

¿Tracto de salida derecho o izquierdo? Aplicación de un algoritmo validado

Hemos leído con interés el artículo de Saad y col. titulado *Taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho durante el embarazo*, publicado en *Medicina (B Aires)*¹. Si bien concordamos que en la mujer embarazada la taquicardia ventricular (TV) del tracto de salida de ventrículo derecho (TSVD) ha sido descripta, además de ser la más frecuente de las denominadas TV idiopáticas, consideramos que el electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) es la herramienta no invasiva más importante para la localización topográfica de este tipo de arritmias. Solo nos referiremos al caso 1, dado que para aplicar distintos algoritmos de localización es necesario el ECG completo. Como señalan los autores, la TV de TSVD, tiene un patrón electrocardiográfico característico con morfología del QRS similar al bloqueo de rama izquierda y eje frontal inferior con ondas R predominantes. Dependiendo de su localización dentro del TSVD, en la derivación DI, el complejo QRS puede ser positivo, isodifásico o negativo; y como elemento característico, la transición en las derivaciones precordiales (primer complejo con relación R/S > 1) aparece más allá de V3 o V4². Estos hallazgos electrocardiográficos son compartidos con las TV originadas en las cúspides coronarias (CC), donde la morfología con imagen de bloqueo de rama derecha con onda R prominente en V1 o la morfología de bloqueo de rama izquierda, pero con transición de R antes de V3 y ondas R prominentes en cara inferior (anatómicamente relacionadas con una posición posterior de la válvula aórtica con respecto al TSVD), se relacionan con un origen en las CC. Estas manifestaciones traducen la relación espacial que existe entre las CC y el TSVD. La porción septal posterior del TSVD se encuentra en relación con la región anterior de la CC derecha, la CC izquierda se encuentra en relación con la continuidad mitro aórtica y la cúspide no coronaria (CNC) se encuentra anterior al septum interatrial y en relación con la aurícula derecha e izquierda.

Para diferenciar el origen de la TV en las CC, un reciente algoritmo validado por Uribe y col.³ utiliza, además de los criterios electrocardiográficos descriptos, la duración de la onda R en cara inferior, la relación R/S > 1 en V2 y la ausencia de onda S en V5-V6, pudiéndose asumir que el origen de la TV del caso 1, es compatible con una

localización en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, posiblemente proviniendo de la CNC (Fig. 1).

El curso de estas TV es generalmente benigno, pero pueden ser extremadamente sintomáticas y alterar la calidad de vida. El enfoque terapéutico incluye tratamiento farmacológico (dependiendo de la frecuencia y severidad de los síntomas o del desarrollo de taquicardiomiopatía), y tratamiento invasivo mediante ablación con catéter (radiofrecuencia o crioablación), este último considerado como primera opción terapéutica, siendo su éxito superior al 90% y con bajo índice de complicaciones y recurrencias^{1, 4}. El otro punto que nos llamó la atención fue la indicación de tratamiento farmacológico con amiodarona, en una mujer joven y en período de lactancia. La amiodarona se metaboliza a desetilamiodarona, una sustancia farmacológicamente activa, por lo que los posibles efectos adversos son la sumatoria de ambos productos. Deben tenerse en cuenta no solo los efectos sobre el corazón, sino también los propios de las sustancias yodadas, estimándose que por cada 100 mg de amiodarona administrada a la madre se liberan 6 mg de yodo. La concentración del medicamento y su metabolito en la leche materna y en el plasma del lactante pueden ser elevadas, pudiendo tener efectos tóxicos cardiológicos o tiroideos. Cabe

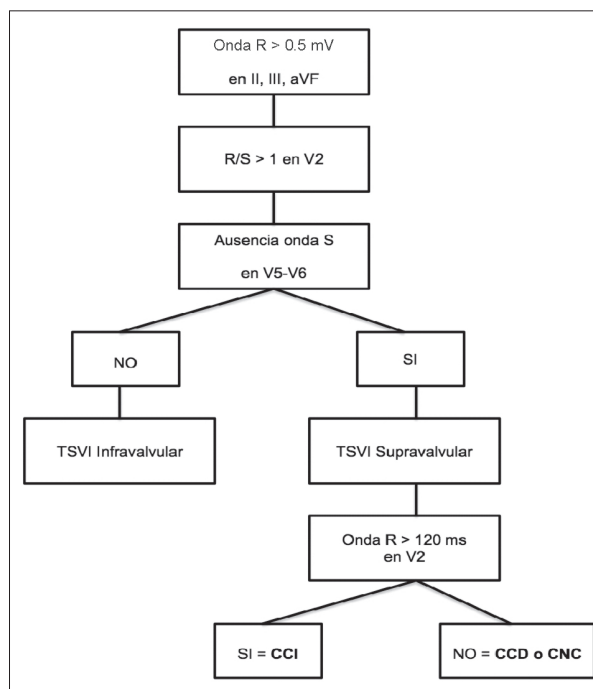


Fig. 1.— Algoritmo validado para la localización topográfica de las taquicardias ventriculares con origen en el tracto de salida de ventrículo izquierdo.

CCD: cúspide coronaria derecha; CCI: cúspide coronaria izquierda; CNC: cúspide no coronaria; TSVI: tracto de salida ventricular izquierdo

recordar que la repercusión de la ingesta de amiodarona puede prolongarse hasta varias semanas después de la interrupción del tratamiento, debido a la prolongada vida media del fármaco⁵. Recomendaciones actuales⁶ proponen el tratamiento farmacológico a largo plazo para las TV idiopáticas con betabloqueantes (metoprolol, propanolol) o antagonistas cálcicos (verapamilo), indicación clase I con nivel de evidencia C. En los casos de refractariedad a alguno de estos fármacos se sugiere la utilización de sotalol, encainida o propafenona oral, indicación clase IIa con nivel de evidencia C. Las recomendaciones de la FDA con respecto a la utilización de la amiodarona⁶ en la mujer embarazada o durante el período de lactancia, la sitúan en una categoría de riesgo D, relacionada con evidencia de riesgo fetal aumentado (hipo/hipertiroidismo, bocio, bradicardia crítica, retraso del crecimiento y partos prematuros) y su utilización solo estaría recomendada cuando hay riesgo de vida o existen contraindicaciones para la utilización de otros fármacos o procedimientos. En la actualidad, no existe ningún fármaco con indicación A y solo el sotalol tiene una indicación de seguridad B (estudios en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas, o los estudios animales han constatado algún efecto secundario que no se confirmó en estudios controlados en humanos).

Francisco Femenía¹, Adrian Baranchuk²

¹Unidad de Arritmias, Departamento de Cardiología, Hospital Español de Mendoza, Argentina;

²Arrhythmia Service, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada

e-mail: femeniafavier@hotmail.com

1. Saad AK, Miglio V, Romano EAA, Vázquez Blanco M. Taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho durante el embarazo. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 255-8.
2. Rivero Ayerza M, Femenía F. Ablación por catéter de arritmias cardíacas. En: Brugada J, Aguinaga L (eds). *Ablación de las Taquicardias Ventriculares Idiopáticas*, Cap 8, Buenos Aires: Federación Argentina de Cardiología 2010, p 133-47.
3. Uribe W, Astudillo V, Medina E, et al. Taquicardia ventricular proveniente de las cúspides coronarias, características electrocardiográficas, electrofisiológicas y resultados de la ablación con radiofrecuencia: validación de un algoritmo diagnóstico. *Revista Iberoamericana de Arritmología* 2010; 2: 134-46.
4. Bala R, Marchlinski FE. Electrocardiographic recognition and ablation of outflow tract ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 3: 366-70.
5. Conti JB, Curtis AB. La evaluación y el manejo de las arritmias cardíacas durante el embarazo. En: Elizari MV, Chiale PA, editores. *Arritmias Cardíacas. Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*. 1a ed. Buenos Aires: Propulsora Literaria; 1999. p 931-46.
6. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 171.e1-e44.

Respuesta de los autores

En primer lugar queremos agradecer el interés evidenciado por los doctores Femenía y Baranchuk en nuestro trabajo sobre taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho durante el embarazo¹, y valoramos la profundidad de los comentarios realizados. Los colegas mencionan la posibilidad de que el origen de la arritmia de la paciente correspondiente al caso 1 esté situado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, en las cercanías de la cúspide aórtica no coronaria. Basan esta posibilidad en algunas características de los electrocardiogramas (ECG) publicadas en la literatura y en una experiencia propia muy interesante, aunque limitada a unos pocos pacientes, con la que incluso llegan a proponer un atractivo algoritmo diagnóstico, el cual no obstante debiera ser validado por otras experiencias².

La taquicardia ventricular (TV) del tracto de salida del ventrículo izquierdo es una arritmia muy poco frecuente que, dada la cercanía anatómica con el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD), presenta un trazado electrocardiográfico de características similares. Además, su mecanismo fisiopatológico y las implicancias pronósticas y terapéuticas suelen ser similares³. El ECG de nuestra paciente reúne los criterios que se han establecido para formular el diagnóstico de TV del TSVD (imagen de bloqueo completo de rama izquierda, eje inferior y transición del QRS en V₃ o V₄). Además, se podría inferir que su localización se encuentre en la región posterior y septal del TSVD (onda R en DI, transición precoz del QRS en V₃ y ondas R monofásicas altas y de corta duración en la cara inferior) según lo sugieren los trabajos de Jadonath⁴ y Dixit⁵. La TV originada en las cercanías de las cúspides aórticas (la más frecuente de ese grupo es la adyacente a la cúspide coronaria izquierda) es un diagnóstico diferencial a tener en cuenta, siendo el estudio electrofisiológico el método más idóneo para diferenciarlas, dada la estrecha cercanía anatómica⁵. Recordamos que como fue mencionado en nuestro artículo, el mismo no pudo llevarse a cabo en razón de la inconstancia de esta paciente durante el seguimiento posterior al embarazo.

Otro comentario que realizan los colegas, es su inquietud a propósito del tratamiento con amiodarona. Coincidimos plenamente con ellos en que la misma no debe usarse en forma sostenida, ni como medicación inicial durante el embarazo y la lactancia. Creemos que esta droga debe reservarse para cuando otras alternativas fracasan y existe riesgo de vida materna^{3,6}. Sobre este punto queremos remarcar que la amiodarona fue utilizada después del parto y cuando la paciente, por iniciativa propia, había suspendido ya la lactancia. Se utilizó además durante un período limitado, dado que no había respondido favorablemente al tratamiento inicial con betabloqueantes. En ningún momento en nuestro artículo se hace mención a la posibilidad de un tratamiento "crónico"

con amiodarona y pensamos que ningún antiarrítmico de clase III es seguro a largo plazo. En este caso, al tratarse de una paciente joven, con una arritmia sintomática, le fue indicada la ablación. Sin embargo, la misma no pudo concretarse por renuencia de la misma paciente.

Ariel K. Saad, Valentín Miglio, Eduardo A.A. Romano,
Manuel Vázquez Blanco
División Cardiología, Hospital de Clínicas
José de San Martín,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

- 1 Saad AK, Miglio V, Romano EAA, Vázquez Blanco M. Taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho durante el embarazo. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 255-8.
- 2 Uribe W, Astudillo V, Medina E, et al. Taquicardia ventricular proveniente de las cúspides coronarias, características electrocardiográficas, electrofisiológicas y resultados de la ablación por radiofrecuencia: validación de un algoritmo diagnóstico. *Revista Iberoamericana de Arritmología* 2010; 2: 134-46.
- 3 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: 385-484.
- 4 Jadonath RL, Schwartzman DS, Preminger MW, et al. Utility of the 12-lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J* 1995; 130: 1107-13.
- 5 Latif S, Dixit S, Callans D. Ventricular arrhythmias in normal hearts. *Cardiol Clin* 2008; 26: 367-80.
- 6 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borgui C, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 171.e1-e44.

Legislación de las terapias con células madre

El interesante Editorial publicado recientemente por el Dr. Semeniuk¹ brinda a los lectores un acercamiento al tema células madre, desde una visión crítica no exenta de incertidumbre. En los últimos años, en base a múltiples estudios, se han identificado diversas fuentes de células madre adultas, entre ellas las derivadas de los adipocitos, que podrían ser utilizadas para distintas aplicaciones clínicas y quirúrgicas.

Con los avances científicos en el tema, se ha generado un vacío en las autorizaciones y resoluciones para su uso. Las resoluciones existentes se aplican en el campo de las células madre de la médula ósea, quedando sin efecto

dichas resoluciones para las células madre derivadas de otros tejidos.

La disposición 1719/2011 de A.N.M.A.T. dice que los medicamentos considerados de alta tecnología, entre ellos las denominadas terapias avanzadas, que incluyen terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular, por sus características requieren de una regulación propia, consistiendo otro gran reto para las Autoridades Regulatorias de Medicamentos.

En el continente europeo las resoluciones, Legislación relativa a la Investigación con Células Troncales (R.D. 2132/2004 Normas y Procedimientos de la Comisión de Seguimiento Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos) incluyen:

- Directiva 2006/17/CE de la Comisión de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos.
- Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada y por la que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) Nº 726/2004. Bruselas, 16/11/2005.

Estas son algunas de las normas que en la actualidad regulan las distintas aplicaciones con células madre. El punto crucial para el permiso de su utilización es la ausencia de manipulación avanzada de estas células, en cuyo caso deberían considerarse medicamento y su regulación sería distinta.

En este año, bajo la nueva resolución del INCUCAI, ha sido considerada y aprobada por el Directorio (en su sesión ordinaria del día 23 de mayo de 2012, según en Acta Nº 15) la autorización de Establecimientos Procesadores de Células, los que cumpliendo todas las normativas descriptas en dicha resolución, estarían autorizados para desarrollar componentes celulares que podrían ser transferidos de manera autóloga para aplicaciones clínicas y quirúrgicas.

Esta resolución es un gran avance para el desarrollo de la medicina regenerativa y la terapia celular.

Luciano Vidal

e-mail: lucianovidal75@gmail.com

1. Semeniuk G. Células madre. Vida más allá de la muerte. *Medicina (B Aires)* 2012; 72:443-4.

A favor de una buena legislación sobre terapias con células madre

Agradezco la carta del Dr. Vidal con referencia a mi editorial. La visión científica es, según mi parecer, crítica, y el futuro siempre crea alguna incertidumbre. Una buena

legislación, que regule la aplicación y el uso de estas terapias seguramente contribuirá en el avance de la llamada medicina regenerativa.

Guillermo Semeniuk
e-mail: gsemeniuk@intramed.net

El PSA huérfano

En el año 2010, el New York Times¹, publicó un artículo sobre el *screening* (pesquisa) del cáncer de próstata (CP) utilizando el PSA (antígeno prostático específico). Según el autor de este artículo: “el PSA no es útil, su utilización llevaría a un desastre en la salud pública y no existen ventajas en detectar CP en forma precoz”. El artículo fue escrito por el Dr. Albin², descubridor del PSA, quien reniega de su uso, tal cual como es utilizado actualmente. Por lo tanto, ya que el “padre” del PSA no lo quiere; proponemos que lo “adoptemos” en la comunidad médica.

El PSA es órgano específico, pero no es cáncer específico. Aumenta en el CP, pero también en el adenoma y la prostatitis, entre otras causas. Sin embargo, el PSA es el marcador bioquímico que más se asemeja a un marcador tumoral ideal.

El PSA fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 1986 para el seguimiento del CP luego de una prostatectomía radical; ya en 1988 era utilizado como *screening*, aunque recién en 1994 fue aprobado por la FDA para este fin, junto al tacto rectal.

Los detractores del uso del PSA utilizan los datos de dos estudios relevantes sobre el *screening* de CP, uno europeo³ y otro americano⁴.

En el estudio americano (iniciado en 1993 por Andriole y col.) se biopsia a los pacientes con un PSA ≥ 4 ng/ml; y en el europeo (iniciado en 1994 por Schröder y col.), se biopsia a los pacientes con PSA ≥ 3 y con PSA ≥ 4 ng/ml, según los centros de salud.

Los resultados de estos dos grandes estudios multicéntricos fueron publicados en los últimos años, pero las indicaciones de biopsia prostática y el tipo de biopsia realizado eran los utilizados a principios de los 90. Es por ello que podemos cuestionar sus resultados, ya que las indicaciones de biopsia prostática han cambiado luego de 20 años, así como el tipo de biopsia (ya no se realiza más por sextantes, sino 12 tomas o más).

Actualmente, para la indicación de biopsia prostática se utilizan: índice % (PSA libre/PSA total) $\times 100$, la densidad de PSA (PSA ajustado al volumen prostático), PSA *velocity* (velocidad de aumento del PSA en función del tiempo) y en algunos casos el PCA3 (gen 3 del CP), análisis genético en orina realizado en pocos centros de la Argentina. Por ello, no hay un PSA estándar para todos los individuos, sino que el PSA será evaluado en cada paciente y en el seguimiento intra-individuo. Tomando

en cuenta estos recaudos se reduce marcadamente la cantidad de biopsias innecesarias.

El concepto de sobrediagnóstico de CP es el motivo por el cual los detractores sostienen no utilizar la determinación de PSA como *screening*; nosotros estamos en desacuerdo con la denominación “sobrediagnóstico” de CP. Se debería clasificar como CP subclínico. Respecto al CP subclínico, tenemos tumores que nunca comprometerán la vida del paciente (indolentes) y tumores subclínicos de alto riesgo que sí presentarán complicaciones en la vida del paciente y son pasibles de tratamiento local curativo. En los años 90, todos los pacientes con cáncer subclínico e indolente eran sometidos a tratamientos radicales con fines curativos con alta incidencia de complicaciones, producto de la inexperiencia en observación o vigilancia activa de esta enfermedad. Ahora, casi 20 años después, estos casos de CP subclínico e indolente se incluyen en protocolos de vigilancia activa u observación, reservando el tratamiento solo para los de mayor riesgo de progresión.

Con respecto a los pacientes que requieren tratamiento activo del CP, hoy tenemos menos complicaciones que 20 años atrás. Hemos pasado de la radioterapia convencional a la tridimensional conformada, luego a la intensidad modulada (IMRT) y próximamente, a la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) o *Cyber Knife*, minimizando los efectos adversos y aumentando las dosis de radiación.

El otro pilar del tratamiento con fines curativos es la prostatectomía radical que se realiza en forma reglada en todos los servicios de urología de la Argentina con menores complicaciones que las primeras prostatectomías radicales de los años 90; también se realiza por laparoscopia o robótica.

El *screening* con PSA es la única forma de diagnosticar el CP de alto riesgo, cuando éste es curable, ya que generalmente el diagnóstico exclusivo por tacto rectal resulta ser tardío.

El control del PSA tiene otras aplicaciones proveedoras de información:

a) Los mayores de 50 años con adenoma de próstata y PSA > 1.5 ng/ml, tienen un riesgo 8 veces mayor de progresar a una retención aguda de orina, por lo que se les debe indicar tratamiento⁵.

b) La velocidad de incremento de PSA mayor a dos puntos/año, es un marcador de CP de alto riesgo (la velocidad de incremento normal debe ser < 0.75 ng/ml/año)^{6,7}.

c) Los mayores de 65 años con un valor de PSA < 1 ng/ml, tienen muy bajo riesgo de CP en los próximos 10 años de vida⁸.

La *American Association Clinical Chemistry* (2000) propuso la solicitud de PSA en los controles médicos anuales como parte de los cinco indicadores de salud e incluido en las determinaciones de rutina. El Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del CP (2008) sugiere que se debe “realizar un PSA a todo paciente mayor de 50 años que concurre a la consulta”.

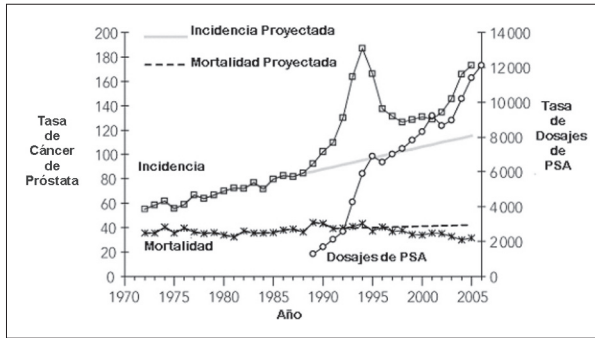


Fig. 1.– Cambios demográficos en incidencia y mortalidad del cáncer de próstata antes y después de la aparición del PSA. En ordenada a la izquierda tasa de cáncer de próstata (numero de casos x 100 000 habitantes) y a la derecha tasa de dosajes de PSA (determinaciones de PSA x 100 000 habitantes). (Reproducido con autorización de los autores Smith D, Supramaniam R, Marshall V, Armstrong B. Prostate cancer and prostate-specific antigen testing in New South Wales. *Med J Aust* 2008; 189: 315-8).

En la Fig. 1 se observa que mientras aumenta la incidencia de CP disminuye su mortalidad. Esto no es atribuible solo al control del PSA, sino también al tratamiento con finasteride, dutasteride o a las estatinas⁹. Además, se observa que con el comienzo de la implementación del dosaje de PSA hay un aumento de la detección de CP (“epidemia” de CP). Luego de un descenso, comienza nuevamente el incremento y, simultáneamente, la mortalidad desciende. En comparación con otros tumores, el CP es el único que presenta esta curva demográfica particular, asociado a la existencia del PSA como marcador bioquímico sérico.

En un trabajo aleatorio reciente con 12 años de seguimiento en pacientes con CP de bajo riesgo, no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los sometidos a observación *versus* prostatectomía radical¹⁰. Debemos reservar la terapéutica para los pacientes con cánceres de alto riesgo o con posibilidades de progresión (PSA > 10 ng/ml).

De esta forma tenemos un PSA “indefenso” ante los “errores” cometidos en el pasado, ya sea sobretamientos o biopsias sin ajustar el PSA a otros parámetros importantes, tales como índice, velocidad y densidad.

Para finalizar, tomamos las palabras del Dr. Agrest: “Los médicos hemos convencido a la población que el diagnóstico precoz y la medicina preventiva constituyen un objetivo fundamental para la salud”¹¹. Esto no deja de ser cierto, si se aceptan las excepciones. Se podrá decir que el diagnóstico temprano utilizando a este PSA “huérfano”, no implica necesariamente la indicación masiva de tratamiento en el cáncer de próstata.

Diego Barreiro¹, Silvana Roveto², Norberto Lafos¹

¹Departamento de Urología, ²Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA, Buenos Aires, Argentina
e-mail: diegomartinbarreiro@hotmail.com

1. Albin R. The great prostate mistake. *New York Times*. En: <http://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>; consultado en julio/2012.
2. Albin R, Bronson P, Soanes W, Witebsky E. Tissue and species specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970; 104: 1329-39.
3. Schröder F, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125-32.
5. Marberger M, Andersen J, Nickel J, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention: combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000; 38: 563-8.
6. Patel D, Presti J, McNeal J, et al. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6157-62.
7. Sólertomos G, Semjonow A, Sibley P, et al. Biological variation of total prostate specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 1342-51.
8. Carter B, Landis P, Metter J, Fleisher L, Pearson J. Prostate-Specific Antigen Testing of Older Men. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1733-7.
9. Garnick MB. The great prostate cancer debate. *Sci Am* 2012; 306: 38-43.
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-13.
11. Agrest A. Cáncer de próstata. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 458-60.