inferior a la observada en mujeres cuyo primer parto es tardío.<sup>170</sup>

La paridad es un factor protector, siendo este efecto más pronunciado en las mujeres con menor tiempo transcurrido entre un nacimiento y otro. La lactancia materna prolongada constituye otro factor de protección, tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas. Finalmente, la ooforectomía temprana también reduce el riesgo.<sup>171</sup>

Los anticonceptivos orales suponen un moderado incremento del riesgo que se atenúa al interrumpir su uso hasta desaparecer transcurridos unos diez años. Debido a que las principales usuarias de anticonceptivos son mujeres jóvenes, con una incidencia basal todavía baja, el efecto global del uso de anticonceptivos es pequeño.<sup>172</sup>

En nuestra cohorte 8 pacientes eran usuarias de anticonceptivos orales o lo habían sido en los últimos 5 años aunque los nódulos estudiados en estas pacientes no fueron malignos en ningún caso.

La terapia hormonal sustitutiva aumenta el riesgo en las mujeres bajo tratamiento. Los estudios observacionales demuestran que la terapia con estrógenos implica un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama. Este incremento desaparece tras abandonar el uso, ya que las mujeres que dejaron el tratamiento hace cinco o más años no mostraron un aumento en la incidencia. El riesgo es mayor en usuarias de estrógenos en combinación con progesterona.<sup>173</sup>

En nuestro trabajo, 2 pacientes estaban recibiendo tratamiento hormonal sustitutivo y en ellas los nódulos diagnosticados tampoco fueron tumorales.

La hiperestimulación ovárica controlada inducida antes de la captación ovocitaria, supone un incremento importante de los niveles de estradiol sérico respecto a los de un ciclo menstrual fisiológico. Hay datos dispares publicados en cuanto al riesgo de la hiperestimulación ovárica y el desarrollo de cáncer de mama. Parece que los fármacos utilizados en la estimulación podrían explicar esta diferencia.

La revisión de Salhab et al., que incluye 15 estudios, pone de manifiesto con sus más de 60.000 casos que no hay asociación entre el desarrollo de un carcinoma de mama y el tratamiento previo con fecundación in vitro (FIV). La aparición de un número algo mayor de tumores de los esperados en el primer año de seguimiento quizá se deba a que estas pacientes son estudiadas con mamografía y/o ecografía antes de iniciar el tratamiento hormonal, lo que supone un incremento en el diagnóstico de lesiones que no se realizaría si la paciente no hubiera sido incluida en un protocolo similar.<sup>174</sup>

Stewart et al., en 2012, en una cohorte de 21.025 mujeres seguidas durante 16 años, de las cuales 7.381 de ellas habían sido sometidas a FIV, observaron un aumento del riesgo ajustado por la edad al primer parto y parto múltiple.<sup>175</sup>

En nuestro estudio tan solo una paciente estaba recibiendo tratamiento de estimulación ovárica, según protocolo de esterilidad, pero el nódulo identificado en ella no fue maligno.

El cáncer de mama tiene un claro componente genético. Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo. Se ha estimado que un 5-10% de los casos son debidos a mutaciones en genes de alta penetrancia, de los cuales el 20-25% ocurren en los dos genes más importantes identificados hasta este momento: BRCA1 y BRCA2. Las pacientes portadoras de BRCA1 tienen un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en torno a un 60% y las portadoras de BRCA2 en torno a un 50%. Otros genes de alta penetrancia que incrementan el riesgo de cáncer de mama son p53, PTEN y ATM.<sup>176,177</sup>

La combinación de factores que más eleva el riesgo es la presencia de antecedentes familiares y de hiperplasia ductal atípica, once veces respecto a la población general.<sup>178</sup> En nuestra cohorte, 26 mujeres de las 96 estudiadas, tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, diagnosticándose un carcinoma ductal infiltrante en una mujer de 37 años con un nódulo de 17 mm.

Las mujeres que presentan antecedentes de patología mamaria benigna también tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama. El riesgo es mayor para aquellas lesiones que son proliferativas y aumenta más aún si dichas lesiones cursan con atipia (riesgo de 4-5 veces mayor que el de la población general). El hallazgo de un carcinoma ductal in situ aumenta sustancialmente la probabilidad de desarrollar un tumor infiltrante en esa mama (8% en los cinco años siguientes). Por el momento, parece que el carcinoma ductal in situ constituye ya una lesión maligna preinvasiva. En cambio, el carcinoma lobulillar in situ, que frecuentemente es un hallazgo multifocal, es considerado un marcador de alto riesgo, aunque estudios recientes sugieren que podría ser también una lesión precursora.<sup>179</sup>

Aunque no es una lesión, la elevada densidad de la mama aumenta de cuatro a seis veces el riesgo de cáncer de mama.

Las mujeres que ya han sufrido un cáncer de mama tienen de dos a seis veces más riesgo que la población general de padecer un segundo tumor primario, sobre todo si el diagnóstico previo tuvo lugar a una edad temprana. En nuestro estudio, 6 pacientes tenían antecedentes personales de cáncer de mama y en una de ellas, se diagnosticó un nódulo tumoral de 11 mm.

## **7.2. ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA VASCULARIZACIÓN DE LOS NÓDULOS MAMARIOS BI-RADS 3 MEDIANTE DOPPLER-COLOR TRAS ADMINISTRAR CONTRASTE ECOGRÁFICO**

La combinación de mamografía y ecografía ha demostrado ser más eficiente en el diagnóstico de lesiones mamarias que la mamografía sola, basándose en el incremento de la sensibilidad que se produce al añadir la ecografía a la mamografía, a costa de disminuir su especificidad.<sup>180</sup>

La ecografía-Doppler puede incrementar la especificidad de la asociación mamografía-ecografía puesto que la patogénesis del crecimiento tumoral y su capacidad para metastatizar están asociados a la angiogénesis y a la proliferación de vasos anómalos.<sup>181</sup>

Se han realizado muchos intentos para aplicar la ecografía Doppler al estudio de la mama, basándose en el hecho de que las lesiones malignas desarrollan una rica red de neovasos que sería detectable en el estudio Doppler y ayudaría a poder distinguir las lesiones malignas de las benignas.

Estudios iniciales, demostraron que únicamente se observaba vascularización en las lesiones malignas, de modo que, una lesión sin vasos demostrables en el estudio Doppler, era una lesión benigna.<sup>182,183,184</sup> En esta misma línea se encontraban los estudios de Sichoenger et al. y Cosgrove et al., que demostraron que la ecografía Doppler tenía una alta sensibilidad y especificidad para la distinción entre lesiones benignas y malignas.<sup>185,186</sup>

No obstante, posteriormente, se publicaron estudios que documentaban vascularización tanto en lesiones benignas como malignas. Estos estudios señalaban que, así como la sensibilidad en la detección de vascularización del Doppler color era bastante consistente, sin embargo, su especificidad era muy variable si sólo teníamos en cuenta la presencia o ausencia de vasos.<sup>187,188</sup>

Incluso algún trabajo como el de Adler et al. sugirieron una pobre discriminación entre tejido normal y neoplásico utilizando la técnica Doppler.<sup>189</sup>

Por otra parte, Dock et al. realizaron un estudio prospectivo con 75 pacientes para valorar la vascularización en las lesiones benignas y malignas, concluyendo que, muchos cánceres pueden demostrar un aumento del flujo sanguíneo, aunque las lesiones benignas también pueden presentarlo y, además, existen un número significativo de neoplasias mamarias que no muestran una vascularización anómala (sobre todo las lesiones inferiores a 1 cm).<sup>190</sup>

Cosgrove et al. publicaron un estudio en el que analizaron 210 lesiones mamarias utilizando un método semicuantitativo que reflejaba el grado de vascularización de las lesiones. Concluyeron que cuando se identificaba una extensa señal color, era sospechoso de malignidad, estableciendo el diagnóstico diferencial con patología inflamatoria-infecciosa. Esto era así, especialmente en lesiones pequeñas. Si se demostraba poca señal color, era sugestivo de benignidad, especialmente, fibroadenoma.<sup>191</sup>

Del Cura et al. realizaron un estudio analizando más de 800 lesiones mamarias con Eco-Doppler llegando a la conclusión de que aunque los tumores malignos mostraban una mayor vascularización de forma significativa, el 32% de los tumores malignos, no presentaban vascularización demostrable mediante esta técnica y en el 34% de las lesiones benignas se detectaba señal Doppler color en su interior.<sup>192</sup>

Se ha observado una correlación directa entre la intensidad de señal identificada con el Doppler-color y la densidad histológica de microvasos en las lesiones mamarias, aunque esta correlación no siempre se cumple, tal vez debido a los tamaños tan dispares de los vasos detectados.<sup>193</sup>

Algunos autores estudiaron las características biológicas del tumor en base a su vascularización. Stern et al. utilizaron la ecografía-Doppler en 207 pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes palpables y observaron que los tumores en los que se detectaba una rica vascularización era más probable que tuvieran ganglios positivos y tuvieran un índice mitótico mayor que aquellos tumores en los que no se detectaba vascularización.<sup>194</sup>

En nuestro trabajo, tanto las lesiones benignas (98) como las malignas (2), demostraron vascularización en el estudio Doppler, siendo acorde con la literatura previamente expuesta.

Posteriormente, se intentó depurar la técnica para conseguir visualizar el flujo lento en el interior de las lesiones y así surgió el Doppler *power*. Aunque mejoraron los resultados en la detección de vasos en las lesiones mamarias, no fue lo suficiente como para justificar su uso como método de detección precoz del cáncer de mama o para tomar la decisión de realizar biopsia *versus* seguimiento en una lesión con características BI-RADS 3.<sup>195</sup>

Existen una serie de diferencias entre la utilización del Doppler color y del Doppler *power* en la caracterización de lesiones, entre ellas, la sensibilidad y equipamiento de los ecógrafos, la técnica con la que se lleva a cabo el estudio y factores operador-dependiente.

En un estudio publicado por Wright et al. consiguieron obtener una mayor sensibilidad en la detección de vascularización en 100 lesiones mamarias palpables, con el Doppler *power* (76%) que con el Doppler color (62%). No obstante, y como era de esperar, ese incremento en la sensibilidad, llevaba asociado una disminución de la especificidad (de 62% con el Doppler color al 56% con el Doppler *power*).<sup>196</sup>

Kook et al. también intentaron comparar las dos técnicas Doppler en la detección de vascularización en las lesiones mamarias y concluyeron que, a pesar de la mayor sensibilidad que demostraba tener el Doppler *power* en la detección de flujo dentro de lesiones mamarias, esto no suponía un incremento en su eficacia diagnóstica.<sup>197</sup>

Por todo ello es por lo que nosotros hemos preferido emplear el Doppler color en vez de el Doppler *power* en la caracterización de nuestras lesiones.

Puesto que los diferentes estudios publicados no conseguían demostrar que la técnica ecográfica en modo B junto con la técnica Doppler fuera suficiente para categorizar una lesión como benigna o maligna, se empezó a pensar en otra estrategia que incrementara la señal ecográfica en el interior de los vasos sanguíneos y que

consiguiera identificar la microvasculatura, que hasta entonces no era posible. Fue entonces cuando se introdujo la utilización de los contrastes ecográficos.

La técnica Doppler identifica vasos sanguíneos de un tamaño grande y mediano, pero no tiene potencia suficiente para identificar la microvasculatura, que es precisamente lo que se desarrolla intensamente en las lesiones malignas.

Muchos estudios demostraron que los contrastes ecográficos conseguían visualizar y caracterizar la vascularización en lesiones mamarias, oscilando el incremento de la sensibilidad en la detección de vasos sanguíneos del 34% al 60%.<sup>198,199</sup>

El grupo de Ozdemir, realizó un estudio para evaluar la utilidad del Doppler *power* con contraste ecográfico tras realizar mamografía y ecografía con respecto al Doppler *power* de forma aislada, en la distinción de las lesiones mamarias benignas *versus* malignas.<sup>200</sup> La utilización del contraste ecográfico conseguía aumentar la sensibilidad tanto del Doppler-color como del Doppler *power*, no obstante, el patrón de vascularización era similar en las lesiones benignas y malignas. Por lo tanto, y tal y como se había concluido en los estudios con ecografía Doppler sin contraste ecográfico, la mera presencia de vasos en una lesión mamaria tampoco era suficiente para considerarla maligna.

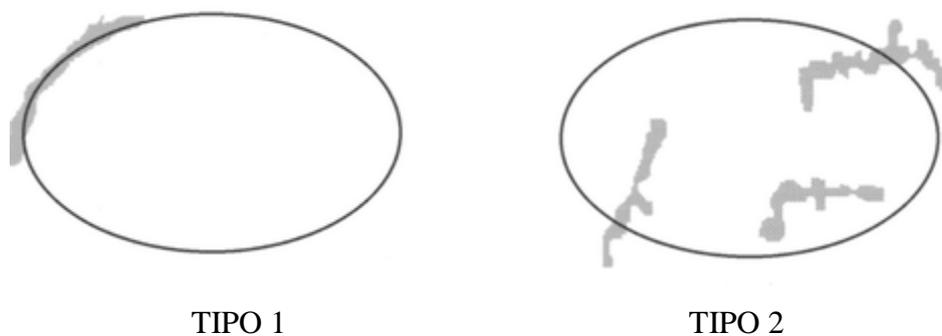
Nuestro trabajo es concordante con la literatura previamente expuesta, puesto que en todas las lesiones, tanto benignas como malignas, detectamos vascularización.

Posteriormente, se intentó buscar alguna característica en los vasos sanguíneos detectados en los nódulos mamarios que ayudara a distinguir su carácter benigno o maligno. Y así fue como se publicaron varios estudios, como los de Horvath et al. donde intentaron correlacionar la morfología y localización de los vasos sanguíneos con el resultado de benignidad o malignidad de las lesiones, concluyendo que la presencia de vasos capsulares, periféricos, de calibre regular, de trayecto recto-curvilíneo y de distribución armoniosa eran un hallazgo frecuente en las lesiones benignas, tales como fibroadenomas.<sup>201</sup>

Esto estaba en consonancia con el estudio de Alamo et al. donde analizaron 152 lesiones mamarias con eco-Doppler sin y tras la administración de contraste ecográfico, constatando que, en los 17 fibroadenomas que se incluían en su muestra, el 84,4% presentaban vasos periféricos (a lo largo de la cápsula o en los márgenes de la lesión).<sup>199</sup>

Además, Ozdemir et al. estudiaron 112 lesiones con eco-Doppler, observando que las características morfológicas de los vasos tumorales (localización, forma y color), eran los parámetros más sensibles (91,2%) en el diagnóstico de las lesiones malignas. Así, los nódulos con vascularización centrípeta eran más probablemente malignos, mientras que los que presentaban una vascularización centrífuga o escasos vasos periféricos eran más probablemente benignos.<sup>202</sup> Estos resultados también fueron obtenidos en el estudio de Stuhmann et al.<sup>203</sup>

En la Figura 25 se muestra un esquema de cómo discurren los vasos periféricos, indicativos de benignidad y cómo se disponen los vasos penetrantes, más frecuentes en las lesiones malignas.



**Figura 25:** Vascularización de los nódulos. Tipo 1 (benignos), escasamente vascularizados o vasos alrededor del nódulo. Tipo 2 (malignos) con vasos irregulares y tortuosos y vasos penetrantes.<sup>203</sup>

Todos estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, en los que el 100% de las lesiones malignas tenían vasos centrípetos y, el 96% de los fibroadenomas presentaban vasos periféricos. Un fibroadenoma juvenil y otro convencional tenían una vascularización centrípeta, así como una lesión del epitelio mamario y el único tumor benigno del estroma (angiomiolipoma).

Está descrito que existen lesiones que, aun siendo benignas, presentan una vascularización muy prominente, debido a la propia naturaleza de la lesión (por tener atipias), por ser una lesión que asocie inflamación o porque se trate de lesiones de mayor tamaño. Esto podría justificar que ciertos tipos de fibroadenomas como los juveniles, presentaran abundante vascularización, sobre todo los que identificamos en mujeres más jóvenes y que en un fibroadenoma convencional (de 2,5 cm de diámetro máximo), obtuviéramos una vascularización centrípeta.<sup>201</sup>

En cuanto al angiomiolipoma, es un tumor mesenquimal muy poco frecuente en la mama. Está compuesto por fibras musculares lisas, vasos sanguíneos irregulares y una cantidad muy variable de grasa. En el riñón representa el tumor benigno más frecuente y su comportamiento, tanto en ecografía como con otras técnicas de imagen ha sido estudiado más ampliamente.<sup>204</sup> En el hígado, también representa un porcentaje llamativo de lesiones por lo que también se han descrito estudios en los que se estudia su comportamiento en las distintas técnicas de imagen.

No hemos encontrado ningún angiomiolipoma descrito en la mama en la literatura revisada.<sup>205</sup>

Así pues, tanto los angiomiolipomas renales como los hepáticos, se presentan como nódulos bien definidos, con un aspecto marcadamente hiperecogénico (homogéneo o heterogéneo), y en su mayoría un realce centrípeto tras la inyección del contraste ecográfico pudiendo asociar vasos penetrantes.<sup>206</sup> Hallazgos que concuerdan con lo obtenido en nuestro estudio (a pesar de tratarse de una lesión benigna, presenta un comportamiento similar a las lesiones malignas, tal vez, justificado por la gran densidad de vasos tortuosos e irregulares que lo conforman lo que hace que su aspecto tras la inyección del contraste sea similar a las lesiones malignas).<sup>207</sup>

Hay varios estudios publicados en los que se señala que la mayoría de las lesiones malignas presentan vasos aferentes penetrantes que no cursan por vasos capsulares, sino directamente al interior del nódulo y que, además, este hallazgo, representa un dato altamente sugestivo de malignidad.<sup>199</sup>

Estas publicaciones son concordantes con lo obtenido en nuestro trabajo, donde todas las lesiones malignas tenían vasos penetrantes y además, en el 89,8% de las lesiones benignas obtenidas en nuestra muestra, no demostramos vasos penetrantes, siendo esta relación estadísticamente significativa.

El hecho de que dos fibroadenomas juveniles presentaran vasos penetrantes, puede explicarse porque en estos casos los nódulos eran grandes, con tamaños superiores a los 2 cm y, como ya he expuesto previamente, hay otros artículos publicados, en los que se referencia a que este tipo de fibroadenomas pueden demostrar una vascularización prominente, a veces difícil de distinguir de lesiones malignas si nos basamos sólo en su vascularización, sin tener en cuenta otros datos como la morfología, el contorno o su orientación.<sup>201</sup>

### **7.3 ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE REALCE ECOGRÁFICO DE LOS NÓDULOS MAMARIOS PROBABLEMENTE BENIGNOS, EN MODO B CON ARMÓNICOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL CONTRASTE**

Basándonos en el aspecto que presentaban los nódulos tras la administración de SonoVue por vía intravenosa, clasificamos nuestros nódulos BI-RADS 3 en dos categorías: homogéneos, si el nódulo presentaba una ecogenicidad similar en todos los puntos en su interior, o heterogéneos si existían áreas más hiperecogénicas y otras más hipoecoicas formando parte de su estructura.

Esta forma de clasificar los nódulos está ampliamente descrita en la literatura, así Zhao et al. analizaron 76 nódulos, de los cuales, tenían un patrón homogéneo 30, siendo 26 benignos (83,9%) y 4 malignos (8,9%). El patrón fue heterogéneo en 46 casos, siendo el 16,1% benignos y el 91,1% malignos; siendo estas diferencias estadísticamente significativas.<sup>208</sup>

Nuestro trabajo está en consonancia con lo escrito en la literatura, siendo la presentación homogénea la más frecuente en los nódulos benignos, aunque no exclusiva. En nuestro caso, el realce fue homogéneo en 85 nódulos, siendo el 97,6% de ellos benignos y heterogéneo en 15, siendo todos ellos benignos.

Se ha demostrado experimentalmente que el crecimiento tumoral *in vitro* e *in vivo* es dependiente de la angiogénesis.<sup>209</sup>

En varios tumores malignos se han establecido dos fases cronológicas: la fase prevascular, de larga duración, en la que el crecimiento tumoral es limitado y la fase vascular, iniciada con la angiogénesis, caracterizada por un crecimiento tumoral rápido.<sup>210</sup> Esta transición a lesión tumoral, y más concretamente a carcinoma *in situ*, está mediado por el incremento de ciertos factores de crecimiento angiogénicos. En concreto, en el carcinoma *in situ* de mama, se ha observado por inmunohistoquímica, un incremento en el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La transición de carcinoma *in situ* a carcinoma invasivo está mediado por un incremento en el factor de crecimiento fibroblástico (FGF).<sup>211</sup>

Esto explicaría la existencia de áreas dentro de un tumor mejor vascularizadas, por tener mayor cantidad de factores de crecimiento y otras zonas peor perfundidas, en las que la densidad de factores de crecimiento es menor.

Además, el tejido mamario normal contiene numerosos factores angiogénicos, sobre todo el VEGF y el FGF. Pero además, si comparamos el endotelio vascular del tejido mamario normal con áreas de enfermedad mamaria proliferativa o patología preinvasiva (hiperplasia usual, hiperplasia atípica), se puede observar que existe un incremento en la expresión del factor de crecimiento insulínico (IGF-II).<sup>212</sup> Es decir, tanto el tejido mamario normal, como el patológico producen diversos factores angiogénicos que estimulan el crecimiento vascular, tanto en las lesiones benignas como en las malignas.

La homogeneidad o heterogeneidad del realce interno de los nódulos, puede correlacionarse con la distribución de la vascularización dentro del mismo. Así, los

nódulos grandes y los que crecen rápido, ya sean benignos o malignos, tienden a tener áreas de peor vascularización, mientras que, si el crecimiento del nódulo es homogéneo, la vascularización se distribuye de forma más uniforme en su interior.<sup>213</sup>

Ciertos estudios han establecido una correlación entre el porcentaje de realce con contraste de las lesiones y la densidad microvascular, indicando incluso que el realce con contraste depende más de la densidad de neovasos en la lesión que el grado inherente de malignidad o benignidad de la misma.<sup>214</sup>

En nuestro caso, encontramos 15 nódulos heterogéneos, siendo su tamaño medio de 15,7 mm. El tamaño medio de los 85 nódulos homogéneos fue de 14 mm. Es decir, los nódulos heterogéneos fueron 1,7 mm mayores que los homogéneos de media. No obstante, no es sólo importante el tamaño de la lesión, sino también la rapidez con la que crece, siendo este segundo factor más importante que el primero. Así, si el nódulo es grande, pero el crecimiento es lento, da tiempo suficiente a que la red vascular vaya adaptándose a la nueva densidad tisular que debe irrigar, mientras que un crecimiento rápido, se asocia con áreas de necrosis y por lo tanto, se traduce en heterogeneidad a la hora del comportamiento del nódulo tras administrar el contraste intravenoso.<sup>215</sup>

Por esta razón, sólo por el comportamiento en cuanto al patrón de realce interno no podemos clasificar los nódulos como benignos o malignos.

## **7.4 ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA PERFUSIÓN DE LOS NÓDULOS BI-RADS 3 ESTUDIANDO SU INTENSIDAD PICO, TIEMPO DE ELEVACIÓN, TIEMPO AL PICO Y VELOCIDAD DE LLENADO DE LA LESIÓN**

Con la introducción de los contrastes ecográficos se consiguió poder visualizar la microvasculatura de las lesiones mamarias que, hasta ese momento no había podido ser analizada. Así pues, comenzaron a publicarse artículos en los que se tenían en cuenta diferentes variables intentando buscar diferencias que nos ayudaran a diagnosticar las lesiones *a priori*, intentando evitar biopsias.

Álamo et al. publicaron en el año 2000 un trabajo teniendo en cuenta sólo tumores hipervasculares y analizaron el tiempo que tardaban las lesiones en alcanzar la concentración máxima de contraste (tiempo al pico) y la duración del realce en ambas lesiones, siendo este segundo parámetro, un reflejo del tiempo de lavado del contraste. Lo esperable, sería que las lesiones malignas, que deberían ser las más vascularizadas, tuvieran un tiempo al pico menor que las benignas y, una duración de contraste menor debido a la existencia de *shunts* arterio-venosos (de los que carecen las lesiones benignas), que hacen que el lavado de contraste se realice más precozmente.<sup>216</sup> Esto vendría a ser un reflejo de lo que se obtiene en el estudio dinámico con contraste en la Resonancia mamaria.

Sin embargo, Álamo et al. no observaron diferencias estadísticamente significativas entre las lesiones benignas y malignas analizando estos dos parámetros.<sup>199</sup>

Huber et al. también realizaron un trabajo desarrollando un análisis cuantitativo del estudio Doppler-color obtenido tanto en lesiones benignas como en malignas analizando la densidad basal en el color de cada pixel, en el pico máximo de color de cada pixel, ni en el tiempo al pico. Ellos tampoco obtuvieron resultados estadísticamente significativos que ayudaran a distinguir entre lesiones benignas y malignas.<sup>217</sup>

En ambos estudios, el contraste empleado fue Levovist, otro contraste ecográfico diferente al utilizado en nuestro trabajo (SonoVue). El por qué los resultados y las curvas obtenidas no son superponibles a los de la Resonancia Magnética puede ser explicado porque, mientras el contraste empleado en la Resonancia es un contraste extracelular (Gadolinio), los contrastes ecográficos son puramente vasculares.

Estudios más actuales, basados también en el análisis cuantitativo, aunque utilizando ya SonoVue como contraste ecográfico fueron los de Wan et al. donde se concluye que los parámetros cuantitativos de tiempo al pico, intensidad pico y tiempo de pendiente ascendente, mostraban diferencias estadísticamente significativas en los nódulos malignos y benignos.<sup>218</sup>

Estos hallazgos, concuerdan con los obtenidos por Sthurmann et al. en los que, el tiempo al pico fue significativamente más corto en las lesiones malignas y la intensidad pico fue significativamente mayor en los nódulos malignos que en los benignos.<sup>203</sup>

En nuestro estudio, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo al pico, intensidad pico y pendiente ascendente entre los nódulos malignos y benignos.

La densidad de microvasos puede ser la causa de estos hallazgos, de modo que las lesiones malignas presentan mayor red de capilares vasculares, lo que hace que el contraste llegue más rápido y en mayor cantidad al nódulo.<sup>214</sup> De todas formas, en los estudios expuestos previamente, se analizaba la zona del nódulo en la que se detectaban más vasos utilizando la técnica Doppler, y no analizaban el nódulo entero como hacemos en nuestro trabajo.

Balleyguier et al. también encontraron un retraso en alcanzar el pico máximo de contraste en las lesiones benignas (16 s.) con respecto a las malignas (12 s.).<sup>219</sup> Algunos autores señalan como muy específico de lesiones malignas, un retraso importante en la captación de contraste (superior a 8 min.).<sup>220</sup> Estos autores, observan este hallazgo en el 90% de los casos malignos estudiados y en ningún nódulo benigno. No obstante, este estudio se realizó con otro tipo de contraste (Optison) que presenta un acúmulo difuso en el interior de la lesión.

Otros autores han documentado hallazgos diferentes, confiriendo a la ecografía con contraste una capacidad de incrementar la especificidad y el VPP en el análisis de las lesiones mamarias, siendo este incremento mayor en las lesiones BI-RADS 4 que en las demás, siendo baja la sensibilidad y el VPN en las lesiones BI-RADS 3 y BI-RADS 5.<sup>200</sup>

Estos hallazgos tan dispares obtenidos, no sólo en el análisis cuantitativo, sino también en el análisis cualitativo pueden ser debidos a la heterogeneidad de la técnica empleada, incluyendo la utilización de ecógrafos diferentes, incluso de distintas casas comerciales, que emplean diferentes formas de aislamiento de las frecuencias armónicas, lo cual puede influir en la calidad de la imagen obtenida.

Por otro lado la técnica empleada en la inyección del contraste varía de unos estudios a otros y además, tampoco existe un software estandarizado y común para el análisis de los nódulos mamarios y esto influye y mucho a la hora de analizar los resultados.

En nuestro estudio, la variable cuantitativa más útil fue la intensidad pico, no para distinguir lesiones benignas de malignas, (en lo que no fue estadísticamente significativo), si no en poder distinguir dentro de las lesiones benignas, los fibroadenomas juveniles. Obtuvimos que, un nódulo con características BI-RADS 3 y con una intensidad pico inferior a 211,1 tenía una probabilidad 5 veces mayor de corresponder a un fibroadenoma juvenil que a cualquier otro tipo de lesión benigna, siendo este resultado, estadísticamente significativo.

Por otro lado, por cada 10 unidades que se incrementara la intensidad pico, la probabilidad de que la lesión no fuera un fibroadenoma convencional fue del 2%. Es decir, los fibroadenomas convencionales presentaron intensidades pico alrededor de 664 y cuanto más se viera incrementado ese valor, la probabilidad de que la lesión no fuera un fibroadenoma convencional, iba aumentando.

Este tipo de resultados no los hemos encontrado en la literatura, puesto que nuestro estudio es el primero que se realiza en nódulos con características ecográficas de benignidad en la ecografía con contraste ecográfico. En todos los demás estudios, la

muestra incluye, en mayor o menor medida, tanto nódulos con características de benignidad como de malignidad, es decir tanto BI-RADS 3 como BI-RADS 4 y 5.

En cuanto al estudio del angiomiolipoma que tuvimos en nuestra muestra, no detectamos ninguna variable cuantitativa, capaz de distinguirlo de los carcinomas de mama. No hay estudios en la literatura en los que se publiquen suficientes casos de angiomiolipomas mamarios como para realizar este estudio. Por lo tanto, los estudios de los que disponemos son aquellos que se realizaron para buscar diferencias entre los angiomiolipomas renales y los carcinomas de células renales. No obstante, estos estudios tampoco detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis cuantitativo (tiempo de elevación e intensidad pico) entre el carcinoma de células renales y el angiomiolipoma.<sup>221</sup>

## **7.5 CORRELACIÓN RADIO-PATOLÓGICA SEGÚN LOS PATRONES DE CAPTACIÓN DE CONTRASTE**

La correlación radio-patológica de las lesiones mamarias valoradas por ecografía es muy variable, desde una correlación total y muy buena, como ocurre con las lesiones quísticas hasta una mala correlación, como ocurre en el carcinoma lobulillar.<sup>222</sup>

Hay trabajos que estudian la relación radio-patológica en mujeres con carcinoma lobulillar in situ, obteniendo que tan sólo el 21% de las lesiones se vieron por ecografía y se detectaron como malignas o probablemente malignas, realizándose posteriormente una biopsia.<sup>223</sup>

La clasificación BI-RADS, establece una serie de criterios para agrupar las lesiones según su apariencia en las distintas técnicas de imagen asociando también con ello una recomendación, en función de si la lesión es clasificada como benigna, probablemente benigna, probablemente maligna o maligna.

Esta clasificación facilita el manejo de la paciente, puesto que es muy difícil establecer una correlación radio-patológica en la mayoría de lesiones sólidas. Así, en 2004, Graf et al. estudiaron 157 masas sólidas bien definidas, clasificadas como BI-RADS 3 en mamografía y ecografía y realizaron un seguimiento de las mismas, no encontrando malignidad en ninguna de ellas.<sup>224</sup> Raza et al. concluyeron en su estudio que las lesiones que ecográficamente aparecían como benignas tenían un VPN de más del 99% (encontraron 3 tumores en un total de 356 lesiones BI-RADS 3).<sup>225</sup>

Sin embargo, no hay estudios en los que se establezca una correlación radio-patológica en las lesiones sólidas mamarias ni con ecografía ni ecografía-Doppler sin contraste o tras la administración de contraste ecográfico.

Los estudios más novedosos, que son los de los contrastes ecográficos, lo máximo que llegan a correlacionar es entre hallazgos cualitativos y cuantitativos y la probabilidad de benignidad o malignidad de una lesión. Pero no hay estudios que dentro de los carcinomas puedan distinguir entre carcinomas ductales o lobulillares. De igual manera, tampoco hay estudios en la literatura en los que se establezca ninguna correlación entre las características cualitativas ni cuantitativas de las distintas patologías benignas de la mama que se pueden manifestar como nódulos sólidos.

Este es el tema novedoso que aporta esta tesis, que se trata de un estudio realizado en nódulos con características ecográficas de benignidad (BI-RADS 3), en los que se confirmó este resultado por biopsia con aguja gruesa en el 98% de los casos, e intentamos analizarlos para obtener características que identificaran un fibroadenoma convencional, juvenil, con esclerosis del estroma, una necrosis grasa o lesiones benignas del estroma o del epitelio mamario.

De los resultados obtenidos, los datos de homogeneidad, vasos periféricos y ausencia de vasos penetrantes se asociaron claramente a benignidad. En el estudio cuantitativo, la intensidad pico fue la variable más útil, obteniendo una relación estadísticamente significativa con el fibroadenoma juvenil y con el fibroadenoma convencional.

Así, obtuvimos que, un nódulo con características BI-RADS 3 y con una intensidad pico inferior a 211,1 tenía una probabilidad 5 veces mayor de corresponder a un fibroadenoma juvenil que a cualquier otro tipo de lesión benigna, siendo este resultado, estadísticamente significativo. Y, por otro lado, por cada 10 unidades que se incrementase la intensidad pico, la probabilidad de que la lesión no fuera un fibroadenoma convencional fue del 2%. Es decir, los fibroadenomas convencionales presentaron intensidades pico alrededor de 664 y cuanto mayor fuera el incremento en ese valor, la probabilidad de que la lesión no fuera un fibroadenoma convencional, iba aumentando.

# *Capítulo 8*

## *Conclusiones*



**1.-** La detección de vascularización en un nódulo mamario no indica que la lesión sea maligna, siendo muy característico de benignidad la presencia de vasos periféricos y la ausencia de vasos penetrantes hacia el interior del nódulo.

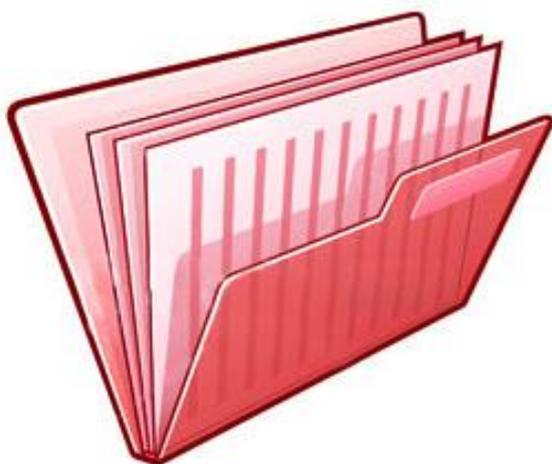
**2.-** La apariencia homogénea o heterogénea del nódulo no es indicativo de benignidad o malignidad, aunque hay un porcentaje elevado de nódulos homogéneos que son benignos.

**3.-** De las variables cuantitativas estudiadas (tiempo al pico, intensidad pico y pendiente ascendente), ninguna es de utilidad para distinguir entre lesiones benignas y malignas, siendo la intensidad pico la más útil para estudiar los nódulos benignos, obteniendo una correlación estadísticamente significativa con el fibroadenoma juvenil y el fibroadenoma convencional

**4.-** Los nódulos con características BI-RADS 3 con un intensidad pico inferior a 211,1 tienen una probabilidad 5 veces mayor de corresponder a un fibroadenoma juvenil. Cuanto más supere la intensidad pico el valor de 664, menor es la probabilidad de que ese nódulo corresponda a un fibroadenoma convencional.

## *Capítulo 9*

### *Anexos*



**ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

NOMBRE: .....  
 APELLIDOS: .....  
 N°Hª: .....

**SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO****CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE CONTRASTE INTRAVENOSO (NO IODADO) EN ECOGRAFIA**

Usted va a realizarse una exploración radiológica a petición de su médico, que se llama ecografía y su médico la considera necesaria para comprender o hacer un seguimiento mejor de su enfermedad.

Como parte de la exploración es necesaria la inyección por una vena de un líquido formado por microburbujas de hexafluoruro de azufre, que permite valorar mejor la posible existencia de lesiones en la mama / hígado.

Sin embargo tiene algún mínimo riesgo y, ocasionalmente, puede producirse algún efecto secundario como:

- 1- Cefaleas, 2,3%.
- 2- Dolor o quemazón en el punto de inyección, 1,5%.
- 3- Hiperglucemia, inferior al 1%.
- 4- Náuseas, inferior al 10%.
- 5- Prurito y rash eritematoso, inferior al 1%.
- 6- En pacientes con patología cardíaca severa se han comunicado casos graves de reacción de hipersensibilidad con casos excepcionales de desenlace fatal.

Para tratar de evitar estos riesgos es importante que nos comunique si presenta alguna alergia conocida y si padece alguna enfermedad cardíaca conocida.

Debe saber que no hay ninguna prueba previa que permita conocer en que personas se puede producir algún efecto secundario. Lea detenidamente este informe y si desea alguna aclaración no dude en consultar a su Radiólogo ó Médico.

**He leído atentamente la información anterior y mis dudas sobre el procedimiento a seguir han sido aclaradas de forma satisfactoria.**

**Doy mi consentimiento para que se efectúe la prueba con inyección intravenosa con ecopotenciador por los profesionales del Servicio de Radiodiagnóstico, habiendo recibido copia de este consentimiento.**

FIRMA DEL PACIENTE

FECHA

FIRMA DEL MEDICO  
Nº COLEGIADO

Nombre del familiar o representante legal en caso de incapacidad del paciente.

D.....

Firma del Tutor legal o familiar

## **ANEXO II. FICHA TÉCNICA SonoVue**

### **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

SonoVue 8 µl/ml, polvo y disolvente para dispersión inyectable.

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Microburbujas de hexafluoruro de azufre 8 µl por ml

Una vez reconstituido, siguiendo las directrices, 1 ml de la dispersión resultante contiene 8 µl de hexafluoruro de azufre en microburbujas, equivalente a 45 µg.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para dispersión inyectable

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

SonoVue se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre, lo que tiene como resultado una mejoría de la proporción señal-ruido.

SonoVue debe utilizarse únicamente en pacientes en los que un estudio sin aumento del contraste no sea concluyente.

#### *Ecocardiografía*

SonoVue es un producto de contraste ecocardiográfico transpulmonar para uso en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o sospechada para proporcionar la opacidad de las cámaras cardíacas y resaltar la delimitación del borde endocárdico ventricular izquierdo.

### **Doppler de macrovasculatura**

SonoVue aumenta la exactitud en la detección o exclusión de anomalías en las arterias cerebrales y carótida extracraneal o arterias periféricas mejorando la proporción señal-ruido del Doppler.

SonoVue aumenta la calidad de la imagen del Doppler y la duración de esta señal mejorada y clínicamente útil en el examen de la vena porta.

### **Doppler de microvasculatura**

SonoVue mejora la visión de la vascularización de las lesiones del hígado y mama durante la sonografía Doppler, proporcionando una caracterización más específica de la lesión.

## **4.2. Posología y forma de administración**

Este producto debe ser utilizado exclusivamente por médicos con experiencia en diagnóstico por imágenes ultrasónicas.

La dispersión de microburbujas se prepara antes de su utilización inyectando a través del septo 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% peso/volumen (p/v) al contenido del vial. El vial es después agitado fuertemente durante unos segundos hasta que el liofilizado esté completamente disuelto. El volumen deseado de esta dispersión puede entonces retirarse a una jeringuilla en cualquier momento hasta seis horas después de la reconstitución. Justo antes de aspirarlo a la jeringuilla se agitará el vial para resuspender las microburbujas. SonoVue deberá administrarse inmediatamente después de aspirarlo a la jeringuilla para inyectarlo en una vena periférica. Cada inyección deberá ser seguida de un chorro de 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% peso/volumen (p/v) de solución para inyección.

Las dosis recomendadas de SonoVue son:

Imágenes en modo-B de las cámaras cardíacas, en reposo o con estrés: 2 ml. Imágenes vasculares Doppler: 2,4 ml.

Durante una exploración única y cuando el médico lo considere necesario se podrá administrar una segunda inyección a la dosis recomendada.

### *Pacientes geriátricos*

Las recomendaciones de dosificación también son aplicables a pacientes geriátricos.

### *Pacientes pediátricos*

La seguridad y efectividad de SonoVue en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas y el producto no deberá utilizarse en estos pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

SonoVue no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al hexafluoruro de azufre o a cualquiera de los componentes de SonoVue.

SonoVue está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente o enfermedad cardíaca isquémica clínicamente inestable, incluyendo: infarto de miocardio en evolución o en curso, angina típica de reposo en los últimos 7 días, empeoramiento significativo de los síntomas cardíacos en los últimos 7 días, intervención arterial coronaria reciente u otros factores sugestivos de inestabilidad clínica (por ejemplo, deterioro reciente del ECG, hallazgos de laboratorio o clínicos), insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca clase III/IV, o trastornos severos del ritmo cardíaco.

SonoVue está contraindicado en pacientes con derivaciones de derecha a izquierda, hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar >90 mmHg), hipertensión sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SonoVue durante el embarazo y la lactancia, por lo tanto, no deberá administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver punto 4.6).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe monitorizar el ECG en pacientes de alto riesgo dado que está clínicamente indicado.

Se debe enfatizar que la ecocardiografía de estrés, la cual puede imitar un episodio isquémico, podría potencialmente aumentar el riesgo en las exploraciones con SonoVue. Por lo tanto, si se tiene que utilizar SonoVue conjuntamente con la ecocardiografía de estrés, los pacientes deben tener una situación estable verificada por la ausencia de dolor torácico o modificaciones en el ECG durante los dos días precedentes.

Además, se debe realizar una monitorización del ECG y de la presión arterial durante la ecocardiografía realizada con SonoVue con estrés farmacológico (ej. con

dobutamina). Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica dado que, en estos pacientes, las reacciones anafilactoides o de vasodilatación pueden llegar a amenazar la vida del paciente.

Se debe tener disponibilidad inmediata de un equipo de emergencia y personal entrenado para su uso. Se aconseja precaución cuando se administra SonoVue a pacientes con enfermedad pulmonar clínicamente significativa, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

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

Se aconseja precaución cuando se administre este producto en pacientes con: endocarditis aguda, prótesis valvulares, inflamación sistémica aguda y/o sepsis, estados hiperactivos de coagulación y/o tromboembolismo reciente y enfermedad renal o hepática terminal, ya que el número de pacientes con estas condiciones expuestos a SonoVue durante los ensayos clínicos fue limitado, por lo tanto la experiencia existente del uso de SonoVue en este tipo de pacientes es limitada.

SonoVue no es adecuado para pacientes con ventilación asistida, y aquellos con enfermedad neurológica inestable.

En estudios animales, la administración de agentes de contraste ecográficos mostraron efectos adversos biológicos (ej. daño celular endotelial, ruptura capilar) por interacción con la onda ultrasónica. Aunque estos efectos adversos biológicos no se han comunicado en humanos, se recomienda utilizar un índice mecánico bajo.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos de interacción. No existe relación aparente con respecto a la ocurrencia de acontecimientos adversos en los estudios clínicos de pacientes que recibieron distintas categorías de las medicaciones concomitantes más comunes.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales sobre la gestación, desarrollo embrional/fetal, el parto o desarrollo postnatal (véase sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad).

Se deberá tener precaución cuando se administre el producto a mujeres embarazadas. No se conoce si el hexafluoruro de azufre se excreta en la leche materna. Por tanto, se deberá tener precaución cuando SonoVue se administre a mujeres en periodo de lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Por su perfil farmacodinámico y farmacocinético, no se espera que SonoVue tenga influencia negativa en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Los efectos no deseados que se han comunicado por el uso de SonoVue han sido generalmente leves y transitorios, resolviéndose de forma espontánea sin efectos residuales.

En ensayos clínicos, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia han sido cefaleas (2,3%), dolor en la zona de inyección (1,4%) y reacciones en el punto de inyección tales como magulladuras, quemazón y parestesia (1,7%).

Se han observado cambios en los componentes del ECG, presión sanguínea y en algunos de los parámetros de laboratorio, pero estos no se consideraron clínicamente significativos.

Las reacciones adversas comunicadas entre 1788 pacientes adultos en ensayos clínicos se recogen en la Tabla 19.

#### Post comercialización

Se han notificado raramente casos graves de reacciones de hipersensibilidad, los cuales incluyen: eritema cutáneo, bradicardia, hipotensión o shock anafiláctico tras la inyección de SonoVue. En algunos de estos casos, en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente, la bradicardia y la hipotensión se acompañaron de isquemia miocárdica y/o infartos de miocardio.

En casos muy raros se han notificado desenlaces fatales, existiendo una asociación temporal con la utilización de SonoVue. Todos estos pacientes presentaban un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardíacas mayores, lo que pudo contribuir al desenlace fatal.

**Tabla 19:** Reacciones adversas comunicadas entre 1788 pacientes adultos en ensayos clínicos

Sistema Corporal	Frecuentes (>1/100 - <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 - <1/100)
Metabolismo y alteraciones nutricionales		Hiperglucemia
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, mareos, insomnio, alteración del gusto
Alteraciones de la visión		Visión borrosa
Alteraciones vasculares		Vasodilatación
Alteraciones respiratorias, torácica y mediastínicas		Faringitis, dolor nasal
Alteraciones gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash eritematoso
Alteraciones musculoesqueléticas, óseas y de los		Dolor de espalda
Alteraciones generales y de la zona de administración	Dolor en la zona de inyección y reacciones tales como magulladuras, quemazón y parestesia.	Dolor torácico, dolor inespecífico, astenia

Se ha comunicado un caso de paresia sensitivo-motora.

#### 4.9. Sobredosis

Habida cuenta de que hasta la fecha no se han comunicado casos de sobredosificación no se han identificado signos ni síntomas de sobredosis. En un estudio en Fase I se administró a voluntarios sanos dosis de hasta 56 ml de SonoVue sin que apareciesen acontecimientos adversos graves. En el caso de sobredosificación, el paciente deberá ser observado y tratado de forma sintomática.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Medios de contraste para ultrasonidos, código ATC: V08DA

La adición de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para la inyección al polvo liofilizado seguido de agitación fuerte da lugar a la producción de microburbujas de hexafluoruro de azufre. Las microburbujas tienen un diámetro medio de unos 2,5  $\mu\text{m}$ , y el 90% tienen un diámetro inferior a 6  $\mu\text{m}$  mientras que el 99% tienen un diámetro inferior a 11  $\mu\text{m}$ . Cada mililitro de SonoVue contiene 8  $\mu\text{l}$  de microburbujas. La interfaz entre la burbuja de hexafluoruro de azufre y el medio acuoso actúa como reflector de la onda ultrasónica mejorando, por tanto, la ecogenicidad sanguínea y aumentando el contraste entre la sangre y el tejido que la rodea.

La reflectividad es dependiente de la concentración de microburbujas y de la frecuencia de la onda ultrasónica. A las dosis clínicas propuestas SonoVue ha demostrado proporcionar un aumento significativo de la intensidad de la señal de más de 2 minutos para la imagen de la ecocardiografía en modo-B y de 3 a 8 minutos para la imagen Doppler de la macrovasculatura y microvasculatura.

El hexafluoruro de azufre es un gas inerte, poco soluble en soluciones acuosas e inocuo. Existen informes publicados en la literatura sobre el uso del gas en el estudio de la fisiología respiratoria y en la retinopexia respiratoria.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La cantidad total de hexafluoruro de azufre administrada en una dosis clínica es extremadamente pequeña (en una dosis de 2 ml las microburbujas contienen 16  $\mu\text{l}$  de gas). El hexafluoruro de azufre se disuelve en sangre siendo exhalado posteriormente.

Después de la administración de una inyección intravenosa única de 0,03 ó 0,3 ml de SonoVue/kg (1 y 10 veces la dosis clínica máxima, aproximadamente) a voluntarios sanos, el hexafluoruro de azufre se aclaró rápidamente. La semivida terminal media fue de 12 minutos (rango de 2 a 33 minutos). Más del 80% del hexafluoruro de azufre administrado se recuperó del aire exhalado 2 minutos después de la inyección y casi el 100% después de 15 minutos.

En pacientes con fibrosis pulmonar intersticial difusa el porcentaje de dosificación recuperada en el aire espirado fue de una media del 100%; la semivida terminal fue similar a la medida en voluntarios sanos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan riesgo especial en humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Las lesiones cecales observadas en algunos estudios de dosis repetida en ratas, pero no en monos, no son relevantes en humanos en condiciones normales de administración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Polvo:

Macro4000

Distearoilfosfatidilcolina

Dipalmitoilfosfatidilglicerol sódico

Ácido palmítico

Solvente:

Solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección

### **6.2. Incompatibilidades**

SonoVue no debe mezclarse con ningún medicamento excepto el solvente proporcionado.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Se ha demostrado que una vez reconstituido, la estabilidad química y física perdura durante 6 horas. Desde el punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, serán responsabilidad del usuario los tiempos y condiciones de almacenamiento.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

*Presentación 01 (con sistema integral de transferencia Bio-Set):*

- 25 mg de polvo seco, liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre en vial incoloro de vidrio Tipo I con cierre elastomérico y sistema integral de transferencia.
- Jeringa de vidrio Tipo I, precargada con 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección.

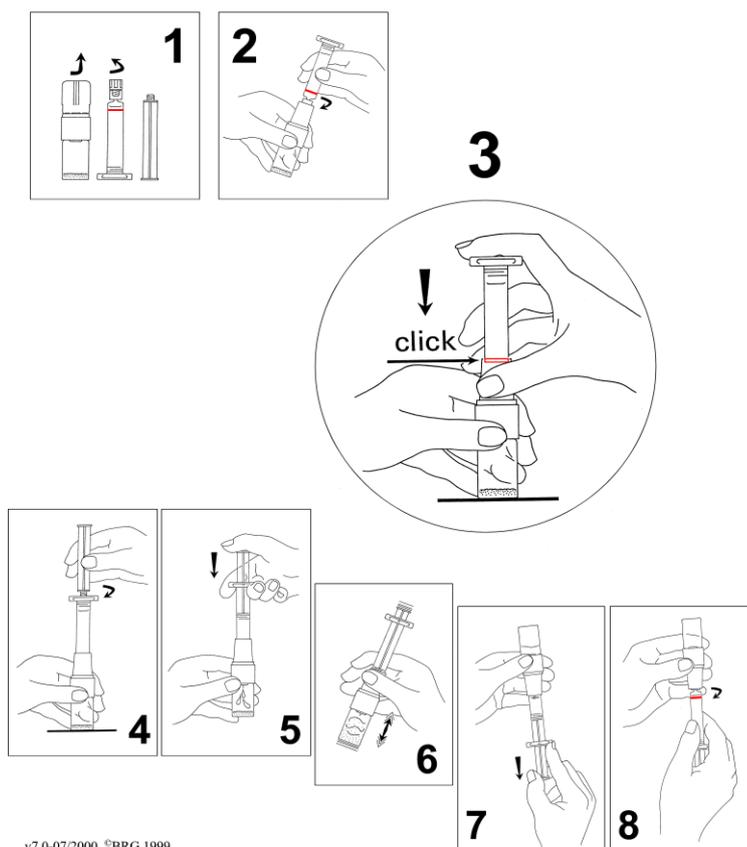
*Presentación 02 (con sistema separado de transferencia MiniSpike):*

- 25 mg de polvo seco, liofilizado en una atmósfera de hexafluoruro de azufre en vial incoloro de vidrio Tipo I con cierre elastomérico.
- Sistema de transferencia separado.
- Jeringa de vidrio Tipo I, precargada con 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección.

### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

Antes de su empleo examinar el producto para asegurar que el envase y cierre no han sido dañados. SonoVue deberá ser preparado antes de su empleo inyectando a través del septo 5 ml de solución de cloruro sódico 0,9% p/v para inyección en el contenido del vial. El vial es después agitado fuertemente durante veinte segundos; posteriormente el volumen deseado de la dispersión puede ser aspirado a la jeringuilla como se detalla a continuación, dependiendo de la presentación:

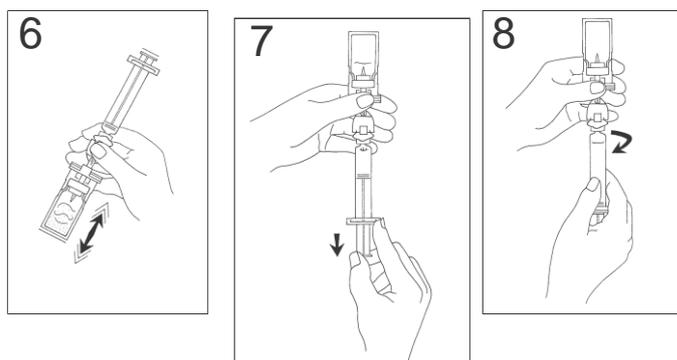
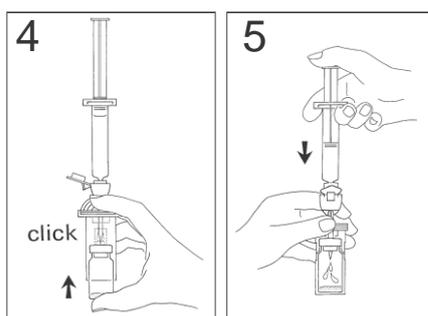
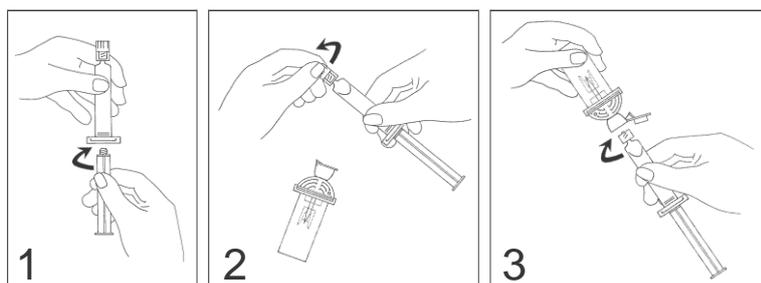
*Presentación 01 (con sistema de transferencia integral Bio-Set):*



v7.0-07/2000 ©BRG 1999

1. Quitar el tapón del vial y de la jeringuilla.
2. Conectar la jeringuilla (sin el émbolo) al sistema de transferencia Bio-Set enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.
3. Mientras se mantiene el vial verticalmente sobre la mesa, presionar firmemente la jeringuilla hacia abajo hasta que desaparezca la línea roja dentro del tubo blanco del sistema de transferencia con un “click”.
4. Conectar el émbolo a la jeringuilla, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.
5. Vaciar el contenido de la jeringuilla en el vial, empujando el émbolo.
6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para mezclar los contenidos del vial (líquido lechoso).
7. Invertir el sistema y extraer cuidadosamente SonoVue en la jeringuilla.
8. Desenroscar la jeringuilla del sistema de transferencia.

*Presentación 02 (con sistema separado de transferencia MiniSpike):*



1. Conectar el émbolo a la jeringuilla, enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj.
2. Abrir el blister del sistema de transferencia MiniSpike y extraer el tapón de la jeringuilla.
3. Abrir el tapón del sistema de transferencia y conectar la jeringuilla enroscándola en el sentido de las agujas del reloj.
4. Retirar el disco de plástico protector del vial. Deslizar el vial en la lámina transparente del sistema de transferencia y presionar firmemente para ajustar el vial en su sitio.
5. Vaciar el contenido de la jeringuilla en el vial, empujando el émbolo.

6. Agitar vigorosamente durante 20 segundos para mezclar los contenidos del vial (líquido lechoso).
7. Invertir el sistema y extraer cuidadosamente SonoVue en la jeringuilla.
8. Desenroscar la jeringuilla del sistema de transferencia.

SonoVue deberá administrarse inmediatamente mediante inyección en una vena periférica.

En el caso de no utilizar SonoVue de inmediato después de la reconstitución la dispersión de microburbujas deberá ser agitada una vez más antes de su aspiración por la jeringuilla. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de la dispersión de microburbujas perdura durante 6 horas.

El vial es sólo para una única exploración. La dispersión restante al final de la exploración deberá ser eliminada.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bracco International B.V.  
Strawinskylaan 3051  
NL - 1077 ZX Amsterdam  
Países Bajos

#### **8. NÚMERO DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS**

EU/1/01/177/001-002

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

26/03/2001

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

27/09/2004

## **ANEXO III. TABLA DE DATOS**

*Tabla 20: Datos utilizados en el estudio estadístico de la investigación*

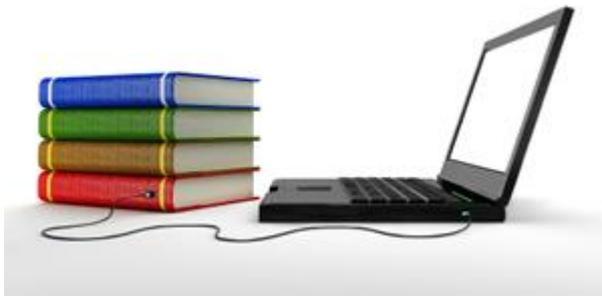
<b>Núm. De caso</b>	<b>Intensidad de pico (u.a)</b>	<b>Tiempo al pico (seg)</b>	<b>Tiempo de elevación (seg)</b>	<b>Velocidad d llenado (u.a)</b>
1	882,5	8,8	4,8	738,5
2	139,9	6,3	2,3	81,8
3	727,9	23,5	19,5	57,2
4	57,8	5,7	1,7	62,2
5	540,7	7,3	3,3	213,1
6	98,1	6,7	2,7	79,6
7	832,8	25,4	21,4	28,9
8	499,5	11,8	7,8	100
9	713,4	10,8	6,8	129,7
10	286,4	5,4	1,4	417,2
11	164,8	21	17	32,3
12	29,9	23	19	2,4
13	196	8,8	4,8	53,4
14	194,3	15	11	26,2
15	114,1	5,5	1,5	94,9
16	109,8	25,5	21,5	10,2
17	83,9	6,6	2,6	74,1
18	29,8	13	9	4
19	339	7,5	3,5	184,4
20	221,2	38,8	34,8	10,9
21	3659	5,3	1,3	3485,6
22	340,9	7,9	3,9	122,5
23	71,2	8,9	4,9	21,9
24	98,6	15,9	11,9	12,8
25	1825	50,7	46,7	87,5
26	583	12,5	8,5	88,4
27	234,5	9,9	5,9	50,3
28	364,3	54,3	50,3	10
29	539,8	17	13	120,4
30	87,9	8,3	4,3	32,2
31	452,4	77,6	73,6	12,8
32	211,1	54,8	50,8	6,3
33	75,4	26,3	22,3	8,3
34	230,5	4,6	0,6	935,2
35	117,4	12,9	8,9	18,5

36	76,8	63,4	59,4	1,8
37	701,9	58,7	54,7	23,8
38	118,9	8,2	4,2	38,2
39	231,9	26,6	22,6	13,8
40	184,7	7,3	3,3	73,1
41	657,1	33	29	63,8
42	210,9	23,8	19,8	14,5
43	718,4	40,5	36,5	27,6
44	180,7	10,3	6,3	40,1
45	44	10,5	6,5	9
46	2126,7	9	4,4	666,3
47	106,5	55	50,4	4,9
48	199,9	8	2	140
49	848,4	16	11,8	106,9
50	84,1	19,5	15,5	9,5
51	367,5	32,5	28,5	36,7
52	358,8	43	38,9	12,6
53	288	7,5	3,2	163
54	904,3	5	1,2	599,3
55	136,6	13,5	9,5	23
56	339	22,7	18,7	23,9
57	43,7	5	1,2	216,6
58	166	7,5	3,4	68,2
59	340	20	15,1	35,1
60	197	40	36,2	13,1
61	45,2	18	14,1	4,9
62	207,6	10,5	6,4	45
63	390,1	8,6	4,6	116,5
64	474	95	91,4	8
65	1075	10	5,9	226,6
66	189,2	60	52,3	8,5
67	58,7	13	8,9	8,5
68	113	5	0,5	287,8
69	32,1	19	14,3	4
70	124,7	64	59,4	3,8
71	256,5	51	47,4	9,8
72	125	50	46,5	6,5
73	653,4	10	5	167,8
74	161,4	5	0,6	288,2
75	707,3	54,4	50,4	33,9
76	815,6	26	21,9	87,3

<b>77</b>	285,5	12	7,7	46,1
<b>78</b>	280,5	18,6	14,6	30,9
<b>79</b>	879,8	61,6	57,6	34,9
<b>80</b>	282,6	11	7,3	90,9
<b>81</b>	392,1	72,5	68,4	11,6
<b>82</b>	818,6	10	5,1	220,7
<b>83</b>	28,9	6	1,7	29,6
<b>84</b>	153,4	7	3,1	62,9
<b>85</b>	181,4	93	89,1	3,1
<b>86</b>	35,8	11	6,5	11,6
<b>87</b>	311,8	6,3	2,3	248,7
<b>88</b>	153,2	7	2,6	75,1
<b>89</b>	255,7	19	15,7	27,2
<b>90</b>	101,1	51,6	47,6	4,1
<b>91</b>	536,8	8	3,3	236,6
<b>92</b>	103,4	38,3	34,3	4,1
<b>93</b>	53	8	3,5	67,5
<b>94</b>	198,5	34,4	30,4	8,7
<b>95</b>	421,1	23	18,9	42
<b>96</b>	435,5	9	4,7	138,2
<b>97</b>	108,4	10	6	22,2
<b>98</b>	470,9	10,5	6,2	118,9
<b>99</b>	106,4	65	61,6	3,6
<b>100</b>	780,6	48	44,2	35,6

# *Capítulo 10*

## *Bibliografía*



---

<sup>1</sup>Kopans DB. Anatomía, Histología, Fisiología y Patología. En: Kopans DB. La mama en imagen. 2ª ed. Madrid: Marbán; 2007. p. 3-27

<sup>2</sup>Testut L, Latarjet, A, Latarjet M. Tratado de Anatomía humana. Vol 4. 9ªed. Barcelona: Salvat Editores S.A. 1988

<sup>3</sup>Rostagno R, Lanfranchi MO, Lanfranchi M. La mama. En: Pedrosa CS, Casanova R. Diagnóstico por imagen. Vol 2. 2ªed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p. 1267-311

<sup>4</sup>Paulsen F, Waschke J. Sobotta: Atlas de Anatomía Humana. Vol 2. 23ªed. Madrid: Elsevier; 2012

<sup>5</sup>Rouviere H, Delmas A. Anatomía Humana: Descriptiva, Topográfica y Funcional. Vol 2. 11ªed. Barcelona: Masson. 2005.

<sup>6</sup>Cunha GP. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. Cancer. 1994; 74: 1030-1044

<sup>7</sup>Russo J, Russo IH. Biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. Lab Invest. 1987; 57: 112-113

<sup>8</sup>Taplin SH, Ichikawa LE, Kerlikowske K, Ernster VL, Rosenberg RD, Yankaskas BC et al. Concordance of breast imaging reporting and data system assessments and management recommendations in screening mammography. Radiology. 2002; 222(2): 529-35

<sup>9</sup>Poulos A, McLean D. The application of breast compression in mammography a new perspective. Radiography. 2004; 10: 131-7

<sup>10</sup>Poulos A, Llewellyn G. Mammography discomfort: a holistic perspective derived from women´s experiences. Radiography. 2005; 11: 17-25

<sup>11</sup>Samardar P, de Paredes ES, Grimes MM, Wilson JD. Focal asymmetric densities seen at mammography: US and pathologic correlation. Radiographics. 2002; 22(1): 19-33

<sup>12</sup>Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. Radiographics. 2003; 23(4): 881-95.

<sup>13</sup>Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C et al. ACR appropriateness criteria palpable breast masses. JACR. 2013; 10: 742-749.

<sup>14</sup>Baker JA, Rosen EL, Lo JY et al. Computer-aided detection (CAD) in screening mamography: Sensitivity of commercial CAD systems for detecting architectural distortion. AJR. 2003; 181: 1083-1088

<sup>15</sup>Ikeda DM, Sickles EA. Second-screening mammography: one versus two views per breast. Radiology. 1988; 168(3): 651-6.

- <sup>16</sup>Shrestha S, Poulos A. The effect of verbal information on the experience of discomfort in mammography. *Radiography*. 2001; 7: 271-7
- <sup>17</sup>Kopans DB. Mamografía de la mama normal. En: Kopans DB. *La mama en imagen*. 2ªed. Madrid: Marbán; 2007. p. 229-47
- <sup>18</sup>Junta de Castilla y León. Programa de prevención del cáncer de mama. *Cúrate en salud*. Valladolid: Junta de Castilla y León; 1993
- <sup>19</sup>Smith DN. Breast ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2001; 39(3): 485-97
- <sup>20</sup>Merritt Cr. Bases físicas de la ecografía. En: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnóstico por ecografía*. Vol 1. 2ªed. Madrid: Marbán; 2004. p. 3-35
- <sup>21</sup>Jay AB, Scott Soo M. Breast US: Assessment of technical quality and image interpretation. *Radiology*. 2002; 223: 229-38.
- <sup>22</sup>Jackson VP, Kelly-Fry E, Rothschild PA, Holden RW, Clark SA. Automated breast sonography using a 7,5 MHz PVDF transducer: preliminary clinical evaluation. *Radiology*. 1986; 159: 679-84.
- <sup>23</sup>Kopans DB, Meyer JE, Lindfers KK. Whole-breast US imaging: four-year follow-up. *Radiology*. 1985; 157: 505-07.
- <sup>24</sup>Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*. 2001; 221(3): 641-9
- <sup>25</sup>Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state of the art equipment. *Am J Roentgenol*. 1983; 140: 843-5.
- <sup>26</sup>Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. *Cancer*. 2003; 97(8): 1824-31
- <sup>27</sup>Gordon PB, Goldenberg SL, Chan NH. Solid breast lesions: diagnosis with US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology*. 1993; 189(2): 573-80
- <sup>28</sup>Huber S, Medl M, Vesely M, Czemberek H, Zuna I, Delorme S. Ultrasonographic tissue characterization in monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (work in progress). *J Ultrasound Med*. 2000; 19(10): 677-86
- <sup>29</sup>Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology*. 1991; 180(3): 831-35.

- <sup>30</sup>Rubin E, Miller VE, Berland LL, Han SY, Koehler RE, Stanley RJ. Hand-Held real-time breast sonography. *Am J Roentgenol.* 1985; 144: 623-27.
- <sup>31</sup>Baker JA, Soo MS. Breast US: assessment of technical quality and image interpretation. *Radiology.* 2002; 223(1): 229-38
- <sup>32</sup>Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnóstico por ecografía. En: Mendelsson EB. *Mama. Madrid:Marbán;2004.vol 1.p.751-787.*
- <sup>33</sup>Hilton SVW, Leopold GR, Olson LK, Wilson SA. Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *Am J Roentgenol.* 1986; 147: 479-86
- <sup>34</sup>Merritt CRB. Doppler US: The basics. *Radiographics.* 1991; 11: 109-119
- <sup>35</sup>Merritt CRB. Doppler color flow imaging. *J Clin Ultrasound.* 1987; 15: 591-597
- <sup>36</sup>Cosgrove D. Angiogenesis imaging--ultrasound. *Br J Radiol.* 2003; 76(1): 43-9
- <sup>37</sup>Santamaría G, Velasco M, Farré X, Vanrell JA, Cardesa A, Fernández PL. Power Doppler sonography of invasive breast carcinoma: does tumor vascularization contribute to prediction of axillary status? *Radiology.* 2005; 234(2): 374-80
- <sup>38</sup>Sartori P, Rizzo F, Taborda N, Anaya V, Caraballo A, Saleme C. Medios de contraste en imágenes. *RAR.* 2013; 77(1): 49-61
- <sup>39</sup>Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968; 3: 356-66.
- <sup>40</sup>Keller MW, Glasheen W, Kaul S. Alunex: a safe and effective commercially produced agent for myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2(1): 48-52
- <sup>41</sup>Robbin ML. Ultrasound contrast agents: a promising future. *Radiol Clin North Am.* 2001; 39(3): 399-414
- <sup>42</sup>Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol.* 2000; 35(1): 80-5
- <sup>43</sup>Podell S, Burrascano C, Gaal M, Golec B, Maniquis J, Mehlhaff P. Physical and biochemical stability of Optison, an injectable ultrasound contrast agent. *Biotechnol Appl Biochem.* 1999; 30: 213-223
- <sup>44</sup>Goldberg BB, Liu Ji-Bin, Forsberg F: Ultrasound contrast agents: A review. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20: 319-33.

- <sup>45</sup>Forsberg F, Shi WT, Merritt CR, Dai Q, Solcova M, Goldberg BB. On the usefulness of the mechanical index displayed on clinical ultrasound scanners for predicting contrast microbubble destruction. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(4): 443-50
- <sup>46</sup>Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) –update 2008. *Ultraschall Med.* 2008; 29: 28–44
- <sup>47</sup>Albrecht T, Blomley MJ, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, EFSUMB Study group, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med.* 2004; 25: 249–56
- <sup>48</sup>Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA, Schneider M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol.* 2000; 35:80-85
- <sup>49</sup>Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol.* 2007; 17(8): 1995-2008
- <sup>50</sup>Ficha técnica SonoVue. 2004
- <sup>51</sup>Dijkmans PA, Visser CA, Kamp O. Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6(5): 363-6
- <sup>52</sup>Calvo D, de la Hera JM, Lee DH. Contrast echocardiography and clinical safety. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(4): 399-400
- <sup>53</sup>Melany ML, Grant EG, Farooki S, McElroy D, Kimme-Smith C. Effect of US contrast agents on spectral velocities: in Vitro evaluation. *Radiology.* 1999; 211: 427-31.
- <sup>54</sup>Tranquart F, Grenier N. Imagerie ultrasonore non-linéaire. *J Radiol.* 2000; 81: 1731-5
- <sup>55</sup>Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol.* 2001; 11(8): 1316-28
- <sup>56</sup>Bauer A, Hauff P, Lazenby J, von Behren P, Zomack M, Reinhardt M et al. Wideband harmonic imaging: a novel contrast ultrasound imaging technique. *Eur Radiol.* 1999; 9(3): 364-7
- <sup>57</sup>Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol.* 2000; 35: 58-71

- <sup>58</sup>Ripollés T, Puig J. Actualización del uso de contrastes en ecografía. Revisión de las guías clínicas de la Federación Europea de Ecografía (EFSUMB). *Radiología*. 2009; 51(4): 362-375
- <sup>59</sup>Amorós FJ, Lemos J, Fuster C, Cerezo E, Solla M. La ecografía por armónico. *Med General*. 2001; 121-5
- <sup>60</sup>Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update. *Ultraschall Med*. 2008; 29: 28-44
- <sup>61</sup>Cubides C, Restrepo G, Aristizabal D, Múnera A. Ecocardiografía de contraste: historia, características de las microburbujas y técnicas instrumentales. *Rev Colomb Cardiol*. 2005; 12(6): 443-51
- <sup>62</sup>Nihoyannopoulos P, Zamorano J. Applications of contrast media in echocardiography. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51(6): 428-34
- <sup>63</sup>Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J.Am.Soc.Echocardiogr*. 2008; 21: 1179-201
- <sup>64</sup>Clevert DA, Weckbach S, Kopp R, Meimerakis G, Clevert DA, Jauch KW, et al. Imaging of aortic lesions with color coded duplex sonography and contrast-enhanced ultrasound versus multislice computed tomography (MS-CT) angiography. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008; 40(4): 267–79
- <sup>65</sup>Kono Y, Pinnell SP, Sirlin CB, Sparks SR, Georgy B, Wong W, et al. Carotid arteries: contrast-enhanced US angiography—preliminary clinical experience. *Radiology*. 2004; 230(2): 561–8
- <sup>66</sup>Huang PT, Huang FG, Zou CP, Sun HY, Tian XQ, Yang Y, et al. Contrast enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques. *J Clin Ultrasound*. 2008; 36(6): 346–51
- <sup>67</sup>Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2007; 48(11): 1800–15
- <sup>68</sup>Wang LY, Wang JH, Lin ZY, Yu ML, Lu SN, Chuang WL, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging*. 1997; 22(2): 178–81

<sup>69</sup>Fontanilla T, Mendo M, Cañas T, Pérez Arangüena R, Velasco MJ, Cortés C. Diagnosis and differential diagnosis of liver abscesses using contrast-enhanced (SonoVue) ultrasonography. *Radiologia*. 2009; 51(4): 403-10

<sup>70</sup>Quaia E, O'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol*. 2006; 16(7): 1599–609

<sup>71</sup>Nicolau C, Vilana R, Bru C. The use of contrastenhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HCC. *Eur Radiol*. 2004; 14(8): 63–71

<sup>72</sup>Nicolau C, Fontanilla T, Del Cura JL, Cruz F, Ripollés T, Baudet B et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in daily clinical practice: a multicenter study in Spain. *Radiologia*. 2010; 52(2): 144-52

<sup>73</sup>Barr R. Seeking consensus:contrast ultrasound in radiology. *Eur J Radiol*. 2002; 41: 207-216.

<sup>74</sup>D'Onofrio M, Rozzanigo U, Caffarri S, Zogno A, Procacci C et al. Contrast-enhanced US of hepatocellular carcinoma. *Radiol Med*. 2004; 107(4): 293–303

<sup>75</sup>Oldenburg A, Hohmann J, Foert E, Skrok J, Hoffmann CW, Frericks B, et al. Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. *Ultraschall Med*. 2005; 26(4): 277–84

<sup>76</sup>Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrastspecific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004; 232(2): 420–30

<sup>77</sup>Vilana R, Bianchi L, Nicolau C, García M, Squarcia M, Sánchez M et al. Second-generation Ultrasound Contrast Agents (SonoVue) in the evaluation of percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: comparison with multiphase CT. *Radiologia*. 2005; 47(2): 79-85

<sup>78</sup>Youk JH, Lee JM, Kim CS. Therapeutic response evaluation of malignant hepatic masses treated by interventional procedures with contrastenhanced agent detection imaging. *J Ultrasound Med*. 2003; 22(9): 911–20

<sup>79</sup>Kono Y, Lucidarme O, Choi SH, Rose SC, Hassanein TI, Alpert E, et al. Contrast enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after

transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18(1): 57–65

<sup>80</sup>Thorelius L. Contrast-enhanced ultrasound in trauma. *Eur Radiol.* 2004; 14(8): 43-52

<sup>81</sup>Berry JD, Sidhu PS. Microbubble contrast-enhanced ultrasound in liver transplantation. *Eur Radiol.* 2004; 14(8): 96-103

<sup>82</sup>Gorg C. The forgotten organ: contrast enhanced sonography of the spleen. *Eur J Radiol.* 2007; 64(2): 189–201

<sup>83</sup>Catalano O, Sandomenico F, Matarazzo I, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(4): 1150–6

<sup>84</sup>Poletti PA, Platon A, Becker CD, Mentha G, Vermeulen B, Buhler LH, et al. Blunt abdominal trauma: does the use of a second-generation sonographic contrast agent help to detect solid organ injuries? *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183(5): 1293–301

<sup>85</sup>Valentino M, Serra C, Zironi G, De Luca C, Pavlica P, Barozzi L. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186(5): 1361–7

<sup>86</sup>Catalano O, Cusati B, Nunziata A, et al. Real-time, contrast-specific sonography imaging of acute splenic disorders: a pictorial review. *Emerg Radiol.* 2004; 11(1): 15–21

<sup>87</sup>Park BK, Kim SH, Moon MH, et al. Imaging features of gray-scale and contrast-enhanced color Doppler US for the differentiation of transient renal arterial ischemia and arterial infarction. *Korean J Radiol.* 2005; 6(3): 179–84

<sup>88</sup>Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys. *Eur Radiol.* 2004; 14(8): 104–9

<sup>89</sup>Meloni MF, Bertolotto M, Alberzoni C, Lazzaroni S, Filice C, Livraghi T, et al. Follow up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(4): 1233–8

<sup>90</sup>Setola SV, Catalano O, Sandomenico F, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the kidney. *Abdom Imaging.* 2007; 32(1): 21–8

<sup>91</sup>Kim JH, Eun HW, Lee HK, Park SJ, Shin JH, Hwang JH, et al. Renal perfusion abnormality. Coded harmonic angio US with contrast agent. *Acta Radiol.* 2003; 44(2): 166–71

- <sup>92</sup>Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol.* 2007; 61(2): 310–4
- <sup>93</sup>Fischer T, Dieckhofer J, Muhler M, Lembcke A, Morgera S, Budde K, et al. The use of contrast-enhanced US in renal transplant: first results and potential clinical benefit. *Eur Radiol.* 2005; 15(5): 109–16
- <sup>94</sup>Fontanilla T, Minaya J, Pérez Arangüena R. Aplicaciones del contraste ecográfico en patología urológica. En: *Imagen genitourinaria*. 1ªed. Madrid: Elsevier; 2011. p 1-12.
- <sup>95</sup>Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol.* 1993; 24(2): 220–6
- <sup>96</sup>Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol.* 1993; 143(2): 401–9
- <sup>97</sup>Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon JY, Palwein L, Mitterberger M et al. Contrast enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicenter European research coordination project. *Eur Urol.* 2008; 54(5): 982–92
- <sup>98</sup>Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A, et al. Contraste enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2011; 29(3): 295-301
- <sup>99</sup>Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Chimenz R, Fede C, Visalli C, et al. Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol.* 2004; 34(6): 481–7
- <sup>100</sup>Valentini AL, De Gaetano AM, Minordi LM, Nanni G, Citterio F, Viggiano AM et al. Contrast-enhanced voiding US for grading of reflux in adult patients prior to antireflux ureteral implantation. *Radiology.* 2004; 233(1): 35–9
- <sup>101</sup>Bertolotto M, Bucci S, Quaia E, Coss M, Liguori G. Complete penile corporeal septation: evaluation with contrast enhanced US. *Abdom Imaging.* 2008; 33(5):621–5
- <sup>102</sup>Bertolotto M, Serafini G, Dogliotti L, Gandolfo N, Gandolfo NG, Belgrano M. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging.* 2005; 30(1): 108–12

- <sup>103</sup>Caruso G, Salvaggio G, Campisi A, Melloni D, Midiri M, Bertolotto M, et al. Comparison of contrast enhanced ultrasound and gray scale ultrasound in bladder tumor staging. *AJRAm J Roentgenol.* 2010; 194(1): 151-6
- <sup>104</sup>Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K. Inflammatory pancreatic masses: differentiation from ductal carcinomas with contrast-enhanced sonography using carbon dioxide microbubbles. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 169(5): 1263–7
- <sup>105</sup>D’Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging.* 2007; 32(2): 171–81
- <sup>106</sup>D’Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, Malago R, Faccioli N, Frulloni L et al. Massforming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(26): 4181–4
- <sup>107</sup>Rickes S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *JOP.* 2006; 7(6): 584-92
- <sup>108</sup>Nagase M, Furuse J, Ishii H, Yoshino M. Evaluation of contrast enhancement patterns in pancreatic tumors by coded harmonic sonographic imaging with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2003; 22(8): 789-95
- <sup>109</sup>Rickes S, Malfertheiner P. Echo-enhanced ultrasound--a new imaging modality for the differentiation of pancreatic lesions. *Int J Colorectal Dis.* 2006; 21(3): 269-75
- <sup>110</sup>Serra C, Menozzi G, Labate AM, Giangregorio F, Gionchetti P, Beltrami M, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn’s disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol.* 2007; 62(1): 114–21
- <sup>111</sup>Quaia E, Migaleddu V, Baratella E, Pizzolato R, Rossi A, Grotto M, et al. The diagnostic value of small bowel wall vascularity after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection in patients with Crohn’s disease. Correlation with the therapeutic effectiveness of specific anti-inflammatory treatment. *Eur J Radiol.* 2009; 69(3): 438–44
- <sup>112</sup>Seidel G, Meairs S. Ultrasound contrast agents in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27(2): 25–39
- <sup>113</sup>Uggowitz MM, Kugler C, Riccabona M, Klein GE, Leber K, Simbrunner J et al. Cerebral arteriovenous malformations: diagnostic value of echo-enhanced transcranial

Doppler sonography compared with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20(1): 101-6

<sup>114</sup>De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM, Mur E, Schirmer M, Klauser AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 2007; 64(2): 222–30

<sup>115</sup>Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann NM et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33(1): 33-59

<sup>116</sup>Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, Stramare R, Ferro F, Borsato S, et al. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second generation contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2004; 23(6): 829–36

<sup>117</sup>Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Thakur M, Murphy GF, Needleman L, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. *Radiology.* 2004; 230(3): 727–34

<sup>118</sup>Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Murphy G, Forsberg F, et al. Contrast enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(7): 953–65

<sup>119</sup>Omoto K, Matsunaga H, Take N, Hozumi Y, Takehara M, Omoto Y, et al. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35(8): 1249–56

<sup>120</sup>Pereda N. Principios básicos. Átomo de hidrógeno. En: Oleaga L, Lafuente J. *Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética.* 1ªed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 1-5

<sup>121</sup>Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol.* 2000; 73: 806-18.

<sup>122</sup>Pereda N. Campo magnético en resonancia magnética. En: Oleaga L, Lafuente J. *Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética.* 1ªed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 7-10

<sup>123</sup>Wang SC, Birdwell R. Magnetic Resonance mammography. *Emedicine* [revista electrónica]. 2004. Disponible en: <http://www.emedicine.com/radio/topic792.htm>

<sup>124</sup>Orel S. Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: are time-signal intensity curves an accurate predictor? *Radiology.* 1999; 211: 5-7.

<sup>125</sup>Brinck U, Fischer U, Kosabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *Am J Roentgenol.* 1997; 168: 1331-4.

<sup>126</sup>Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology.* 1996; 200(3): 639-49

<sup>127</sup>Orel SG. High-resolution MR imaging for the detection, diagnosis and staging of breast cancer. *Radiographics.* 1998; 18: 903-12.

<sup>128</sup>Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics.* 1999; 19(1): 79-92.

<sup>129</sup>Schnall MD. Application of magnetic resonance imaging to early detection of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2001; 3: 17-21

<sup>130</sup>Stoujesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JHCL et al. Magnetic Resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(14): 1095-102

<sup>131</sup>Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis and staging of breast cancer. *Radiology.* 2001; 220: 13-30.

<sup>132</sup>Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology.* 1999; 212: 543-9.

<sup>133</sup>Kacl GM, Liu P, Debatin JF, Garzoli E, Caduff RF, Krestin GP. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 1998; 8: 194-200.

<sup>134</sup>Bone B, Pentek Z, Perbeck L, Veress B. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. *Acta Radiol.* 1997; 38: 489-96

<sup>135</sup>Boetes C, Mus RDM, Holland R, Balentsz JO, Strijk SP, Wobbes T et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology.* 1995; 197(3): 743-7

<sup>136</sup>Zauner i Jakubik M. Contraste en resonancia magnética. En: Oleaga L, Lafuente J. *Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética.* 1ªed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 11-16

- <sup>137</sup>American College of Radiology. General. En: ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5<sup>a</sup> ed. Reston VA: American College of Radiology; 2013. p. 1-2.
- <sup>138</sup>American College of Radiology. Mammography. En: ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5<sup>a</sup> ed. Reston VA: American College of Radiology; 2013. p 3-167.
- <sup>139</sup>American College of Radiology. Ultrasound. En: ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5<sup>a</sup> ed. Reston VA: American College of Radiology; 2013. p 3-133.
- <sup>140</sup>Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology*. 2012; 264: 51-58.
- <sup>141</sup>American College of Radiology. Magnetic Resonance Imaging. En: ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5<sup>a</sup> ed. Reston VA: American College of Radiology; 2013. p 3-163.
- <sup>142</sup>Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology*. 1999; 211: 845-850.
- <sup>143</sup>Bowles EJ, Sickles EJ, Miglioretti DL, Carney PA, Elmore JG. Recommendation for short-interval follow-up examinations after a probably benign assessment: is clinical practice consistent with BI-RADS guidance?. *AJR*. 2010; 194: 1152-1159.
- <sup>144</sup>Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, Cohen MA, Bovbjerg VE. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR*. 2009; 193: 1723-1730.
- <sup>145</sup>Varas X, Leborgne JH, Leborgne F, Mezzera J, Jaumandreu S, Leborgne F. Revisiting the mammographic follow-up of BI-RADS category 3 lesions. *AJR*. 2002; 179: 691-695.
- <sup>146</sup>Sanders MA, Roland L, Sahoo S. Clinical Implications of subcategorizing BI-RADS 4 breast lesions associated with microcalcification: a radiology-pathology correlation study. *Breast J*. 2010; 16: 28-31.
- <sup>147</sup>American College of Radiology. Follow up and outcome monitoring. En: ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5<sup>a</sup> ed. Reston VA: American College of Radiology; 2013. p 3-55.

- <sup>148</sup>Graf O, Helbich TH, Fuchsjaeger MH, Hopf G, Morgun M, Graf C, Mallek R et al. Follow-up of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be averted?. *Radiology*. 2004; 233: 850-856.
- <sup>149</sup>Sono Vue. Hexafluoruro de azufre. Dossier Técnico. Laboratorios ROVI.
- <sup>150</sup>Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur.Radiol*. 2004; 14 Suppl8:P11-5.:11-15
- <sup>151</sup>Schneider M. Characteristics of SonoVue trade mark. *Echocardiography*. 1999; 16: 743-746.
- <sup>152</sup>VueBox. Herramientas para cuantificación. V6.0. Suiza: Bracco Suisse SA-Software Applications; 2015.
- <sup>153</sup>Gold R, Bassett L, Widoff B. Radiologic History Exhibit. Highlights from the History of mammography. *RadioGraphics*. 1990; 10: 1111-31
- <sup>154</sup>Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screening detected cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1081-7
- <sup>155</sup>Stines J, Tristant H. The normal breast and its variations in mammography. *Eur J Radiol*. 2005; 54(1): 26-36
- <sup>156</sup>Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE, Gold RH. The prevalence of carcinoma in palpable vs impalpable, mammographically detected lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 157(1): 21-4.
- <sup>157</sup>Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D et al. Breast cancer screening with imaging: Recommendations from the society of breast imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *JACR*. 2010; 7: 18-27.
- <sup>158</sup>Harvey JA, Bobvjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density. Relationship with breast cancer risk. *Radiology*. 2004; 230: 29-41.
- <sup>159</sup>Geller BM, Barlow WE, Ballard-Barbash R, Ernster VL, Yankaskas BC, Sickles EA et al. Use of the American College of Radiology BI-RADS to report on the mammographic evaluation of women with signs and symptoms of breast disease. *Radiology*. 2002; 222(2): 536-42
- <sup>160</sup>Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology*. 1991; 179(2): 463-8.

- <sup>161</sup>Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid Breast Nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995; 196: 123-34
- <sup>162</sup>Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999; 213(3): 889-94.
- <sup>163</sup>Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(1): 10-29
- <sup>164</sup>Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90
- <sup>165</sup>Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61(45): 922-6
- <sup>166</sup>Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *IJC*. 2015; 136: 2204-2209.
- <sup>167</sup>Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011; 171(2): 125-133.
- <sup>168</sup>Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, et al. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis*. 2000; 21(7) :1281-1289.
- <sup>169</sup>Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *JNCI*. 2013; 105(8): 515-525.
- <sup>170</sup>Colditz GA, Baer HJ, Tamini RM. Breast Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>a</sup>ed. Nueva York: Oxford University Press. 2006. p. 995-1013
- <sup>171</sup>Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk. Where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005; 23(8): 6379-91
- <sup>172</sup>Pollán M, Pérez B. Epidemiología del cáncer de mama. En: Díaz-Rubio E, Martín M. *Tratado de cáncer de mama*. 1<sup>a</sup>ed. Madrid: YOU&US, S.A. 2008. p. 1-11
- <sup>173</sup>Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 98(3): 288-96

- <sup>174</sup>Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2005; 50: 259-26.
- <sup>175</sup>Stewart LM, Holman CD, Hart R., Bulsara M., Preen D., Finn J. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertil Steril.* 2012; 98(2): 334-40
- <sup>176</sup>Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002; 31(1): 33-6
- <sup>177</sup>Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11): 1329-33
- <sup>178</sup>Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985; 312(3): 146-51
- <sup>179</sup>Li C, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. *Cancer.* 2006; 106(10): 2104-12
- <sup>180</sup>Van Dam PA, van Goethem MLA, Kersschot E, et al. Palpable solid breast masses: retrospective single and multimodality evaluation of 201 lesions. 1988. *Radiology*; 166: 435-439
- <sup>181</sup>Gasparini G, Harris AL. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol.* 1995; 13(3): 765-82
- <sup>182</sup>McNicholas MMJ, Mercer PM, Miller JC, Mc-Dermott EWM, O'Higgins NJ, MacErlean DP. Color Doppler sonography in the evaluation of palpable breast masses. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:765-771
- <sup>183</sup>Akyar GS, Sumer H. Color Doppler ultrasound and spectral analysis of tumor vessels in the differential diagnosis of solid breast masses. *Invest Radiol* 1996; 31:72-79.
- <sup>184</sup>Youssefzadeh S, Eibenberger K, Helbich T, Jakesz R, Wolf G. Use of resistance index for the diagnosis of breast tumors. *Clin Radiol* 1996; 51:418-420
- <sup>185</sup>Sichoerberger SG, Sutherland CM, Robinson AE. Breast neoplasms: duplex sonographic imaging as an adjunct in diagnosis. *Radiology.* 1988; 168: 665-668
- <sup>186</sup>Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, McKinna JA, Sinnett HD. Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress. *Radiology.* 1990; 176(1): 175-80

- <sup>187</sup>Madjar H, Sauerbrei W, Prömpeler HJ, Wolfarth R, Gufler H. Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecol Oncol* 1997; 64:392–403
- <sup>188</sup>Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Color Doppler ultrasound in benign and malignant breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:193–199
- <sup>189</sup>Adler DD, Carson PL, Rubin MJ, Quinn-Reid D. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings.. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16: 553-559
- <sup>190</sup>Dock W. Duplex sonography of mammary tumors: a prospective study of 75 patients. *J Ultrasound Med.* 1993; 2: 79-82
- <sup>191</sup>Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, Al-Murrani B, Davey JBN, Fisher C et al. Breast Diseases: Color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology.* 1993; 189: 99-104
- <sup>192</sup>Del Cura JL, Elizagaray E, Zabala R, Legórburu A, Grande D. The use of unenhanced Doppler sonography in the evaluation of solid breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(6): 1788-94
- <sup>193</sup>Yang WT, Tse GM, Lam PK, Metreweli C, Chang J. Correlation between color power Doppler sonographic measurement of breast tumor vasculature and immunohistochemical analysis of microvessel density for the quantitation of angiogenesis. *J Ultrasound Med.* 2002; 21(11): 1227-35
- <sup>194</sup>Stern EE, SenGupta S, Saunders F, Zee B. Vascularity demonstrated by Doppler ultrasound and immunochemistry in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 40: 197-203
- <sup>195</sup>Ikeda DM. Ecografía mamaria. En: Ikeda DM. Los requisitos en radiología: Radiología de mama. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p 131-160
- <sup>196</sup>Wright IA, Pugh ND, Lyons K, Webster DJ, Mansel RE. Power Doppler in breast tumors: a comparison with conventional colour Doppler imaging. *Eur J Ultrasound* 1998; 7:175–181.
- <sup>197</sup>Kook SH, Park HW, Lee YR, Lee YU, Pae WK, Park YL. Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 231–237
- <sup>198</sup>Moon WK, Im J, Noh D, Han MC. Nonpalpable breast lesions: evaluation with power Doppler US and microbubble contrast agent-initial experience. *Radiology.* 2000; 217: 240-246

- <sup>199</sup>Alamo L, Fischer U. Contrast-enhanced color Doppler ultrasound characteristics in hypervascular breast tumors: comparison with MRI. *Eur Radiol.* 2001; 11:970-977
- <sup>200</sup>Ozdemir A, Kiliç K, Ozdemir H, Yücel C, Andaç S, Colak M. Contrast-enhanced power Doppler sonography in breast lesions: effect on differential diagnosis after mammography and gray scale sonography. *J Ultrasound Med.* 2004; 23(2): 183-95
- <sup>201</sup>Horvath E, Cuitiño MJ, Pinochet MA, Sanhueza P. Doppler color en el estudio de la mama ¿cómo lo hacemos nosotros? *Rev chil radiol.* 2011; 17(1): 19-27
- <sup>202</sup>Ozdemir A, Ozdemir H, Maral I, Konuş O, Yücel S, Işık S. Differential diagnosis of solid breast lesions: contribution of Doppler studies to mammography and gray scale imaging. *J Ultrasound Med.* 2001; 20(10): 1091-101
- <sup>203</sup>Stuhrmann M, Aronius R, Schietzel M. Tumor vascularity of breast lesions: potentials and limits of contrast-enhanced Doppler sonography. *AJR.* 2000; 175: 1585-1589
- <sup>204</sup>Lu Q, Li CX, Huang BJ, Xue LY, Wang WP. Triphasic and epithelioid minimal fat renal angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative CEUS characteristics and distinguishing features. *Abdom Imaging.* 2015; 40(2): 333-342
- <sup>205</sup>Crocetti D, Pedullá G, Tarallo MR, De Gori A, Paliotta A, Cavallaro G et al. A rare case of malignant epithelioid angiomyolipoma in multiple locations: multifocal disease or metastases? *Ann Ital Chir.* 2014; 85(2): 184-188
- <sup>206</sup>Wei RX, Wang WP, Ding H, Huang BJ, Li CL, Fan PL et al. Hepatic angiomyolipoma: contrast patterns with SonoVue-enhanced real-time gray-scale ultrasonography. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(2): 493-497
- <sup>207</sup>Wang B, Ye Z, Chen Y, Zhao Q, Huang M, Chen F, Li Y, Jiang T. Hepatic angiomyolipomas: ultrasonic characteristics of 25 patients from a single center. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41(2): 393-400
- <sup>208</sup>Zhao H, Xu R, Ouyang Q, Chen L, Dong B, Huihua Y. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the differentiation of malignant and benign breast lesions. *Eur J Radiol.* 2010; 73(2): 288-293
- <sup>209</sup>Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987; 235: 442-447
- <sup>210</sup>Aonuma M, Saeki Y, Akimoto T. Vascular endothelial growth factor overproduced by tumor cells acts predominantly as a potent angiogenic factor contributing to malignant progression. *Int J Exp Pathol.* 1999; 80: 271-281

- <sup>211</sup>Heffelfinger SC, Miller MA, Yassin R, Gear R. Angiogenic growth factors in preinvasive breast disease. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(10): 2867-76
- <sup>212</sup>Heffelfinger SC, Miller MA, Yassin R, Gear R. Angiogenic growth factors in preinvasive breast disease. *Clinical Cancer Res.* 1996; 2: 1873-1878
- <sup>213</sup>Shubik P. Vascularization of tumors: a review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1982; 103(3): 211-226
- <sup>214</sup>Buadu LD, Murakami J, Murayama S. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology.* 1996; 200(3): 639-649
- <sup>215</sup>Guibal A, Taillade L, Mulé S, Comperat E, Badachi Y, Golmard JL et al. Noninvasive contrast-enhanced US quantitative assessment of tumor microcirculation in a murine model: effect of discontinuing anti-VEGF therapy. *Radiology.* 2010; 254(2): 420-9
- <sup>216</sup>Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1782-1790
- <sup>217</sup>Huber S, Helbich T, Kettenbach J, Dock W, Zuna I, Delorme S. Effects of a microbubble contrast agent on breast tumors: computer-assisted quantitative assessment with color Doppler us-early experience. *Radiology.* 1998; 208: 485-489
- <sup>218</sup>Wan C, Du J, Fang H, Li F, Wang L. Evaluation of breast lesions by contrast enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis. *Eur J Radiol.* 2012; 81(4): 444-450
- <sup>219</sup>Balleyguier C, Opolon P, Mathieu MC, Athanasiou A, Garbay JR, Delalogue S et al. New potential and applications of contrast-enhanced ultrasound of the breast: own investigations and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2009; 69(1): 14-23
- <sup>220</sup>Jung EM, Jungius KP, Rupp N. Contrast-enhanced harmonic ultrasound for differentiating breast tumors-first results. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2005; 33: 109-120
- <sup>221</sup>Lu Q, Huang BJ, Wang WP, Li CX, Xue LY. Qualitative and quantitative analysis with contrast-enhanced ultrasonography: diagnosis value in hypoechoic renal angiomyolipoma. *Korean J Radiol.* 2015; 16(2): 334-341
- <sup>222</sup>Chang YW, Kwon KH, Goo DE, Choi DL, Lee HK, Yang SB. Sonographic differentiation of benign and malignant cystic lesions of the breast. *J Ultrasound Med.* 2007; 26(1): 47-53

<sup>223</sup>Capobianco G, Simbula L, Soro D, Meloni F, Cossu-Roca P, Dessole S et al. Management of breast lobular carcinoma in situ: radio-pathological correlation, clinical implications and follow up. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014; 35(2): 157-162

<sup>224</sup>Graf O, Helbich TH, Fuchsjaeger MH. Follow-up of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be averted? *Radiology*. 2004; 233(3): 850–856.

<sup>225</sup>Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, Zorn LM, Birdwell RL. BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management—follow-up and outcome. *Radiology*. 2008; 248(3): 773–781.