

FUTURO DE LA UROLOGÍA: TENDENCIAS TECNOLÓGICAS 2010.
H Villavicencio, FM Sánchez-Martín.
Servicio de Urología. Fundacion Puigvert. Barcelona.

Introducción

El futuro de la tecnología en urología bascula entre las opciones médicas y las quirúrgicas, ambas destinadas a tratar al enfermo de manera mínimamente invasiva. De la mano de la terapia génica se obtendrán soluciones para las diversas formas de cáncer urológico. En el terreno diagnóstico la endoscopia obtenida por lectura tomografométrica o de resonancia magnética permitirá reconstruir con destello la luz del tracto urinario; y los nuevos marcadores tumorales permitirán detectar precozmente la enfermedad y seguirla con gran precisión. Todos estos apartados son ya una incipiente realidad hoy día que está dejando paso a nuevas expectativas biotecnológicas. Las expectativas de futuro se van renovando a gran velocidad y ahora es tiempo de hablar de proyectos más relacionados con la bioingeniería que con las ramas de la biología pura. Aspectos como la robótica, la telemedicina, la nanotecnología y la ingeniería tisular son revisadas, justo en este momento en que están irrumpiendo en la especialidad urológica.

Robótica

Un robot es un aparato mecánico que realiza tareas físicas. Una definición más extensa lo define como un dispositivo motorizado (usualmente brazos articulados) dotado de un sistema computerizado capaz de interactuar con el entorno a partir de sensores que proporcionan datos sobre las condiciones físicas ambientales, y de un procesador informático que analiza dicha información, a partir de la cual se decide el siguiente paso a dar en orden a completar una acción determinada¹. La acción es reprogramable y repetible automáticamente. La robótica comprende varios apartados de la ingeniería que incluyen la informática, la electrónica y la mecánica^{2 3}. En la antigua Grecia, Arkitas de Tarento (428-347^a a.C.), filósofo y matemático fabricó uno de los primeros autómatas conocidos en la historia. Desde entonces la capacidad creativa del ser humano no ha cesado en su búsqueda de un artificio capaz de realizar tareas humanas de forma independiente. La cirugía ha sido una de las ramas del conocimiento más relacionada con la robótica. El grado de autonomía depende de la tarea a realizar: en las industrias se realizan acciones de forma totalmente automática, mientras que en cirugía existe poca autonomía y mucho control humano. En este caso se trata más de robots asistentes del cirujano⁴.

La motricidad de los robots articulados se consigue mediante un determinado número de segmentos que responden a dos tipos de mecanismos: hidráulicos y eléctricos. Aquéllos se basan en el uso de aceite mineral presurizado. Son muy empleados en la industria por su fuerza, eficacia y seguridad, y no dependen del arco eléctrico, resultando muy superiores a los motores eléctricos en las tareas industriales, aunque resultan poco precisos y requieren un mantenimiento concienzudo. Por su parte los motores eléctricos son la base motriz de dispositivos robotizados donde es necesaria mucha precisión y no se precisa fuerza, como en la industria de implantes microelectrónicos y la cirugía.

La medicina está muy influenciada por la robótica y, desde los años sesenta se han incorporando diversos automatismos que facilitan las tareas diarias. Los dispositivos cada vez son más sensibles y automáticos: detectan diferentes variables, establecen señales de alarma y registros e, incluso, toman decisiones o siguen pautas de actuación. Los primeros aparatos se encuadran bajo el concepto de inteligencia artificial más que

de robótica. Se trata de sensores, capaces de mostrar resultados con señales luminosas o gráficas a partir de algoritmos lógicos en los que, a partir de un impulso (o falta de impulso), se llega a activación (o no activación) de parte de los componentes del circuito eléctrico, lo que implica la puesta en marcha de una alarma o de un registro positivo o negativo. Así funcionan los actuales monitores electrocardiográficos, los de frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial o saturación de oxígeno. Los dispositivos de monitorización activa, aunque no pueden ser llamados propiamente robots, aportan un avance sobre los sensores, al incorporar tareas de detección más complejas (por ejemplo los ventiladores). Los marcapasos y desfibriladores son en realidad pequeñas unidades robotizadas con capacidad de detección y análisis de datos, además de realizar acciones terapéuticas de forma totalmente autónoma. Pero si la definición estricta de robot ha de atender a la posibilidad de asumir una actividad productiva y que interacciona con el medio, que anteriormente realizaba el hombre es necesario llegar a 1990 para ver los avances de la bioingeniería con máquinas que suplantando al cirujano en algunos aspectos de su quehacer diario. Los sistemas de circulación extracorpórea de cirugía cardiovascular responden a los principios de retroalimentación y efectúan tareas automáticas pero no puede decirse que suplan la mano del cirujano ya que no participan directamente de la técnica quirúrgica, si bien aportan un avance cualitativo en su realización al automatizar tareas que de otra manera quizás no pudieran realizarse por un ser humano. Tampoco las actuales “pistolas” de sutura mecánica se ciñen a los criterios de la robótica pues si bien aportan un automatismo en la ejecución de una tarea quirúrgica, carecen de sistemas de retroalimentación para modular el automatismo ni tienen la posibilidad de modificar la acción de forma autónoma en función de las necesidades y, sobre todo, trabajar de forma independiente, que son características distintivas de las funciones robotizadas.

Sólo hace unos pocos años que se dispone de dispositivos robóticos de gran formato destinados a la realización directa de cirugía, aunque existan muy pocos ingenios capaces de sustituir de forma completa al cirujano (con preprogramas de cirugía ortopédica y neurocirugía). En general los robots son asistentes del cirujano (brazos, consolas de coordinación de tareas) o bien son dispositivos autónomos guiados a distancia. El sueño de disponer de andróides capaces de sustituir al cirujano de forma completa no se ha materializado aún, pero ya se dispone de la primera generación de robots capaces de asistirle emular sus movimientos directamente sobre el paciente. Los sistemas robóticos quirúrgicos precisan hoy día la guía y la asistencia interactiva del cirujano para realizar, con la precisión debida, procedimientos quirúrgicos incluso con más destreza y finura que el humano. El empleo de robots quirúrgicos está arrinconando a la cirugía tradicional. Existen varios niveles de implicación de los robots, en función de su autonomía: pueden ser robots servo-asistentes (AESOP 3000 y otros), asistentes-coordinadores (Hermes), semiautónomos (Robodoc, Gaspar, Acrobot, Probot, PAKI), y la última generación: robots cirujanos de control remoto o telemanejados - teleoperated - (da Vinci). En urología existe ya una amplia experiencia con los robots AESOP (brazo servoasistente para laparoscopia) y Da Vinci (robot teleoperado a control remoto para cirugía mayor abdominal y pelviana). Otros robots como PAKI (puncionador renal percutáneo a control remoto) o Probot (resector de próstata preprogramable), están en fase de investigación y no se hallan muy difundidos.

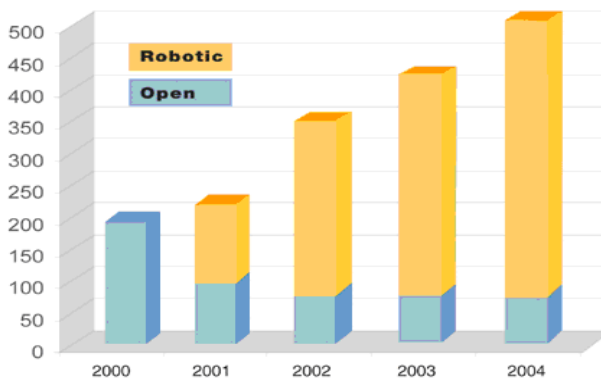


Fig.: Aumento progresivo del empleo de cirugía robótica (da Vinci) respecto a cirugía abierta⁵

En nuestra institución existe un programa de cirugía robótica y se trabaja actualmente con dos robots quirúrgicos⁶:

AESOP (Automated Endoscopic System for Optical Positioning), modelo 3000, fabricado por Computer Motion, fue aprobado por la FDA en 1994 siendo considerado el primer robot asistente del cirujano dentro de la sala de quirófano. Se encarga de manejar la óptica, lo que permite liberar un ayudante y disponer de un control visual del campo quirúrgico sin temblor o modificaciones debidas a la distracción o fatiga del ayudante. Funciona como una plataforma móvil para la óptica y realiza los movimientos que el cirujano le asigna durante la cirugía por medio de comandos cortos de voz. Desde hace años se utiliza de forma rutinaria en la cirugía laparoscópica urológica con muy buenos resultados⁷. Se emplea también en cualquier otro tipo de cirugía laparoscópica tanto en tórax (pulmonar⁸ y cardiovascular⁹) como de abdomen¹⁰ donde ha demostrado ser un elemento de gran utilidad y que no añade morbilidad¹⁰. Otros sistemas de servo-asistencia con brazo robótico son Endofreeze¹¹; EndoAssist¹² y Tonatiuh¹³, Endoarm¹², FIPS Endoarm¹⁴, TISKA Endoarm system¹⁵ y PASSIST¹⁶.

Da Vinci fue desarrollado durante la década de los 90 por la empresa Intuitive Surgical Corp, y fue aprobado para cirugía abdominal por la FDA el año 2000¹⁷. En 1997 se había realizado una colecistectomía laparoscópica que abrió la puerta de una nueva y prometedora tecnología¹⁸. En años sucesivos se realizaron diversos procedimientos de cirugía abdominal como funduplicatura de Nissen-Rosetti¹⁹, miotomía de Heller²⁰, plicatura gástrica²¹ y anastomosis gastrointestinal tipo Y de Roux con buenos resultados. La realización de cirugía cardiaca compleja con da Vinci, como el by-pass aorto-coronario²² representó asimismo un impulso para la credibilidad del sistema. Con da Vinci el cirujano conduce la operación desde una consola de mando localizada lejos del paciente. En la consola, que es ergonómica y permite trabajar de forma cómoda y relajada, destacan tres elementos: Un visor binocular que permite integrar en el cerebro del cirujano la imagen obtenida por dos ópticas diferentes, generando una imagen en 3D en tamaño magnificado. Dos comandos mecánicos (uno para la mano derecha y otro para la izquierda) que el cirujano acciona con los movimientos de sus dedos, idénticos a los realizados con instrumental convencional de cirugía abierta. Los movimientos son transmitidos a los 2 brazos articulados y extensibles del robot que repiten de forma fiel el movimiento que el cirujano realiza a distancia. Y cuatro pedales para acercar y alejar los brazos y la óptica, enfocar las lentes, y activar el corte mono o bipolar²³.

El robot dispone de un total de 5 brazos articulados y motorizados que se introducen manualmente en el abdomen (o tórax) a través de los correspondientes puertos de laparoscopia (4 o 5 según el caso), que han sido instalados previamente. Los brazos disponen en su punta de una pletina para ir colocando accesorios instrumentales para

realizar maniobras de corte, disección y coagulación (Material EndoWrist: gancho, alambre recto, tijera y coagulador uni y bipolar). Una interface controla y mantiene la localización precisa de cada elemento distal del brazo (instrumental) mediante el control integrado de los 48 motores (seis veces el número de motores de un robot estándar) de que dispone da Vinci. El software implícito en esta interface permite un alto grado de precisión en todo el proceso para que los movimientos manuales del cirujano sean repetidos fielmente en el movimiento final de cada brazo. El cirujano mantiene un control visual del campo quirúrgico en todo momento desde la consola. Para ello una óptica estereoscópica se introduce por un solo trocar central, iluminada con una fuente de luz fría. La óptica integrada en un solo trócar es doble, y así consigue dar una sensación de profundidad realista en 3D, a diferencia de la laparoscopia en que no hay profundidad y se trabaja en dos planos. La seguridad del paciente se basa en una serie de sensores controlados por la interface que, ante un movimiento brusco o una falta de coordinación manual del cirujano, frenan los motores y detienen la acción. El cirujano percibe durante la intervención cómo se equilibran sus habilidades y se potencia la precisión y delicadeza de sus gestos²³. La posibilidad de realizar movimientos a escala de 1 a 1, de 1 a .3 y de 1 a .5 permite gran precisión con control visual al detalle²⁴. Los brazos de un ser humano tienen 29 grados de libertad de movimiento realizados en tres planos cartesianos lo que posibilita la realización de 594.823.321 movimientos.

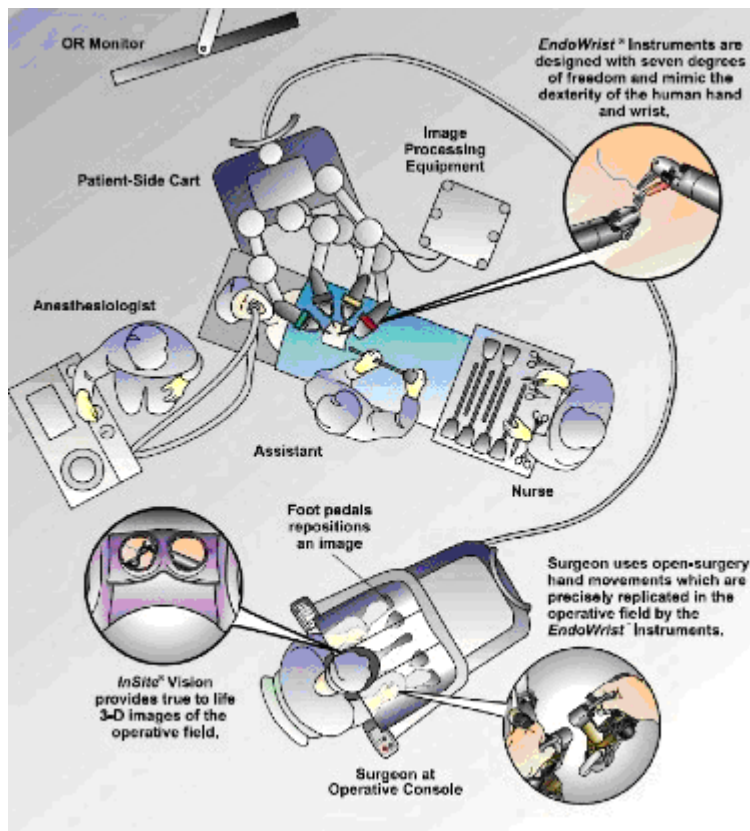


Fig.: Escenario durante una intervención con da Vinci.

Da Vinci tiene 7 grados de libertad de movimientos en tres planos cartesianos, o capacidad para 117.649 movimientos (0.019% del total de la capacidad del brazo humano), cercanos a los que utiliza en realidad un cirujano en una intervención convencional. Esta cifra es muy superior a los 3 grados de libertad y 729 movimientos

posibles en cirugía laparoscópica (0.00012% del total de la capacidad del brazo humano y 0.61 % de la capacidad del robot da Vinci). Además ejecuta las acciones a partir de una edición por sistema de cómputo, es decir que elimina movimientos repetitivos realizados en un corto espacio de tiempo, lo que evita defectos como el temblor de la mano humana.

El robot cirujano a control remoto da Vinci (y su prototipo antecesor Zeus) fueron comparados en modelos animales, apreciándose su mayor facilidad de manejo respecto a la laparoscopia convencional²⁵. El “efecto fulcrum” de la laparoscopia, consistente en que el cirujano ha de realizar los movimientos en dirección opuesta a los que ve en la pantalla para llegar al punto de profundidad deseado, es superado por da Vinci, al dar al cirujano una percepción real de la dirección y profundidad en que se mueven los instrumentos.



Fig.: Los dos elementos del robot quirúrgico da Vinci: Consola de mando y robot multibrazo. En la consola un objetivo binocular permite disponer de una imagen tridimensional del campo quirúrgico. Los sensores manuales reproducen con exactitud los movimientos del cirujano.

La sensación visual de realidad (profundidad en 3D, en un concepto háptico, es decir posibilitando un correcto feedback entre la realidad del entorno y la información sensorial del cirujano, tanto propioceptiva, vestibular, cinestésica y táctil). La curva de aprendizaje es más corta que con la laparoscopia cuando se trata de cirujanos con habilidad quirúrgica previa contrastada, estimándose que tras 6-8 procedimientos el cirujano va a operar con comodidad²³. En centros europeos, las primeras experiencias en prostatectomía radical precisaron de 315-450 minutos para concluir las intervenciones, a pesar de que Menon, de Detroit, demostró mejores tiempos una vez superada la curva de aprendizaje. Lo recomendable para los cirujanos abiertos, antes de pasar a cirugía con da Vinci, es realizar un training previo en laparoscopia²⁶.



Fig.: Las habilidades del robot da Vinci son comparables a las humanas.

La urología inició sus primeras experiencias con da Vinci en el 2001 con la prostatectomía radical, realizada por expertos cirujanos laparoscopistas^{27 28 29}. La primera nefrectomía laparoscópica se realiza en el 2001 con el objeto de extraer el riñón de un donante para trasplante³⁰. Otras indicaciones, como la ureteropieloplastia³¹, cistectomía radical con neovejiga³², ileocistoplastia³³ y nefrectomía parcial³⁴ son asumidas posteriormente. Cuando se analizaron los resultados de la prostatectomía abierta convencional y la laparoscópica simple existieron algunos trabajos que plantearon dudas acerca de que ésta aportara realmente ventajas^{35 36}, pero las dudas se han disipado cuando los resultados de ambas técnicas se comparan con de la robótica da Vinci³⁷.

	Cirugía abierta	Laparoscopia	da Vinci
Nº Casos	100	50	100
Pérdidas hemáticas (cc)	900	380	<100
Media en mL			
Complicaciones (n)	15	10	5
Días sonda (media)	15	8	7
Días hospitalización (media) Media	3,5	1,3	1,2

Fig.: Comparación de eficacia y seguridad de tres procedimientos para la prostatectomía radical³⁸.

Este robot aporta beneficios claros respecto a las otras opciones: menos sangrado, menos complicaciones locales, menos días de sonda, menos dolor y menos estancia hospitalaria³⁸. Las complicaciones en la fase inicial de la puesta en marcha de la técnica en un centro se sitúan en el 8'8%³⁹. Los resultados oncológicos de la cirugía da Vinci son también superiores a la laparoscopia simple: 9% vs 14-23^{37 40} de márgenes positivos respectivamente, y de 12'8% con cirugía abierta⁴¹. Los resultados mejoran a medida que se adquiere experiencia, pasando de un 36% (primeros 50 casos), al 16.7% (siguientes casos). La tecnología robótica es muy prometedora pero no se dispone aún del seguimiento a largo plazo de los enfermos intervenidos con esta técnica. Actualmente se ha igualado el tiempo operatorio entre prostatectomía radical da Vinci y laparoscopia simple con un promedio de 2'7 horas en ambos procedimientos³⁷. En términos económicos el robot consigue un ahorro del 33% en el gasto hospitalario a base de reducir las estancias⁴²: el 95% de los pacientes son dados de alta del hospital a

las 24 horas. Los datos de un centro concreto dan una estancia media de 1'2 días para la cirugía robotizada, 1'3 días para la laparoscopia simple y 3'5 días para la cirugía abierta. Las desventajas de da Vinci son la pérdida de la sensación táctil a la que está habituado el cirujano, el elevado coste del equipo (alrededor de un millón y medio de dólares) y su gran tamaño, aunque se espera que en el futuro se mejorará este aspecto. También existen robots médicos no quirúrgicos para tareas en hospitales⁴³. Pearl se encarga del reparto de la medicación en sala (enfermera robot), que además entabla diálogo con los pacientes⁴⁴. Sister Mary también es un robot con tareas de enfermería. El robot Doctor Robbie puede realizar el pase de visita médico en planta de hospitalización⁴⁵. La robótica es pues una realidad en la práctica médica actual.



Fig.: El robot Pearl es capaz de atender las necesidades de bebida, comida y medicación oral de los pacientes, además de interactuar emotivamente con ellos.

Telemedicina

Se entiende como telemedicina la distribución de servicios de salud mediante medios de comunicación a distancia entre dos actores, donde la distancia es un factor crítico para la relación entre ambos. Los profesionales de la salud usan las telecomunicaciones para el intercambio de información válida en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades o daños; investigación y evaluación; y para la educación continuada de los proveedores o usuarios de bienes sanitarios, todo ello en interés del desarrollo de la salud del individuo y la comunidad⁴⁶. La telemedicina o teleasistencia (“telecare”) permite conectar a los diversos actores de la atención sanitaria para mejorar la eficacia y la calidad de la misma. Los principales iniciativas en teleasistencia corresponden a las organizaciones sanitarias nacionales⁴⁷, en sus diversos ámbitos, y no de la iniciativa privada, excepto en aquellos países donde la asistencia mutua, aseguradora o de grandes empresas de prestación de servicios sanitarios cubren la atención sanitaria masiva. Las posibilidades son múltiples y permiten poner en marcha programas de atención domiciliaria (enfermería o médico vs paciente), de formación continuada (formadores vs alumnos), de colaboración o consenso (expertos vs expertos), de diagnóstico o de terapia (médico vs paciente) y de cirugía (cirujano vs cirujano o vs paciente) con un denominador común, que el profesional o profesionales se hallan a distancia del enfermo. Existen 4 segmentos de mercado en la telemedicina: ciudadanos,

enfermos, personal sanitario y empleados)⁴⁸ y a todos ellos se dirige la telemedicina, permitiendo todas las combinaciones posibles. Si bien existen referencias a principios del siglo XX sobre atención de pacientes que se hallan lejos del médico⁴⁹, las nuevas tecnologías de comunicación son la base conceptual de la telemedicina, que permite la captura de datos alfanuméricos, de video y de audio para analizarlos en la central receptora (generalmente en el ámbito hospitalario o de centros de atención primaria de salud), procediendo a análisis y ordenamiento, así como el acceso desde cualquier lugar conectado a dicha central. Las posibilidades de Internet y de la telefonía móvil, y los actuales formatos de calidad de imagen (closed-coupled)⁵⁰ permiten obtener información de máxima resolución y posibilitan la devolución de mensajes fáciles de entender para el usuario y que generan satisfacción, sin comprometer la calidad de la presentación. Aunque los profesionales están satisfechos de trabajar con telemedicina, la credibilidad del sistema es a veces mayor en el paciente que los profesionales de la salud⁵¹. Las principales causas son la falta de formación sobre telemedicina que recibe el personal médico⁵², la desorganización del sector y la falta de inversión privada, a pesar de ser un sector en expansión⁴⁸. A los enfermos, el saberse controlados a distancia, les aporta un valor añadido a la atención recibida y les permite realizar “visitas volantes” (“flying visits”) con el especialista sin tener que desplazarse de su domicilio⁵³.

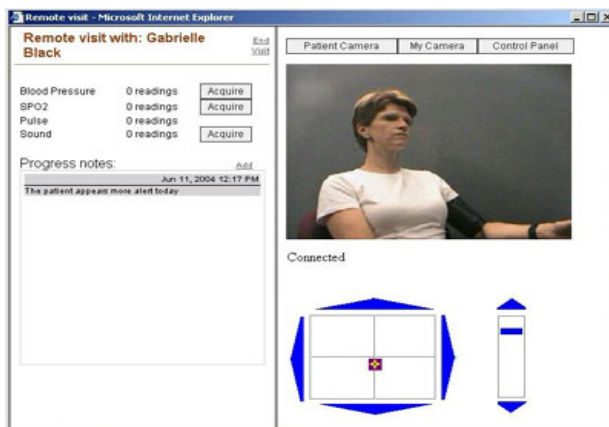


Fig.: Control on line a distancia de tensión arterial, pulsaciones y saturación de oxígeno vistas desde un terminal del centro de referencia.

A partir de dos unidades terminales independientes que se comunican entre sí y un sistema de soporte y transmisión de datos vía Internet o telefonía es posible que dos entornos reales con distinta localización puedan ser interconectados e interacciones entre sí. Cada unidad de telemedicina responde a una demanda de servicio determinada por lo que el diseño, la logística y las conexiones varían en función de la necesidad concreta. Los sistemas clásicos incluyen cámaras y monitores, así como los correspondientes cables, consolas y teclados. La telefonía móvil está desempeñando un papel cada vez más importante en la telemedicina y son muchos los programas de alerta médica (recordatorios de toma de medicación o visitas programadas) que ya han sido puestos en marcha⁵⁴. La telemedicina ha influido también sobre la robótica, permitiendo dirigir robots quirúrgicos a distancias de miles de kilómetros. Las nuevas tecnologías de multimedia y de telecomunicación son las más idóneas para facilitar la comunicación entre los usuarios y los profesionales de la salud, ayudando a vencer las actuales distancias, configurando un nuevo sector conocido como m-tecnologías de la

salud⁵⁵. Las nuevas tecnologías se interrelacionan y la atención sanitaria incorpora utilidades de todo tipo para establecer más y mejores sistemas de teleasistencia, como el de monitorización de marcapasos, electrocardiógrafo y saturador de oxígeno personalizado a partir de la posición GPRS⁵⁶.

Entre los campos más habituales de la telemedicina están la tele-radiología y la telepsiquiatría⁵⁷, aunque cada vez son más las aplicaciones. En teleradiología se ha conseguido centralizar diversas unidades distantes entre sí. Las unidades de radiodiagnóstico, centralizan las imágenes en una estación central, a la que pueden acceder los diferentes profesionales desde posiciones remotas, para examinar las imágenes, redactar los informes y realizar sesiones o consultas a expertos. El resultado es un servicio de mejor calidad y coste. Con telemedicina es posible realizar un buen control de algunas enfermedades crónicas, estableciendo registros e, incluso, actuaciones concretas para modular la dosificación de fármacos, como en casos de hipertensión arterial⁵⁸. En diabetes mellitus se ha reportado un control seriado de glicemias con introducción de datos por parte del paciente y establecimiento de pautas de tratamiento, incluso en casos de glicemia mal controlada que requieren finos reajustes de insulina⁵⁹. La disponibilidad de glucómetros transmisores facilita el proceso y permite un feedback entre el paciente y el profesional de salud, con mejoras en las cifras de hemoglobina glicosilada respecto a un grupo control (glucómetro sin feedback)⁶⁰. En la enfermedad de Parkinson es posible medir a distancia las condiciones cinéticas del paciente con un sensor, pudiéndolas enviar a un centro de diagnóstico neurológico remoto⁶¹. En HIV/AIDS se ha confeccionado una plataforma que permite videoconferencia, chat o mensajes electrónicos para que los pacientes contacten con diversos servicios en el hospital (médico, enfermera o asistente social) además de participar en foros comunitarios donde y acceder a pautas de tratamiento y programas de prevención. Asimismo el médico o el personal de enfermería consultados pueden acceder a la historia clínica digital del paciente en tiempo real⁶². En la enfermedad obstructiva pulmonar los medios de telemetría de la función respiratoria permiten controlar a los enfermos, atenderlos en crisis leves y evitar visitas innecesarias o que resultan molestas para el paciente⁵³. En neurología la telemedicina tiene diversas aplicaciones. Interconectando pequeños centros de salud a un hospital de referencia es posible realizar diagnósticos de procesos neurológicos e fase precoz sin necesidad de que el ciudadano se desplace desde su área de residencia⁶³. En geriatría es posible realizar una atención sobre cuestiones concretas: medicación, programación de visitas, revisiones de estado de salud general; así como de alarmas. En este caso el paciente dispone de un dispositivo que puede accionar en caso de sufrir un ataque de cualquier tipo, poniendo en marcha el programa de atención urgente domiciliaria. Otros aspectos como la salud oral⁶⁴ o, simplemente, la compañía a personas mayores que viven solas han dado buenos resultados⁶⁵. En el ámbito de enfermería la telemedicina es una magnífica herramienta para desarrollar cuidados a distancia⁶⁶.

En lo referente a cirugía, la telemedicina permite interactuar entre varios sujetos, como el sistema Hermes (humano vs robot), SOCRATES (humano vs humano vs robot). El robot Da Vinci⁶⁷ puede ser manejado a distancia del enfermo mediante telemedicina; y el robot AESOP puede ser asimismo dirigido mediante la voz a miles de kilómetros de distancia. Entre 1998 y 2000 se realizaron 17 procedimientos quirúrgicos urológicos con tutelaje remoto (telementored surgery) entre dos hospitales situados a más de 9000 Km. de distancia (Policlinico "Tor Vergata" de Roma y Hospital Johns Hopkins de Baltimore). La demora en la transmisión en directo de imágenes fue inferior a 1 segundo. Se trataba de 14 laparoscopias para 8 ligaduras de vena espermática, 2 biopsias renales, 3 nefrectomías simples, 1 pieloplastias y 3 abordajes percutáneos

renales. En éstos últimos los tutores americanos ayudaron a los cirujanos italianos en el momento de la punción con el robot PAKI. Diez de las intervenciones fueron teletuteladas con éxito, en 5 casos falló la conexión y 2 casos fueron reconvertidos a cirugía abierta por complicaciones intraoperatorias⁶⁸. Cuando se compara la cirugía robótica con el cirujano operando en la consola en el mismo centro respecto de otro supervisándola desde otro centro nacional o de diferente país se aprecia que la cirugía más distante consigue resultados similares a la más cercana⁶⁹. Otras experiencias de cirugía teleasistida con los robots AESOP y PAKI son la registrada en Brasil, con tutelaje desde USA, que resultó muy satisfactoria con ambos dispositivos⁷⁰. Los robots más modernos permiten que el cirujano realice la intervención desde su consola situada lejos del lugar donde se halla el paciente intervenido, contando con un equipo de cirujanos que se hallan en el quirófano para iniciar la colocación de trócares y brazos, o para actuar directamente en caso de fallo técnico o complicaciones intraoperatorias que lo hagan necesario⁷¹. Desde el punto de vista docente el “telementoring” o tutorización a distancia es de gran utilidad para que los cirujanos aprendan nuevas técnicas ayudados a distancia por maestros⁷².

Las aplicaciones de la telemedicina en urología son aún escasas, pero destacan los programas de atención a distancia de pacientes en hemodiálisis. Mediante un sistema de videoconferencia fue posible atender consultas, evitando con ello 5 hospitalizaciones y un tercio de las visitas en dispensario. Aunque el sistema debe perfeccionarse (se registraron 28% de problemas técnicos y 10% de problemas logísticos) fue posible un ahorro de 46.600 dólares USA anuales⁷³. En el contexto de la atención médica para trabajadores⁷⁴ de lugares remotos o militares en misiones en países lejanos⁷⁵, la urología figura dentro de todas las demás consultas que pueden ser atendidas a distancia dentro de los programas de salud para estos profesionales. Más específicamente en la especialidad se refieren a la transmisión a distancia de imágenes radiográficas y cistoscópicas (telecistoscopia) para su valoración diagnóstica (en el ámbito clínico) o su estudio (en el ámbito docente)⁷⁶. Los impedimentos para poner en marcha programas de telemedicina en urología están en relación con el coste de los equipos y programas de atención, responsabilidad, confidencialidad, así como en la tradición⁷⁷. La uroradiología es una de las ramas más explotables con telemedicina, al ser posible remitir imágenes desde el centro de atención a una central de diagnóstico remota a través de Internet⁷⁸. Por medio del programa Photomailer MD y una conexión a Internet con un modem de 24.000 bits/segundo se estableció una plataforma de contacto para intercambio de información clínico-radiográfica entre dos centros de referencia y tres consultorios lejanos. Se presentaron 14 casos clínicos y se compararon los resultados. Cuando la información se encriptó de forma segura (128 bits con contraseña) los archivos aumentaron de “peso” un 38%, pero la comunicación fue fluida y la certeza en el diagnóstico fue como mínimo del 85-100%⁷⁹, similar a un proceso diagnóstico convencional. La formación continuada on-line es una de las grandes bazas de estas tecnologías, como la plataforma a base con casos clínicos (anónimos) para formación en andrología⁸⁰. Una de las patologías que más puede beneficiarse de esta forma de atención es la diálisis, para la que se ha diseñado ya un programa de atención a distancia⁸¹. Una experiencia con 956 radiografías digitalizadas (incluyendo 94 UIV) remitidas a una estación de diagnóstico centralizado permitió que en el 97% de casos no cambiara la decisión terapéutica si se comparó con una valoración tradicional de las radiografías⁸². Cuando se cotejaron los resultados según la imagen fuera digital o en placa tradicional, la eficacia fue similar en ambos grupos (86% vs 81%)⁸³. Internet permite asimismo que los pacientes puedan autoevaluarse en sitios web que ofrecen cuestionarios de sintomatología miccional (IPS-S), de signos de disfunción sexual para

varones como el (SHIM) o de incontinencia para niños⁸⁴. En general puede decirse que la distancia no es hoy una barrera para la atención médica general o especializada⁸⁵.

Nanotecnología

Por nanotecnología se entiende el conjunto de ciencias y técnicas que se aplican al nivel de nanoescala, manipulando y reordenando las estructuras en su escala molecular o atómica para fabricar materiales y máquinas. Un nanómetro (nm) es un 10 a la menos nueve partes de metro, y corresponde a la medida en que operan la mayoría de moléculas o partículas atómicas, por ejemplo una molécula de DNA mide 2'5 nm y un átomo de sodio 0'2 nm⁸⁶. La miniaturización de las máquinas ha sido una de las obsesiones de la ingeniería en las últimas décadas. Los avances en microelectrónica de los años 1950-70 permitieron sustituir las lámparas de vacío por componentes transistorizados mucho más pequeños, después la electrónica basada en el silicio permitió reducir aún más los circuitos e integrarlos en placas capaces de funcionar con altas prestaciones y mínimo gasto de energía. Cuando en 1985 Curl Jr, Kroto y Smalley (premios Nóbel de química en 1996) descubren la "buckminsterfullerens"(buckyballs), esferoides de un nanómetro de diámetro sientan las bases para un paso más en el desarrollo de la nanotecnología. En 1998 se logra convertir un nanotubo de carbón en un lápiz microscópico que se utiliza para escribir. En 2001 se presenta la calculadora más pequeña del mundo. A pesar de que el futuro deparará grandes avances médicos nanotecnológicos, la especulación (conocida en ese ámbito como nanobuzz o nanohype) es uno de los grandes inconvenientes de esta rama del conocimiento. Este fenómeno ha atraído inversiones millonarias hacia cualquier compañía que trabaje en nanotecnología, a veces sin fundamento. El auge de la nanotecnología ha dejado en segundo plano su seguridad por lo que desde los foros científicos se ha hecho una llamada a utilizarla de forma racional en la industria, a fin de preservar la salud pública de eventuales efectos tóxicos no cuantificados aún^{87 88}. Las características excepcionales de los materiales empleados (conductividad, reactividad y sensibilidad óptica) pueden tener efectos indeseables y generar una posible toxicidad⁸⁹.

La bionanotecnología está basada en el uso de nanopartículas biológicas: proteínas, lípidos, ATP o DNA. También se la conoce como tecnología "húmeda", diferente a la "seca" referida a estructuras inorgánicas. A partir de estas tecnologías se ha fabricado nanodispositivos. Una de las ramas de investigación es la bionanotecnología basada en las llamadas células artificiales, menos exigentes en la dependencia de oxígeno y más eficientes por la resistencia de los materiales que las componen. La nanomedicina se centra en las aplicaciones diagnósticas o terapéuticas de la nanotecnología. Actualmente se están desarrollando estructuras moleculares básicas, a partir de las cuales será posible fabricar nanomáquinas con funciones concretas. Las nanomáquinas inmunes tienen como objetivo circular por vía sanguínea, respiratoria o digestiva para identificar y atacar bacterias y virus. La investigación en nanites o nanorobots capaces de destruir células u organismos indeseables o de reparar el daño tisular, es una de las prometedoras en el ámbito biomédico⁸⁶.

Manipulando estructuras moleculares o atómicas pueden construirse dispositivos de todo tipo, aunque la dificultad estriba en su manipulación y posterior control. En la actualidad se trabaja sobre todo en soportes estructurales básicos a partir de los que luego será posible fabricar dispositivos más o menos complejos. Cualquier sustancia es susceptible de ser manejada a escala manométrica, aunque el carbono es una de las estudiadas por la posibilidad de lograr estructuras tridimensionales estables y "fáciles" de construir. La tercera forma más estable del carbono es el fullereno (tras el diamante y el grafito) que se presenta en forma de esfera, elipsoide o cilindro. Los fullerenos

esféricos reciben a menudo el nombre de buckiesferas o “buckyballs” y los cilíndricos el de buckitubos. Todos ellos son un buen soporte para aplicaciones diversas, además de poseer interesantes propiedades físicas. La mezcla de poliuretano y las buckyballs en una fina película plana, hace que las partículas de luz viajen a través del material con gran velocidad⁹⁰. Los nanotubos, compuestos de una o varias láminas de grafito enrolladas sobre sí que permiten fabricar tuberías o soportes tubulares. Algunos nanotubos están cerrados por media esfera de fullereno, son de 10 a 100 veces más fuertes que el acero y conducen la corriente eléctrica cientos de veces más eficazmente que los tradicionales cables de cobre. La versatilidad de los nanotubos permite su uso en telecomunicaciones y son la base para la fabricación de futuros nanodispositivos. Un aspecto a tener en cuenta es la eventual peligrosidad de estas estructuras. Existen estudios referidos al daño derivado del empleo de fullerenos, sobre la membrana celular cerebral y hepática por peroxidación lipídica⁹¹; o sobre el endotelio vascular⁹². Otras moléculas orgánicas han sido empleadas como base de elementos de nanotecnología buscando eficacia y seguridad, como las proteínas, lípidos, ADN⁹³ o ARN⁹⁴; algunos de ellos extraídos de bacterias u hongos⁹⁵, en un intento de desarrollar una “química verde”. También se han desarrollado diferentes formatos, como los dendrímeros (útiles en los sistemas de administración de fármacos)⁹⁶, los cristales en capas (“S-layers”)⁹⁷, los paneles de dos partículas “en sándwich”⁹⁸, los liposomas, los coloides⁹⁹, las micelas poliméricas¹⁰⁰ y los sistemas basados en virus¹⁰¹. Entre las partículas inorgánicas más empleadas están los metales¹⁰², compuestos cerámicos¹⁰³, silicio¹⁰⁴ y silicón⁹⁸.

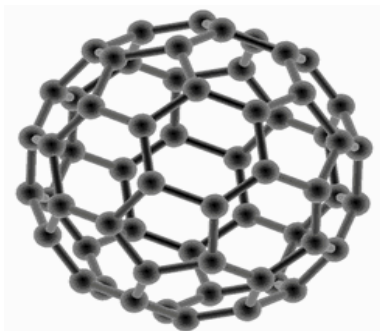


Fig.: Fullereno esférico con 60 átomos de carbono.

La nanotecnología tiene en la medicina un gran campo de desarrollo. Con puntos fluorescentes cuánticos son posibles aplicaciones en óptica, con nanopartículas metálicas es posible marcar zonas biomoleculares ultrasensitivas, por ejemplo a la hipertermia en terapia oncológica¹⁰⁵. Uno de los aspectos más prometedores es el de la farmacodinamia, consiguiendo nanotransportadores-liberadores de fármacos que permitirán ajustar y mantener dosis en lugares diana. Se están destinando muchos recursos a la detección precoz del cáncer por medio de recogedores o cosechadores (harvesters) aprovechando la buena maleabilidad fisicoquímica y la gran superficie de contacto de las nanopartículas¹⁰⁶. La construcción de nuevos tejidos es otra meta para la nanotecnología. Se ha fabricado un tipo de molécula especial consistente en un polímero que puede disponerse como una membrana celular, a partir de la cual se construyen membranas en células artificiales o polimerosomas, que son más fuertes y más fácilmente manejables que las células reales¹⁰⁷. Científicos de la NASA trabajan en un programa de desarrollo de micropartículas reparadoras capaces de penetrar hasta el ADN de células dañadas. Los tripulantes de estaciones espaciales están expuestos a

radiación cósmica de alta energía del espacio (fotones y otras partículas) que atraviesan su cuerpo como balas infinitesimales, destruyendo moléculas a su paso. Cuando el ADN sufre daños por esta radiación las células pueden expresarse de forma anómala y producir un cáncer. Con micropartículas es posible reparar las células dañadas y evitar procesos degenerativos¹⁰⁸. Las aplicaciones generales de estas técnicas son evidentes, y hay otras muchas líneas de investigación. A partir de esferoides de hepatocitos manipulados dispuestos sobre una superficie polimérica-rugosa se puede mantener la viabilidad y la funcionalidad de hepatocitos problema¹⁰⁰. Con nanoelementos cerámicos ha sido posible fabricar cartílago artificial¹⁰⁹. Experimentalmente ha sido posible estimular la secreción de insulina con nanopartículas de ácido retinóico¹¹⁰. En medicina periodontal existen experiencias en la regeneración de células gingivales¹¹¹. Las aplicaciones en urología van de la mano de aquellas que tendrán aplicación médica general, tanto en campo del diagnóstico como de la terapéutica. El cáncer de próstata ha sido un área de estudio preferente en nanomedicina. Usando nanopartículas paramagnéticas de alta apetencia linfática pueden obtenerse imágenes de RNM de gran exactitud sobre la red linfática para descartar metástasis¹¹². Los cazadores de marcadores (nanocantilevers) son capaces de cuantificar el PSA¹¹³ que, con técnicas basadas en las nanopartículas de oro, pueden discriminar la fracción libre del PSA¹¹⁴. El empleo de estructuras nanotubulares de carbono implantadas en lugares claves pueden atrapar proteínas circulantes de interés diagnóstico, reconocerlas y transmitir los datos para su reconocimiento⁸⁶. Los sistemas de liberación de fármacos o de preparados de terapia génica desde nanopartículas cerámicas, oro o platino han sido investigadas en el tratamiento médico del cáncer de próstata. Partículas biodegradables que contienen paclitaxel inhiben in vitro el crecimiento de células de cáncer de próstata murino¹¹⁵. También se ha conseguido corregir la expresión antigénica de células de membrana prostática mediante nanopartículas dendríméricas cargadas de anticuerpos específicos¹¹⁶ o mejorar la eficacia de la terapia génica mediante nanopartículas de folato¹¹⁷. Plataformas de estabilización del DNA vírico, como el lipoplex de transferrina, son eficaces para mejorar la acción de las terapias genéticas con p53 en cáncer de próstata¹¹⁸. Otros campos como la hemodiálisis (fabricación de membranas con nanopartículas de polímeros) son objeto de investigación actual¹¹⁹. La mayoría de las aplicaciones prácticas de la nanotecnología están aún por ser desarrolladas para la urología, aunque hay autores que señalan su utilidad en la repermeabilización de la vasectomía o la obliteración del varicocele. Mediante nanorobots será posible realizar endoscopia diagnóstica y con capacidad de fulgurar lesiones tumorales o realizar procedimientos reconstructivos⁸⁶, trabajando desde la reparación celular. En el campo de los cultivos celulares se ha demostrado una buena formación de manto cuando se han usado como matriz nanotúbulos de magnetita¹²⁰. En los próximos años se dispondrá de nanotecnología en los procesos diagnósticos y terapéuticos urológicos.

Ingeniería Tisular

Una de las ramas más prometedoras de la bioingeniería es la referida a los cultivos tisulares. La obtención de tejidos útiles en la clínica como material de reparación o sustitución es una realidad hoy día, aunque limitada a la dermatología¹²¹. Si bien la obtención de mantos tisulares de epitelio es una evidencia actual en ámbito experimental, la de tejidos mesenquimales está aún en las primeras fases de investigación debido a la dificultad de conseguir tejidos que no sólo posean las características estructurales sino disfruten de funcionalidad, especialmente cuando ésta depende de un estímulo nervioso¹²². Conseguir órganos completos y funcionales es aún hoy un reto pendiente, por lo que la solución a los problemas derivados de la pérdida de

un órgano sigue dependiendo del trasplante heterólogo. Los cultivos de tejidos pueden ser de células heterólogas, autólogas o a partir de “stem cell”. La técnica puede realizarse in vitro (células heterólogas o stem cell sobre matrices) o in vivo (tejidos previamente constituidos o implante de matrices para promover in situ el crecimiento tisular del huésped).

El cultivo de tejidos es útil para el diagnóstico de la estirpe tumoral en casos dudosos. Si se procede a realizar una siembra celular extraída de una muestra de tejido neoplásico de naturaleza incierta es posible obtener un tejido más amplio que facilite la identificación. Esta técnica se ha aplicado desde hace más de 30 años al estudio de tumores del sistema nervioso¹²³. El urotelio es uno de los principales focos de investigación en cultivos celulares urológicos, pero uno de los problemas es la falta de tejido autólogo disponible (la cantidad de urotelio total alcanza unos pocos cm²)¹²⁴. A partir de tejido biopsico, se han usado técnicas de aislamiento y propagación destinadas a obtener el suficiente output de células uroteliales como para ser cultivadas en suspensión o sobre matrices biodegradables. Existe un buen abanico de medios de cultivo donde las células sedimentan y van confluyendo. Para ello es necesario un número óptimo de población celular y, una vez agrupadas las células concluyentes, forman un manto, que es fragmentado con encimas y recultivado en diferentes recipientes, obteniéndose nuevos desarrollos progresivamente. Las células deben estar en un estado madurativo precoz: a mayor indiferenciación más capacidad de crecimiento. Un escaso output de células o un grado madurativo avanzado pueden hacer inviable el cultivo. El empleo de las propias células del huésped permite trabajar con material histocompatible evitando el rechazo, aunque ello implica que la fuente de nuevos tejidos haya de ser el urotelio enfermo de los enfermos, así un espécimen con vejiga neurógena aportará un tejido autólogo enfermo, que puede crecer de novo heredando los defectos de la vejiga original¹²⁵. El desarrollo puede ser estimulado con factores de crecimiento¹²⁶. El músculo liso vesical puede ser cultivado preservando cierto grado de funcionalidad¹²⁷, aunque no es útil en clínica. Por su parte las células del esfínter estriado humano han sido cultivadas, observándose que tras la estimulación colinérgica un 49% presentan actividad contráctil¹²⁸, lo que permite esperar avances en el tratamiento de la incontinencia esfinteriana genuina.

En urología las técnicas de cultivo de células uroteliales están consolidadas en el terreno investigador, aunque su aplicación clínica humana no ha sido posible aún¹²⁹. A partir de técnicas de laboratorio se ha fabricado tejido diferenciado de riñón, uréter, vejiga, cuerpo cavernoso, uretra y testículo con diferentes grados de funcionalismo¹³⁰. Experiencias con células uroteliales sobre mucosa gástrica desnuda demuestran la viabilidad de las células cultivadas incluso en tejidos distintos al original¹³¹. En modelos animales se han usado matrices acelulares para promover la ampliación vesical¹³². Se han empleado también otras técnicas con cultivo de células sobre matriz biodegradable y de mantos de células cohesionadas previamente en medio líquido¹³³, mostrando prometedores resultados in vitro, aunque no haya sido posible extrapolarlos aún en la clínica. Se han descrito, al nivel experimental, catéteres uretrales a base de un polímetro bioabsorbible para ser colocados en zonas de estenosis uretral, permitiendo la expansión y reepitelización de la uretra a partir del cultivo previo de células uroteliales en su matriz, lo que podría permitir reducir la tasa de reestenosis derivada de las reacciones de cicatrización hiperplásica. En la uretra de conejos se colocó un injerto tubulizado de 1 cm. a base a matriz acelular obtenida de vejiga porcina. A la mitad de los animales les fueron cultivadas células vesicales autólogas en el injerto, consiguiendo una reepitelización completa además de la proliferación de fibra muscular lisa, lo que contrastó con la otra mitad de conejos no cultivados, en los que la matriz sola presentó

estenosis y donde sólo se vio la aposición de capas de urotelio sin ningún tipo de crecimiento muscular¹³⁴. Estos dispositivos pueden, además, estar impregnados con fármacos citostáticos para tratar además estenosis neoplásicas¹³⁵. En clínica humana se ha aplicado ya la inyección de tejido antólogo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral y la incontinencia urinaria¹³⁶. La sustitución vesical con ingeniería tisular es uno de los retos más importantes de la urología actual. Actualmente se utilizan dos materiales para las investigaciones, la submucosa de intestino delgado porcino y los polímeros del ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA). La primera representa un injerto acelular biodegradable impregnado en factores de crecimiento que ha sido empleado en perros y ratas¹³⁷. Si bien se ha observado crecimiento, éste ha sido a expensas de un exceso de tejido colágeno carente de funcionalidad y de arquitectura alterada¹³⁸. In Vitro se ha conseguido cultivar células uroteliales humanas en submucosa intestinal porcina¹³⁹ pero el modelo no ha sido fácilmente reproducible¹²⁹. Respecto a los polímeros se realizó un estudio comparando 3 técnicas de ampliación vesical en perros que habían recibido una cistectomía supratrigonal¹⁴⁰. A un primer grupo se les cerró la vejiga aproximando bordes, a un segundo grupo se les cerró con un soporte de PLGA y aun tercero se les cerró con soporte de PLGA más células uroteliales cultivadas antológicas, observándose que éste último mantenía una capacidad vesical del 95% mientras que los otros 2 grupos no superaban el 50%. El grupo sembrado mostró una distensibilidad vesical normal. El concepto de inmovilización fotoquímica covalente permite unir proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno o la laminina, a cualquier polímero sintético. La pared ureteral ha sido completamente regenerada en el modelo porcino injertando submucosa de intestino delgado sobre una lámina residual de uréter nativo que aseguraba el aporte sanguíneo¹⁴¹. La sustitución ureteral en modelo canino a partir del injerto de matriz acelular porcina sembrada de urotelio autólogo no ha aportado buenos resultados (estenosis)¹²⁹. En clínica humana ha habido alguna buena experiencia en el tratamiento del reflujo vesicoureteral, inyectando condrocitos antólogos en trigono vesical¹⁴². El termino urología regenerativa ha sido ya acuñado¹⁴³ en la literatura urológica y es factible que en los próximos años sea posible disponer de neotejidos fabricados a la medida y aplicables a la clínica humana.

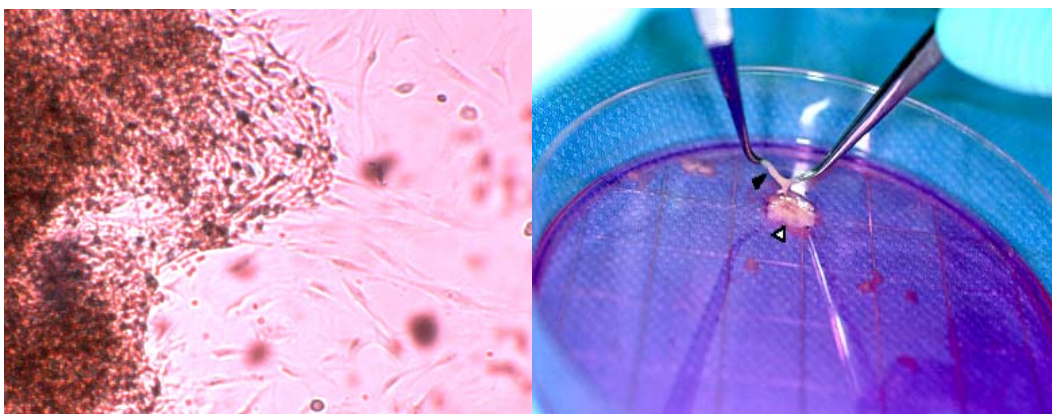


Fig.: A la izquierda imagen microscópica de músculo detrusor sobre matriz acelular. A la derecha imagen real del detrusor cultivado (flecha negra) sobre la matriz (flecha blanca) (fotos cedidas por los Dres. J. Caffaratti y O. Anguerri).

La ingeniería tisular depende no sólo del crecimiento de células somáticas más o menos diferenciadas en medios idóneos sino también de stem cells a las que puede estimularse hacia una u otra serie celular, logrando igualmente tejidos creados de novo¹⁴⁴. Las

células indiferenciadas normales, bien stem cells bien células progenitoras son extraídas de tejido embrionario, fetal o postnatal. Una vez seleccionadas e implantadas pueden llegar a ser una alternativa de tratamiento de enfermedades degenerativas. A este respecto ya se especula con el beneficio de instilar stem cells en líquido cefalorraquídeo en pacientes que han sufrido un ictus¹⁴⁵ o con la implantación de células secretoras de dopamina en la enfermedad de Parkinson¹⁴⁶.

Soluciones similares son también esperables en el tratamiento de la diabetes mellitus donde se va acumulando experiencia con tejido heterólogo (células de islotes pancreáticos de animal) colocado en cápsulas biocompatibles semiporosas que impiden el contacto del tejido con el receptor, evitando así el rechazo¹⁴⁷. Estas técnicas irán paralelas a la nanotecnología (construcción de vehículos dispensadores de fármacos u hormonas) y la terapia génica (modulación del desarrollo celular)¹⁴⁸, en cualquier caso, deben superar aún un proceso de perfeccionamiento técnico y de comprobación científica de eficacia y seguridad.

CONCLUSIÓN

La robótica es ya una realidad en cirugía urológica, destacando los robots asistentes (brazos de sujeción de instrumental) y los robots cirujanos (manejados por control remoto). Da Vinci es el robot más evolucionado en la actualidad, siendo ya amplia la experiencia en nefrectomía, cistectomía y prostatectomía radical. La telemedicina permite realizar operaciones robotizadas a miles de kilómetros de distancia entre cirujano y enfermo. Asimismo es una herramienta básica para el futuro de la atención médica especializada, de la formación continuada y de la gestión de datos clínicos informatizados. Internet soporta en la actualidad la transferencia de paquetes integrados con información entre estaciones de trabajo, pero en el futuro otras tecnologías como la fibra óptica y telefonía infrarroja suplirán las carencias de la red. La nanotecnología permitirá disponer de pequeños dispositivos intracorpóreos autónomos capaces de realizar tareas como la administración de fármacos dirigida a células concretas, detección y bloqueo de células nocivas, secreción hormonal y suplencia de órganos, si bien cabe suponer muchas otras posibilidades aún difíciles de imaginar. La ingeniería de tejidos hará posible disponer de tejidos alogénicos que permitan también suplir órganos completa o parcialmente, aunque la funcionalidad neurógena sea uno de los mayores problemas a solucionar. El futuro de la medicina, y por tanto de la urología, depende de la conjunción de todos los apartados de la bioingeniería a los que nos hemos referido, en que será posible ver ingenios robóticos miniaturizados a la escala del nanómetro, manejados por control remoto que incluirán entre sus muchas habilidades la eliminación específica de células enfermas y la reposición de tejido sano justo en el sitio adecuado.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Buckingham RA, Buckingham RO. Robots in operating theatres. *Br Med J* 1995; 311: 1479.
- 2 http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2005_Groups/04/glossary.html#rcm
- 3 Moran ME. Robotic surgery: urologic implications. *J Endourol.* 2003 Nov;17(9):695-708.
- 4 <http://en.wikipedia.org/wiki/Robot>
- 5 <http://www.intuitivesurgical.com/hospitalresources/successstories/index.aspx>
- 6 Villavicencio H. Tecnología de futuro: cirugía robótica Da Vinci. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (10): 919-921.
- 7 Rassweiler J, Seemann O, Hatzinger M, Schulze M, Frede T. Technical evolution of laparoscopic radical prostatectomy after 450 cases. *J Endourol.* 2003;17(3):143-54.
- 8 Melfi FM, Menconi GF, Mariani AM, Angeletti CA. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(5):864-868.
- 9 Bolotin G, Kypson AP, Reade CC, Chu VF, Freund WL Jr, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Should a video-assisted mini-thoracotomy be the approach of choice for reoperative mitral valve surgery? *J Heart Valve Dis.* 2004;13(2):155-8.
- 10 Proske JM, Dagher I, Franco D. Comparative study of human and robotic camera control in laparoscopic biliary and colon surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004 Dec;14(6):345-8.
- 11 Arezzo A, Schurr MO, Braun A, Buess GF. Experimental assessment of a new mechanical endoscopic solosurgery system: Endofreeze. *Surg Endosc.* 2005 Apr;19(4):581-8.
- 12 Nebot PB, Jain Y, Haylett K, Stone R, McCloy R. Comparison of task performance of the camera-holder robots EndoAssist and Aesop. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003 Oct;13(5):334-8.
- 13 Lopez P. Suma "Tonatiuh" más de cien cirugías. *Reforma (periódico).* Sección: Ciencia. 4 de Agosto de 2005. Pag: 2-C.
- 14 Buess GF, Arezzo A, Schurr MO, Ulmer F, Fisher H, Gumb L, Testa T, Nobman C. A new remote-controlled endoscope positioning system for endoscopic solo surgery. *The FIPS endoarm. Surg Endosc.* 2000; 14(4): 395-9.
- 15 Arezzo A, Testa T, Ulmer F, Schurr MO, Degregori M, Buess GF. Positioning systems for endoscopic solo surgery. *Minerva Chir.* 2000 Sep;55(9):635-41.
- 16 Jaspers JE, Den Boer KT, Sjoerdsma W, Bruijn M, Grimbergen CA. Design and feasibility of PASSIST, a passive instrument positioner. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2000 Dec;10(6):331-5.
- 17 Hazey JW, Melvin WS: Robot-assisted general surgery *Semin Laparosc Surg.* 2004 Jun ;11(2):107-12.
- 18 Himpens J, Leman G, Cadiere GB: Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1998;12(8):1091.
- 19 Cadiere GB, Himpens J, Vertruyen M, Bruyns J, Fournatier G. [Nissen fundoplication done by remotely controlled robotic technique]. *Ann Chir* 1999;53(2):137-141.
- 20 Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, Wolf RK, Michler RE, Ellison EC. Computer-assisted robotic Heller myotomy: initial case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11(4):251-253.
- 21 Cadiere GB, Himpens J, Vertruyen M, Favretti F. The world's first obesity surgery performed by a surgeon at a distance. *Obes Surg* 1999;9(2):206-209.
- 22 Carpentier A, Loulmet D, Aupecle B, Berrebi A, Relland J. Computer-assisted cardiac surgery. *Lancet* 1999;353 (9150):379-380.
- 23 Villavicencio H: Cirugía laparoscópica avanzada robótica Da Vinci: origen, aplicación clínica actual en Urología y su comparación con la cirugía abierta y laparoscópica. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (1): 1-12.
- 24 Kim HL, Schulam P.: The PAKY, HERMES, AESOP, ZEUS, and da Vinci robotic systems. *Urol Clin North Am.* 2004 Nov;31(4):659-69.
- 25 Sung GT, Gill IS. Robotic laparoscopic surgery: a comparison of the DA Vinci and Zeus systems. *Urology.* 2001;58(6):893-8.
- 26 Dasgupta P, Jones A, Gill IS. Robotic urological surgery: a perspective. *BJU Int.* 2005 Jan;95(1):20-3.
- 27 Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Lobontiu A, Saint F, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):1964- 1966.
- 28 Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87(4):408-410.
- 29 Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonneau B, Fromont G, Menon M, Vallancien G. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol.* 2001;40(1):70-74.
- 30 Horgan S, Vanuno D, Sileri P, Cicalese L, Benedetti E. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73(9):1474- 1479.

-
- Hoznek A, Zaki SK, Samadi DB, Salomon L, Lobontiu A, Lang P, et al. Robotic assisted kidney transplantation: an initial experience. *J Urol* 2002;167(4):1604-1606.
- 31 Gettman MT, Neururer R, Bartsch G, Peschel R. Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty performed using the da Vinci robotic system. *Urology*. 2002 Sep;60(3):509-13.
- 32 Beecken WD, Wolfram M, Engl T, Bentas W, Probst M, Blaheta R, Oertl A, Jonas D, Binder J. Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy and intra-abdominal formation of an orthotopic ileal neobladder. *Eur Urol*. 2003 Sep;44(3):337-9.
- 33 Gettman MT, Blute ML, Peschel R, Bartsch G. Current status of robotics in urologic laparoscopy. *Eur Urol* 2003; 43: 106–12.
- 34 Olsen LH: Robotics in paediatric urology. *J Ped Urol*. 2006. 2: 40-45.
- 35 Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169(5):1689-1693.
- 36 Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 2003;62(2):292-297.
- 37 Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92(3): 205-210.
- 38 Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002;60 (5):864-868.
- 39 Ahlering TE, Skarecky D, Lee D, Clayman RV. Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1738-41.
- 40 Guillonneau B, Rozet F, Barret E, Cathelineau X, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 189–202.
- 41 Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528–34.
- 42 Gerhardus, Diana. Robot-Assisted Surgery: The Future is Here. *Journal of Healthcare Management*. 48:4 . 2003
- 43 Ali Meghdari, Hooman Hosseinkhannazer, Ali Selk Ghafari. Optimization and Dynamic Simulation of a Nurse Robot in Hospital Environment Using Genetic Algorithm. 2nd International Conference on Autonomous Robots and Agents December 13-15, 2004 Palmerston North, New Zealand.
- 44 <http://www.intel.com/employee/retiree/circuit/robot.htm>
- 45 <http://dsc.discovery.com/news/briefs/20050523/nurserobot.html>
- 46 Mort M, Finch T. Principles for telemedicine and telecare: the perspective of a citizens' panel. *J Telemed Telecare*. 2005;11 Suppl 1:66-8.
- 47 Barlow J, Bayer S, Castleton B, Curry R. Meeting government objectives for telecare in moving from local implementation to mainstream services. *J Telemed Telecare*. 2005;11 Suppl 1:49-51.
- 48 Lievens F, Jordanova M. Is there a contradiction between telemedicine and business? *J Telemed Telecare*. 2004;10 Suppl 1:71-4.
- 49 Treatment by telegraph (1917): Excerpt from the obituary of John Joseph Holland (1876-1959). *Journal of Telemedicine and Telecare* 3, pp223, 1997.
- 50 Rafiq A, Moore JA, Zhao X, Doarn CR, Merrell RC. Digital video capture and synchronous consultation in open surgery. *Ann Surg*. 2004 Apr;239(4):567-73.
- 51 Mair FS, Goldstein P, May C, Angus R, Shiels C, Hibbert D, O'Connor J, Boland A, Roberts C, Haycox A, Capewell S. Patient and provider perspectives on home telecare: preliminary results from a randomized controlled trial. *J Telemed Telecare*. 2005;11 Suppl 1:95-7.
- 52 Atack L, Luke R, Sanderson D. Development of an online, team-based programme in telecare. *J Telemed Telecare*. 2004;10(6):355-60; discussion 361-2.
- 53 Pfeifer M, Werner B, Magnussen H. Telecare of patients with chronic obstructive airway diseases *Med Klin (Munich)*. 2004 Feb 15;99(2):106-10.
- 54 Istepanian R, Philip N, Wang XH, Laxminarayan S. Non-telephone healthcare: the role of 4G and emerging mobile systems for future m-health systems. *Stud Health Technol Inform*. 2004;103:465-70.
- 55 Istepanian R, Philip N, Wang XH, Laxminarayan S. Non-telephone healthcare: the role of 4G and emerging mobile systems for future m-health systems *Stud Health Technol Inform*. 2004;103:465-70.

-
- 56 Clarke M. A reference architecture for telemonitoring. *Stud Health Technol Inform.* 2004;103:381-4.
- 57 Kerr K, Norris T. Telehealth in New Zealand: current practice and future prospects. *J Telemed Telecare.* 2004;10 Suppl 1:60-3.
- 58 RH Friedman, LE Kazis, A. Jette, MB Smith, J. Stollerman, J. Torgerson, K. Carey: "A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension". *American Journal of Hypertension* 9, pp 285-292, 1996.
- 59 Biermann E, Bogner N, Rihl J, Standl E. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycaemic control: response to Montori et al. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):228-9; author reply 229-30.
- 60 Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, Kudva YC. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycaemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1088-94.
- 61 Sauermaann S, Standhardt H, Gerschlager W, Lanmuller H, Alesch F. Kinematic evaluation in Parkinson's disease using a hand-held position transducer and computerized signal analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Sep;147(9):939-45.
- 62 Caceres C, Gomez EJ, Garcia F, Chausa P, Guzman J, Del Pozo F, Gatell JM. A Home Integral Telecare System for HIV/AIDS Patients. *Stud Health Technol Inform.* 2005;114:23-9.
- 63 Craig J, Chua R, Russell C, Wootton R, Chant D, Patterson V. A cohort study of early neurological consultation by telemedicine on the care of neurological inpatients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jul;75(7):1031-5.
- 64 Tomuro K. Development of oral home telecare programme for the home-dwelling elderly: a pilot study. *Gerodontology.* 2004 Sep;21(3):177-80.
- 65 Savenstedt S, Zingmark K, Sandman PO. Being present in a distant room: aspects of teleconsultations with older people in a nursing home. *Qual Health Res.* 2004 Oct;14(8):1046-57.
- 66 Hernando ME, Gomez EJ. Telecare services for nursing. *Stud Health Technol Inform.* 2002;65:298-309.
- 67 Hourmont K, Chung W, Pereira S, Wasielewski A, Davies R, Ballantyne GH. Robotic versus telerobotic laparoscopic cholecystectomy: duration of surgery and outcomes. *Surg Clin North Am.* 2003 Dec;83(6):1445-62.
- 68 Bove P, Stoianovici D, Micali S, Patriciu A, Grassi N, Jarrett TW, Vespasiani G, Kavoussi LR. Is telesurgery a new reality? Our experience with laparoscopic and percutaneous procedures. *J Endourol.* 2003 Apr;17(3):137-42.
- 69 Hourmont K, Chung W, Pereira S, Wasielewski A, Davies R, Ballantyne GH. Robotic versus telerobotic laparoscopic cholecystectomy: duration of surgery and outcomes. *Surg Clin North Am.* 2003 Dec;83(6):1445-62.
- 70 Rodrigues Netto N Jr, Mitre AI, Lima SV, Fugita OE, Lima ML, Stoianovici D, Patriciu A, Kavoussi LR. Telementoring between Brazil and the United States: initial experience. *J Endourol.* 2003;17(4):217-20.
- 71 Ballantyne GH. Robotic surgery, telerobotic surgery, telepresence, and telementoring. Review of early clinical results. *Surg Endosc.* 2002 Oct;16(10):1389-402.
- 72 Hoznek A, Katz R, Gettman M, Salomon L, Antiphon P, de la Taille A, Yiou R, Chopin D, Abbou CC. Laparoscopic and robotic surgical training in urology. *Curr Urol Rep.* 2003. ;4(2):130-7.
- 73 Rumpsfeld M, Arild E, Norum J, Breivik E. Telemedicine in haemodialysis: a university department and two remote satellites linked together as one common workplace. *J Telemed Telecare.* 2005;11(5):251-5.
- 74 Flesche CW, Jalowy A, Inselmann G. Telemedicine in the maritime environment--hightech with a fine tradition. *Med Klin (Munich).* 2004 Mar 15;99(3):163-8.
- 75 Vassallo DJ, Buxton PJ, Kilbey JH, Trasler M. The first telemedicine link for the British Forces. *J R Army Med Corps.* 1998 Oct;144(3):125-30.
- 76 Perez E, Montilla G, Villegas H. Telemedicine experiences in an urology educational institute. *Acta Cient Venez.* 2003;54:50-7.
- 77 Kvedar JC, Menn E, Loughlin KR. Telemedicine. Present applications and future prospects. *Urol Clin North Am.* 1998 Feb;25(1):137-49.
- 78 McFarlane N, Denstedt J. Imaging and the Internet. *J Endourol.* 2001;15(1):59-61.
- 79 Kuo RL, Aslan P, Dinlenc CZ, Lee BR, Scenci D, Babayan RK, Kavoussi LR, Preminger GM. Secure transmission of urologic images and records over the Internet. *J Endourol.* 1999 Apr;13(3):141-6.
- 80 Schweiger R, Burkle T, Kohn F, Dudeck J. How to structure clinical information: a practical example. *Stud Health Technol Inform.* 1999;68:20-4.
- 81 Tohme WG, Hayes WS, Winchester JF, Pahira JJ, Dai H, Komo D, Collmann J, Mun SK. Requirements for urology and renal dialysis PC-based telemedicine applications: comparative analysis. *Telemed J.* 1997 Spring;3(1):19-25.
- 82 Lee BR, Allaf M, Moore R, Bohlman M, Wang GM, Bishoff JT, Jackman SV, Cadeddu JA, Jarrett TW, Khazan R, Kavoussi LR. Clinical decision making using teleradiology in urology. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Jan;172(1):19-22.

-
- 83 O'Sullivan DC, Averch TD, Cadeddu JA, Moore RG, Beser N, Breitenbach C, Khazan R, Kavoussi LR. Teleradiology in urology: comparison of digital image quality with original radiographic films to detect urinary calculi. *J Urol*. 1997;158(6):2216-20. 84 <http://medicodirecto.com/autoevaluacion.htm>
- 85 Delaplain CB, Lindborg CE, Norton SA, Hastings JE. Tripler pioneers telemedicine across the Pacific. *Hawaii Med J*. 1993 Dec;52(12):338-9.
- 86 Shergill IS, Rao A, Arya M, Patel H, Gill IS. Nanotechnology: potential applications in urology. *BJU Int*. 2006;97(2):219-20.
- 87 Williams D. The risks of nanotechnology. *Med Device Technol*. 2005 Nov;16(9):6, 9-10.
- 88 Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*. 2006 Feb 3;311(5761):622-7.
- 89 Matsudai M, Hunt G. Nanotechnology and public health. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. 2005 Nov;52(11):923-7. (Abstract).
- 90 <http://www.euroresidentes.com/futuro/nanotecnologia/diccionario/nanotubos.htm>
- 91 http://es.wikipedia.org/wiki/Fullereno#Otros_fulerenos
- 92 Yamawaki H, Iwai N. Cytotoxicity of water soluble fullerene in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006. (En prensa). (Abstract).
- 93 Viasnoff V, Meller A, Isambert H. DNA nanomechanical switches under folding kinetics control. *Nano Lett*. 2006; 6(1):101-4.
- 94 Guo P. RNA nanotechnology: engineering, assembly and applications in detection, gene delivery and therapy. *J Nanosci Nanotechnol*. 2005 Dec;5(12):1964-82.
- 95 Bhattacharya D, Gupta RK. Nanotechnology and potential of microorganisms. *Crit Rev Biotechnol*. 2005; 25(4):199-204.
- 96 Yang H, Kao WJ. Dendrimers for pharmaceutical and biomedical applications. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2006;17(1-2):3-19.
- 97 Sara M, Pum D, Schuster B, Sleytr UB. S-layers as patterning elements for application in nanobiotechnology. *J Nanosci Nanotechnol*. 2005 Dec;5(12):1939-53.
- 98 Cheng MM, Cuda G, Bunimovich YL, Gaspari M, Heath JR, Hill HD, Mirkin CA, Nijdam. Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics. *Curr Opin Chem Biol*. 2006 Feb;10(1):11-9.
- 99 Yih TC, Al-Fandi M. Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems. *J Cell Biochem*. 2006;26. En prensa. (Abstract).
- 100 Nishiyama N, Kataoka K. Nano-engineering for biomedical applications. *Nippon Rinsho*. 2006 Feb;64(2):199-205. (Abstract)
- 101 Portney NG, Ozkan M. Nano-oncology: drug delivery, imaging, and sensing. *Anal Bioanal Chem*. 2006 Feb;384(3):620-30.
- 102 Hannon JB, Kodambaka S, Ross FM, Tromp RM. The influence of the surface migration of gold on the growth of silicon nanowires. *Nature*. 2006 Jan 29. En Prensa (Abstract).
- 103 Wang GX, Yang L, Wang JZ, Liu HK, Dou SX. Enhancement of ionic conductivity of PEO based polymer electrolyte by the addition of nanosize ceramic powders. *J Nanosci Nanotechnol*. 2005;5(7):1135-40.
- 104 Nidumolu BG, Urbina MC, Hormes J, Kumar CS, Monroe WT. Functionalization of gold and glass surfaces with magnetic nanoparticles using biomolecular interactions. *Biotechnol Prog*. 2006 Jan-Feb;22(1):91-5.
- 105 Chan WC. Bionanotechnology progress and advances. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jan;12(1 Suppl 1):87-91.
- 106 Geho DH, Jones CD, Petricoin EF, Liotta LA. Nanoparticles: potential biomarker harvesters. *Curr Opin Chem Biol*. 2006 Feb;10(1):56-61.
- 107 http://ciencia.nasa.gov/headlines/y2003/29may_polymersomes.htm
- 108 http://ciencia.nasa.gov/headlines/y2002/15jan_nano.htm
- 109 Murosaki T, Gong JP, Osada Y. Creation of artificial cartilage by nanotechnology. *Nippon Rinsho*. 2006 Feb;64(2):206-14. (Abstract).
- 110 Yamaguchi Y, Igarashi R. Nanotechnology for therapy of type 2 diabetes. *Nippon Rinsho*. 2006 Feb;64(2):295-300.
- 111 Kong LX, Peng Z, Li SD, Bartold PM. Nanotechnology and its role in the management of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2006;40:184-96.
- 112 Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2491-99.
- 113 Wu G, Datar RH, Hansen KM, Thundat T, Cote RJ, Majumdar A. Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers. *Nat Biotechnol*. 2001; 19 : 856-60
- 114 Grubisha DS, Lipert RJ, Park HY, Driskell J, Porter MD. Femtomolar detection of prostate-specific antigen: an immunoassay based on surface-enhanced Raman scattering and immunogold labels. *Anal Chem* 2003; 75 : 5936-43.
- 115 Sahoo SK, Ma W, Labhasetwar V. Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer. *Int J Cancer* 2004; 112 : 335-40

-
- 116 Thomas TP, Majoros IJ, Kotlyar A, Kukowska-Latallo JF, Bielinska A, Myc A, Baker JR Jr. *J Med Chem.* 2005 Jun 2;48(11):3729-35. Targeting and inhibition of cell growth by an engineered dendritic nanodevice.
- 117 Hattori Y, Maitani Y. Enhanced in vitro DNA transfection efficiency by novel folate-linked nanoparticles in human prostate cancer and oral cancer. *J Control Release* 2004; 97 : 173–83.
- 118 Xu L, Frederik P, Pirollo KF, Tang WH, Rait A, Xiang LM, Huang W, Cruz I, Yin Y, Chang EH. Self-assembly of a virus-mimicking nanostructure system for efficient tumor-targeted gene delivery. *Hum Gene Ther.* 2002. 10;13(3):469-81.
- 119 Uesaka M. Application of nanotechnology to hemodialysis membrane. *Nippon Rinsho.* 2006 Feb;64(2):309-15. (Abstract).
- 120 Akira Ito, Kousuke Ino, Masao Hayashida, Takeshi Kobayashi, Hiroshi Matsunuma, Hideaki Kagami, Minoru Ueda, Hiroyuki Honda. Novel Methodology for Fabrication of Tissue-Engineered Tubular Constructs Using Magnetite Nanoparticles and Magnetic Force. *Tissue Engineering.* Sep 2005, Vol. 11, No. 9-10: 1553-1561
- 121 Atiyeh BS, Hayek SN, Gunn SW. New technologies for burn wound closure and healing--review of the literature. *Burns.* 2005. Dec; 31(8): 944-56.
- 122 Caissie R, Gingras M, Champigny MF, Berthod F In vivo enhancement of sensory perception recovery in a tissue-engineered skin enriched with laminin. *Biomaterials.* 2006 May;27(15):2988-2993. Epub 2006 Jan 31.
- 123 Escalona J, y Díez-Nau MD. Distinctive growth patterns between cerebral and cerebellar astrocytomas. A tissue culture study. *Histopathology.* 1981. 5, 639-650.
- 124 Gustafson CJ, Kratz G. Tissue engineering in urology. *Curr Opin Urol.* 2001; 11(3):275-9.
- 125 Lin HK, Cowan R, Moore P, Zhang Y, Yang Q, Peterson JA Jr, Tomasek JJ, Kropp BP, Cheng EY. Characterization of neuropathic bladder smooth muscle cells in culture. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1348-52.
- 126 Faramarzi-Roques R. Use of acellular biological matrices in urology. *Prog Urol.* 2003 Jun;13(3):385-93.
- 127 Falke G, Caffaratti J, Atala A. Tissue engineering of the bladder. *World J Urol.* 2000 Feb;18(1):36-43.
- 128 Corvin S, Strasser H, Boesch ST, Bartsch G, Klocker H. Human rhabdosphincter cell culture: a model for videomicroscopy of cell contractions. *Prostate.* 2001 May 15;47(3):189-93.
- 129 Marcovich R: Estrategias de ingeniería tisular aplicadas a las vías urinarias. *Current Medical Literatura. Royal Society of Medicine.* 2005. 10. 3: 5-10.
- 130 Atala A. Engineering tissues and organs. *Curr Opin Urol.* 1999;9(6):517-26.
- 131 Y. Shiroyanagi, M. Yamato, Y. Yamazaki, H. Toma, T. Okano. Urothelium regeneration using viable cultured urothelial cell sheets grafted on demucosalized gastric flaps. *BJU International.* 2004, Vol. 93, No. 7: 1069-73.
- 132 Maurer S, Feil G, Stenzl A In vitro stratified urothelium and its relevance in reconstructive urology. *Urologe A.* 2005 Jul;44(7):738-42.
- 133 Andrea Staack, Simon W. Hayward, Laurence S. Baskin, Gerald R. Cunha. Molecular, cellular and developmental biology of urothelium as a basis of bladder regeneration Differentiation. 2005, Vol. 73, No. 4: 121-25.
- 134 De Filippo RE, Yoo JJ, Atala A. Urethral replacement using cell seeded tubularized collagen matrices. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 2):1789-92
- 135 Sternberg K, Selent C, Hakansson N, Tollner J, Langer T, Seiter H, Schmitz KP. Bioartificial materials in urology. *Urologe A.* 2004 Oct;43(10):1200-7.
- 136 Atala A. Tissue engineering of artificial organs. *J Endourol.* 2000 Feb;14(1):49-57.
- 137 Caldamone AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *Urol.* 2001 Jun;165(6 Pt 2):2224-7.
- 138 Kropp BP. Small-intestinal submucosa for bladder augmentation: a review of preclinical studies. *World J Urol.* 1998;16(4):262-7.
- 139 Zhang Y, Kropp BP, Moore P, Cowan R, Furness PD 3rd, Kolligian ME, Frey P, Cheng EY. Coculture of bladder urothelial and smooth muscle cells on small intestinal submucosa: potential applications for tissue engineering technology. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 2):928-34.
- 140 Oberpenning F, Meng J, Yoo JJ, Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat Biotechnol.* 1999 Feb;17(2):149-55.
- 141 Smith TG 3rd, Gettman M, Lindberg G, Napper C, Pearle MS, Cadeddu JA. Ureteral replacement using porcine small intestine submucosa in a porcine model. *Urology.* 2002 Nov;60(5):931-4.
- 142 Tsai CC, Lin V, Tang L. Injectable biomaterials for incontinence and vesico-ureteral reflux: current status and future promise.

J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2006 Apr;77(1):171-8.

143 Atala A. Regenerative medicine and urology. BJU Int. 2003 Oct;92 Suppl 1:58-67.

144 Bartsch G Jr, Frimberger D. Embryonic and adult stem cells for tissue engineering in urology. Urologe A. 2004 Oct;43(10):1229-36.

145 Gilman S. Time course and outcome of recovery from stroke: Relevance to stem cell treatment. Exp Neurol. 2006 Jan 18. En prensa (abstract)

146 Correia AS, Anisimov SV, Li JY, Brundin P. Stem cell-based therapy for Parkinson's disease. Ann Med. 2005;37(7):487-98.

147 Kizilel S, Garfinkel M, Opara E. The bioartificial pancreas: progress and challenges. Diabetes Technol Ther. 2005;7(6):968-85.

148 Privat A. Stem cells and neural repair. Bull Acad Natl Med. 2005 Apr;189(4):605-13; discussion 613-4.