



Resúmenes SIIC

● LA PROSTATECTOMIA RADICAL LAPAROSCOPICA PODRIA SER DE ELECCION EN CANCER DE PROSTATA

Pamplona, España

Descripción de la técnica de prostatectomía radical laparoscópica para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, y resultados obtenidos en 26 pacientes seleccionados para este procedimiento.

Actas Urológicas Españolas 29(10):927-933, Nov 2005

Autores:

Pascual Piédrola J y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Urología. Hospital de Navarra

Título original:

Prostatectomía Radical Laparoscópica. ¿Sólo en Centros de Excelencia?

Título en castellano:

Prostatectomía Radical Laparoscópica. ¿Sólo en Centros de Excelencia?

Introducción

La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) se utiliza con frecuencia y éxito crecientes para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, a tal punto que pronto podría convertirse en el *gold standard* para el tratamiento de esta neoplasia. El adecuado entrenamiento y el consiguiente aprendizaje de la técnica, que guarda relación con la frecuencia de presentación de casos acorde con la magnitud de la población adscrita al centro de atención, son algunos de los factores que limitan su implementación. Un procedimiento por semana y 50 procedimientos por cirujano contribuirían a un adecuado aprendizaje individual e institucional en la técnica.

Los autores de este trabajo presentan su experiencia en PRL, que se sustentó en la experiencia previa del grupo en la ejecución de otras técnicas laparoscópicas.

Material y métodos

En total, 26 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata localizado fueron seleccionados para PRL entre diciembre de 2002 y agosto de 2005. Los criterios de selección fueron: edad < 70 años, niveles de antígeno prostático específico (APE) < 25 ng/ml y estadio preoperatorio inferior a T2b.

La indicación de PRL se efectuó en base a la documentación preoperatoria de tumor localizado (T1c n: 10, T2a n: 8, T2b n: 8). El valor del APE fue de 9.16 ± 4.2 ng/ml y el puntaje de Gleason fue 6 ± 0.8 .

Tres pacientes recibían hormonoterapia adyuvante y 3 tenían antecedentes de cirugía abdominal. Todos los participantes recibieron profilaxis antibiótica y heparina de bajo peso molecular que se extendió hasta un período de 2 semanas.

La técnica quirúrgica inicial fue ligeramente modificada por los autores: se coloca al paciente en

posición de Trendelenburg de no más de 18° y con las piernas en ligera flexión. Se efectúa neumoperitoneo a través de minilaparotomía periumbilical.

Se utilizó preferentemente la vía transperitoneal y en 19 pacientes se disecaron las vesículas seminales a través del saco de Douglas, pero en los otros 6 se realizó por medio de acceso transperitoneal anterior con disección de las vesículas a través del cuello vesical. En 2 pacientes con valores de APE > 15 ng/ml se efectuó linfadenectomía bilateral. Se realizó disección y preservación del cuello vesical así como del vértice prostático a fin de mantener la continencia urinaria.

El cirujano y el ayudante se colocan a cada lado del paciente y se usa un brazo articulado para sostener la óptica con la cámara. La sonda nasogástrica se retiró al finalizar la intervención quirúrgica, en tanto que el drenaje se retiró antes de las 24 h horas.

En general, no hubo requerimientos posoperatorios de analgesia menor y los pacientes deambularon y probaron tolerancia oral a líquidos a partir de las 12 horas del posoperatorio. Se indicó colocación de medias elásticas, profilaxis con heparina de bajo peso molecular (40 UI, s.c.) que se mantuvo hasta 2 semanas después de la cirugía y se retiró la sonda vesical a partir del séptimo día del posoperatorio.

Los datos se expresan como media \pm desvío estándar (DE). Se emplearon las pruebas de Student o de la U de Mann-Whitney. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

La PRL se completó en 20 pacientes; en los casos en que hubo reconversión a cirugía abierta, ésta se efectuó en los primeros 10 casos. El tiempo quirúrgico fue más prolongado en los primeros 14 casos en comparación con los 6 últimos (332.14 ± 92.58 minutos vs. 236.6 ± 66.5 minutos, respectivamente, $p < 0.02$) y sangraron más los que fueron reconvertidos a cirugía abierta ($p < 0.0001$). El peso de la próstata fue de 50.69 ± 14.53 g. La linfadenectomía, efectuada en 2 pacientes, prolongó el tiempo quirúrgico 35 minutos.

Los estudios anatomopatológicos revelaron que 3 pacientes presentaban enfermedad en estadio pT2a, 10 en pT2b, 3 en pT3a y 4 en pT3b. En los 2 casos en que se efectuó linfadenectomía bilateral, el estudio anatomopatológico de los ganglios extraídos fue negativo para tumor en tanto que se encontraron márgenes positivos en 3 casos; en ellos se indicó radioterapia adyuvante y bloqueo hormonal durante los 2 años siguientes.

Tres pacientes presentaron complicaciones intraoperatorias que obligaron a la reconversión a cirugía abierta, pero 4 sujetos mostraron una de las siguientes complicaciones posoperatorias: íleo prolongado, estenosis de la anastomosis uretro-vesical, fistula rectal tardía, y atrapamiento de la sonda vesical con un punto de sutura. Un paciente falleció un año después de la PRL por un adenocarcinoma pulmonar.

El período de internación fue de 4.7 ± 3.1 días y el seguimiento de 12.4 ± 8.6 meses; el 85% de los pacientes presentaba adecuada continencia urinaria dentro de un período de seguimiento de 3 meses.

Discusión

Si bien la PRL comenzó a efectuarse en 1997, la alta tasa de mortalidad hizo que no se popularizara hasta 1998, luego de que cirujanos franceses mejoraran la técnica.

La casuística de los autores coincide con la anteriormente publicada en cuanto a que la reconversión a cirugía transvesical tiene lugar en el período inicial de la experiencia quirúrgica, como fueron aquí las 10 conversiones efectuadas tempranamente.

Un factor importante al momento de incorporar un programa de PRL es el tiempo quirúrgico, en especial porque esta intervención requiere un período considerable de aprendizaje. Este no fue un factor importante en el caso del centro de los autores pues ellos ya contaban con una vasta experiencia en otras cirugías laparoscópicas urológicas.

En general, la tasa de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias es considerable al inicio de la experiencia pero declina invariablemente conforme se progresa en el aprendizaje. La casuística de los autores en este tópico coincide con otras publicadas previamente.

De la misma manera, la magnitud del sangrado fue mayor en quienes requirieron conversión a cirugía convencional que en los que finalizaron con la PRL. Este hecho indicaría que el control de la

hemostasia obtenida en la PRL es excelente. Las complicaciones posoperatorias se observaron en un porcentaje menor de casos que el comunicado por otros autores. Las lesiones rectales son las de mayor jerarquía, pero factibles de reparar mediante sutura laparoscópica en 2 planos.

Otro tópico a señalar es que, al igual que con la prostatectomía radical, la PRL presenta márgenes quirúrgicos positivos, aunque en este estudio su presencia fue menor a la comunicada por otros autores. Así, en un análisis de los resultados oncológicos de las PRL realizadas en 2000 por un grupo reconocido en el tema se observó una disminución estadísticamente significativa en el promedio de márgenes positivos en la PRL, en comparación con la cirugía abierta y, en general, se estima que la PRL ofrece resultados satisfactorios y comparables a este procedimiento respecto del control local de la neoplasia.

El mantenimiento de la continencia luego de la PRL es otro objetivo prioritario y, en este sentido, los autores aseguran que sus resultados son buenos y comparables a los obtenidos luego de la cirugía abierta.

Finalmente, confirman que la nueva cirugía urológica laparoscópica proporciona resultados oncológicos equivalentes a los de la cirugía clásica y brinda al paciente la posibilidad de mayor comodidad y recuperación posoperatoria y normalización de su vida laboral.

Autoevaluación de Lectura

En la experiencia de los autores, la frecuencia de incontinencia luego de la prostatectomía radical laparoscópica en los pacientes de la serie presentada fue:

- A. Más alta que la reportada en la literatura**
- B. Equivalente a la reportada en la literatura**
- C. Menor que la reportada previamente**
- D. No se evaluó ese parámetro**

Respuesta Correcta

● LA RESECCION DE LA CAPSULA PROSTATICA POR HPB MEJORA LOS RESULTADOS POSOPERATORIOS

Barcelona, España

Si a la enucleación suprapúbica de un adenoma prostático se agrega la resección de una parte de la cápsula y del cuello vesical, se puede hacer mejor hemostasia, se evitan pérdidas sanguíneas excesivas y se previenen espasmos posoperatorios.

Archivos Españoles de Urología 58(9):859-866, Nov 2005

Autores:

Ballesteros Sampol J

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicios de Urología y Anestesia, Hospital Nuestra Señora de la Esperanza

Título original:

Evidencias de la Mejoría de los Standares de Calidad en la Cirugía Retropúbica por H.B.P.

Título en castellano:

Evidencias de la Mejoría de los Estándares de Calidad en la Cirugía Retropúbica por HPB

Introducción

Al analizar retrospectivamente su experiencia en un centro urológico, llamó la atención de los autores la disminución del 37% en la cantidad de operaciones prostáticas realizadas en 2004 respecto de 1991. También reconocieron un incremento de las intervenciones abiertas en relación con las endoscópicas y un aumento del 10% en promedio del peso de las piezas operatorias resecadas. Estos hallazgos motivaron algunas reflexiones que volcaron en este trabajo. Consideran que el perfil de la cirugía prostática ha cambiado decididamente en los últimos años y explican las razones por las cuales, a su criterio, se ha producido este fenómeno: a) Con el conocido aumento en el promedio de vida de la población se produce progresivamente un envejecimiento relativo y, por consiguiente, hay mayores probabilidades de padecer hiperplasia prostática benigna (HPB). b) Algunos pacientes que fueron operados por esta afección sobreviven lo suficiente como para requerir una reintervención debido a la expansión de la próstata residual.

c) La insistencia de las instituciones sobre la mejor racionalización de los recursos económicos puestos al servicio de la medicina asistencial incide en la aplicación de tratamientos que contemplen la ecuación costo-beneficio. Ello tiene especial aplicación en el caso de la HPB por ser ésta una de las 10 enfermedades que acumulan más listas de espera para ser asistidas.

d) La aparición de técnicas distintas con vías de abordaje de acceso mínimo cambió algunas indicaciones. Sin embargo, no todos los procedimientos novedosos superaron la prueba del tiempo, porque los resultados no fueron tan satisfactorios como se esperaba. Los autores señalan que excepto la resección transuretral (RTU), que mantiene su plena vigencia, otros procedimientos mínimamente invasivos dejaron de ser alternativas ventajosas: ablación transuretral con aguja (TUNA), dilatación con balón, resección /enucleación con láser de holmio, termoterapias, *stents*, inyecciones de etanol, etc. Destacan que la propia RTU se practica con menos frecuencia debido al alto índice de reintervenciones, estenosis uretrales e incremento de la incidencia de cardiopatía isquémica en pacientes operados mediante este procedimiento en relación con la población general. La cirugía laparoscópica que se aplica en urología para prostatectomías radicales ha sido también ensayada para enucleación de HPB pero, sin embargo, su uso no se ha generalizado.

e) La incorporación de drogas como el finasteride y los alfa bloqueantes incidió sobre la disminución global de las cirugías por HPB.

Dentro de este panorama, los autores se preguntan si la cirugía abierta retropúbica se halla ya obsoleta, ante lo cual citan la aseveración de una importante agencia sanitaria, datada en 1994, en cuanto a que es el método que tiene probabilidades más altas de conseguir mejoría de los síntomas y del flujo urinario con menor índice de retratamientos, a pesar de ser más caro e invasivo. Estos dos últimos atributos desfavorables obedecen a que la cirugía a cielo abierto deriva en algunas complicaciones que son más frecuentes que en la cirugía endoscópica: infección de herida operatoria, hemorragia y necesidad de transfusiones, más gastos en fármacos, etc. Las pérdidas de sangre son considerables; en series anteriores el 50% de los pacientes necesitaba reposición sanguínea, proporción que se ha reducido al 36% en series más recientes.

Los autores consideran que lo ideal sería obtener los resultados terapéuticos de la cirugía abierta pero con menor agresividad y a más bajo costo, y sobre la base de esta premisa proponen un procedimiento quirúrgico que consideran original.

Material y método

Los investigadores destacan que en 1974 describieron la que denominan adenomectomía transcervical hemostática (ATH), realizada en más de 1 000 oportunidades durante 30 años. A pesar de la intención de reducir las pérdidas de sangre no pudieron evitar transfundir en 10% a 15% de los pacientes. Registraron una mortalidad global del 2% y una estadía media de 9.8 días. Desde 1979 dejaron de practicar los puntos hemostáticos previos a la enucleación debido a que éstos perforaban el adenoma y luego eran desgarrados durante las maniobras digitales. Por ello los reemplazaron mediante un punto tractor sobre el cuello vesical previo a la electrocircuncisión de esta estructura anatómica y la inmediata enucleación digital del adenoma. Ya con la celda vacía se colocaban los puntos vesicoprostáticos y el capsular retropúbico. Consideran que esas

maniobras fueron las responsables de la menor pérdida de sangre y de la consiguiente reducción en las transfusiones.

Pero a pesar de las ventajas enumeradas no habían logrado mejorar los espasmos posoperatorios generados en la *lodge* prostática, sitio donde se aloja el balón de la sonda de Foley. Los autores interpretan que esos espasmos son los que acentúan las hemorragias y, por consecuencia, la formación de coágulos, la obstrucción de la sonda y los dolores. Pensaron que para resolver esta situación se debía extirpar una parte de la cápsula, dado que a partir de ella se originaban los antes mencionados espasmos debido a su riqueza en receptores alfa. Dedujeron que si en las prostatectomías radicales que incorporan la cápsula no se producen espasmos, otro tanto podría suceder si también se incorpora este elemento anatómico a las enucleaciones por HPB. Para aplicar esta hipótesis, a partir de 2001 agregaron a la intervención habitual la exéresis de una media luna cervicocapsular de 1 a 2 cm de ancho. La maniobra les produjo un beneficio desde el mismo momento de realizada, dado que se amplió el campo operatorio, explorándose mejor la existencia de esferulitos residuales y les permitió hacer una mejor hemostasia de los pequeños vasos sangrantes de la *lodge*. Luego, el acceso más conveniente se aprovechó para obtener biopsias de la próstata residual con el objeto de contar con una muestra histológica basal del órgano ante una posible enfermedad futura. En algunos casos con niveles de PSA anómalos y previa biopsia negativa, las muestras obtenidas a cielo abierto durante la adenomectomía permitieron descubrir un adenocarcinoma antes oculto, cuando en realidad la biopsia era falsa negativa. La pérdida de sustancia que resultó de la exéresis capsular fue reparada mediante colgajo vesical.

Discusión

Los autores reconocen que si bien la RTU es una opción ideal y que puede reemplazar a la adenomectomía retropúbica, no se aconseja en adenomas voluminosos. Las técnicas mínimamente invasivas como trigonocervicoprostatectomía (TCP), TUNA, dilatación con balón, láser, termoterapias, ablación focalizada con ultrasonido de alta intensidad (HIFU), *stents*, inyecciones de etanol, entre otras, no superaron la efectividad de la RTU, pero se cuestiona esta última en cuanto a que una cierta proporción de las indicaciones son inadecuadas, existe asociación a largo plazo con el infarto de miocardio y es notable el índice de reintervenciones que se producen. Los investigadores consideran que es por esta causa que la práctica de este procedimiento descendió un 70% en el período 1987-1999.

La técnica a cielo abierto que describen les ha brindado diversas ventajas. Ante todo, no prolongó el tiempo quirúrgico. En los 65 casos de la serie estudiada las pérdidas sanguíneas fueron de 404 cc en promedio (rango 100 a 120 cc).

Los expertos consideran que la disminución de los espasmos posoperatorios obedece a la extirpación parcial de la cápsula que, como consecuencia, logra un menor sangrado y formación de coágulos, con lo cual la sonda no se obstruye. Afirman haber conseguido bajar el empleo de analgésicos y anticolinérgicos, e informan que al prescribir una adecuada profilaxis antibiótica, en ninguno de los casos que operaron se produjo un cuadro séptico significativo. Solamente tuvieron que reintervenir en 2 ocasiones debido a sangrado. Además, expresan que el carecer de un urólogo de guardia ha sido determinante en la necesidad de reintervenir. Por último, refieren nula mortalidad e incontinencia urinaria; sí, en cambio, 2 estenosis.

Conclusiones

Mediante la adenomectomía retropúbica con vesiculocapsuloplastia los autores dicen haber obtenido mejorías evidentes en los estándares de calidad en cirugía urológica porque no se alarga el tiempo operatorio, evita la retracción cicatrizal del cuello, se genera un campo operatorio más amplio, permite hacer una mejor hemostasia y acceder a tejido residual para estudio de muestras en busca de carcinomas no diagnosticados con anterioridad, y se evitan los espasmos al suprimirse los receptores alfa del área cervicocapsular.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué consiste la adenomectomía retropúbica con vesicocapsuloplastia?

- A. Resección prostática transperineal con sutura de la cápsula a los cuerpos cavernosos.
- B. Resección capsular transvesical con sutura del triángulo al uréter derecho.
- C. Resección de una parte del cuello vesical y otra de la cápsula prostática luego de enucleación del adenoma.
- D. Cistectomía parcial laparoscópica después de enucleación digital de un adenoma.

Respuesta Correcta

MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN LA RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

Palma de Mallorca, España

La quimioterapia intravesical es eficaz en la profilaxis de las recidivas de tumores, luego de la resección transuretral. Sin embargo, la utilidad del procedimiento puede verse comprometida por la aparición de resistencia aislada o a múltiples fármacos, fenómeno cuya comprensión es de gran importancia para poder optimizar las estrategias de terapia.

Actas Urológicas Españolas 29(9):846-859, Oct 2005

Autores:

Burgués Gasió J y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Urología, Hospital Universitario Son Dureta

Título original:

Mecanismos del Ciclo Celular y la Apoptosis Implicados en las Resistencias a los Fármacos de Uso Intravesical en el Cáncer Superficial de Vejiga

Título en castellano:

Mecanismos del Ciclo Celular y la Apoptosis Involucrados en las Resistencias a los Fármacos de Uso Intravesical en el Cáncer Superficial de Vejiga

Introducción

La quimioterapia intravesical es eficaz en la profilaxis de las recurrencias de tumores vesicales superficiales luego de la resección transuretral. Esta modalidad de tratamiento se asocia con una reducción del 44% en el índice de recidiva al año; sin embargo, en periodos más prolongados, la frecuencia de recurrencia se incrementa en forma paulatina. Además de ser útil para la prevención de recidivas, la quimioterapia intravesical se utiliza como tratamiento de ablación de lesiones residuales o que no pueden eliminarse mediante cirugía, de recurrencias incipientes de pequeño tamaño y de tumores primarios en pacientes que no pueden ser operados. Con este objetivo se emplean varios agentes, entre ellos, tiotepa (TIO), mitomicina C, adriamicina (ADR) y epirubicina (EPI), todos con eficacia semejante.

El fracaso puede obedecer a resistencia a fármacos individuales o a múltiples agentes; intervienen mecanismos clásicos o unicelulares determinados genéticamente o multicelulares que se demostraron en cultivos de agregados celulares.

Es muy importante conocer el mecanismo de resistencia, dado que es una de las formas de optimizar la eficacia de la quimioterapia intravesical. En esta revisión, los autores comentan los procesos biológicos involucrados en el ciclo celular y la apoptosis, los mecanismos de resistencia y la aplicación práctica de la comprensión de estos fenómenos.

Ciclo celular y apoptosis

Fisiológicamente existe un equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis. Sin embargo, en células neoplásicas surgen mutaciones que inducen la activación de oncogenes que codifican proteínas que favorecen la proliferación celular o la inactivación de genes supresores. El resultado final es la disrupción del equilibrio normal, la proliferación celular excesiva y la inmortalización de la línea celular. Además, las células neoplásicas se caracterizan por su capacidad de invasión local y a distancia, fenómeno en el que intervienen mutaciones adicionales.

Ciclo celular

Incluye varias fases: en la fase G_0 o de reposo no hay división celular; en la fase G_1 (*gap 1*) o de presíntesis, las células producen ARN y proteínas; en la fase S se observa replicación del ADN; en la fase G_2 (*gap 2*), el núcleo se organiza para la división celular y en la fase M, se produce la mitosis. El ciclo completo dura desde 12 horas hasta meses o años, pero la mitosis siempre dura una hora. No obstante, las células pueden permanecer detenidas en G_0 durante años.

Las moléculas que regulan el ciclo celular son universales e incluyen proteínquinasas dependientes de ciclinas (CDK [*cyclin-dependent kinases*]) que fosforilan elementos esenciales en la progresión del ciclo celular. Su activación depende de la unión a ciclinas. Estas últimas se unen a las CDK y controlan su capacidad de fosforilación. En mamíferos existen al menos 6 tipos distintos de ciclinas. Las ciclinas D1, D2 y D3 se expresan excesivamente en presencia de estímulos mitogénicos y se unen a ciertas CDK que fosforilan a la proteína de retinoblastoma, fenómeno que se asocia con la progresión de G_0 a G_1 . Otras proteínas reguladoras son los inhibidores de las CDK, algunas suprimen CDK en algunas fases del ciclo celular, mientras que otras lo hacen en todas las fases del mismo; la proteína de retinoblastoma y el factor de transcripción E2F que forman un complejo, el factor de maduración y promoción, el complejo promotor de la anafase, ubiquitinas y proteosomas y la proteína p 53 (gen supresor TP53) que detiene el ciclo en G_1 induce apoptosis y activa genes reparadores de ADN. Otras proteínas reguladoras incluyen a los factores de crecimiento (todos son inductores de mitosis con excepción del factor transformante de crecimiento beta 1); las proteínas promitóticas de la familia Bcl-2 y a las proteínas proapoptóticas de la familia Bcl-2.

En general, el ciclo celular no puede avanzar hasta que el error no se repara pero las células tumorales tienen alguna mutación en las proteínas reguladoras y son capaces de repeticiones indefinidas del ciclo celular, inclusive cuando el ADN está dañado.

Siempre hay un equilibrio entre las células en fase G_1 y las que están en reposo, relativamente inactivas en términos de secreción de macromoléculas y, por lo tanto, insensibles a la mayoría de los antineoplásicos. Los agentes quimioterápicos que actúan fundamentalmente sobre células en división celular se denominan específicos del ciclo celular, mientras que los que lo hacen sobre células en G_0 son inespecíficos. A su vez, los primeros pueden ser o no ser específicos de fase. Aunque la mayoría de los fármacos que se emplean por vía intravesical son más activos en células en división no se consideran específicos de ciclo celular porque también actúan sobre las células en G_0 .

Apoptosis

Es la forma natural de muerte celular que participa en la embriogénesis, en el recambio de los tejidos y en la eliminación de células infectadas, con mutaciones o dañadas. A diferencia de lo que sucede en la necrosis, en la apoptosis hay fragmentación del ADN pero se mantiene la integridad de la membrana hasta etapas avanzadas de la muerte celular. Es un proceso que depende de la energía y de la síntesis de nuevas proteínas. Los procesos morfológicos y bioquímicos característicos de la apoptosis los median los "efectores de muerte celular" como las caspasas. Para que actúen estos efectores es necesaria la ruptura del equilibrio normal entre la vida y la

muerte a través de la interacción de activadores de muerte celular, extracelulares o intracelulares. Los primeros incluyen a las integrinas, los factores de crecimiento y las citoquinas; un ejemplo de los intracelulares es la familia de las proteínas Bcl-2, algunos de cuyos miembros son antiapoptóticos, mientras que otros son proapoptóticos.

Las señales apoptóticas de cualquier tipo convergen y activan al sistema de caspasas, cuya consecuencia final es la condensación de la cromatina, la fragmentación del ADN, la ruptura de la membrana nuclear y la formación de cuerpos apoptóticos. Estas enzimas existen como zimógenos inactivos que se activan por fragmentación proteolítica por 2 vías: la del receptor de muerte celular y la vía mitocondrial.

Los receptores de muerte celular pertenecen a la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral e incluyen el receptor Fas (CD95) y el receptor del factor de necrosis tumoral. Tienen una secuencia homóloga: "dominio de muerte" que inicia la cascada de eventos que termina en apoptosis.

La vía mitocondrial no se relaciona con los receptores de muerte antes mencionados, la inducen agentes quimioterápicos, la radiación ultravioleta o las moléculas de estrés (especies reactivas de oxígeno y nitrógeno). En la membrana interna de las mitocondrias está la ATP sintetasa y la cadena respiratoria, mientras que en el espacio entre la membrana interna y externa está el citocromo c que, al ser liberado al exterior de la mitocondria, induce apoptosis. Las proteínas de la familia Bcl-2 regulan esta liberación. El citocromo c liberado induce el acoplamiento del *apoptotic protease-activating factor*, apaf-1 con la procaspasa 9, con lo cual se forma el apoptosoma. Posteriormente hay activación de la caspasa 9 y, luego, de las caspasas 3, 6 y 7.

Mecanismos de resistencia

Resistencia unicelular

Estos mecanismos están determinados genéticamente. Las resistencias pueden ser inherentes a la propia estirpe tumoral o pueden aparecer *de novo* en el contexto de la evolución de la propia enfermedad neoplásica por nuevas mutaciones atribuibles a la inestabilidad genética. Las drogas pueden inducir una selección natural al estimular el crecimiento de clones resistentes. Pueden existir resistencias individuales a un único agente o bien resistencias a múltiples drogas. En los tumores vesicales se observaron distintos mecanismos de resistencia celular a los quimioterápicos, todos en relación con la expresión de algún gen que codifica proteínas con distintas funciones: transportan el fármaco fuera de su sitio de acción, inhiben la apoptosis, se unen a la droga y bloquean su acción, intervienen en la replicación y reparación del ADN o bloquean el receptor del Fas.

Algunos mecanismos involucrados en la resistencia unicelular incluyen: Expresión excesiva de glucoproteína P-170: es una proteína ubicada en la membrana nuclear y citoplasmática que actúa como un canal de flujo dependiente de ATP que moviliza las drogas al exterior de las células. Por lo general, la expresión exagerada de esta proteína se acompaña de resistencia cruzada a varios fármacos no relacionados.

Expresión excesiva de proteínas relacionadas con resistencia múltiple: son proteínas transportadoras dependientes de ATP ubicadas en la membrana celular. Existen 6 subfamilias. Se ha observado que cisplatino y ADR son capaces de inducir la expresión de estas proteínas.

Expresión excesiva de proteína pulmonar relacionada con la resistencia: esta proteína se expresa en las dos terceras partes de los tumores vesicales primarios que nunca fueron tratados, fundamentalmente en los de bajo grado y estadio. Este hecho sugiere que la proteína puede representar un mecanismo de resistencia múltiple intrínseco del cáncer de vejiga en etapas tempranas.

Expresión exagerada de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-xL: esta alteración confiere resistencia a los agentes quimioterápicos, fenómeno que revierte con el agregado de un antioligonucleótido.

Expresión excesiva de glutatión-S-transferasa (GST) y aumento del glutatión reducido (GSH): la GST es una enzima celular que conjuga a la TIO con GSH. Las moléculas que se forman se expulsan al exterior de la célula. La expresión aumentada de GST y el incremento de GSH intracelular hacen que las células tumorales sean más resistentes a TIO, cisplatino y otros citostáticos.

Disminución de la expresión de la topoisomerasa II-beta: esta enzima nuclear cataliza la ruptura y la nueva unión de la doble hélice de ADN, procesos fundamentales para la transcripción, replicación y reparación del ADN. Además de la relación con la resistencia a quimioterápicos, los niveles intranucleares de topoisomerasa II-alfa parecen conferir un significado pronóstico independiente del grado y del estadio tumoral. Los niveles altos se asocian con mayor probabilidad de recurrencia y menor supervivencia.

Expresión excesiva de la proteínquinasa F dirigida contra prolina: esta alteración se acompaña de resistencia a quimioterápicos, recurrencias y progresión de tumores vesicales. La inhibición mediante un antioligonucleótido se asocia con mayor sensibilidad a la quimioterapia.

Otras alteraciones consisten en la expresión exagerada de la proteína FLICE inhibitoria que confiere resistencia a la apoptosis inducida por receptor y la expresión excesiva del receptor del factor de crecimiento similar insulina-1.

Resistencia multicelular

Estos mecanismos aparecen en los cultivos de agregados celulares tridimensionales y no en cultivos de monocapas o en suspensión de células individuales. Los mecanismos involucrados en la resistencia multicelular dependen del contacto intercelular y de la estructura tridimensional.

Mecanismos dependientes del contacto intercelular. Interacciones intercelulares mediante caderinas e integrinas: estas interacciones motivan el aumento de expresión de Bcl-2, proteína antiapoptótica. Asimismo, las integrinas actúan como transductoras de señales de supervivencia y de la pérdida de la adhesión como mecanismo extracelular de activación de muerte. Cuando se pierden estas interacciones hay apoptosis, un fenómeno que se denomina *anoikis* (sin casa). En los tejidos normales, este proceso evita la diseminación de células sueltas y su implantación en localizaciones anormales. En tumores sólidos y en esferoides tumorales, el bloqueo de la apoptosis en las células en el entorno interviene en la resistencia multicelular. El mecanismo lo suprimen las proteasas, que rompen las uniones intercelulares o los anticuerpos monoclonales contra moléculas de adhesión.

· Expresión genética diferente en los agregados celulares: el contacto intercelular regula la expresión de factores de crecimiento, receptores celulares, proteínas reguladoras del ciclo celular o enzimas nucleares que intervienen en la replicación o reparación del ADN. Un ejemplo es la topoisomerasa II, cuya expresión es muy baja en células que están en contacto entre sí y con bajo índice de proliferación, pero que aumenta sustancialmente en células no confluyentes, en rápido crecimiento y proliferación.

Mecanismos dependientes de la estructura tridimensional. Permeabilidad a los fármacos en los agregados celulares: la penetración de las drogas en el tejido tumoral puede ser limitada. La capacidad de penetrabilidad depende de su solubilidad lipídica y de su peso molecular, fenómenos que afectan la difusión en los esferoides. La penetración de los fármacos puede intervenir considerablemente en la resistencia a la quimioterapia en los tumores sólidos. Por ejemplo, ADR en esferoides celulares sólo penetra en las capas más superficiales; para hacerlo a las capas más profundas debe estar en concentraciones muy elevadas.

· Gradientes de oxígeno, nutrientes y proliferación: estos factores también determinan la mayor o menor resistencia en los cultivos tridimensionales. La profundidad del esferoide es un factor determinante en el número de células en diferentes fases del ciclo celular. Así, en la superficie están las células con elevado índice de proliferación y más sensibles, mientras que en las zonas más profundas están las más resistentes y en estado de quiescencia (G_0). Cuando la quimioterapia induce la muerte de las células más externas, las que están en reposo pasan a la superficie, donde hay mayor oxigenación, para volver posteriormente al ciclo celular y reanudar la cinética de crecimiento del tumor: "resistencia por repoblación". Todos estos mecanismos se explican por qué algunas células son más resistentes a determinados fármacos respecto de otras.

Entre otros mecanismos, los agentes intravesicales evitan el implante de células tumorales durante la resección transuretral, sobre células sueltas. En este contexto, la resistencia multicelular tiene menos importancia y todos los fármacos son similares en eficacia. No obstante, las drogas intravesicales también actúan sobre tumores microscópicos presentes en el momento de la

endoscopia o sobre tumores resecados de manera incompleta. En estos últimos, la resistencia multicelular es importante; quizá ent onces la mitomicina C y la TIO sean más eficaces que ADR y EPI.

Utilidades prácticas

La quimioterapia que revierte la resistencia se denomina de modulación e incluye la administración de un fármaco no citotóxico para permitir la acción del agente quimioterápico. En tumores vesicales superficiales, la droga más estudiada es verapamil o, un antagonista de los canales de calcio que inhibe la función de la glucoproteína P-170. En células sensibles a EPI se acumula en núcleo y parcialmente en citoplasma, mientras que en las resistentes la acumulación global es inferior y esencialmente en citoplasma. El verapamil, en células resistentes, bloquea la glucoproteína P-170, con lo cual el patrón de distribución de EPI es similar al de células sensibles, con incremento de la acción citotóxica. Las hormonas esteroideas y ciertos isoprenoides también pueden bloquear la glucoproteína. Además está en investigación la sensibilización de las células tumorales a la apoptosis inducida por linfocitos T, células asesinas naturales y anticuerpos monoclonales anti Fas. Finalmente, señalan los autores, existen ciertos procedimientos destinados a revertir la resistencia multicelular mediante el incremento de la penetración de los fármacos, que incluyen la administración electromotriz y la hipertermia local, entre otros.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes agentes es más eficaz para ser usado como quimioterápico intravesical, en la prevención de recurrencia luego de la resección transuretral?

- A. Tiotepa**
- B. Mitomicina C**
- C. Adriamicina**
- D. Epirubicina**

Respuesta Correcta

● LA EDAD NO ES LIMITANTE PARA LA PROSTATECTOMIA RADICAL

Toronto, Canadá

Los autores examinan el impacto de la edad y de la presencia de enfermedades asociadas sobre la muerte o la incidencia de complicaciones a corto plazo relacionadas con la prostatectomía radical.

Journal of the National Cancer Institute 97(20):1525-1532, Oct 2005

Autores:
Alibhai S

Institución/es participante/s en la investigación:
Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology, University Health Network

Título original:

30-Day Mortality and Major Complications after Radical Prostatectomy: Influence of Age and Comorbidity

Título en castellano:

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tipo de cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la tercera causa de muerte asociada con neoplasias en hombres. Si bien la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia ofrecen sorprendentes tasas de curación y reducción de la mortalidad asociada con la enfermedad, la primera de estas modalidades de tratamiento no es de uso corriente en pacientes mayores de 70 años, según lo señala una encuesta realizada en Canadá. Esta tendencia probablemente se deba a la convicción, por parte de los médicos internistas, de que este grupo de edad no obtiene beneficios ostensibles con procedimiento radical, y a que la PR impone una morbilidad sustancialmente superior en pacientes ancianos respecto de los más jóvenes. Numerosos estudios parecen confirmar que la tasa de complicaciones relacionadas con la PR aumenta en relación directa con la edad; también habría una fuerte asociación entre la incidencia de complicaciones y la presencia de comorbilidades, aunque no hay datos que la confirmen. En el presente estudio los autores examinaron las tasas de mortalidad y de complicaciones producidas dentro de los 30 días posteriores a la PR en todos los hombres que fueron sometidos a este procedimiento en la provincia de Ontario entre 1990 y 1999, y cuyos datos fueron incorporados a una base de datos oficial. En particular, se evaluó si las tasas de mortalidad o de complicaciones posoperatorias podían justificar el bajo índice de PR efectuadas en pacientes mayores de 70 años.

Pacientes y métodos

El estudio, de carácter retrospectivo, involucró el análisis de una base de datos provincial, de la cual fueron seleccionados todos los pacientes con diagnóstico de CP sometidos a PR entre el 1 de abril de 1990 y el 31 de marzo de 1999. La base de datos contaba con capacidad para ingresar, por cada paciente, hasta 16 códigos de diagnóstico y 8 de procedimientos; la información provenía de las historias clínicas que registraban epicrisis, de los informes histopatológicos o de los certificados de defunción, y fue suministrada por 9 centros regionales de atención de pacientes con cáncer de la provincia de Ontario.

La variable principal de interés fue la mortalidad o cualquier complicación surgida dentro de los 30 días posteriores a la PR. Las complicaciones fueron definidas según las normativas locales e internacionales para codificación del diagnóstico, tratamiento y procedimientos quirúrgicos y agrupadas en 7 categorías mutuamente excluyentes. Para establecer la presencia de comorbilidades se utilizó el índice de Charlson modificado por Deyo, que se ajustó por la presencia de enfermedades específicas que pudieran afectar la mortalidad a corto plazo.

La muestra fue agrupada según espectros de edad (< 60 años, entre 60 y 69 años y entre 70 y 79 años); y la mortalidad a los 30 días después de la PR se analizó por regresión logística. Debido al bajo índice de mortalidad registrado en este período se diseñó un modelo de predictores de mortalidad, tras lo cual se efectuó un análisis de regresión logística univariada y, posteriormente, multivariada, que incluyó sólo las variables predictoras que hubieran resultado estadísticamente significativas en el análisis univariado. Para el análisis de las complicaciones se utilizó un modelo multivariado de regresión logística tras la agrupación de complicaciones de acuerdo con la categoría de éstas. Para establecer la relación entre la edad y la probabilidad de complicaciones se utilizó un modelo de regresión multivariada. Se utilizó la prueba de bondad de ajuste para todos los modelos logísticos generados. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Resultados

Durante el período de interés del estudio, un total de 11 010 hombres fueron sometidos a PR en la provincia de Ontario. De ellos, el 70% tenía 60 años o más, en tanto que el 11.1% era de 70 años o mayor. La comorbilidad hallada con mayor frecuencia fue la hipertensión arterial (13.3%). Menos del 0.5% (53) de los pacientes falleció dentro de los 30 días posteriores a la PR; los pacientes operados entre 1995 y 1999 presentaron menor tasa de mortalidad que los intervenidos entre 1990 y 1994. La tasa de mortalidad ajustada aumentó proporcionalmente con la edad (*odds ratio* [OR]: 2.04 por década; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.23 a 3.39); y fue mayor en

pacientes más ancianos, con puntaje de Charlson más elevado, hipertensos, con cardiopatías, con antecedentes de accidente vasculocerebral o con mayor número de otros diagnósticos asociados. No obstante, el riesgo de mortalidad a 30 días permaneció bajo (0.74% para los individuos mayores de 75 años).

El 20.4% de la cohorte estudiada presentó al menos una complicación dentro de los 30 días posteriores a la PR. En el análisis univariado, el aumento de la edad se asoció con mayor riesgo de complicaciones cardíacas ($p < 0.001$), respiratorias ($p < 0.048$), vasculares ($p < 0.001$), urogenitales ($p < 0.001$) y otras complicaciones médicas ($p < 0.001$); en tanto que en el análisis multivariado de regresión logística sólo resultaron asociadas significativamente con mayor edad las complicaciones cardíacas, respiratorias y otras complicaciones médicas. Asimismo, luego del ajuste por edad y año de cirugía, el aumento del número de comorbilidades se asoció con incremento de la tasa de complicaciones en cada categoría establecida; también el aumento de la tasa de complicaciones creció en proporción con el número de diagnósticos asignados y con el incremento de la edad. El antecedente de cardiopatía se relacionó con el surgimiento de complicaciones cardiovasculares.

Discusión

Este estudio, señalan los autores, es el primero diseñado apropiadamente para evaluar la relación entre la edad y la mortalidad, ajustada por existencia y número de comorbilidades, dentro de los 30 días posteriores a la cirugía en hombres sometidos a PR. Los hallazgos más importantes fueron: 1) el incremento de la mortalidad a 30 días de la PR relacionado directamente con mayor edad; 2) la asociación entre edad avanzada y el aumento del riesgo de complicaciones cardíacas, respiratorias y otras complicaciones médicas; y 3) el aumento del número de comorbilidades asociado con incremento del riesgo de mortalidad y de la probabilidad de complicaciones ajustadas por categoría.

La mortalidad a los 30 días de la PR ya había sido evaluada en otros estudios, en los cuales se estratificó la muestra según la edad –aunque no se la ajustó según otras variables, como la preexistencia de otras enfermedades–, con resultados disímiles. En general, comentan los expertos, la mortalidad a 30 días después de la PR ha decrecido en los últimos años y se mantiene con niveles bajos en la actualidad, especialmente cuando se la compara con otros procedimientos quirúrgicos.

Los resultados globales surgidos de este estudio retrospectivo y de otros similares parecen indicar que no debe modificarse el criterio de tratamiento con PR en pacientes ancianos con CP en función de la mortalidad asociada con el procedimiento. La decisión debería estar relacionada con la presencia de enfermedades asociadas, en especial las cardiovasculares, puesto que ésta se asocia con cambios en la tasa de mortalidad a corto y mediano plazo.

En cuanto a la aparición de complicaciones posoperatorias, la incidencia observada en esta cohorte es de aproximadamente el 20%, una cifra ligeramente inferior a las surgidas de otros estudios observacionales grandes pero en los que se observó una relación directamente proporcional con la edad. No obstante, en ninguno de estos ensayos se efectuaron ajustes por presencia de comorbilidades.

Dado que la prevalencia de enfermedad cardiovascular y la probabilidad de complicaciones cardiovasculares aumentan con la edad, el cuidado perioperatorio de pacientes seleccionados para procedimientos quirúrgicos, que incluyen PR, debe ser meticuloso e intenso.

Entre los aspectos débiles del estudio, los autores indican la posibilidad de que se haya subestimado el riesgo global asociado con la PR, puesto que tal vez tanto el médico clínico como el paciente mismo tienden a evitar las conductas de tratamiento radical en presencia de comorbilidades serias; es posible que este tipo de pacientes no hayan sido incluidos en los registros de los que se tomaron los datos. Otros factores de confusión de este estudio pueden ser la baja tasa de mortalidad a 30 días presentada por la cohorte y los errores en el registro de los datos. No obstante, este trabajo tiene a su favor el haber permitido el ingreso al análisis de todos los pacientes de diversas edades que fueron atendidos en la zona de registro de la base de datos, en contraste con otros estudios en los cuales el análisis se limitó a los datos de pacientes mayores de 65 años.

La PR, concluyen los autores, es relativamente segura en pacientes ancianos sanos. No obstante,

son necesarios estudios que examinen la utilidad de la evaluación preoperatoria y de las intervenciones para reducir el riesgo de complicaciones en pacientes ancianos que van a ser sometidos a PR.