

ACTUALIZACIÓN

Actualización del uso de contrastes en ecografía. Revisión de las guías clínicas de la Federación Europea de Ecografía (EFSUMB)

T. Ripollés^{a,*} y J. Puig^b

^aServicio Radiodiagnóstico, Hospital Dr. Peset, Valencia, España

^bServicio Radiodiagnóstico UDIAT, Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 31 de enero de 2009; aceptado el 5 de mayo de 2009

Disponible en Internet el 2 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Ecografía con
contraste

KEYWORDS

Ultrasonography
contrast agents

Resumen

El objetivo de este trabajo es revisar las indicaciones actuales en el ámbito radiológico de los contrastes ecográficos sobre la base de la reciente publicación de unas guías clínicas por la Federación Europea de las Sociedades de Ecografía en Medicina y Biología (EFSUMB). El artículo se inicia con una breve descripción de los medios de contraste disponibles, de sus efectos adversos y contraindicaciones, y de las técnicas específicas de contraste que permiten la detección de la señal emitida por las microburbujas de los contrastes. Posteriormente, se revisan las indicaciones descritas de los contrastes ecográficos, tanto en el hígado —detección y caracterización de lesiones focales, así como guía y monitorización de los tratamientos percutáneos— como fuera del hígado —en riñón, reflujo vesicoureteral, páncreas, traumatismos y circulación cerebral—. Se describen en cada una de las indicaciones descritas, primero la interpretación de los hallazgos, después los usos recomendados y, por último, las limitaciones. Finalmente, se repasan otras múltiples aplicaciones que todavía no se han recogido en las mencionadas guías.

© 2009 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update on the use of contrast agents in ultrasonography: a review of the clinical guidelines of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)

Abstract

The aim of this article is to review the current indications for the use of contrast agents in ultrasonography in imaging departments with reference to the guidelines and recommendations recently published by the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). The article begins with a brief description of currently available contrast agents, of their adverse effects and contraindications, and of the specific techniques that enable the signal emitted from the microbubbles in the contrast to

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ripolles_tom@gva.es (T. Ripollés).

be detected. Next, we review the indications for ultrasound contrast agents both in the liver (detecting and characterizing focal lesions as well as guiding and monitoring percutaneous treatments) and outside the liver (in the kidney, vesicoureteral reflux, pancreas, traumatismos, and cerebral circulation). For each of the indications, first we describe the interpretation of the findings, then the recommended uses, and finally the limitations of the technique. Finally, we review all the other applications that have yet to be included in the EFSUMB guidelines.

© 2009 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los medios de contraste ecográficos (CE) han abierto nuevas perspectivas a la ecografía. La lista de sus posibles aplicaciones y beneficios potenciales es numerosa, y además, la continua publicación de nuevos usos indica que la técnica no está totalmente explotada. Un grupo de estudio organizado por la Federación Europea de las Sociedades de Ecografía en Medicina y Biología (EFSUMB) acaba de publicar unas guías de práctica clínica en el uso de los contrastes ecográficos¹. En su primera versión, publicada en 2004², estas guías incluían sólo aplicaciones del contraste en el hígado, pero la versión actual, que refleja el rápido crecimiento de la técnica, incluye recomendaciones para su uso en riñón, reflujo vesicoureteral, páncreas, traumatismos y circulación cerebral.

Este artículo revisa las indicaciones actuales de los CE sobre la base de las guías clínicas de la EFSUMB, incluyendo descripciones de la técnica, interpretación de los hallazgos, usos recomendados y sus limitaciones. Se revisan también otras aplicaciones publicadas recientemente que no están incluidas todavía en las guías clínicas.

Generalidades

Contrastes disponibles

En Europa hay 4 contrastes aprobados por la Agencia Europea del Medicamento. Sus características se resumen en la [tabla 1](#).

Efectos adversos

Los CE son muy seguros, con una incidencia de efectos adversos muy baja¹⁻⁵. Las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que con los contrastes utilizados en tomografía computarizada (TC) o en resonancia magnética (RM). En una revisión de 23.188 estudios procedentes de 28 hospitales italianos, el índice de reacciones adversas graves y leves fue del 0,0086 y 0,125%, respectivamente, y no hubo ninguna muerte⁵. Otra ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad y de tirotoxicidad¹.

Se han descrito 3 muertes con el uso de Sonovue[®], todos en estudios de ecocardiografía en pacientes con cardiopatía conocida severa. Los efectos colaterales suelen ser leves (cefalea, náuseas, vómitos, mareos, alteración del sentido gustativo, sensación de calor, parestesias, eritema cutáneo, escozor) y autolimitados.

Contraindicaciones

Los CE no han sido aprobados en embarazadas ni, en algunos países (incluido España), durante el período de lactancia^{1,2}. No ha sido aprobado el uso intravenoso de Sonovue[®] en pediatría. Debe evitarse su utilización 24 h antes de la litotricia extracorpórea⁴.

El hexafluoruro de azufre (Sonovue[®]) está contraindicado en el síndrome coronario agudo reciente y en la miocardiopatía isquémica inestable, en la insuficiencia cardíaca aguda y en los trastornos graves del ritmo cardíaco. También está contraindicado en derivaciones cardíacas derecha-izquierda, hipertensión pulmonar avanzada, hipertensión sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Tabla 1 Contrastes ecográficos disponibles en Europa

Nombre	Fabricante	Sustancia	Estabilizante	Indicaciones en Europa
Levovist [®]	Bayer	Microcristales de galactosa	Ácido palmítico	Abdominal Cardíaca Transcraneal Reflujo vesicoureteral ^a
Optison [®]	GE Healthcare	Octafluoropropano	Fosfolípidos	Cardíaca
Luminy [®]	Bristol-Myers Squibb	Perflutren	Fosfolípidos	Cardíaca
Sonovue [®]	Bracco	Hexafluoruro de azufre	Fosfolípidos	Abdominal Cardíaca Transcraneal

^aPrincipal indicación actual del Levovist[®].

No se recomienda el uso de los CE en ecografía ocular ni en el estudio cerebral si el cráneo no está intacto por el riesgo de rotura microvascular, detectado en estudios experimentales^{1,2}.

Medios de detección

Los CE disponibles, formados por microburbujas de gas estabilizadas por diversas sustancias, aumentan la señal ecográfica. Sin embargo, este aumento de señal es difícil de discernir del tejido circundante cuando se usa la ecografía convencional en modo B⁶. Aunque las técnicas Doppler son sensibles a estos contrastes, su señal es de corta duración (usan un índice mecánico alto) y tiene abundantes artefactos de sobresaturación.

Para la evaluación de los CE se han desarrollado diversas técnicas específicas de contraste consistentes en la cancelación y/o separación de la señal lineal procedente del tejido, de la señal no-lineal procedente de la microburbuja⁷⁻¹⁰. La mayoría de equipos utiliza la técnica de inversión de pulsos (fig. 1). La respuesta no-lineal de las microburbujas se basa en 2 mecanismos distintos:

- Respuesta no-lineal con bajo índice mecánico, que minimiza la rotura de burbujas. Esto permite el estudio efectivo durante varios minutos en tiempo real.
- Respuesta no-lineal con alta energía, cuando se utiliza un índice mecánico alto. Es el método que produce mayor señal acústica, pero su señal es muy transitoria.

Hígado

El principal uso de los CE en radiología no cardíaca es en el hígado. Las técnicas de estudio empleadas utilizan bajo índice mecánico (IM), que permite el estudio continuo de las 3 fases vasculares cuando se usan CE con gases de

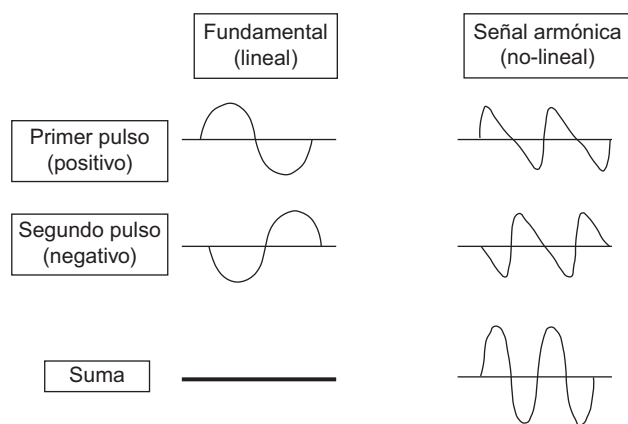


Figura 1 Técnica de inversión de pulso (IP). Consiste en enviar 2 pulsos consecutivos inversos, el segundo idéntico al primero en amplitud pero con la fase invertida. El transductor detecta el eco de estos 2 pulsos sucesivos y los suma. En el tejido normal, cuyo comportamiento es lineal, esta suma es 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.

solubilidad baja. Las técnicas con alto IM actualmente no están recomendadas.

El estudio debe cumplir las siguientes condiciones¹:

- Mantener la lesión en el campo de visión durante los movimientos respiratorios.
- Administrar el CE en forma de bolo, seguido de 5–10 ml de suero salino a través de una vía periférica, con un diámetro mínimo de 20G para evitar la ruptura de burbujas.
- Control del tiempo del estudio con un cronómetro (aconsejable, aunque no imprescindible).
- Registro del estudio en vídeo u otros medios digitales, de forma continua durante los primeros 90 s (fases arterial y portal). La fase tardía se puede registrar de forma intermitente.
- Una sola dosis de CE suele ser suficiente, pero se puede administrar más dosis.
- En el caso de búsqueda de metástasis, debe explorarse todo el hígado, y para ello se dispone de unos 4–6 min cuando se utiliza una dosis de los contrastes disponibles.
- En el caso de valoración previa a tratamiento percutáneo, se recomienda medir los 3 diámetros del tumor y calcular el volumen tumoral.

Caracterización de lesiones focales

La caracterización de lesiones focales hepáticas mediante CE se basa en 2 hechos:

1. La dualidad de la vascularización hepática, 25–30% por la arteria hepática y el resto por vía portal (70–75%), que define 3 fases de estudio:
 - Arterial (que se inicia a los 10–20 s después de la administración del contraste y termina a los 25–35 s).
 - Portal (de los 30–35 hasta los 120 s).
 - Tardía (de los 120 s hasta los 4–6 min), por persistencia de las microburbujas en los pequeños vasos/espacio sinusoidal¹⁰. Es diferente a la fase de equilibrio (extracelular) de la TC o RM, porque los CE son puramente intravasculares.
2. El estudio se realiza de forma continua durante las 3 fases, a diferencia de la TC o RM cuya adquisición de datos es intermitente, por lo que pueden omitir fenómenos fugaces, como la captación de contraste en fase arterial muy precoz de algunas metástasis. La fase arterial aporta información del grado y patrón de vascularización. Las fases portal y tardía dan información del lavado de las lesiones respecto al hígado.

Interpretación y evaluación

La ecografía convencional tiene una precisión diagnóstica de 49–65%, que aumenta hasta el 85–92% cuando se utilizan CE¹¹⁻¹⁵.

Las características detalladas de las diferentes lesiones se resumen en la [tabla 2](#). Las lesiones benignas se caracterizan por captar contraste en fases portal y tardía, excepto en algunas lesiones benignas como los abscesos y algunos

Tabla 2 Patrones de realce de las lesiones focales hepáticas con contraste ecográfico

Tipo de lesión	Fase arterial	Fase portal	Fase tardía
<i>Hemangioma</i>	Realce anular globular periférico	Relleno centrípeto progresivo	Relleno completo
Hallazgos adicionales	Realce rápido completo en lesiones pequeñas		Áreas centrales no realizadas por trombosis o fibrosis
<i>Hiperplasia nodular focal</i>	Realce homogéneo completo	Hiperecoico	Iso o hiperecoico
Hallazgos adicionales	Arterias en rueda de carro, arteria nutricia	Cicatriz central hipoecoica	Cicatriz central hipoecoica
<i>Área de preservación grasa</i>	Isocaptante	Isocaptante	Isocaptante
<i>Infiltración grasa nodular</i>	Isocaptante	Isocaptante	Isocaptante
<i>Nódulo regenerativo</i>	Isocaptante	Isocaptante	Isocaptante
Hallazgos atípicos	Hipocaptante		
<i>Adenoma</i>	Realce homogéneo completo	Isocaptante	Isocaptante
Hallazgos adicionales	Áreas sin realce por hemorragia	Hipocaptante	Hipocaptante
<i>Absceso</i>	Realce periférico en anillo	Anillo hiper o isoeicoico en lesión hipoeicoica	Lesión hipoeicoica
Hallazgos adicionales	Realce en los septos Realce segmento hepático	Realce en los septos	
<i>Hepatocarcinoma</i>	Realce completo	Iso-hipoeicoico	Hipoeicoico
Hallazgos adicionales	Áreas sin realce por necrosis Vasos caóticos Trombo hipercaptante en vena porta	Áreas sin realce por necrosis	
Hallazgos atípicos	No realce	No realce	Isoeicoico (bien diferenciados)
<i>Metástasis hipovasculares</i>	Captación en anillo	Hipoeicoica	Hipoeicoica
Hallazgos adicionales		Áreas sin realce por necrosis	
<i>Metástasis hipervasculares</i>	Realce completo	Hipoeicoica	Hipoeicoica
Hallazgos adicionales	Vasos caóticos		
<i>Colangiocarcinoma</i>	Captación en anillo	Hipoeicoica	Hipoeicoica
Hallazgos atípicos	No realce o realce homogéneo		

Modificada de las guías de la EFSUMB⁶.

adenomas. Algunas, además, tienen patrones de captación característicos en fase arterial, como la captación nodular periférica de los hemangiomas (fig. 2) o la captación homogénea rápida en la hiperplasia nodular focal.

Las lesiones malignas se caracterizan por ser hipocaptantes en fase tardía (fig. 3). Hay excepciones, por ejemplo, el hepatocarcinoma bien diferenciado que puede ser isocaptante^{16,17}. En fase arterial, muchas metástasis y el 95% de los hepatocarcinomas son hipervasculares.

Los comportamientos de las lesiones hepáticas con los CE son muy parecidos a los que tienen lugar en la TC o la RM con contraste¹⁸. Sin embargo, pueden haber discordancias¹⁹:

- Por la difusión del contraste, exclusivamente intravascular en los CE o extracelular en TC y RM, que provoca lavado en fase portal en algunos colangiocarcinomas y metástasis con los CE.
- Por la adquisición de las imágenes (tiempo real en los CE; intermitente en TC y RM), que permite observar con CE hipercaptación fugaz en la fase arterial en muchas metástasis o captación globular periférica en hemangiomas, mientras son homogéneamente hipervasculares en TC o RM.
- Presencia de grasa, que explica que la lesión se observe hiperecoica en todas las fases, mientras que en la TC es hipodensa.

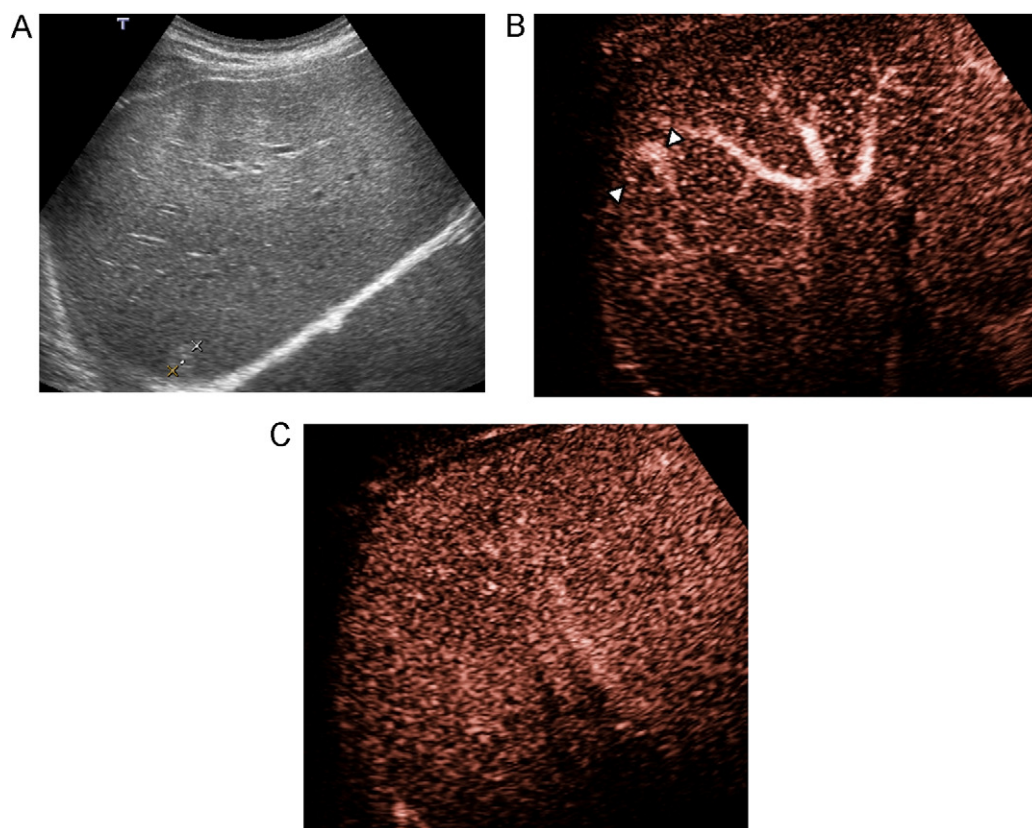


Figura 2 Hemangioma hepático. Lesión hiperecoica (A) en lóbulo hepático derecho (entre marcas) que al administrar contraste ecográfico (CE) muestra en fase arterial (B) realce nodular periférico (cabezas de flecha) con progresivo relleno centrípeto, sin poderse identificar en fase tardía (C).

Indicaciones y recomendaciones

- Hallazgo incidental de lesión focal en la ecografía.
- Nódulos en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis.
- Caracterización de trombosis portal.
- Nódulos en pacientes oncológicos.
- Nódulos que en TC, RM o citología/histología no son concluyentes.

La caracterización de estas lesiones debe realizarse en conjunto con la historia clínica y datos de laboratorio. Cuando los hallazgos son típicos, especialmente en los casos de hemangioma, hiperplasia nodular focal, hepatocarcinoma o metástasis, el diagnóstico es muy probable. Cuando los hallazgos son atípicos debe recurrirse a otras técnicas.

Inconvenientes

Las lesiones que están muy profundas (>10 cm) o las situadas en hígados con mala transmisión del sonido, son difíciles de caracterizar.

Detección de lesiones focales

La ecografía convencional es menos sensible que la TC o la RM para detectar metástasis hepáticas. La introducción de los CE ha incrementado la capacidad de detectar metástasis

(85–91%) con respecto al estudio ecográfico convencional (40–81%)^{20–22}. Esto es particularmente útil en las metástasis isoecoicas, en las lesiones <1 cm y en las lesiones profundas. Algunos estudios han demostrado la equivalencia entre la ecografía con contraste y la TC para detectar metástasis^{21,22}. También se ha demostrado que el uso de CE en ecografía intraoperatoria mejora los resultados de esta técnica²³.

Indicaciones y recomendaciones

- Para descartar metástasis o abscesos, excepto si la ecografía convencional ya es concluyente. Las metástasis son hipoeicoicas en las fases portal y tardía. En fase arterial su comportamiento es variable: hipovasculares, con o sin captación en anillo, o bien hipervasculares, con realce homogéneo. Los abscesos realzan en anillo en fase arterial, para quedarse como lesiones hipoeicoicas en fases portal y tardía.
- En casos en que el número de lesiones y su localización sea importante para decidir el tratamiento, como complemento a la TC o RM.
- Sospecha de colangiocarcinoma cuando otros métodos de imagen no son concluyentes.
- Algunas situaciones de traumatismo hepático (v. sección correspondiente).

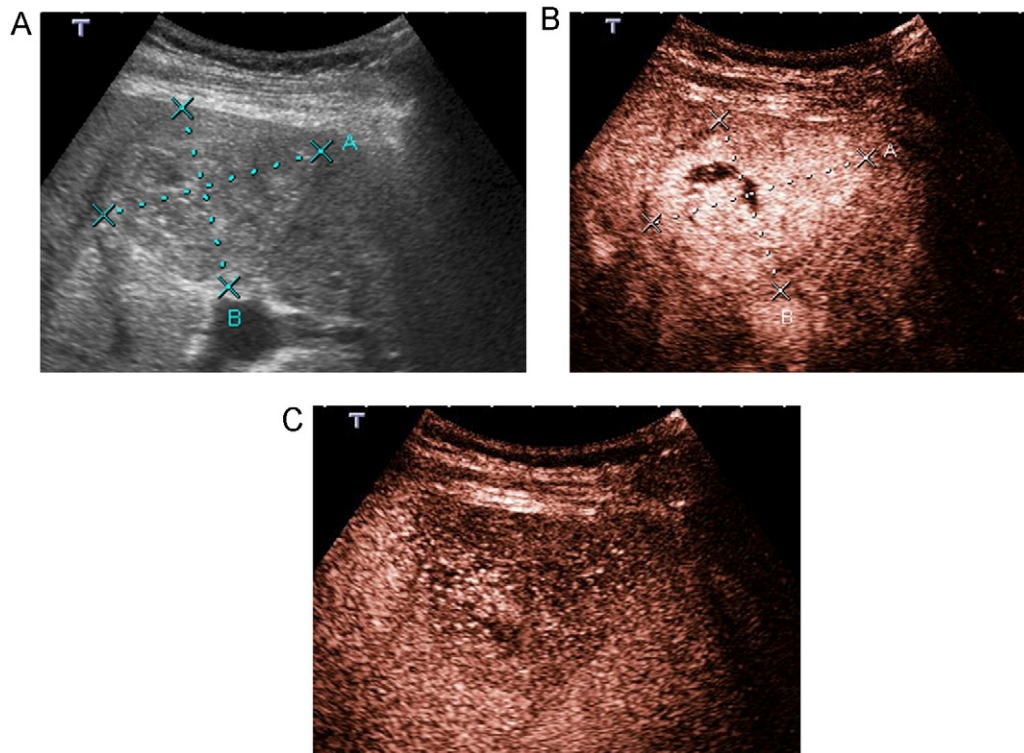


Figura 3 Hepatocarcinoma. Comportamiento característico con contraste ecográfico (CE). A) Paciente cirrótico que presenta en la ecografía una gran lesión subcapsular levemente hiperecoica con áreas hipoecoicas en su interior. B) La lesión se realza intensamente en fase arterial (25 s) excepto una pequeña área central necrótica. C) El tumor se lava rápidamente en fase portal, permaneciendo hipoeicoico en fase tardía (no mostrada).

Inconvenientes

- Las metástasis muy pequeñas (<5–10 mm) pueden pasar desapercibidas.
- Los quistes muy pequeños pueden confundirse con metástasis en la fase tardía (necesidad de valorar la ecografía convencional).
- Las lesiones subdiafrágicas, especialmente las del segmento 8 y las lesiones profundas en hígados con mala transmisión del sonido, son difíciles de valorar.
- No es la mejor técnica para la detección de hepatocarcinomas, especialmente en cirróticos, por la heterogeneidad del hígado y la corta duración de la fase arterial que impide estudiar en esta fase todo el hígado.

Guía y monitorización de tratamientos percutáneos

El hallazgo más importante que sugiere la necrosis total del tumor es la ausencia de captación de contraste de todo el volumen del tumor, sobre todo en fase arterial (fig. 4). Debe compararse el tamaño del área avascular antes y después del tratamiento, único dato para valorar en tumores hipovasculares si el tumor se ha tratado con un margen de seguridad de 5–10 mm¹.

Es fácil confundir en los primeros 30 días postratamiento el halo hipervascular peritumoral con tumor residual. Se puede evitar comparando las imágenes pre y postratamiento.

Indicaciones y recomendaciones^{1,6,24}

- Localización y guía de los tratamientos percutáneos. En general los CE no son necesarios para localizar las lesiones antes de su tratamiento ni para guiar las agujas durante el procedimiento. Sin embargo, hay 3 situaciones en las que pueden ser de ayuda para localizar los tumores^{25,26}: a) hepatocarcinomas detectados por TC o RM no identificables en la ecografía basal; b) metástasis hipovasculares de muy pequeño tamaño, generalmente subcentimétricas, escasamente visibles o invisibles en la ecografía basal, y c) retratamiento de áreas de persistencia tumoral o recidiva local, en las que la ecografía convencional no puede distinguir entre el área de tumor necrosado y el área de tumor viable.
- Evaluación inmediata postratamiento y guía para el retratamiento inmediato de lesión residual (controvertido). Diversos grupos defienden la ecografía contrastada inmediatamente después del tratamiento para identificar restos de tumor viable y volver a tratar en la misma sesión^{25,26}. Sin embargo, la presencia de gas en el interior de la lesión inmediatamente después del tratamiento determina que la sensibilidad para detectar restos tumorales, tanto de la ecografía con contraste como de la TC a las 24 h, sea muy baja²⁴. La ecografía contrastada realizada al mes tiene una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 91, 96 y 95%, respectivamente, en la identificación de la persistencia tumoral, resultados equivalentes a los alcanzados por la

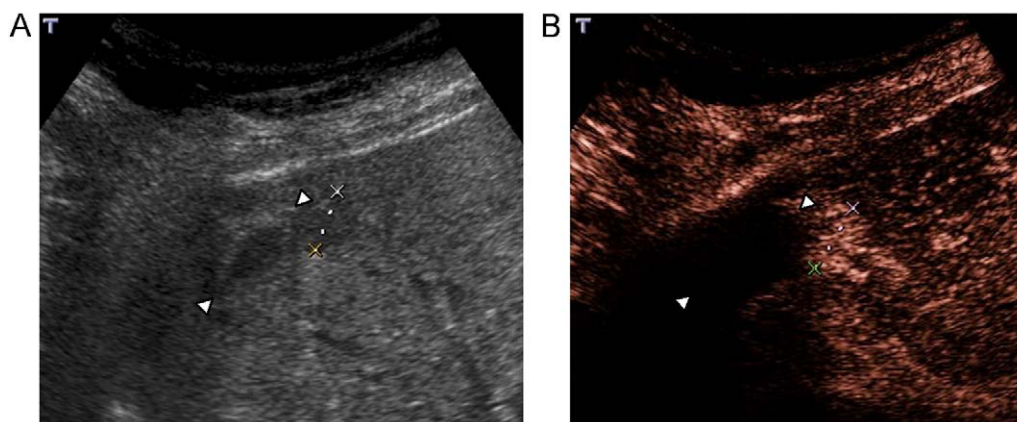


Figura 4 Hepatocarcinoma con signos de persistencia/recidiva tumoral. Paciente con un hepatocarcinoma tratado con radiofrecuencia y ablación tumoral completa en el seguimiento. En el control al cabo de 4 años se observa en la ecografía (A) una lesión de 2 cm ovalada, isoecoica con centro hipoecoico correspondiente al área tratada (entre cabezas de flecha) y un nódulo hipoecoico periférico de nueva aparición (entre cruces). Al administrar contraste se observa en fase arterial (B) una zona avascular de 2 cm correspondiente a necrosis tumoral (entre cabezas de flecha), mientras que el nódulo periférico realza intensamente, en relación con recidiva tumoral (entre cruces).

TC o la RM, técnicas consideradas hoy en día de referencia²⁴⁻²⁷.

- Valoración y seguimiento a más largo plazo.
- Valoración de recurrencia cuando la TC o RM no son concluyentes o están contraindicados.

Limitaciones

- Vienen determinadas por la profundidad de la lesión y el grado de atenuación del hígado.
- Sólo se puede valorar una lesión durante la administración de contraste, por lo que si hay tumores de nueva aparición que estén fuera del campo de estudio suelen pasar desapercibidos. Es aconsejable, por tanto, hacer un rastreo de todo el hígado en la fase tardía en busca de nuevas lesiones y alternar en los controles la ecografía contrastada con la TC o la RM.

Miscelánea. Otras indicaciones

- Valoración de las complicaciones vasculares en el seguimiento del trasplante hepático. La ecografía contrastada es mejor que la ecografía Doppler para evaluar la permeabilidad de la arteria hepática y de la vena porta²⁸.
- Valoración de la permeabilidad portal en pacientes con mala transmisión del sonido.
- Estudio de permeabilidad de las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares.

Riñón

Tras la inyección del CE se observan de forma detallada las arterias renales en la fase arterial precoz, seguido por un realce uniforme e intenso del córtex renal. Las pirámides se realzan gradualmente, haciéndose isoecoicas al córtex 20-30s más tarde, aunque a veces pueden permanecer levemente hipoecoicas. El intenso realce del parénquima

normal facilita la detección de trastornos vasculares, tipo infarto o laceraciones traumáticas, donde hay áreas hipoperfundidas. Los CE no están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal, ya que no se excretan por la vía urinaria.

Indicaciones y recomendaciones

- Evaluación de variantes anatómicas (p. ej., hipertrofia de columna de Bertin). Los seudotumores realzan de forma similar al resto del parénquima, mientras que los verdaderos tumores generalmente muestran diferencias de captación con el tejido normal en alguna de las fases^{29,30}.
- Caracterización de lesiones quísticas complejas. Las lesiones tipos IIF, III y IV, según la clasificación de Bosniak, son probablemente la indicación más evidente de los CE en el riñón. La ecografía con contraste muestra hallazgos similares o superiores a la TC en la clasificación de las lesiones quísticas complejas renales con el sistema Bosniak³¹⁻³³. La ecografía con contraste puede ser especialmente útil en pacientes con lesiones que requieran seguimiento para evitar mayor radiación.
- Sospecha de lesiones vasculares, especialmente infartos parciales o totales del riñón, que muestran ausencia de realce en todas las fases.
- Detección y caracterización de la trombosis de la vena renal.
- Evaluación de la pielonefritis aguda, tanto en la detección de lesiones como en la de sus complicaciones. La técnica permite la detección de lesiones con sensibilidad y especificidad similar a la TC; además es útil en el seguimiento^{34,35}. Las nefritis focales se ven como zonas de realce menor que la cortical adyacente, de morfología triangular, lineal o redondeada, mientras que los abscesos se observan como áreas con ausencia de realce durante todas las fases, en las que puede haber realce periférico (fig. 5)³⁶.

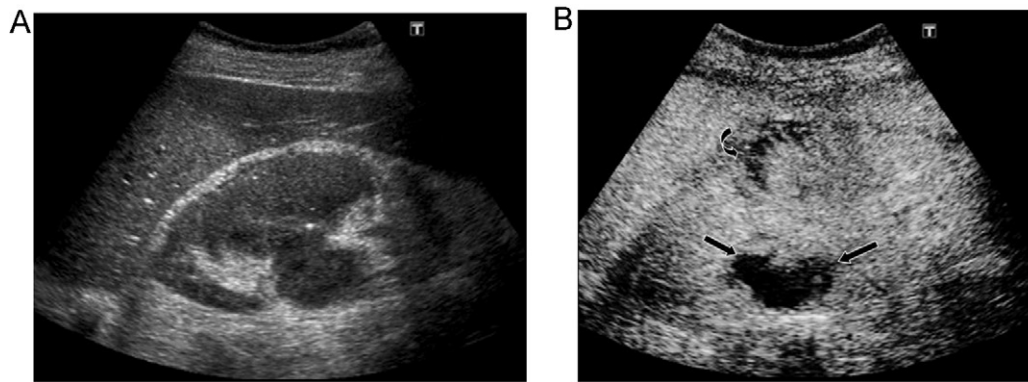


Figura 5 Pielonefritis aguda. Paciente con sepsis y dolor en hipocondrio derecho. A) La ecografía muestra un riñón derecho edematoso y heterogéneo. B) Tras inyección de contraste se observan varios focos de realce menor que la cortical en la parte anterior del riñón en relación a focos de nefritis focal (flecha curva), definiéndose en la parte posterior del riñón una zona de ausencia de realce correspondiente a un absceso (flechas).

- Trasplante renal: evaluación de infartos o trombosis venosas. Con el contraste se obtiene una mejor definición de las colecciones perirrenales.
- Monitorización de tumores tratados percutáneamente con radiofrecuencia: tanto en la planificación del tratamiento como en el seguimiento.

Limitaciones

- Aunque la mayoría de tumores son hipervasculares en fase precoz e hipoeoicos en fases tardías, no está demostrado que la utilización de CE aumente su detección.
- No permiten diferenciar entre lesiones sólidas malignas o benignas.
- Sonovue® no se recomienda en el estudio de la estenosis de la arteria renal, ya que no está comprobado que sea superior a la ecografía Doppler.
- Los CE permanecen en el lecho vascular, por lo que no informan de la función excretora de los riñones.

Reflujo vesicoureteral

El uso intravesical de CE, denominado urosonografía miccional, en el estudio del reflujo vesicoureteral (RVU) es la única indicación aceptada en pediatría³⁷⁻³⁹. En esta indicación sólo está aprobado el uso de Levovist®. Con el uso intravesical no se han descrito reacciones adversas.

El CE se administra a través de una sonda urinaria del 5-8F de 3 vías, por una de las cuales se inyecta lentamente Levovist® (5-10% del volumen vesical, 7ml como dosis habitual) a una concentración de 300mg/ml y, por otra, suero salino al 0,9% en volumen variable hasta el relleno total de la vejiga³⁷⁻³⁸.

Los uréteres distales y la pelvis renal se estudian por vía transabdominal, tanto en máxima repleción vesical como postmiccional. La visualización de contenido ecogénico (microburbujas) en estas localizaciones indica RVU (fig. 6). La uretra se estudia por vía transperineal durante la micción^{1,37}. Las microburbujas se observan mejor si se utiliza imagen armónica.

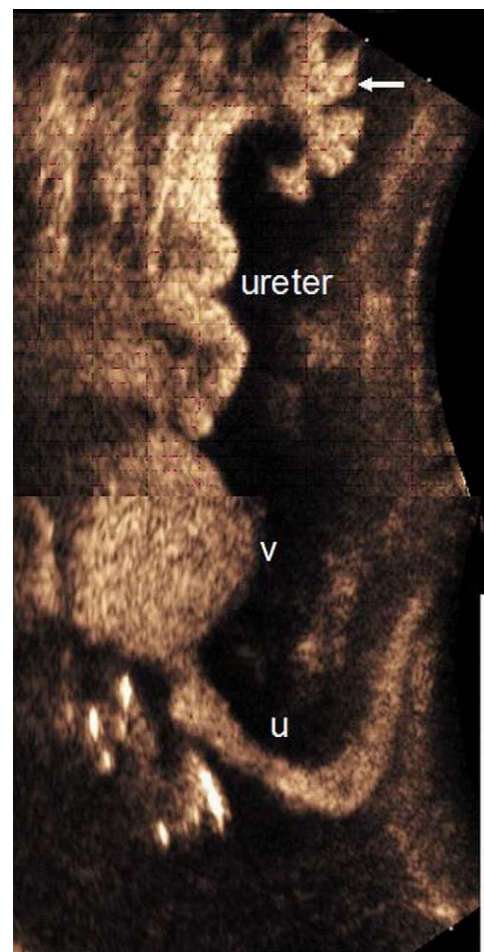


Figura 6 Reflujo vesicoureteral grado III. Composición eco-gráfica de un estudio con contraste ecográfico (CE) intravesical realizado en un niño, con vejiga llena (v) durante la micción, donde se observa la uretra (u). Se identifica contraste en el uréter y en el sistema pielocalicular (flecha).

Indicaciones

- La urosonografía es la primera prueba que hay que realizar en el estudio del RVU, porque es más sensible que la cistouretrografía y porque no irradia^{1,37-39}.

- Posibilidad de estudiar también la uretra³⁷.
- Seguimiento del RVU tratado.
- Cribado de RVU en situaciones especiales (p. ej., trasplante renal).

Páncreas

El páncreas es un órgano muy perfundido cuyo aporte vascular es completamente arterial, por lo que el parénquima normal se contrasta de forma homogénea prácticamente coincidiendo con el realce de la aorta (15–20s). El parenquimograma es más precoz y más corto que el del hígado por la ausencia de aporte venoso, y hay un lavado rápido después de la fase arterial. Este hecho determina que las lesiones hipo o avasculares (necrosis, tumores quísticos) se vean mejor que las vasculares (tumores neuroendocrinos).

Indicaciones y recomendaciones

- Evaluación de masas sólidas: la gran mayoría de los adenocarcinomas son hipovasculares, por lo que se visualizan hipoecoicos durante todas las fases del estudio. Los CE no aumentan la detección de lesiones, pero permiten definir mejor el tamaño y los márgenes de la lesión visualizada, así como la infiltración de los vasos peripancreáticos^{40,41}. Además, en la fase portal se puede explorar el hígado para la detección de metástasis hepáticas.
- Diferenciación entre adenocarcinoma y pseudomasas en el contexto de pancreatitis (aguda o crónica). En la ecografía con contraste, los focos de pancreatitis realzan de forma similar al resto del páncreas, mientras que el adenocarcinoma permanece hipoecoico en todas las fases por la intensa reacción desmoplásica y la baja densidad vascular^{42–44}.
- Diferenciación entre pseudoquistes y tumores quísticos: los pseudoquistes muestran ausencia de realce en todas las fases, independientemente de su contenido interno en la ecografía basal. La cápsula puede realzar si el pseudoquiste es reciente. En los tumores quísticos se observa siempre realce de tabiques o nódulos⁴⁵. En el estudio de D'Onofrio et al⁴⁶ la ecografía con contraste permitió identificar el 93% de los tabiques y el 75% de los nódulos de 33 masas quísticas analizadas histológicamente, sin encontrar diferencias significativas con la RM.
- Evaluación de zonas de necrosis en las pancreatitis agudas. Tras inyección de CE las zonas de necrosis se comportan como áreas hipoperfundidas y las pancreatitis focales como áreas normoperfundidas (fig. 7). Además las colecciones se identifican mejor que en la ecografía basal. Rickes et al⁴⁷ detectan por ecografía el 100% de las necrosis diagnosticadas con TC. La ecografía con CE se puede recomendar para pacientes alérgicos al contraste yodado o con insuficiencia renal, o pacientes de UCI que no puedan ser trasladados a la sala de TC.

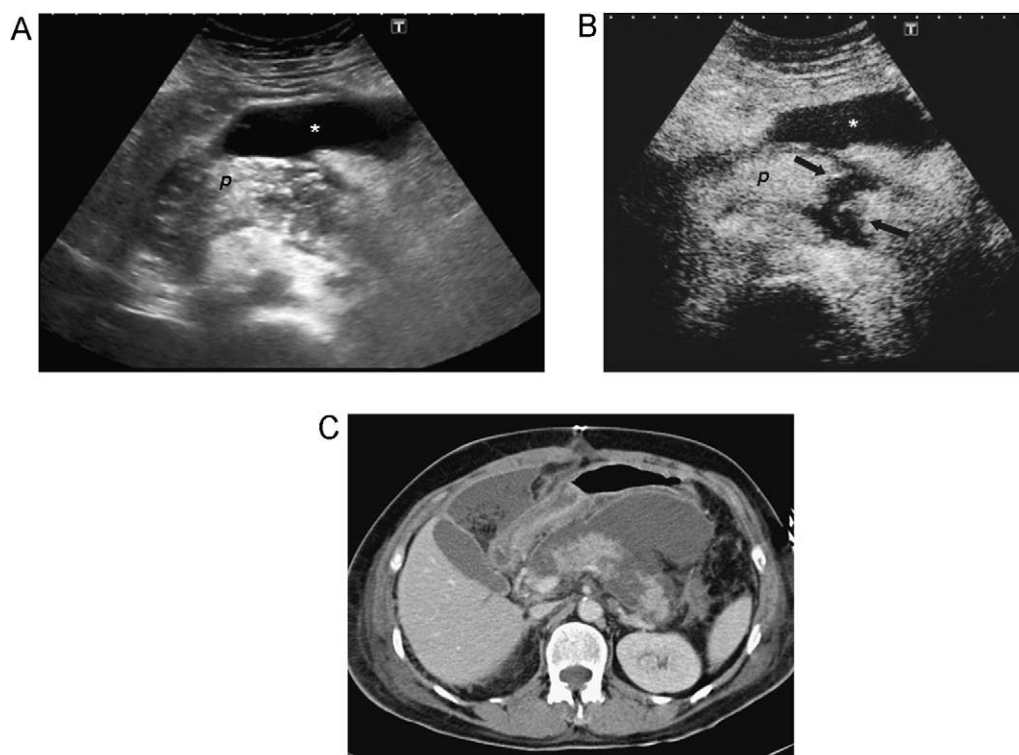


Figura 7 Pancreatitis aguda. A) La ecografía en modo-B muestra un páncreas (p) agrandado y heterogéneo, con una colección anterior anecoica (*). B) Tras inyección de contraste ecográfico el páncreas (p) realza intensamente, excepto una zona de necrosis en el cuerpo donde se observa ausencia de realce (flechas). C) La tomografía computarizada correspondiente confirma los hallazgos de la ecografía con contraste.

Limitaciones

- El corto período de realce limita la ventana diagnóstica.
- El uso de CE no aumenta la detección de neoplasias.
- El intenso realce de los tejidos peripancreáticos dificulta la valoración de los tumores hipervasculares.

Traumatismo abdominal

La TC es, indiscutiblemente, la técnica indicada en el paciente politraumatizado, debido a la rapidez y seguridad con que permite evaluar la presencia de lesiones en cualquier órgano. Sin embargo, hay muchos casos de traumatismos abdominales de baja energía donde el rendimiento de la TC no es tan evidente, ya que la probabilidad de lesiones es baja y la mayoría de estudios realizados son normales. Además, muchos de estos pacientes son jóvenes y se debe disminuir la radiación.

Indicaciones y recomendaciones

- Traumatismos de baja o moderada intensidad, especialmente en casos de trauma localizado en flancos o hipocondrios. En un estudio multicéntrico reciente que incluyó 156 pacientes, comparando con la TC, la ecografía con contraste obtuvo una sensibilidad del 94% y una especificidad del 89% en la detección de lesiones parenquimatosas⁴⁸. En esta serie, todos los falsos negativos fueron laceraciones menores que se trataron de forma conservadora. Las laceraciones y los hematomas en los órganos sólidos abdominales se identifican como zonas de ausencia de realce en comparación con el parénquima circundante normal (fig. 8)⁴⁹⁻⁵². La ausencia de realce de todo el órgano indica avulsión vascular. El hecho de que las lesiones se vean como hipovasculares durante todas las fases, permite estudiar con una sola inyección todos los órganos en la mayoría de los casos. Los sangrados activos se visualizan ya en fases precoces como focos hiperecoicos que se acumulan en el interior del parénquima o de los hematomas periviscerales^{50,51,53}. Los pseudoaneurismas también se ven como focos hiperecoicos ya visibles desde el primer minuto, pero con morfología redondeada⁵⁴.

- Pacientes inestables, con contraindicación para ser trasladados a la sala de TC.
- Pacientes con TC de pobre calidad (sin contraste, artefactos, movimientos, etc.), para resolver dudas. La utilización de CE puede confirmar o descartar lesiones en un área particular de interés.
- La principal indicación es el seguimiento de lesiones de órganos sólidos detectadas con TC y manejadas de forma conservadora, para evitar controles repetidos de TC y disminuir la dosis de radiación.

Limitaciones

- Si la ecografía basal no visualiza bien todo el órgano que se estudia, no se debe inyectar contraste, ya que el examen será subóptimo.
- No permite evaluar lesiones asociadas en asas intestinales o mesenterio, ni lesiones de la vía excretora renal.

Intestino

Los CE en el intestino básicamente se han utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal. En pacientes con enfermedad de Crohn activa hay un proceso de neoangiogénesis en la pared intestinal de los segmentos inflamados, con proliferación de microvasos en la lámina propia y en la submucosa. Con el Doppler color sólo se puede valorar la presencia de vasos macroscópicos, mientras que con los CE se puede evaluar también la microvascularización de la pared intestinal, sin que el peristaltismo intestinal influya en su valoración⁵⁵. El realce de la pared se produce a los 10-20s de la inyección, con lavado lento posterior. La introducción de técnicas de cuantificación permite realizar medidas objetivas del realce de la pared. La dosis de contraste requerida es la mitad de la habitual (1,2 ml).

Indicaciones y recomendaciones

- La principal aplicación clínica en la enfermedad de Crohn es la cuantificación de la actividad inflamatoria, dato importante para monitorizar la respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado una correlación muy

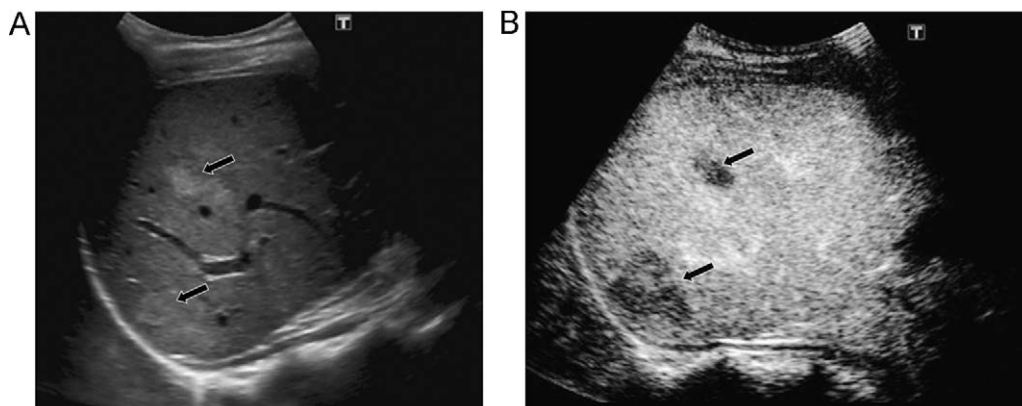


Figura 8 Traumatismo leve en hipocondrio derecho por accidente de moto. A) Por abordaje intercostal ecográficamente se identifican 2 pequeñas zonas ecogénicas en lóbulo derecho hepático (flechas). B) El menor realce de las 2 lesiones tras inyección de contraste es concordante con focos de contusión.

buena entre CDAI (Crohn's Disease Activity Index) y realce del asa tras la inyección de contraste⁵⁶⁻⁵⁸. Los pacientes con enfermedad activa muestran realce completo de la pared o realce de las capas internas (mucosa y submucosa)⁵⁸. Las medidas cuantitativas del realce de la pared intestinal mediante análisis de curvas brillo-tiempo son más objetivas y precisas, y se correlacionan significativamente con la actividad inflamatoria endoscópica (fig. 9)⁵⁹. La valoración del realce permite determinar el grado de respuesta al tratamiento médico.

- Diferenciación entre estenosis inflamatoria o por fibrosis (tejido cicatricial), objetivando realce mural en las estenosis inflamatorias y ausencia o realce escaso en las fibróticas⁶⁰.
- Distinguir con seguridad flemones y abscesos en los casos en que haya duda en la ecografía basal. Los flemones realzan, ya que son masas inflamatorias, mientras que los abscesos son avasculares.

Limitaciones

- La valoración de cada segmento intestinal necesita una dosis de contraste.
- Necesidad de especificar el segmento intestinal que se ha estudiado, para evaluar el mismo segmento durante la monitorización del tratamiento.

Otras indicaciones

Se están utilizando los CE en otras múltiples aplicaciones, como:

- *Doppler transcraneal*. A través de un abordaje temporal u occipital, la utilización de CE mejora la visualización,

tanto de los vasos normales como de oclusiones, pseudo-oclusiones (por flujo lento o por pobre ventana de insonación), estenosis y colaterales en el árbol vascular intra y extracraneal⁶¹. También se ha descrito su utilización en la valoración de la perfusión parenquimatosa cerebral.

- *Bazo*. Los CE son útiles en el estudio de múltiples patologías esplénicas: bazo accesorio, infartos, abscesos, hemangioma, metástasis, linfoma, traumatismos⁶².
- *Próstata*. Los CE mejoran la visualización de la microvascularización asociada a los cánceres de próstata, visibles como focos de hipercaptación. Las biopsias transrectales dirigidas a las zonas con mayor realce detectan más cánceres por biopsia, lo cual permite disminuir el número de biopsias y, por tanto, de complicaciones^{63,64}. Además, las biopsias dirigidas por el realce con contraste detectan cánceres con mayor índice de Gleason⁶⁵.
- *Pelvis femenina*. Los CE han demostrado su utilidad en la valoración inmediata de la eficacia de la embolización de los miomas uterinos⁶⁶. La persistencia de realce en el interior del mioma está relacionada con la recurrencia y el posterior crecimiento del mioma. No está demostrada su utilidad en la caracterización de las masas ováricas⁶⁷.
- *Mama*. Hay controversia acerca de si los CE mejoran los resultados de la mamografía en la diferenciación entre masas benignas y malignas^{68,69}. En la valoración de la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante han mostrado resultados similares a la RM, que es la técnica utilizada actualmente⁷⁰. La recurrencia tumoral realza con el CE, por lo que podría ser útil en la diferenciación con cambios posquirúrgicos. Los CE inyectados por vía subcutánea han demostrado muy buenos resultados en la detección de metástasis en el ganglio centinela en

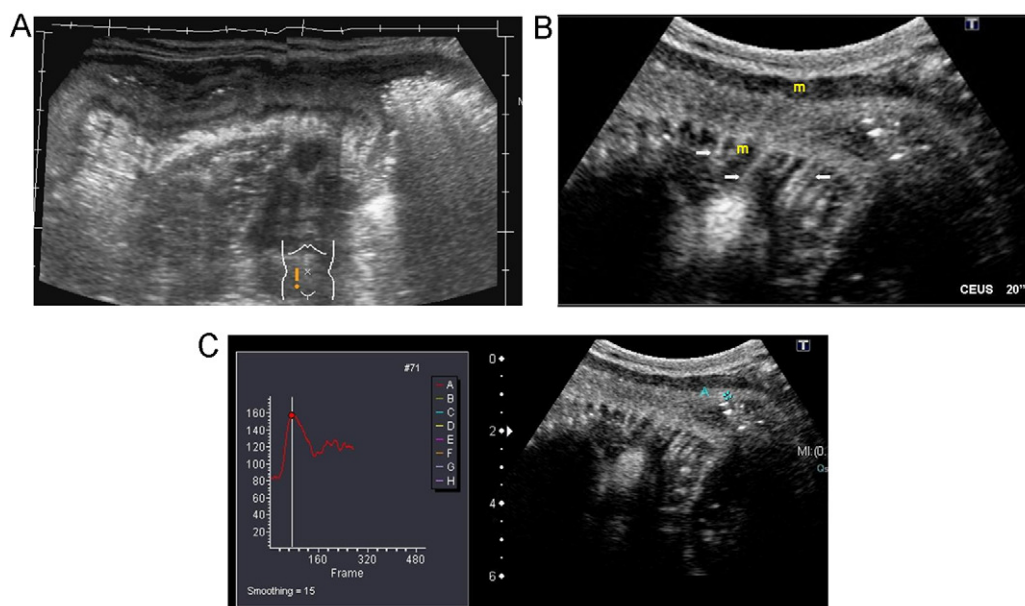


Figura 9 Paciente con enfermedad de Crohn y resección ileocecal previa con recurrencia de la enfermedad. A) Imagen panorámica ecográfica longitudinal de fosa iliaca derecha que muestra engrosamiento de las paredes del íleon neoterminal. B) Tras inyección de contraste ecográfico (CE) realzan de forma intensa las capas internas de la pared (flechas), excepto la muscular propia (m); nótese los vasos mesentéricos atravesando la pared, equivalente al signo del peine descrito en la tomografía computarizada o la resonancia magnética. C) Curva brillo/tiempo en un ROI definido que permite medidas objetivas de la vascularización parietal.

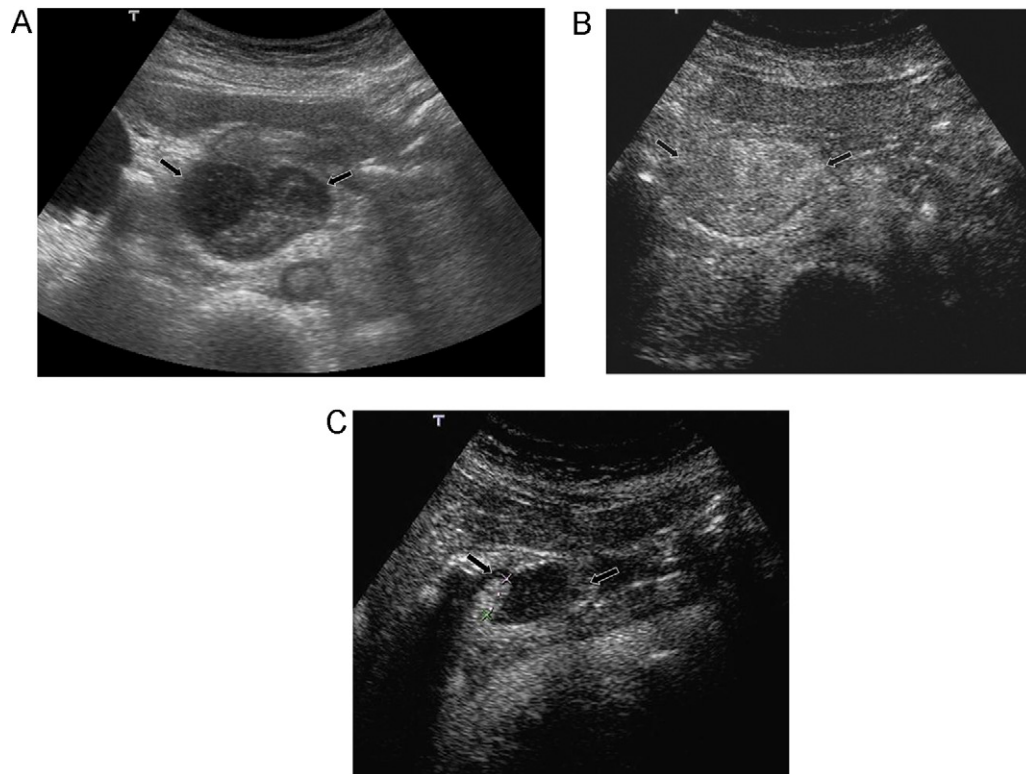


Figura 10 Tumor de la estroma gastrointestinal (GIST) duodenal. A) Masa bien definida (flechas) posterior a bulbo duodenal. B) La imagen poscontraste muestra realce intenso y homogéneo de la masa en fase arterial. C) La ecografía poscontraste de control, 3 meses después de comenzar el tratamiento con imatinib, muestra reducción del tamaño y de la vascularización de la masa, con persistencia de un pequeño foco hipervascular.

modelos animales; sin embargo, en la actualidad esta aplicación está todavía en fase experimental.

- **Adenopatías.** La utilización de contrastes permite diferenciar con alta precisión entre adenopatías benignas y tumorales basándose en el patrón de vascularización⁷¹⁻⁷³. Los ganglios inflamatorios típicamente muestran realce homogéneo, mientras que los tumorales tienen realce heterogéneo, con áreas de ausencia o escasa captación correspondientes a zonas de infiltración tumoral⁷². La obtención automática de curvas de captación muestra diferencias significativas entre adenopatías benignas y tumorales, permitiendo una valoración más objetiva⁷³.
- **Articulaciones.** Se utilizan sobre todo en la artritis reumatoide: en la valoración del grado de vascularización sinovial como signo de grado de actividad de la enfermedad y en la detección de sinovitis vascularizada peritendinosa relacionada con mayor riesgo de rotura tendinosa⁷⁴. En las bursitis puede diferenciar fácilmente entre líquido sinovial, engrosamiento sinovial fibroso y engrosamiento inflamatorio⁷⁵. También es útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento médico: la medición del realce permite determinar el grado de respuesta⁷⁴.
- **Miscelánea.** Diferenciación entre barro biliar y pólipos de vesícula; diferenciación entre lesiones neoplásicas y coágulos vesicales; valoración de fugas en prótesis de aneurismas aórticos; caracterización de la placa ateromatosa; valoración de la respuesta tumoral a fármacos

antiangiogénicos (fig. 10); evaluación de áreas hipoperfundidas en el traumatismo testicular, etc.

Como conclusión, el uso de la ecografía con contraste está ampliamente aceptado, tanto en el hígado como en otros órganos, donde en muchas situaciones clínicas ha demostrado resultados similares a otras técnicas más implantadas, como la TC o la RM. Su utilización puede ser importante en el manejo radiológico de los pacientes, ya que en ocasiones puede evitar exploraciones innecesarias y, en otros casos, según los hallazgos, determinar la siguiente prueba a realizar. Aunque forma parte de la rutina diaria en algunos hospitales, parece necesaria una mayor familiarización con la técnica para que su uso se extienda en la práctica clínica.

Bibliografía

1. 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.
2. Albrecht T, Blomley MJ, Bolondi L, Claudon M, Correia JM, Cosgrove D, EFSUMB Study group, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med.* 2004;25:249–56.
3. Cosgrove D, Eckersley R. Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview. En: Lencioni R, editor. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Milan: Springer; 2006. p. 3–14.

4. Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK. Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol.* 2005;15:941–5.
5. Piscaglia F, Bolondi L. SIUMB 2006. The safety of Sonovue® in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in Med & Biol.* 2006;32:1369–75.
6. Puig J, Ripollés T, Talegón A. Medios de contraste por ecografía. En: *Medios de contraste en Radiología*. Madrid: Ed. Panamericana; 2008. p. 77–90.
7. 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.
8. Eckersley RJ, Chin CT, Burns PN. Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power. *Ultrasound in Med & Biol.* 2005;31:213–9.
9. Correias JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénou O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur Radiol.* 2001;11:1316–28.
10. Kono Y, Steinbach GC, Peterson T, Schmid-Schönbein GW, Mattrey RF. Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. *Radiology.* 2002;224:253–7.
11. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Muzzelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a Sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology.* 2004;232:420–30.
12. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, García A, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:158–67.
13. Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of haemangioma, hepatocellular carcinoma and metastasis. *Radiology.* 2000;215:153–61.
14. Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:1401–12.
15. Von Herbay A, Vogt C, Haussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1273–9.
16. Kim SH, Lee JM, Lee JY, Han JK, An SK, Han CJ, et al. Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receive operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1077–84.
17. Nicolau C, Catalá V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Solé M, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using Sonovue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol.* 2004;14:1092–9.
18. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images. Concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology.* 2007;242:162–74.
19. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:W7–W12.
20. Albrecht T. Detection and characterization of liver metastases. En: Lencioni R, editor. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer; 2006. p. 53–67.
21. Quaia E, D'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;16:1599–609.
22. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumours by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1699–705.
23. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection?. *Ann Surg.* 2006;243:236–40.
24. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sánchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma?. *Eur Radiol.* 2006;16:2454–62.
25. Solbiati L, Tonolini M, Ierace T. Guidance of percutaneous tumour ablation procedures. En: Lencioni R, editor. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer; 2006. p. 69–76.
26. Solbiati L, Ierace M, Tonolini M, Cova L. Guidance and control of percutaneous treatments with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol.* 2003;13(Suppl):N87–90.
27. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–36.
28. Hom BK, Shrestha R, Palmer SL, Katz MD, Selby RR, Asatryan Z, et al. Prospective evaluation of vascular complications after liver transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US. *Radiology.* 2006;241:267–74.
29. Setola SV, Catalano O, Sandomenico F, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the kidney. *Abdom Imaging.* 2007;33:21–8.
30. Correias JM, Claudon M, Tranquart F, Hélénou O. Échographie de contraste: les applications rénales. *J Radiol.* 2003;84:2041–54.
31. 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. *EJR.* 2007;61:310–4.
32. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Stineri N, Magno C, Melloni D, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology.* 2007;243:158–65.
33. Quaia E, Bertolotto M, Cioffi V, Rossi A, Baratella E, Pizzolato R, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1239–49.
34. Kim B, Lim HK, Choi MH, Woo JY, Ryu J, Kim S, et al. Detection of parenchymal abnormalities in acute pyelonephritis by pulse inversion harmonic imaging with or without microbubble ultrasonographic contrast agent: correlation with CT. *J Ultrasound Med.* 2001;20:5–14.
35. Mitterberger M, Pinggera GM, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Steppan I, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. *BJU Int.* 2007;101:341–4.
36. Arriaga J, Fontanilla T, Cañas T, Diezhandino MP, Cortés C, Pérez Arangüena R. Diagnóstico y seguimiento de las pielonefritis agudas complicadas mediante ecografía con contraste (Sonovue). *Radiología.* 2008;50 Extraordinario 2:363.
37. Durán C, Valera A, Alguersuari A, Ballesteros E, Riera L, Martín C, et al. Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique. *Pediatr Radiol.* 2009;39:124–31.
38. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol.* 2008;38:40–53.
39. Berrocal T, Gayá F, Arjonilla A, Loneran GJ. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystourethrography versus voiding cystourethrography. *Radiology.* 2001;221:359–65.
40. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. Contrast enhanced imaging. *Abdom Imaging.* 2007;32:171–81.

41. Rickes S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *J Pancreas*. 2006;7:584–92.
42. D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, Malago R, Faccioli N, Frulloni L, et al. Mass-forming pancreatitis: Value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4181–4.
43. Okamoto Y, Kawamoto H, Takaki A, Ishida E, Ogawa T, Kuwaki K, et al. Contrast-enhanced ultrasonography depicts small tumor vessels for the evaluation of pancreatic tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;161:163–9.
44. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut*. 2004;53:854–9.
45. Rickes S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Echo-enhanced ultrasound with pulse inversion imaging: A new imaging modality for the differentiation of cystic pancreatic tumours. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2205–8.
46. D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N, Malagò R, Capelli P, Falconi M, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:1435–42.
47. Rickes S, Uhle C, Kahl S, Kolfenbach S, Mönkemüller K, Effenberger O. Echo-enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut*. 2006;55:74–8.
48. Catalano O, Aiani L, Barozzi L, Bokor D, De Marchi A, Faletti C, et al. CEUS in abdominal trauma: multi-center study. *Abdom Imaging*. 2009;34:225–34.
49. Catalano O, Lobianco R, Raso MM, Siani A. Blunt hepatic trauma: evaluation with contrast-enhanced sonography. Sonographic findings and clinical application. *J Ultrasound Med*. 2005;24:299–310.
50. 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;186:1361–7.
51. Valentino M, Serra C, Pavlica P, Morselli AM, Lima M, Baroncini S, et al. Blunt abdominal trauma: diagnostic performance of contrast-enhanced US in children—initial experience. *Radiology*. 2008;246:903–9.
52. McGahan JP, Horton S, Gerscovich EO, Guillen M, Richards JR, Cronan MS, et al. Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:658–66.
53. Catalano O, Cusati B, Nunziata A, Siani A. Active abdominal bleeding: contrast-enhanced sonography. *Abd Imaging*. 2006;31:9–16.
54. 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;183:1293–301.
55. Pauls S, Galbelmann A, Schmidt SA, Rieber A, Mittrach C, Haenle MM, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol*. 2006;16:2410–7.
56. Di Sabatino A, Fulle I, Ciccocioppo R, Ricevuti L, Tinozzi FP, Tinozzi S, et al. Doppler enhancement after intravenous levovist injection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:251–7.
57. Robotti D, Cammarota T, Debari P, Sarno A, Astegiano M. Activity of Crohn disease: value of color-power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2004;29:648–52.
58. Serra C, Menozzi G, Morselli 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;62:114–21.
59. Ripollés T, Flors L, Martínez-Pérez MJ, Figueres G, Delgado F, Paredes JM. Contrast-enhanced sonography in patients with Crohn's disease: correlation with endoscopic severity (abstract). En: Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program RSNA. 2008.
60. Kratzer W, Von Tirpitz CH, Mason R, Reinsgahen M, Adler G, Möller P, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography of the intestinal wall in the differentiation of hypervascularized and hypovascularized intestinal obstructions in patients with Crohn's disease. *J Ultrasound Med*. 2002;21:149–57.
61. Droste DW. Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound in neurosonology. *Eur Neurol*. 2008;59(Suppl 1):2–8.
62. Catalano O, Sandomenico F, Matarazzo I, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:1844–50.
63. Aigner F, Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera GM, Mikuz G, Horninger W, et al. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int*. 2009;103:458–63.
64. Heijmink SW, Barentsz JO. Contrast-enhanced versus systematic transrectal ultrasound-guided prostate cancer detection: an overview of techniques and a systematic review. *Eur J Radiol*. 2007;63:310–6.
65. Pallwein L, Mitterberger M, Pelzer A, Bartsch G, Strasser H, Pinggera GM, et al. Ultrasound of prostate cancer: recent advances. *Eur Radiol*. 2008;18:707–15.
66. Zhou XD, Ren XL, Zhang J, He GB, Zheng MJ, Tian X, et al. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: utility of contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2007;62:289–94.
67. Testa AC, Timmerman D, Exacoustos C, Fruscella E, Van Holsbeke C, Bokor D, et al. The role of CnTI-SonoVue in the diagnosis of ovarian masses with papillary projections: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:512–6.
68. Balleyguier C, Opolon P, Mathieu MC, Athanasiou A, Garbay JR, Delaloge S, et al. New potential and applications of contrast-enhanced ultrasound of the breast: own investigations and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2008.
69. Forsberg F, Piccoli CW, Merton DA, Palazzo JJ, Halle AL. Breast lesions: imaging with contrast-enhanced subharmonic US – initial experience. *Radiology*. 2008;244:718–26.
70. Zhu Q, Tannenbaum S, Hegde P, Kane M, Xu C, Kurtzman SH. Noninvasive monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy using optical tomography with ultrasound localization. *Neoplasia*. 2008;10:1028–40.
71. Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:1279–84.
72. 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;23:829–36.
73. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Tregnaghi A, Adami F, Rossi CR, et al. Automated quantitative evaluation of lymph node perfusion on contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:977–83.
74. Klauser AS, Demharter J, De Marchi A, The IACUS study group, et al. Contrast-enhanced grey-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the IACUS study group. *Eur Radiol*. 2005;15:2404–10.
75. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtnner GM, Mur E, Schirmer M, Klauser ES. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 2007;64:222–30.