

**Estimados colegas y amigos:**

Aprovecho la presente época decembrina para enviarles una felicitación y deseos de bienestar para ustedes y toda su familia.

Son los deseos de mi Mesa Directiva y del personal que labora en nuestra oficina.

Como ustedes saben en abril del 17 al 22 llevaremos a cabo nuestro Congreso del Colegio Mexicano de Urología en la bella Ciudad de León, Guanajuato.

Tenemos un programa académico muy ambicioso con pláticas magistrales impartidas por profesores nacionales y extranjeros, así como cursos pre-congreso y trans-congreso en los cuales trataremos temas de actualidad. Toda esta información está reflejada en nuestro programa del evento que les hemos hecho llegar oportunamente.

En esta época de cambios vertiginosos y de grandes compromisos profesionales debemos darnos tiempo para la preparación y el aprendizaje de todas las nuevas técnicas en el manejo y tratamiento de nuestros pacientes urológicos.

Se le atribuye a Sócrates el pensamiento de que “La trascendencia del alma es dado por la cantidad de conocimientos que uno adquiere y que la contraparte es la ignorancia”. También el gran escritor Alfonso Reyes mencionó en un tratado en el cual hablaba de “La sociedades que la Acción Colectiva e Individual iban de la mano y que el ser humano en su actuación cotidiana tomaba las acciones que repercuten en el entorno social y comunitario”.

No podemos estar solos o aislados en este mundo globalizado; tenemos que interrelacionarnos con nuestros pares para aprender nuevas técnicas y procedimientos que nos llevara al verdadero comportamiento ético y profesional. El impacto de estas observaciones sin duda nos ha trascendido a través de una multiplicidad de disciplinas científicas y por ello es imperativo que el Colegio Mexicano de Urología Nacional se sume a este reconocimiento de nuestro entorno regional y nacional. En efecto, pese a que Galileo tuvo competidores en el desarrollo del telescopio, es a él a quien se le atribuye su paternidad por la demostración pública que hizo de su eficacia ante los mercaderes venecianos.

Así nosotros, en el aprendizaje, utilizando todos nuestros medios a la mano y optimizándolos, podremos escudriñar dentro de los foros del saber y que nos sirvan de faro guía en nuestro comportamiento ético y deontológico.

Compañeros Urólogos, estos foros del Colegio Mexicano de Urología se ponen a tu alcance para que logres los fines deseados que es el aprender las prácticas que te llevarán a un buen tratamiento de tus pacientes a los cuales finalmente nos debemos.

Atentamente**Dr. Mario Alberto Martínez Romero**
Presidente del CMUN
Bienio 2011-2013



Prostatectomía radical, 10 años de experiencia quirúrgica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

León Octavio Torres Mercado,* Efraín Maldonado Alcaraz,*** Eduardo Serrano Brambila,** Jorge Moreno Palacios***

RESUMEN

Objetivo: Presentar la experiencia quirúrgica en prostatectomía radical en nuestro hospital durante 10 años. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y comparativo, en el periodo comprendido entre octubre 1997 a diciembre de 2007, se incluyeron 145 pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, a todos se les realizó tacto rectal, antígeno prostático y biopsias transrectales, se analizó estadio clínico y patológico, sub y sobreestadificación, bordes quirúrgicos positivos, complicaciones transoperatorias, tiempo quirúrgico, secuelas funcionales y se realizó una curva de Kaplan Meier para evaluar el periodo libre de recurrencia bioquímica. **Resultados:** Promedio de edad 65 años, seguimiento promedio 30 meses, el abordaje laparoscópico se realizó en 12% y abierto en 88%, el tiempo quirúrgico promedio fue de 214 minutos para cirugía abierta y de 302 minutos para laparoscópica, 20 pacientes requirieron adyuvancia por enfermedad localmente avanzada y 13 por bordes quirúrgicos positivos, 19 cursaron con falla bioquímica, 47% de la población cursó con disfunción eréctil y 21% refiere algún grado de incontinencia. **Conclusión:** La prostatectomía radical retropúbica ofrece resultados oncológicos satisfactorios, la evolución de la técnica y la curva de aprendizaje conllevan a una disminución de los eventos adversos en los resultados funcionales.

Palabras clave: Prostatectomía radical, cáncer de próstata.

ABSTRACT

Purpose: To present the surgical experience in patients that underwent radical prostatectomy in our center in the last 10 years. **Material and method:** We performed an observational, comparative, retrospective study between October 1997 to December 2007, a total of 145 patients with diagnosis of organ confined prostate cancer, were included. All patients had rectal examination, prostatic specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsies. We analyzed the clinical and pathological stage, margin status, transoperative complication, length of surgical procedure, functional outcome. We evaluated biochemical failure by Kaplan Meier curve. **Results:** A total of 145 patients were included with a mean age of 65 years, the mean follow up was of 30 months. Of the surgical procedures 12% were laparoscopic and 88% non laparoscopic, the mean surgical time for both groups was 302 vs. 214 minutes respectively. Twenty patients required adjuvant treatment for locally advanced disease, and 13 for positive margins. A total of 19 patients had biochemical recurrence. Forty seven per cent developed erectile dysfunction and 21% had some degree of incontinence. **Conclusion:** Radical retropubic prostatectomy offers satisfactory oncological outcomes, evolution in the surgical technique and learning curve bears to decrease complication and increase functional outcomes.

Key words: Prostate cancer, radical prostatectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte en varones en Estados Unidos. En el mundo, las tasas de incidencia y mortalidad

varían de país en país, en los registros de la Sociedad Americana del Cáncer, en el 2009 reportaron 766,130 casos diagnosticados de cáncer, 25% correspondieron a pacientes con cáncer de próstata, ocupando el primer lugar. Para el mismo año se registraron 292,540 muertes

* Médico Residente de Urología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. ** Jefe de Servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *** Médico Adscrito al Servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

por cáncer en hombres, de las cuales 9% correspondió a cáncer de próstata, ocupando el segundo lugar como causa de mortalidad en hombres.¹

El cáncer de próstata es más común en la raza negra que en la blanca, para el año 2005 la estadística en Estados Unidos reportó una incidencia para la raza negra y blanca de 59.4 y de 24.6%, respectivamente, por cada 100,000 habitantes. La sobrevida global a cinco años para la raza negra y blanca es de 99 y 96%, respectivamente.

En el estadio de la enfermedad, se documenta una incidencia de cáncer de próstata en estadio I y II del 80-85% y para estadios III y IV de 15-20%, por lo que 85% de los casos nuevos tendrá una sobrevida global aproximada al 100%.^{1,2}

En México, el diagnóstico de cáncer de próstata se incrementó desde 1996 a 2005; de 295 a 4,877 casos, respectivamente. Entre 2003 y 2005, el cáncer de próstata representó 4.0% de todos los tumores malignos diagnosticados en el hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en segundo lugar, la Secretaría de Salud. La tendencia de mortalidad hospitalaria, ascendió cada año, lo cual representó 4.4% de todos los tumores malignos.³

El cáncer de próstata frecuentemente responde a tratamiento aun cuando se diagnostica en estadio avanzado y puede curarse cuando está localizado. La tasa de crecimiento tumoral varía de muy lenta a moderadamente rápida y algunos pacientes tienen una sobrevida prolongada incluso después de que el cáncer ha hecho metástasis a sitios distantes. La edad media para el diagnóstico, es de 72 años, muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades sin jamás haber padecido ninguna incapacidad significativa específica al cáncer.

El enfoque del tratamiento está influido por la edad y los problemas médicos coexistentes. Los efectos secundarios de las diversas formas de tratamiento se deberán tomar en cuenta al seleccionar el control apropiado.⁴

El aumento de la supervivencia después del tratamiento quirúrgico ha mejorado en los pacientes con cáncer de próstata, debido al incremento en el diagnóstico de tumores órgano-confinados, secundario a la evolución de los métodos diagnósticos.⁴

Existen tres factores de riesgo establecidos para cáncer de próstata: edad, raza y herencia, respecto a esta última se encuentra bien documentado que la presencia de este diagnóstico en un solo pariente de primera línea incrementa el riesgo al doble de padecer cáncer de próstata, y en el caso de que dos parientes de primera línea se encuentren afectados, el riesgo se incrementa hasta 11 veces más que la población general.

Una pequeña subpoblación de individuos (9%) tiene cáncer de próstata hereditario verdadero. Esto se define como tres parientes afectados o dos parientes que han desarrollado enfermedad antes de los 55 años de edad.⁵

Con la llegada del marcador tumoral antígeno prostático específico (APE) en la década de los 80's y un incre-

mento en la información para pacientes, la detección de cáncer de próstata ha ido en aumento, siendo más común en la actualidad documentar esta enfermedad en pacientes con APE entre 4 y 10 ng/mL, y reporte histopatológico en la escala de Gleason 6 o 7.⁶

Los estudios de detección del cáncer de próstata son el APE, tacto rectal (TR) y ultrasonido transrectal con toma de biopsia. Estrictamente la realización del APE y del TR se indica efectuar a partir de los 40 años a los pacientes con antecedentes familiares y después de los 50 años para pacientes sin factores de riesgo.⁵ La toma de biopsia transrectal de próstata debe ser considerada a realizar en pacientes con tacto rectal sospechoso, velocidad del APE > 0.35 ng/mL/año y con APE menor de 2.5 ng/mL, fracción libre/total del APE menor de 10% o en casos seleccionados de fracción de APE libre/total entre 10 a 25% y APE mayor de 10 ng/mL.⁷

La prostatectomía radical ocupa un papel fundamental en el tratamiento de esta enfermedad, se describe como opción de tratamiento para los pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años, en Etapa clínica I-II y para casos seleccionados en Etapa clínica III.⁸

La primera prostatectomía radical perineal fue realizada en el Hospital Johns Hopkins en 1904, y el primer abordaje retropúbico fue llevado a cabo por Memmelar y Millin en 1947, aún en esta época sin ganar popularidad debido a las secuelas postoperatorias; y fue hasta 1982 que Walsh describió la anatomía, el drenaje venoso y el haz neurovascular, lo cual llevó a la disminución del sangrado, incontinencia urinaria y disfunción eréctil.⁹

Con la reducción de la morbilidad, la prostatectomía radical hoy ocupa un tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, proporcionando una expectativa de vida a 10 años de alrededor de 85 a 90%, con resultados similares a tratamientos como la braquiterapia, sin embargo, con la ventaja de tener el espécimen patológico con la estadificación verdadera.^{10,11}

MATERIAL Y MÉTODOS

Con la aprobación del comité de ética del hospital, se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, el universo de trabajo fueron todos los pacientes operados de prostatectomía radical retropúbica en el periodo comprendido de octubre de 1997 a diciembre de 2007 en el Servicio de Urología del HE CMN Siglo XXI, se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y patológico de cáncer de próstata órgano-confinado, se excluyeron a los pacientes con expediente clínico incompleto. Se valoró la edad, tacto rectal, estadio clínico patológico, grado de diferenciación histológica preoperatorio y postoperatorio, márgenes quirúrgicos positivos, adyuvancia, sangrado transoperatorio, tiempo quirúrgico, complicaciones, secuelas funcionales. Se realizó una curva de Kaplan Meier para evaluar el periodo libre de recurrencia bioquímica. Y se realizó estudio comparativo de cirugía abierta y laparoscópica.

RESULTADOS

Un total de 189 pacientes con cáncer de próstata clínicamente órgano-confinado fueron tratados de octubre de 1997 a diciembre de 2007 en el Servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales se incluyeron 145 expedientes completos para su análisis.

El promedio de edad fue de 65 años (47-78 años) y el seguimiento promedio fue de 30 meses (2-60 meses). El antígeno prostático preoperatorio en promedio fue de 9.7 ng/mL, (2.8-24.9 ng/mL).

Todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con biopsia prostática transrectal confirmatoria del diagnóstico de cáncer de próstata. El reporte histopatológico de la biopsia en todos los pacientes fue adenocarcinoma prostático, y el grado de diferenciación en la Suma de Gleason; 4-6: 70 pacientes (48.2%), 7: 62 (42.7%) y 8-10: 13 (9.1%).

De los 145 pacientes tratados con prostatectomía radical, a 18 (12.4%) se le realizó abordaje laparoscópico y a 127 (87.6%) abordaje abierto (*Cuadro I*).

El tiempo quirúrgico promedio fue de 214.5 minutos para la cirugía abierta y de 302 minutos en cirugía laparoscópica, el sangrado transoperatorio promedio fue de 1041 mL para cirugía abierta y de 700 mL para cirugía laparoscópica, cuatro (22%) pacientes del grupo laparoscópico y 28 (22%) del grupo de cirugía abierta ameritó hemotransfusión. La estancia intrahospitalaria promedio fue de 5.5 días para los pacientes con cirugía abierta y de 4.5 días para los pacientes con cirugía laparoscópica (*Cuadro II*).

Las complicaciones transoperatorias en forma global fueron reportadas en el 6.9% de los pacientes; 4.7% para el grupo de cirugía abierta y 27% para el de laparoscopia, ameritando conversión a cirugía abierta en el 22% de este grupo (*Cuadro III*).

Cuadro I. Relación del estadio clínico preoperatorio.

Estadio	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica
	N = 127 No. (%)	N = 18 No. (%)
T1a	2 (1.5)	1 (5.5)
T1b	5 (4)	1 (5.5)
T1c	24 (18.8)	4 (22.2)
T2a	29 (22)	1 (5.5)
T2b	42 (33)	4 (22.2)
T2c	25 (20.7)	7 (39.1)

Cuadro II. Comparativa de tiempo quirúrgico, sangrado y hemotransfusión de cirugía abierta vs. laparoscópica.

	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica
Tiempo quirúrgico (min)	214.5	302
Sangrado transoperatorio (mL)	1041	700
Hemotransfusión (%)	22	22
Estancia intrahospitalaria (d)	5.5	4.5

Cuadro III. Complicaciones transoperatorias.

Complicación	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica
	N = 127 No. (%)	N = 18 No. (%)
Lesión vena ilíaca	3 (2.3)	
Lesión recto	3 (2.3)	1 (5.5)
Lesión vasos epigástricos		1 (5.5)
Conversión por adherencias		1 (5.5)
Conversión por falla en equipo		2 (11)

Cuadro IV. Complicaciones postoperatorias.

Complicaciones postoperatorias	Cirugía abierta N = 127 No. (%)
Disfunción sonda uretral	3 (2.3)
Seroma	8 (6.2)
Dehiscencia herida quirúrgica	3 (2.3)
Tromboembolia pulmonar	2 (1.5)
Fístula urinaria	5 (3.9)
Linfomea	4 (3.1)

Cuadro V. Secuelas postquirúrgicas.

Secuelas funcionales	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica
	N = 127 No. (%)	N = 18 No. (%)
Disfunción eréctil	53 (41)	9 (50)
Incontinencia urinaria esfuerzo		
Leve	13 (10.2)	8 (44.4)
Moderada	8 (6.2)	2 (11)
Severa	3 (2.3)	1 (5.5)
Incontinencia urinaria mixta predominio de esfuerzo	3 (2.3)	1 (5.5)
Contractura cuello vesical	7 (5.5)	

Las complicaciones postoperatorias se presentaron en el 19% de los pacientes con cirugía abierta, no se reportó ninguna complicación en el grupo de cirugía laparoscópica (*Cuadro IV*).

Las secuelas funcionales postoperatorias se distribuyeron de la siguiente forma; disfunción eréctil en 53 pacientes (41%) con cirugía abierta y nueve pacientes (50%) en el grupo laparoscópico. En el grupo de cirugía abierta 27 pacientes (21%) cursaron con incontinencia urinaria de esfuerzo, en tres pacientes se aplicó macroplastique; dos con incontinencia severa y uno con moderada, seis pacientes presentaron resolución del cuadro de incontinencia en el primer año de seguimiento del grupo de cirugía abierta. En el grupo de cirugía laparoscópica 12 pacientes (66.6%) cursó con incontinencia urinaria (*Cuadro V*).

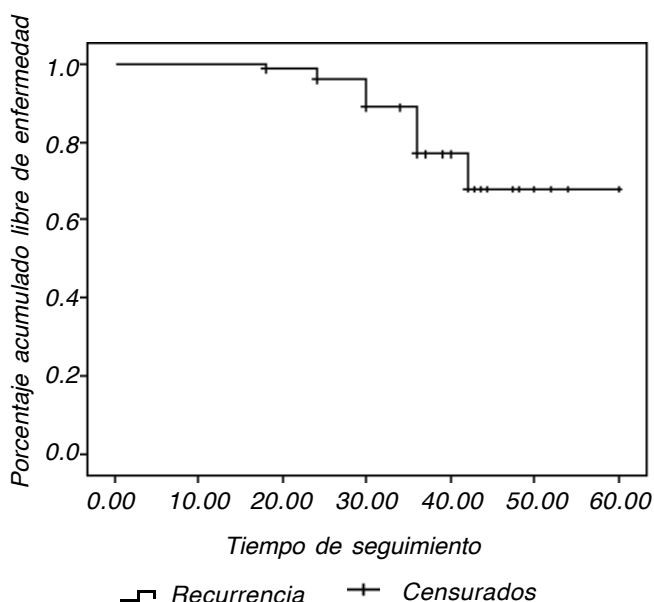
Se requirió tratamiento adyuvante por enfermedad localmente avanzada en 20 pacientes y por márgenes quirúrgicos positivos en 13, este grupo de pacientes continuó

Cuadro VI. Márgenes quirúrgicos positivos.

Estadio	Cirugía abierta N = 127 No. (%)	Cirugía laparoscópica N = 18 No. (%)
pT2c	4 (3.1)	2 (11)
pT3a	5 (3.1)	2 (11)

Cuadro VII. Porcentaje de subestadificación y sobreestadificación clínica y patológica.

	Clínica No. (%)	Histológica No. (%)
Subestadificación	33 (22.7)	38 (26.2)
Sobreestadificación	10 (6.8)	22 (15.2)

**Figura 1.** Curva de Kaplan Meier, expresa periodo libre de enfermedad. Seguimiento de pacientes operados de prostatectomía radical en el periodo de 1997 a 2007.

su seguimiento en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI. Se muestran los resultados de los dos abordajes en el cuadro VI.

Durante el seguimiento promedio (30 meses) de 112 pacientes que no requirieron tratamiento adyuvante, se documentó recurrencia bioquímica en 19 pacientes, 18 (14.1%) del grupo de cirugía abierta y uno (5.5%) del grupo de cirugía laparoscópica.

El periodo libre de recurrencia lo expresamos en la curva de Kaplan-Meier, en la cual se observa que a 60 meses 75% de la población se encontraba libre de enfermedad (Figura 1).

Cuando se comparó la estadificación clínica con la estadificación patológica de la pieza quirúrgica definitiva se encontró subestadificación en 33 (22.7%) y sobreestadifi-

cación en 10 (6.8%). Cuando se comparó el resultado de las biopsias transrectales con el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica, la suma de Gleason se encontró sub-estadificada en 38 pacientes (26.2 %) y sobre-estadificada en 22 pacientes (15.2%).

DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico para el cáncer de próstata órgano-confinado y con expectativa de vida mayor a 10 años es la cirugía radical, la prostatectomía radical con preservación de los fascículos neurovasculares representa la técnica de elección en todos los hombres con erecciones normales y enfermedad localizada, mejorando la calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos.¹²

El tratamiento neo-adyuvante en cáncer de próstata clínicamente órgano confinado no ofrece ventaja significativa en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad según un reciente meta-análisis en Cochrane; y no se asocia con una mejoría de las variables patológicas locales.¹³

El tiempo quirúrgico, una de las variables más reportadas como punto de ventaja en la cirugía abierta contra laparoscópica, se documenta en la serie publicada por Guillonnet y cols. como tiempo quirúrgico promedio en cirugía laparoscópica de 239 minutos y pérdida sanguínea de 402 mL,¹⁴ en nuestra serie el tiempo promedio en esta modalidad quirúrgica fue de 302 minutos y sangrado de 700 mL.

Lepor y cols. reportaron una tasa de hemotransfusión de 8.2% en pacientes operados de prostatectomía retro-pública abierta, muy similar a la serie de cirugía laparoscópica de 10% reportada por Guillonnet y cols.,^{14,15} siendo menor a la reportada en este estudio (22%) por el sesgo que existe en el criterio para hemotransfusión. En el caso del abordaje laparoscópico la tasa de conversión a cirugía abierta es de 2.5% reportado por Guillonnet, en nuestra serie fue de 16.5%, dos casos (11%) fueron por falla en el equipo laparoscópico.

Las complicaciones quirúrgicas reportadas con mayor frecuencia en la literatura son lesión de recto, tromboembolia pulmonar, lesión ureteral, entre otras, con una frecuencia global que oscila entre 6 y 20%. Salomon y cols. reportaron 16.5% de complicaciones globales.¹⁶ En nuestra serie la tasa de complicaciones para cirugía abierta fue de 4.7% y para cirugía laparoscópica de 27%. En la cirugía abierta Catalana y cols. reportaron como complicación la lesión rectal (1%), en nuestra serie de cirugía abierta la lesión de recto se presentó en 2.5%; y en cirugía laparoscópica Abbou y cols. reportaron lesión de recto en 2% de los casos, en nuestra serie fue de 5.5%, en nuestro centro la tasa de complicaciones en el grupo de cirugía laparoscópica fue mayor debido a que la experiencia en esta modalidad de tratamiento es inicial y la curva de aprendizaje que se requiere es mayor.

Standford y cols. reportaron una tasa de incontinencia urinaria en cirugía abierta de 14%, en nuestro estudio, el grupo de cirugía abierta presentó algún grado de incontinencia urinaria en 21%, disminuyendo esta tasa en los últimos cinco años en 52% comparada con los cinco años iniciales conforme a la curva de aprendizaje.

Los criterios para reportar la incontinencia urinaria varían en los diferentes reportes, lo que no nos permite homologar los diferentes resultados, considerando que en la mayoría de nuestros pacientes reportados es incontinencia urinaria de grandes esfuerzos (10.2%). En la cirugía laparoscópica Abbou y cols. reportaron incontinencia urinaria en 29%, en nuestra serie el grupo de cirugía laparoscópica reportó algún grado de incontinencia urinaria en 66.6%.

En el presente estudio, el grupo de cirugía abierta (41%) cursó con disfunción eréctil, menor al grupo de Standford y cols. que reportaron disfunción eréctil en 56% y en el grupo de cirugía laparoscópica la disfunción eréctil se presentó en 50% de los casos, mayor que la reportada por Eden y cols. que fue de 41%.^{15,17}

El periodo libre de enfermedad en la mayoría de los estudios se encuentra documentado entre los 35 y 70 meses de seguimiento.¹⁹ La incidencia global de márgenes quirúrgicos positivos es de 28%, Rosette y cols. reportaron en su serie de cirugía laparoscópica una tasa de márgenes quirúrgicos positivos de 25%,²⁰ muy similar a este estudio con 22%. En la cirugía abierta Berger y cols. reportaron 7% de los casos con márgenes quirúrgicos positivos,²¹ en nuestra serie abierta se documentaron en 6.6%

La prostatectomía radical sigue siendo el estándar de oro en el tratamiento del cáncer de próstata, aun por encima de las terapias no quirúrgicas, por la ventaja que ofrece de contar con el espécimen patológico, obtener el estado clínico correcto y ofrecer mayor tasa de periodo libre de enfermedad y de sobrevivida.²²

CONCLUSIONES

La prostatectomía radical retropúbica en nuestro hospital ha otorgado resultados oncológicos satisfactorios, la cirugía abierta se ha realizado con mayor frecuencia por lo cual la curva de aprendizaje la ha llevado a un menor número de complicaciones y secuelas funcionales, la cirugía laparoscópica como tratamiento en el cáncer de próstata aún se encuentra en evolución en nuestro hospital, por lo cual los resultados funcionales aún no se pueden equiparar con los pacientes de cirugía abierta ni a los reportados en centros con alto número de procedimientos.

Las tendencias actuales apuntan a las terapias mínimamente invasivas, sin embargo, el mejor abordaje es el de la preferencia del cirujano basándose en su propia experiencia, teniendo como fin el beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jamal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225.
2. Pow M, Destefano V, Astigueta JC. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas Urológicas de Norteamérica* 2009, 33: 1057-61.
3. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud; Número 39, Vol. 26, Sem. 39, 2009.
4. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality, international comparisons. *BJU Int* 2002; 90(2): 162-73.

5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S. Guidelines on Prostate cancer. *European Association of Urology* 2010; 7-16.
6. Thompson I, Brantley J, D'Amico V, Guideline for the Management of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 2106-31.
7. National Comprehensive cancer network. Prostate cancer early detection. *Clinical practice guidelines in Oncology*; 2010.
8. National Comprehensive cancer network, Prostate cancer, *Clinical practice guidelines in Oncology*; 2010.
9. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473.
10. Walsh P, Anatomic Radical Prostatectomy: Evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998; 160: 2418-24.
11. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V. Brachytherapy for prostate cancer: A systematic review. *Advances in Urology*; 2009, p. 1-11.
12. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177: 1632-5.
13. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: 75-84.
14. Guillonnet B, Rozet F, Barret E, Cathelineau X, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. *Urol Clin North Am* 2001; 28(1): 189-202.
15. Hsu EI, Hong EK, Lepor H. Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; 61(3): 601-6.
16. Salomon L, Levrel O, de la Taille A, Anastasiadis AG, Saint F, Kaki S. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002; 42(2): 104-10.
17. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gililand FD, Stephenson RA, Eley JW et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283(3): 354-60.
18. Swanson G, Basler J. Prognostic Factors for Failure after Prostatectomy. *J Cancer* 2011; 2: 1-19.
19. Abbou C, Salomon L, Hoznek E. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology*; 2000; 55(5): 630-4.
20. De La Rosette JJ, Abbou CC, Rassweiler J, Laguna MP, Schulman CC. Laparoscopic radical prostatectomy. *Arch Esp Urol* 2002; 55(6): 603-9.
21. Berger AP, Volgger H, Rogatsch H, Strohmeier D, Steiner H, Klocker H, et al. Screening with low PSA cutoff values results in low rates of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2002; 53(3): 241-5.
22. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; 95: 751-6.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Junio 8, 2011.

Carbohidratos y ácido siálico en las glicoproteínas del espermatozoide

Leobardo Calzada Sánchez,* María Magdalena Garduño Areizaga,** Edith Lucía Salazar Esquivel***

RESUMEN

Carbohidratos y ácido siálico fueron cuantificados espectrofotométricamente en plasma seminal, glicocalix y espermatozoides de hombres normospermicos. El contenido de ácido siálico es más elevado en espermatozoides que en el plasma seminal (130 ± 15 vs. 23 ± 5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteína) mientras que el contenido de carbohidratos está más incrementado en plasma seminal que en los espermatozoides (200 ± 20 vs. 4.5 ± 0.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteína). La composición química del glicocalix mostró que el contenido de proteínas y carbohidratos es similar (μg carbohidratos/ μg proteína) además contiene el doble de carbohidratos que de ácido siálico (0.45 ± 0.05 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ proteína). La presencia de estas cadenas de oligosacáridos en la superficie externa del espermatozoide nos indica su posible participación en las interacciones entre el óvulo y el espermatozoide y subsecuente fusión de gametos.

Palabras clave: Espermatozoide humano, glicocalix, ácido siálico.

ABSTRACT

Carbohydrates and sialic acid were quantified by spectrophotometric determination in seminal plasma, spermatozoa and glycocalyx of normospermic men.

Sialic Acid content is higher in spermatozoa than in seminal plasma (130 ± 15 vs. 23 ± 5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ prot) while than carbohydrates are higher in seminal plasma than spermatozoa (200 ± 20 vs. 4.5 ± 0.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ prot).

Chemical composition of glycocalyx showed that protein and carbohydrates content is similar ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$ prot) and contains twice as much carbohydrates that sialic acid contents (0.45 ± 0.05 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ prot). These oligosaccharide chains of outer sperm surface indicate its possible participation in the sperm-egg interactions and subsequent cell fusion phenomena.

Key words: Human spermatozoa, glycocalyx, sialic acid.

INTRODUCCIÓN

Los carbohidratos, constituyentes de las sialoglicoproteínas, presentes en la membrana espermática, son modificados durante el tránsito del espermatozoide a través del epidídimo¹ en la capacitación² y reacción acrosomal.³ Estas modificaciones en la capa sialoglicoproteica (glicocalix) son importantes para las interacciones entre el óvulo y espermatozoide, durante el proceso de fertilización.⁴ Por otro lado, ha sido reportado el papel de estas sialoglicoproteínas con relación a la edad y calidad del espermatozoide.⁵

Aunque detalles de modificaciones en los componentes de la membrana espermática no son totalmente entendidos, la composición química de algunos de los componentes de esta capa, tales como proteínas, carbohidratos

y ácido siálico podría sugerir que modificaciones en el glicocalix son necesarios para los procesos bioquímicos de capacitación y reacción acrosomal.

Por lo tanto, será importante analizar estos componentes del glicocalix presentes en la superficie espermática para sugerir que carbohidratos y ácido siálico juegan un papel importante en la interacción entre el óvulo y espermatozoide.

MATERIAL Y MÉTODOS

El semen humano fue obtenido de donadores jóvenes, sanos y fértiles después de tres días de abstinencia sexual, cada eyaculado se recibió individualmente en un vaso de plástico y se colocó 30 minutos en la oscuridad y a temperatura ambiente.

* Médico en Biología Molecular, Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontria. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública del D.F. ** Q.F.B., Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontria. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública del D.F. *** Doctora en Ciencias, en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

El semen de varios donadores se centrifugó a 1,000 g durante 15 minutos. El plasma seminal se centrifugó a 10,000 g durante 30 minutos. Los espermatozoides se resuspendieron a tres veces su volumen original con una solución denominada SPVC⁶ (NaCl 108 mM; KCl 3 mM; MgCl₂ 10 mM y K₂HPO₄ 2 mM, a un pH 7.0) y se centrifugaron a 1,000 g durante 15 minutos. Los espermatozoides se resuspendieron a su volumen original y se centrifugaron bajo las mismas condiciones, estos procedimientos se realizaron a temperatura ambiente. Los espermatozoides se contaron con una cámara de Neubauer y en un hemocitómetro, utilizando un microscopio de luz. La motilidad espermática fue evaluada por un método fotográfico de exposición múltiple.⁷ Los espermatozoides contados se ajustaron a 10⁹ spz/mL de SPVC.

Análisis Químico de Carbohidratos, Ácido siálico y Proteínas en Plasma Seminal y Espermatozoide Humano.

Alícuotas de la suspensión espermática y del plasma seminal, se utilizaron para la cuantificación de carbohidratos,⁸ ácido siálico,⁹ y proteínas.¹⁰

Aislamiento y Caracterización del Glicocalix de la Membrana del Espermatozoide Humano.

Alícuotas, conteniendo 2 x 10⁹ spz/mL de SPVC, se resuspendieron durante 120 minutos en 10 mL de una solución que contiene Tris 0.65 M y diiodosalicilato de litio (LIS) 0.3 M, pH 8.0.¹¹ Esta mezcla se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente con agitación constante, después de ese tiempo se adicionaron dos volúmenes de agua destilada a 4 °C y se incubaron otros 45 minutos a 4 °C. Esta suspensión se centrifugó a 18,000 g durante 60 minutos en un rotor Ty 65 de una centrifuga refrigerada Beckman L8-80.

El sobrenadante se mezcló vol/vol con una solución de fenol a 40% y se agitó durante 45 minutos a 4 °C. Esta mezcla se centrifugó a 5,000 g durante 30 minutos también a 4 °C. La fase acuosa se separó y dializó de 24 a 36 h con varios cambios de agua destilada (para eliminar el LIS), finalmente esta fase se liofilizó hasta obtener un volumen de 2 mL. A este liofilizado, conteniendo el glicocalix, se le realizó el análisis químico antes mencionado.

RESULTADOS

Las características generales del semen obtenido mostraron más de 250 x 10⁶ espermatozoides/ eyaculado, con una movilidad progresiva adecuada (*Cuadro 1*).

La composición química de los espermatozoides y plasma seminal nos indica que los valores de ácido siálico están 5.6 veces más elevados en los espermatozoides con respecto a los valores observados en el plasma seminal (130 ± 15 vs. 23 ± 5 µg/mg prot) (*Figura 1*).

Cuadro 1. Características generales del semen humano.

Volumen (mL)	(15)*	2.0 ± 5
Movilidad (%)	(15)*	80 ± 6
No de spz (millones/mL)	(15)*	150 ± 50

*Número de muestras por experimento

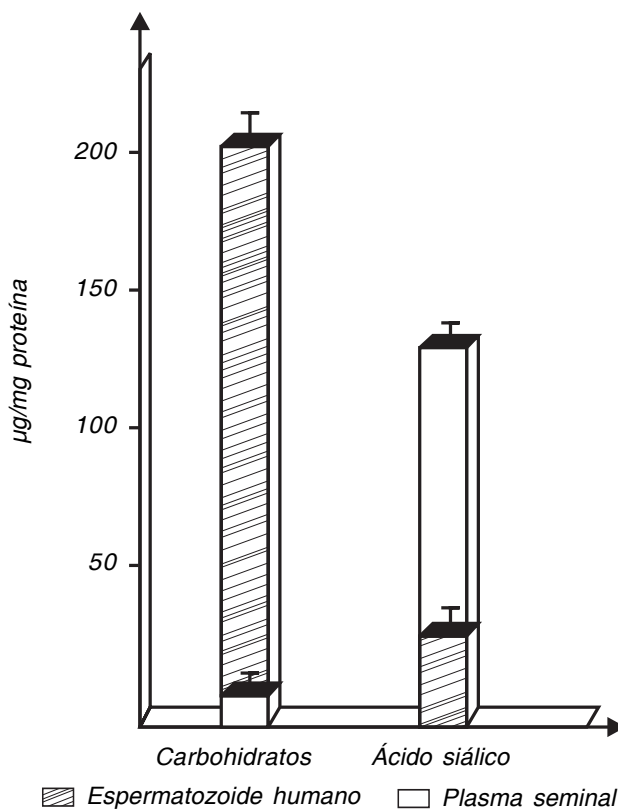


Figura 1. Carbohidratos y ácido siálico en espermatozoide humano y plasma seminal. Los resultados son presentados como la media ± SD de seis experimentos.

Por otro lado, la composición química del glicocalix mostró que el ácido siálico representa 45% de la composición glicosídica del glicocalix (*Figura 2*).

Es importante señalar que en el glicocalix, los valores de proteínas y carbohidratos es similar (0.98 ± 0.09 µg/µg prot) (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

El compuesto diiodosalicilato de litio tiene la particularidad de solubilizar la membrana celular para liberar a las glicoproteínas como una sola especie molecular, aun aquellas cuyo extremo NH₂ y COOH terminal se encuentre en el interior de la membrana plasmática.¹¹ Por otro lado, durante el proceso de maduración del espermatozoide, componentes de la capa sialoglicoproteica (principalmente carbohidratos y ácido siálico) presentes en la membrana plasmática son modificados.¹²

La presencia de manosa en la capa glicoproteica del espermatozoide, podría ser la vía de interacción o-oligosacáridos con la glicoproteína ligando de la zona pelúcida 3 (ZP3) del óvulo.^{13,14} Ha sido sugerido que la ZP3, es el mayor constituyente de la zona pelúcida (ZP) y desempeña un papel importante en la fertilización, actuando como ligando en la unión primaria con el espermatozoide.¹⁵

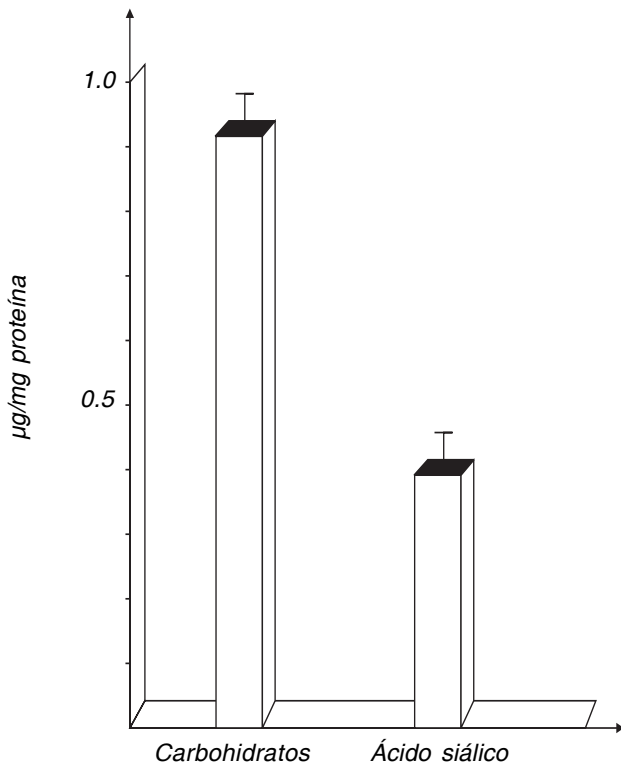


Figura 2. Carbohidratos y ácido siálico en el glicocalix del espermatozoide humano. Los resultados son presentados como la media \pm SD de seis experimentos.

Durante la capacitación se libera ácido siálico de esta capa glicoproteica provocando la disminución de la carga negativa en el espermatozoide. La liberación permite la exposición de ciertos antígenos de la superficie del espermatozoide también implicados en el reconocimiento de la zona pelúcida.¹⁶ Mientras que la disminución puede facilitar la unión con las proteínas de la ZP con el espermatozoide. Esta unión involucra interacciones hidrofóbicas e iónicas.¹⁷

Estos componentes del glicocalix podrían tener las implicaciones siguientes:

- Modificación de las glicoproteínas en la superficie espermática que puede ser importante para el desarrollo funcional del espermatozoide maduro.
- Elevados niveles de ácido siálico que son una vía importante para la carga neta del espermatozoide eyaculado.
- Proteger al espermatozoide de la fagocitosis.
- El ácido siálico es un componente importante para la capacitación del espermatozoide.
- Están involucrados en el reconocimiento de la zona pelúcida.
- Participan en la formación de puentes de unión (reconocimiento-adhesión-señalamiento) entre la superficie espermática y ligandos que residen en la zona pelúcida del óvulo.

- Estos componentes son constituyentes del receptor espermático que intervienen para reconocer la zona pelúcida del óvulo.

Estas características conforman la importancia de carbohidratos y ácido siálico como constituyentes de las glicoproteínas presentes en la membrana plasmática del espermatozoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holt WV. Surface-bound sialic acid on ram and bull spermatozoa: deposition during epididymal transit and stability during washing. *Biol Reprod* 1980; 23: 847-57.
2. Focarrelli R, Rosati F, Terrana B. Sialyglycoconjugates release during in vitro capacitation of human spermatozoa. *J Androl* 1990; 11: 97-104.
3. Meizel S. Molecules that initiate or help stimulate the acrosomal reaction by their interaction with the mammalian sperm surface. *Am J Anat* 1985; 174: 285-302.
4. Morales P, Cross NL, Overstreet JW, Hanson FW: Acrosome intact and acrosome-reacted human sperm can initiate binding to the zona pellucida. *Develop Biol* 1989; 133: 385-92.
5. Levinsky H, Allalouf D, Sagiv M, Barnet M, Singer R: Sialic acid content of human spermatozoa in relation to age and quality of sperm. *Int J Fertil* 1988; 33: 68-71.
6. Bredderman PJ: Foote RH: Factors stabilizing bull sperm cell volume and prolonging motility at high dilution. *Exp Cell. Res* 1971; 66: 458.
7. Reyes A, Martinez R, Luna M, Chavarria ME, Merino G. Quantitative evaluation on human spermatozoal motility and acrosome reaction in infertile oligozoospermic and fertile men. *Arch Androl* 1984; 12: 533-6.
8. Hewitt BR. Spectrophotometric determination of protein in alkaline solution. *Nature (Lond)* 1958; 183: 246-9.
9. Warren L. Thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959; 234: 1971-5.
10. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AJ, Randall AJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
11. Marchesi VT. Andres EP. Glycoproteins: isolation from cell membranes with lithium diiodosalicylate. *Science* 1971; 174: 1247-8.
12. Cooper GM, Bedford JM. Acquisition of surface change by the plasma membrane of mammalian spermatozoa during epididymal maturation. *Anat Record* 1971; 169: 300-1.
13. Brucker C, Lipford GB. The human sperm acrosome reaction physiology and regulatory mechanism. An update. *Human Reprod* 1995; 1: 51-62.
14. Maegawa M, Kamada M, Yamamoto S, Yamano S, Irahara M, Kido H, Aono T. Involvement of carbohydrate molecules on zona pellucida in human fertilization. *J Reprod Immunol* 2002; 53: 78-89.
15. Hoski K, Sugano T, Endo CH, Yoshimatsu N, Yamagida K, Sato A. Induction of the acrosome reaction in human spermatozoa by human zona pellucida and effect of cervical mucus on zona-induced acrosome reaction. *Fertil Steril* 1993; 60: 149-53.

16. Lassalle B, Testart J. Human zona pellucida recognition associated with removal of sialic acid from human sperm surface. *J Reprod Fertil* 1994; 101: 703-11.
17. Urch VA, Patel H: The interaction of boar sperm acrosin with its natural substrate the zona pellucida and with polysulphated polysaccharides. *Develop* 1991; 111: 1165-72.

Recibido: Enero 20, 2011.
Aceptado: Junio 28, 2011.

Manejo de tumores uroteliales del tracto urinario superior mediante nefroureterectomía radical con rodete vesical

Juan José Bernal Morales,* Salvador Jiménez Zavala,* Alejandro Berdeja Quintana,*
Luis Carlos Sánchez Martínez**

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la prevalencia de nefroureterectomía radical por tumoración del tracto urinario superior. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo transversal, abierto, las variables de investigación fueron: Edad, sexo, sintomatología predominante, estadio clínico de la enfermedad de acuerdo con la extensión del tumor, diseminación a los ganglios linfáticos, así como presencia de metástasis; presencia de tumor vesical concomitante, abordaje quirúrgico, tipo de rodete vesical, localización del tumor, grado tumoral y complicaciones postoperatorias, se utilizó la estadística descriptiva para el procesamiento de los datos. **Resultados:** Se trataron 14 pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial del tracto urinario superior, con un rango de edad de 40 a 79 años. El 80% presentaron hematuria, estadio clínico predominante T2 (57.1%) y T3 (42.9%) el manejo en esta etapa fue quirúrgico mediante la técnica de nefroureterectomía radical; la localización del tumor fue (85.7%) en pelvis renal; 50% de los pacientes no utilizó hemoderivados; la comorbilidad asociada más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica en 35.7%; la estancia hospitalaria promedio fue de siete días. **Conclusiones:** El abordaje quirúrgico más utilizado en los pacientes fue la nefroureterectomía radical por vía laparoscópica con rodete vesical abierto.

Palabras clave: Tumor urotelial, nefroureterectomía radical, rodete vesical.

ABSTRACT

Objective: Determination of the prevalence of radical nephroureterectomy in upper urinary tract tumor. **Methods:** An observational, retrospective, descriptive cross-sectional, opened, study was performed. The research variables were: age, sex, predominant symptomatology, clinical stage of disease, the disease according to the extension of tumor, spread to lymph nodes, and metastasis, presence of concomitant bladder tumor, surgical approach, type of bladder cuff, location of the tumor, transoperative bleeding, intraoperative complications, tumor stage, grade and post operative complications, descriptive statistics were used for data processing. **Results:** 14 patients with urothelial carcinoma of upper urinary tract were treated, with an age range from 40 to 79 years. 80% had hematuria, predominant clinical stage were T2 (57.1%) and T3 (42.9%) at this stage, management was surgical with radical nephroureterectomy technique, the location of the tumor was (85.7%) in renal pelvis, 50% of the patients did not use blood, the most common comorbidity was the systemic arterial hypertension (35.7%), the average hospital stay was 7 days. **Conclusions:** The surgical approach most used in these patients was the Laparoscopic Radical Nephroureterectomy with open bladder cuff.

Key words: Urothelial tumor, radical nephroureterectomy, bladder cuff.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la vía urinaria superior representan aproximadamente 5% de los tumores uroteliales, al igual que en la vejiga, se caracterizan por sus múltiples recidivas en el tiem-

po y por su multifocalidad.¹ Son dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres y dos veces más frecuentes en los blancos que en los negros,^{2,3} rara vez se manifiestan antes de los 40 años, y la edad media en el momento de diagnóstico es de 65 años.

* Médico residente 5o. Año de Especialidad de Urología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. ** Médico Jefe de Servicio de Urología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Los factores de riesgo más comunes son: Edad, sexo, raza, tabaquismo, analgésicos, café, ciclofosfamida, exposición a carcinógenos profesionales, antecedentes de infecciones y litiasis del tracto urinario, así como el uso de hierbas chinas para bajar de peso y tendencias hereditarias. Como parte del tratamiento quirúrgico de los tumores del tracto urinario superior en especial el de la pelvis renal, se encuentra la nefroureterectomía radical, asimismo, se debe realizar extirpación del rodete vesical como prevención de siembras a nivel del urotelio vesical. El objetivo es extirpar la totalidad del tumor con un borde quirúrgico adecuado.^{4,5}

MATERIALES Y MÉTODOS

Con el propósito de determinar la prevalencia de nefroureterectomía radical en el manejo de tumores uroteliales del tracto urinario superior, fue necesario llevar a cabo un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, abierto. Se realizó la revisión documental de los expedientes físicos y electrónicos de los 14 expedientes de pacientes –cinco mujeres y nueve hombres– con diagnóstico de carcinoma urotelial del tracto urinario superior, sometidos a nefroureterectomía radical, de enero de 2005 a diciembre de 2009.

Se realizó el registro estadístico de las siguientes variables: Grupo etario, sexo, comorbilidades, sintomatología predominante, estadio clínico de la enfermedad según el TNM, así como tumor vesical concomitante, tiempo operatorio, sangrado transquirúrgico, uso de hemoderivados, complicaciones transoperatorias, tipo de técnica quirúrgica, días de estancia hospitalaria, complicaciones postoperatorias y estadio patológico. El análisis estadístico se realizó mediante la estadística descriptiva utilizando el programa SPSS versión 18.

RESULTADOS

Se encontró mayor incidencia con diagnóstico de carcinoma urotelial del tracto urinario superior en pacientes de sexo masculino (64.3%) y la edad de aparición comprendió entre los 40 a 77 años, presentando una moda de 54 años y una media de 61 años.

Las principales comorbilidades que se presentaron fueron:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Diabetes mellitus 2.
- Cáncer de próstata.
- Cáncer vesical.

Algunos de los pacientes presentaron más de dos comorbilidades (DM2 y CA Vesical, HAS-DM2-CA de próstata). La sintomatología predominante fue hematuria (78.6%) y 14.3% manifestaron dolor.

El estadio clínico de los pacientes (T1, T2, T3 y T4) se presentó de la siguiente manera: T2 (57.1 %) T3 (42.9%),

ningún paciente presentó características de T1 y T4, aunado a esto sólo 28.6% de los casos analizados presentó tumor vesical, con lo cual se puede decir que no predomina este tipo de tumor en pacientes sometidos a nefroureterectomía radical.

Con respecto al tipo de abordaje quirúrgico, 57.1% de los pacientes fue por vía laparoscópica, mientras que 42.9% fueron intervenidos con cirugía abierta, en cuanto al tipo de rodete vesical predominó el abierto (85.7%).

De los 14 pacientes que conformaron la muestra en esta investigación 85.7% presentó tumor en pelvis, 7.1% en uréter y 7.1% en pelvis y uréter, de tal manera que la moda se presenta en aquellos pacientes que presentan tumor en pelvis. En el 50 % de los pacientes no fue necesario el uso de hemoderivados, sólo 21.4% utilizó 1CE y los demás utilizaron 1PFC, 1CE y 2PFC con 7.1%, respectivamente. El 78.6% de los casos presentó un sangrado transquirúrgico aproximado de 250 a 500 mL, mientras que en 14.3% fue de 500 a 700 mL y sólo 7.1% registró un sangrado de 700 a 1,000 mL, asimismo, 85.7% de los pacientes no presentaron ninguna complicación intraoperatoria.

El reporte del estudio histopatológico definitivo de los pacientes que fueron sometidos a nefroureterectomía radical, mostró que el estadio patológico predominante fue el pT3 (57.1%), mientras que 42.9% presentó pT2, no obstante no se encontró presencia de pT1 y pT4.

La etapificación tumoral predominante fue el G2 con 42.9%; 35.7% presentó un grado tumoral G3 y sólo 21.4% tuvo G1, ninguno de los pacientes presentó grado tumoral G4, por último la estancia hospitalaria promedio fue de siete días.

DISCUSIÓN

Los tumores ureterales son menos frecuentes en comparación con los de pelvis renal, asimismo, tienen mayor incidencia en la raza blanca que en la negra y en hombres que en mujeres,^{2,3} en este sentido como parte de la investigación se pudo comprobar lo establecido por el autor, ya que se presentó mayor incidencia en el caso de los varones con un rango de edad de 40 a 79 años, la razón se puede deber a que poseen más factores de riesgo, tales como tabaquismo, ingesta de cafeína, así como consumo de AINEs (Acetaminofén), entre otros.

Por otra parte, los tumores del tracto urinario superior rara vez se manifiestan antes de los 40 años, y la edad media en el momento de diagnóstico es de 65 años.^{2,6} Como parte de los pacientes que conformaron la investigación la media se presentó en los 61.36 años, sin embargo, el rango mínimo de edad fue de 40 años y la moda fue de 50 años, esto se debe a que la mayor parte de los casos los pacientes a esta edad han tenido contacto constante con carcinógenos (anilinas, solventes, humo de leña, entre otros), lo cual aumenta las posibilidades de desarrollar un carcinoma urotelial del tracto urinario superior.

A través del presente análisis se puede decir que dentro de las comorbilidades, la más frecuente fue hiperten-

sión arterial sistémica, esto no está directamente relacionado con esta patología, sin embargo, es frecuente que se presente en la población en el rango de edad antes mencionado. Asimismo, se observó la relación que existe entre el carcinoma urotelial del tracto urinario superior con invasión al urotelio vesical, cerca de 25 a 75% de los pacientes con tumores uroteliales del tracto urinario superior desarrollan un tumor vesical en algún momento evolutivo, lo cual es común porque se producen siembras tumorales por vía descendente.

El signo o síntoma de presentación más frecuente de los tumores uroteliales del tracto urinario superior, es la hematuria macroscópica o microscópica que se observa en 75% de los casos.^{3,7} El dolor lumbar afecta hasta 30% de los pacientes y por lo general es un dolor sordo debido a la obstrucción y distensión gradual del sistema colector urinario.^{3,7}

Con base en lo anterior se puede determinar, conforme a los resultados de esta investigación, que la sintomatología predominante que se presentó en 80% de los pacientes fue la hematuria, lo cual se apega a lo que estipula la teoría, cabe destacar que este síntoma se debe a la hipervascularización de la pelvis renal, así como dilatación de los sistemas colectores, lo cual provoca aumento de la presión a nivel intrarrenal (*Figuras 1 y 2*).

De igual manera, las variables pronósticas de mayor importancia son el estadio y el grado tumoral, estos factores concuerdan en 83% de los casos. El estadio tumoral tiene un valor predictivo mayor que el grado tumoral, lo indicado por el registro tumoral del estado de Illinois, EUA, los carcinomas de la pelvis renal en estadio T3 tenían un pronóstico mucho más favorable que los carcinomas ureterales T3.^{2,8} Como fruto del presente análisis se derivó que el estadio clínico predominante en los pacientes fue el T2 (57.1%) y el T3 (42.9%) debido a que el manejo en esta etapa es quirúrgico mediante la técnica de nefroureterectomía radical.

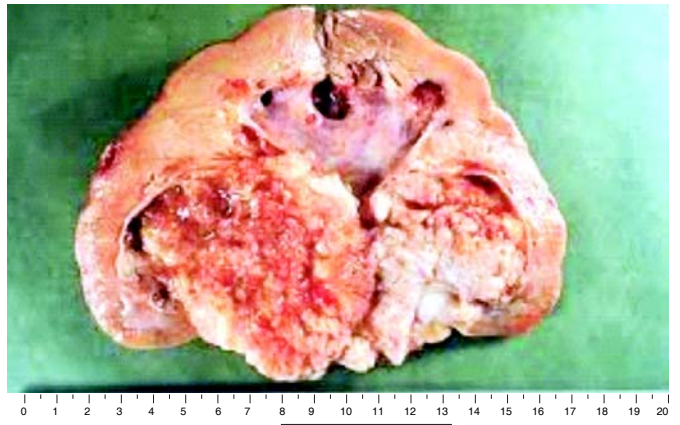


Figura 2. Carcinoma papilar del epitelio de transición de la pelvis renal.

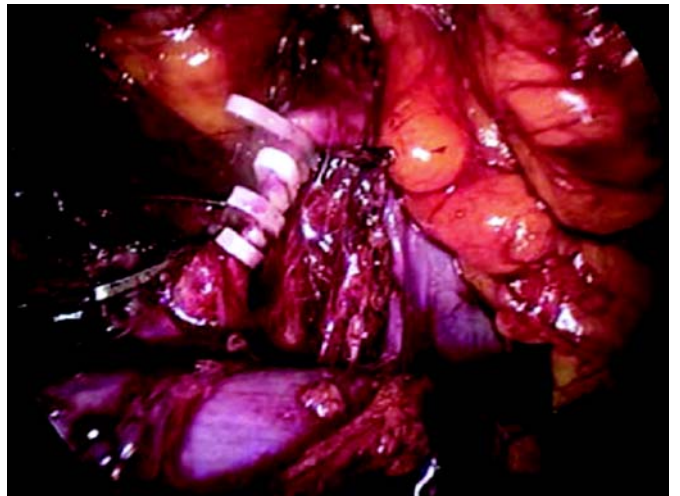


Figura 3. Clipado con clips Hemolock de la arteria renal.



Figura 1. Diagnóstico con urografía intravenosa y con pielografía ascendente.

No obstante, el hecho de que no se abordaran pacientes con etapa clínica T1 y T4, es porque el primero de ellos se lleva a cabo mediante abordaje endoscópico en sus diferentes modalidades (ureteroscopia con toma de biopsia, toma de citologías urinarias y drenaje percutáneo), ya que hay que recordar que los métodos de diagnóstico son el multidisciplinario (urografía intravenosa, ultrasonido, TC etc.),⁹ así como los métodos invasivos como ureteroscopia y nefroscopia,⁹ asimismo, en el segundo caso se debe a que los pacientes no son candidatos a tratamiento quirúrgico con esa técnica, ya que el manejo de éstos es con quimioterapia sistémica (*Figuras 3 y 4*).

El tratamiento quirúrgico de los tumores del tracto urinario superior, en especial el de la pelvis renal es la nefroureterectomía radical,^{4,5} es la piedra fundamental del tratamiento curativo y en ocasiones se debe realizar rodete vesical como prevención de siembras a nivel del urotelio vesical. El objetivo del tratamiento quirúrgico radi-

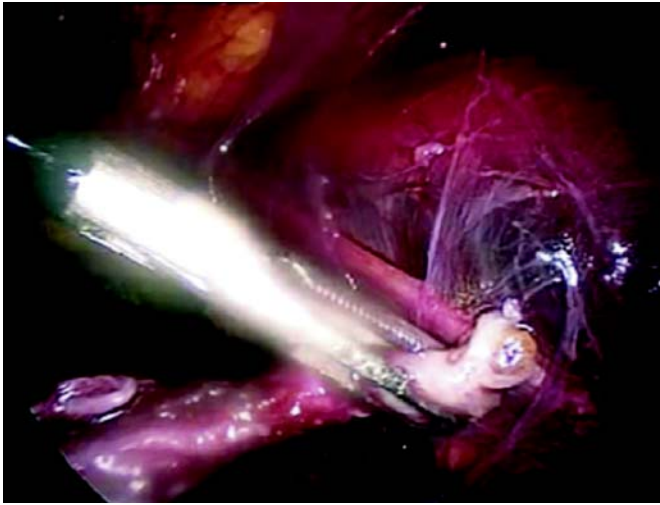


Figura 4. Desinserción completa del uréter, observando la zona del meato reseca previamente con el asa de Collins de forma endoscópica.

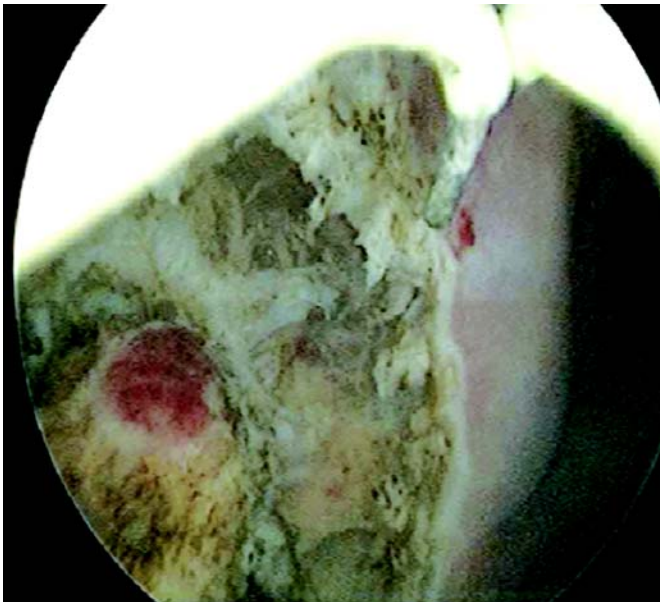


Figura 5. Desinserción endoscópica del meato ureteral derecho, primero se marca con coagulación el rodete a desinsertar.

ca en extirpar la totalidad del tumor con un borde quirúrgico adecuado. En este sentido, el tipo de abordaje quirúrgico más utilizado en los pacientes con nefroureterectomía radical fue la vía laparoscópica con 57.1%, debido a que se considera el estándar de oro en la literatura mundial siempre y cuando no se presenten contraindicaciones para llevar a cabo dicho procedimiento.

Por otra parte, 42.9% de los pacientes fueron intervenidos con cirugía abierta, esto se debe a que algunos de ellos cuentan con cirugías previas a nivel abdominal, así

como la presencia de comorbilidades, lo cual puede dificultar la técnica quirúrgica (Figuras 5 y 6).

La técnica de ureterectomía, aún no ha sido estandarizada; sin embargo, existen diferentes técnicas que son similares en cuanto a resultado, no obstante el tipo de rodete vesical que predomina es la técnica abierta con 85.7%, lo cual complementa el manejo de los tumores uroteliales del tracto urinario superior con la técnica laparoscópica, a través de la técnica de Gibson, misma que consiste en una incisión en palo de golf, que se realiza a 2 cm superomedial de la espina ilíaca anterosuperior hasta 2 cm por encima de la sínfisis del pubis teniendo como límite la línea media infraumbilical.

Por otra parte, 85.7% de los pacientes presentaron tumor en pelvis, mientras que 7.1% en uréter y sólo 7.1% en pelvis y uréter, la razón de que el tumor de pelvis sea más frecuente en este tipo de neoplasias se debe a la existencia de una presión mayor, así como la cercanía de los sistemas colectores que son el foco principal de siembra tumoral.

En 50% de los pacientes no fue necesario el uso de hemoderivados, debido a que se les realizaron estudios preoperatorios minuciosos, entre los cuales se incluyeron biometría hemática; por otra parte, en los que se presentó síndrome anémico se realizó transfusión preoperatoria misma que disminuyó el riesgo de sangrado transoperatorio. Hubo necesidad de transfundir algún tipo de hemoderivado al otro 50% de los pacientes en algún momento de la cirugía; dentro de las justificaciones para tal evento fueron: descenso de la hemoglobina transoperatoria, hipotensión arterial y sangrado transquirúrgico importante; en 14.3% de los casos fue necesario convertirla a cirugía abierta.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 8.29 días, esto se debe a que el procedimiento quirúrgico por vía

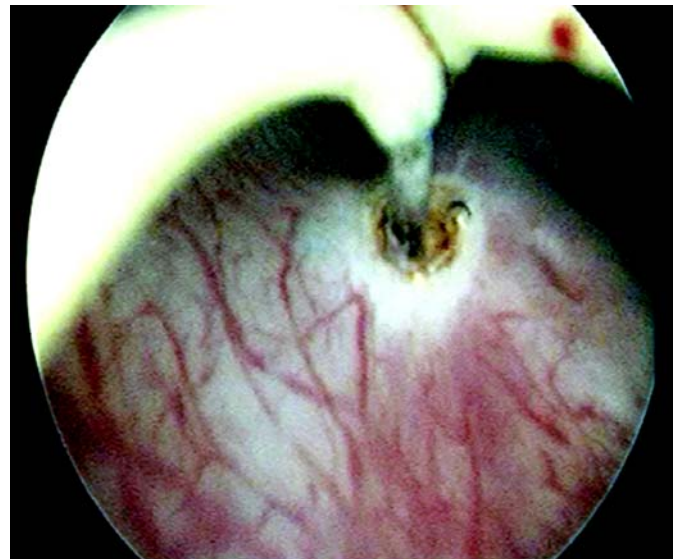


Figura 6. Desinserción con el asa de Collins hasta grasa perivesical.

abierta amerita mayor número de días para la recuperación del paciente, además, en algunos pacientes se prolonga por las comorbilidades que tienen de base. Asimismo, este tipo de técnica quirúrgica está relacionado en algunas ocasiones con complicaciones de tipo pulmonar e infeccioso, las cuales pueden ser motivo de estancia prolongada.

CONCLUSIONES

- Existe un mayor número de incidencia de tumores uroteliales del tracto urinario superior en pacientes del género masculino a partir de la sexta década de edad.
- Por otra parte, el abordaje quirúrgico más utilizado en los pacientes con tumores de urotelio del tracto urinario superior es la nefroureterectomía radical por vía laparoscópica con rodete vesical, la cual se considera el estándar de oro en la literatura mundial.
- En los diagnósticos diferenciales de los pacientes que presentan hematuria debe descartarse como causa la presencia de un tumor de urotelio de tracto urinario superior.
- Los pacientes con tumor de urotelio del tracto urinario superior en etapa clínica T2 se les maneja con nefroureterectomía radical con rodete vesical y tienen un pronóstico de sobrevida a cinco años de 60%, aproximadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marti MS, Calleja EJ y cols. Tumores del tracto urinario superior. Nuestra experiencia. *Arch Esp Urol* 2008; 61(4): 499-506.
2. Walsh PC. Urothelial tumors of the upper urinary tract. In: Flanigan RC, Campbell M (eds.). *Urology*, Buenos Aires, Argentina: Panamerica; 2007, p. 1638-52.
3. Walsh PC. Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: Sagalowsky A, Jarret T, Campbell M (eds.). *Urology*, Buenos Aires, Argentina: Panamerica; 2007, p. 1653-85.
4. Rassweiler J, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou J, Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *European Urol* 2004; 46(8): 690-7.
5. Bravo-Fernández I, García-Cardoso JV, Pérez-Ortiz G, Gómez J, Gonzalez-Enguita C, Vela-Navarrete R. Carcinoma urotelial ureteral bilateral sincrónico. *Actas Urol Esp* 2006; 30(3): 335-9.
6. Semra O, Mazumbar M, Dalbagni G, Reuther V. Urothelial carcinoma of the renal pelvis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(12): 1545-52.
7. Portillo-Martin J, Rado-Velázquez M, Gutiérrez-Baños J, Correas-Gómez M, Hernandez-Rodriguez R, Del Valle-Schaan J y cols. Tumores de urotelio superior. *Actas Urol Esp* 2004; 28(1): 7-12.
8. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat S, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010; 75(1): 118-24.
9. Huang C, Chung S, Wang S, Liao C, Liao M, Huang K, et al. An audit of nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Cancer Surgery* 2009; 35(3): 1333-6.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Septiembre 19, 2011.



Cambios en el espermatozoide de mamífero para adquirir la habilidad fertilizante. Maduración y Capacitación (Parte I)

Leobardo Calzada Sánchez,* María Magdalena Garduño Areizaga,** Edith Lucía Salazar Esquivel***

RESUMEN

Durante el tránsito del espermatozoide por las diferentes regiones que constituyen el tracto reproductor del macho y de la hembra, ocurren cambios en la distribución, reorganización, remodelación, síntesis, y remoción de moléculas en los diferentes compartimentos del espermatozoide. Cambios celulares que culminan en la adquisición de la habilidad para fertilizar al óvulo.

Palabras clave: Espermatozoide, maduración, capacitación, óvulo.

ABSTRACT

During transit of sperm in the different regions that constitute the male reproductive tract and female reproductive tract, changes occur in the distribution, reorganization, remodeling, synthesis and removal of molecules in the different compartments of the sperm. Cellular changes that culminate in acquisition of ability to fertilize an egg.

Key words: Spermatozoa, maturation, capacitation, egg.

INTRODUCCIÓN

Después de la espermatogénesis, los espermatozoides son transportados desde los túbulos seminíferos a la región de la cabeza cuerpo y cola del epidídimo. Cuando los espermatozoides avanzan por estas regiones se presentan cambios y/o alteraciones en la organización molecular de su biomembrana, modificaciones referidas al proceso de maduración.

La composición química del microambiente está constituido por sustancias de la rete testis, fluido testicular y también por secreciones del epidídimo, vesículas seminales y próstata (plasma seminal).

Para que el espermatozoide de mamífero adquiera la habilidad fertilizante es necesario completar el proceso de maduración y continuar con la capacitación en el tracto reproductor de la hembra. La capacitación esta determinada por:

- La distribución lateral o regionalización de lípidos y proteínas en la membrana espermática.
- La adquisición del movimiento progresivo lineal o movilidad hiperactivada. Estos eventos le permiten al es-

permatozoide transportarse por el moco cervical hasta contactar la zona pelúcida del óvulo.

El microambiente que rodea al espermatozoide durante estos procesos, es el plasma seminal y secreciones del tracto de la hembra como el moco cervical, fluido endometrial, componentes del lumen del oviducto, líquido folicular y capas del ovocito. Todos estos fluidos están constituidos, entre otros, por carbohidratos, aminoácidos, proteínas, glicosaminoglicanos, enzimas. Entre otros componentes se encuentran las hormonas esteroideas que afectan el metabolismo oxidativo, movilidad y migración de los espermatozoides. Se ha sugerido que algunos de estos componentes juegan un papel importante como iniciadores de la capacitación.

Maduración del espermatozoide

La maduración del espermatozoide involucra una serie de eventos que abarcan: remodelación de glicoproteínas y lípidos de la membrana, y/ o redistribución de ambos componentes hacia diferentes zonas de la membrana.

* Médico en Biología Molecular, Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontria. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública del D.F. ** Q.F.B., Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontria. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública del D.F. *** Dra. en C. en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Esta remodelación y distribución ocurre por: oxidación progresiva y modificación en la concentración de los grupos S-H y presencia de concentración elevada del catión Zn^{++} , eventos que contribuyen a la estabilización de diferentes estructuras de la membrana.¹ Cambios en la carga neta del glicocalix.² Contribución de cargas negativas y presencia de grupos ionizables expuestos en la superficie celular, induciendo cambios en la polaridad de la membrana. Integración de proteínas en la membrana después de ser sintetizadas en el epitelio y secretadas hacia el lumen en el epidídimo.³ Disminución en el contenido de sialoproteínas (necesarias para mantener la integridad estructural de la membrana), fosfolípidos y de regiones apolares.⁴ Modificación en el contenido de colesterol y ésteres de colesterol,⁵ lípidos y proteínas.⁶ Distribución de moléculas intramembranales tales como el receptor a manosa-6-fosfato.⁷ Incorporación de residuos de carbohidratos y de grupos sialilo por glicosil transferasas y sialiltransferasas, respectivamente⁸ y actividad de proteína cinasa.⁹

Por otro lado, también ocurren varias reacciones bioquímicas que contribuyen colectivamente al proceso de maduración del espermatozoide como: Activación del transporte de electrolitos y agua,¹⁰ y disminución en el transporte del anión bicarbonato (HCO_3^-) evento que evita que el espermatozoide inicie el proceso de capacitación.¹¹ Activación del metabolismo espermático (inducido por carnitina).¹² Presencia de fructolisis, mediada por adenosin monofosfato cíclico (AMPc).¹³ Fosforilación y desfosforilación proteica.¹⁴ Eliminación de la gota citoplásmica y cambios en el potencial de membrana.¹⁵ Iniciación y modificación en el patrón de movilidad, inducidos por la peroxidación de lípidos.¹⁶

Capacitación del espermatozoide

Una vez terminado el proceso de maduración en el epidídimo, el espermatozoide es capaz de moverse activamente, pero aún no posee la habilidad inmediata de fertilizar al óvulo.

El incremento en la habilidad fertilizante la adquiere después de residir en el tracto reproductor de la hembra por cierto tiempo, durante este intervalo, componentes del oviducto o el útero como los glicosaminoglicanos son requeridos para activar el proceso de capacitación, generando una serie de eventos como: Cambios en la fluidez y permeabilidad de la membrana, cambios manifiestos debido a la migración y reorganización de lípidos y proteínas y a la distribución de glicolípidos y glicoproteínas.¹⁷

Durante este proceso se reorganizan los compartimentos del espermatozoide (cabeza, flagelo, membrana, citosol y citoesqueleto), y procede o inicia la remoción de los factores de descapacitación.¹⁸ Se estimula la reorganización de la membrana espermática a través de interacciones con proteínas y fosfolípidos (presentes en el fluido epididimario y plasma seminal,¹⁹ también hay una alteración o remoción gradual de glicoproteínas periféricas, rearrreglo de proteínas integrales, reducción en el contenido de

colesterol en la membrana, cambios en la distribución y composición de fosfolípidos²⁰ y remoción del catión Zn^{++} .²¹ Al modificarse la estructura de la membrana se permite quizá, el transporte y utilización de sustratos.²²

Por otro lado, la utilización de heparina²³ (presente en el fluido folicular y cuya composición estructural es similar a los glicosaminoglicanos) para estimular la capacitación *in vitro*, desencadena una secuencia de cambios bioquímicos tales como: Incremento en la concentración intracelular de iones calcio.²⁴ Durante la capacitación, este evento es importante porque activa las vías de señalización en donde el papel del calcio como activador de enzimas como: Adenilato ciclasa,²⁵ nucleótido fosfodiesterasa²⁶ ha sido demostrada. Por otro lado, el incremento en el pH intracelular²⁷ debido al transporte del ión bicarbonato (HCO_3^-) es indicado. Activación del sistema del segundo mensajero, incremento en la síntesis de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) debido también a la estimulación de la adenilato ciclasa por iones del ácido carbónico, principalmente el ión (HCO_3^-) y calmodulina^{28,29} es manifestada. Regulación de la fosforilación de la familia proteica de la tirosina, este evento es dependiente del catión Ca^{++} y el anión HCO_3^- y calmodulina.^{28,29}

Esta familia de proteínas de la tirosina es la responsable de la síntesis del AMPc y genera el ensamble del citoesqueleto, regulación de iones de receptores.³⁰ También ocurre, despolarización de la membrana del espermatozoide debido a la presencia de progesterona y calcio e incremento en la actividad de la proteína cinasa A.³²

Durante la capacitación *in vitro*, la concentración de colesterol de la bicapa lipídica disminuye gradualmente³³ ocasionando que ésta sea fusogénica,³⁴ este suceso es debido a la presencia de lisofosfatidilcolina. La disminución en el contenido de colesterol permite la exposición del receptor-ligando a manosa³⁵ en la membrana del espermatozoide, evento necesario para las interacciones con proteínas conteniendo manosa, presentes en la zona pelúcida y así iniciar la reacción acrosomal.

También se observa disminución de la carga negativa debido a la pérdida de ácido sialico³⁶ (evento necesario para iniciar las interacciones hidrofóbicas e iónicas entre el óvulo y espermatozoide³⁷), y la presencia del receptor a progesterona en la cabeza del espermatozoide es señalada.³⁸

Es importante indicar que la constitución química del fluido del oviducto es diversa en las distintas regiones que lo constituyen, por consiguiente afectan de manera diferente la función del espermatozoide.³⁹

La presencia de progesterona en el fluido folicular inhibe la actividad de la adenilato ciclasa reduciendo la concentración de AMPc e incrementa la concentración intracelular de calcio en el espermatozoide.⁴⁰

Estos eventos contribuyen a la reorganización, distribución, migración, remoción y síntesis de moléculas en la membrana del espermatozoide, activación de mecanismos de transporte de iones hacia el interior del espermatozoide, activación de receptores y vías de señalización. Estos cambios morfofisiológicos son denominados colectivamente capacitación.

Finalmente, el proceso de capacitación también es caracterizado por:

1. Incremento en la respiración y
2. Desarrollo de la habilidad del espermatozoide para penetrar la zona pelúcida del óvulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercado E, Carvajal G, Reyes A, Rosado A. Sulfhydryl groups on the spermatozoa membrane. A study with a new fluorescent probe for SH groups. *Biol Reprod* 1976; 14: 632-40.
2. Hammerstedt RH, Hay SR, Amanin RP. Modification of ram sperm membranes during epididymal transit. *Biol Reprod* 1982; 27: 745-54.
3. Bostwich EF, Bentley MD, Hunter AG, Hammer R: Identification of a surface glycoprotein on porcine spermatozoa and its alteration during epididymal maturation. *Biol Reprod* 1980; 23: 161-9.
4. Mercado E, Villalobos M, Dominguez R, Rosado A: Modificación de regiones apolares de la membrana de espermatozoides de conejo durante la maduración epididimaria. *Arch Invest Med* 1982; 13:173-179.
5. Lin DS, Connor WE, Wolf DP, Neuringer M, Hachey DL. Unique lipids of primate spermatozoa: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1993; 3: 491-9.
6. Hall JC, Hadley J, Doman T. Correlation between changes in rat sperm membrane lipids, protein, and the membrane physical state during epididymal maturation process. *Mol Androl* 1991; 28: 158-68.
7. Belmonte S, Romano P, Fornes W, Sosa M. Changes in distribution of phosphomannosyl receptors during maturation of rat spermatozoa. *Biol Reprod* 2000; 63: 1172-8.
8. Bernal A, Mercado E, Calzada L, Hicks JJ. Microsomal and plasma membran sialyltransferase activity in rat epididymis. *Arch Androl* 1983; 11: 33-8.
9. Garbers D, First NL, Lordy HA. Properties of adenosine 3', 5' monophosphate-dependent protein kinases isolated from bovine epididymal spermatozoa. *J Biol Chem* 1973; 248: 875-9.
10. Wong PYD, Au CL, Ngal HK: Electrolyte and water transport in rat epididymis. Its possible role in sperm maturation. *Int J Androl* 1978; 2 (Suppl.): 608-28.
11. Okamura N, Tajima Y, Sugita Y. Decrease in bicarbonate transport activities during epididymal maturation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 1280-7.
12. Philip BI, Hammerstedt H. Changes in metabolism of rat sperm associated with epididymal transit or induced by exogenous carnitine. *Biol Reprod* 1982; 27: 735-43.
13. Hoskins DD: Adenine nucleotide mediated of fructolysis and motility in bovine epididymal spermatozoa. *J Biol Chem* 1973; 284: 1135-40.
14. Tang FY, Hoskins DD. Phosphoprotein phosphatase of bovine epididymal spermatozoa. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 62: 328-35.
15. Calzada L, Salazar EL. Perfil del potencial de membrana en el espermatozoide de mamífero durante la maduración, eyaculación y capacitación. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59: 274-8.
16. Alvarez JG, Storey BS. Spontaneous lipid peroxidation in rabbit epididymal spermatozoa: its effect on sperm motility. *Biol Reprod* 1982; 27: 1102-8.
17. Cross NL, Overstreet JW. Glycoconjugates of the human sperm surface distribution and alterations that accompany capacitation in vitro. *Gamete Res* 1987; 16: 23-35.
18. Hunter AG, Nornes HO. Characterization and isolation of a sperm-coating antigen from rabbit seminal plasma with capacity to block fertilization. *J Reprod Fertil* 1969; 20: 419-27.
19. Therien J, Bleau G, Manjunnath P. Phosphatidylcholine-binding proteins of bovine seminal plasma modulate capacitation of spermatozoa by heparin 1995; 52: 1372-9.
20. Davis BK. Timing of fertilization in mammals: sperm cholesterol/ phospholipids ratio as a determinant of the capacitation interval. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7560-4.
21. Andrews JC, Nolan JP, Hammersted RH, Bavister BD. Role of zinc during hamster sperm capacitation. *Biol Reprod* 1994; 51: 1238-47.
22. Hicks JJ, Pedron N, Rosado A. Modifications of human spermatozoa glycolysis by cyclic adenosine monophosphate, estrogen and follicular fluid. *Fertil Steril* 1972; 23: 886-93.
23. Parrish JJ, Susko-Parrish, Winer M, First NL. Capacitation of bovine sperm by heparine. *Biol Reprod* 1988; 38: 1171-80.
24. Parrish JJ, Vredenburg WL, Lavin CA. Increases in bovine sperm intracellular calcium (Ca) and pH (pHi) during capacitation. *Biol Reprod* 1993; 48 Abst 192.
25. Hyne RV, Garbers DL. Regulation of guinea pig sperm adenylate cyclase by calcium: *Biol Reprod* 1979; 21: 1135-42.
26. Visconti PE, Moore GD, Bailey JL, Leclerc P, Connors SA, Pan D, Olds-Clarke P, et al. Capacitation of mouse spermatozoa II. Protein tyrosine phosphorylation and capacitation are regulated by a cAMP-dependent pathway. *Development* 1995; 121: 1139-50.
27. Vredenburg-Wilberg WL, Parrish JJ. Intracellular pH of bovine sperm increases during capacitation. *Mol Reprod Dev* 1995; 40: 490-502.
28. Okamura N, Tajima Y, Soejima A, Masuda H, Sugita Y. Sodium bicarbonate in seminal plasma stimulates the motility of mammalian spermatozoa through the direct activation of adenylate cyclase. *J Biol Chem* 1985; 260: 9699-705.
29. Gross MK, Toscano DG, Toscano WA. Calmodulin-mediated adenylate cyclase from mammalian sperm. *J Biol Chem* 1987; 262: 8672-6.
30. Carrera A, Moos J, Ning XP, Gerton GL, Tesarik J, Kopt GS, Moss SB. Regulation of protein tyrosine phosphorylation in human sperm by a calcium/calmodulin-dependent mechanism: Identification of A Kinase anchor proteins as major substrates for tyrosine phosphorylation. *Dev Biol* 1996; 180: 284-96.
31. Calzada L, Bernal A, Loustaunau E. Effect of steroid hormones and capacitation on membran potencial of human spermatozoa. *Arch Androl* 1988; 21: 121-8.

32. Visconti PE, Johnson L, Oyaski M, Fornes M, Moss SB, Gerton GL, Kopt GS. Regulation, localization and anchoring of protein kinase A subunits during mouse sperm capacitation. *Dev Biol* 1997; 192: 351-60.
33. Zarintash RJ, Cross NL. The unesterified cholesterol content of human sperm regulates response of the acrosome to the agonist, progesterone. *Biol Reprod* 1996; 55: 19-24.
34. Spungin B, Levinshal T, Rubinstein S, Breitbart H. A cell free system reveals that capacitation is a prerequisite for membrane fusion during the acrosome reaction. *FEBS Lett* 1992; 311: 155-60.
35. Benoff S. The role of cholesterol during capacitation of human spermatozoa. *Human Reprod* 1993; 8: 2001-8.
36. Iqbal N, Hunter AG. Comparison of various bovine sperm capacitation systems for their ability to alter the net negative surface charge of spermatozoa. *J Dair Sci* 1995; 78: 84-90.
37. Urch VA, Patel H. The interaction of boar sperm acrosin with its natural substrate the zona pellucida and with polysulphated polysaccharides. *Develop* 1991; 111: 1165-72.
38. Blackmore PF, Lattanzio FA. Cell surface localization of a novel non-genomic progesterone receptor on the head of human sperm. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 331-6.
39. Grippo AA, Way AL, Killian GI. Effect of bovine ampullary and isthmic oviductal fluid on motility, acrosome reaction and fertility of bull spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1995; 105: 57-64.
40. Blackmore PF, Neulen I, Lattanzio FA, Beebe SJ. Cell surface-binding sites for progesterone mediate calcium uptake in human sperm. *J Biol Chem* 1991; 266: 18655-9.

Recibido: Junio 23, 2011.
Aceptado: Junio 28, 2011.



Cambios en el espermatozoide de mamífero para adquirir la habilidad fertilizante. Hiperactivación, reacción acrosomal (Parte II)

Leobardo Calzada Sánchez, * María Magdalena Garduño Areizaga, ** Edith Lucía Salazar Esquivel***

RESUMEN

El espermatozoide de mamífero es una célula especializada que posee múltiples funciones biológicas, incluyendo movilidad, reconocimiento celular, función membranal, funciones que adquiere después de completar una secuencia de eventos que incluyen: maduración, capacitación, habilidad para unirse a la zona pelúcida, reacción acrosomal, penetración a la zona pelúcida y fusión con el óvulo.

Palabras clave: Espermatozoide, movilidad, reacción acrosomal, óvulo.

ABSTRACT

The mammalian spermatozoon is a highly specialized cell that exhibits a variety of biological functions including: motility, cell recognition and membrane fusion. Functions acquired after to complete a sequence of events including: maturation, capacitation, ability to binding at the pellucida zone, acrosome reaction, penetration of the pellucida zone and fusion with oocyte membrane.

Key words: Spermatozoa, motility, acrosome reaction, oocyte.

INTRODUCCIÓN

La activación de la movilidad progresiva o hiperactivación del espermatozoide en el tracto reproductor de la hembra, se caracteriza por una movilidad progresiva y vigorosa que le permite al espermatozoide transitar por el moco cervical hasta contactar la zona pelúcida, después del primer contacto ocurre la reacción acrosomal determinada por fusión de la membrana plasmática y acrosomal, seguida de vesiculación y exocitosis. El microambiente está definido en parte por secreciones de las células foliculares y cumulus oophorus.

Algunos componentes del fluido folicular como la heparina y glicosaminoglicanos (agentes capacitantes) y factores quimiotácticos como progesterona y péptidos, son primordiales para que el espermatozoide contacte y penetre la zona pelúcida del óvulo y llegar hasta la membrana vitelina.

Hiperactivación del espermatozoide

La hiperactivación de la movilidad (HA) del espermatozoide está caracterizado por un movimiento flagelar con

alta curvatura y una amplitud extensa induciendo una movilidad altamente activa, pero no progresiva. La activación del movimiento progresivo es debido a la presencia de iones calcio (concentración dependiente de calcio), a nivel nanomolar (submicromolar)^{1,2} y a la presencia de adenosin monofosfato cíclico (AMPc).³ Los iones calcio están asociados con los cambios en la linealidad y amplitud del movimiento de ondulación del flagelo,^{4,5} mientras que el AMPc está involucrado en la iniciación y mantenimiento de la movilidad vía fosforilación proteica.⁶ Estudios *in vitro* nos indican que este modelo de HA genera energía para facilitar su migración por el moco cervical y penetración al cumulus oophorus y zona pelúcida hasta la membrana vitelina.^{7,8} Se ha observado la HA del espermatozoide después del tratamiento con líquido folicular en humano, así como en otras especies.⁹⁻¹¹

La movilidad espermática es acelerada por estrógenos y en menor proporción por testosterona.¹² Otros estudios han demostrado que la migración a través del moco cervical o en soluciones de albúmina *in vitro*, se ve afectada positivamente por la adición de esteroides,¹³ provocando un aumento en la movilidad progresiva, velocidad, linealidad y longevidad del espermatozoide.¹⁴ La progesterona

* Médico en Biología Molecular, Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontría. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública del D.F. ** Q.F.B., Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontría. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública del D.F. *** Dra. en C., en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

estimula la incorporación de calcio intracelular con cambios en su movilidad. Concentraciones bajas de calcio mantienen la vitalidad del espermatozoide y lo protegen de una reacción acrosomal prematura. Por otro lado, el estradiol no promueve la reacción acrosomal, pero estimula la movilidad.

Posteriormente el espermatozoide capacitado y con movimiento progresivo adquirido durante el proceso de hiperactivación y después de contactar al óvulo, inicia la reacción acrosomal.

Reacción acrosomal

La reacción acrosomal (RA) es un evento de fusión de membranas (membrana acrosomal externa y membrana plasmática), seguida de vesiculación y exocitosis de las enzimas acrosomales,^{15,16} sin descartar el papel que desempeñan ciertos dominios glicoproteicos de la membrana plasmática que actúan como ligandos con la zona pelúcida del óvulo.^{17,18} Un requisito para la fusión de membranas, involucra la desestabilización de la membrana ocasionada por la: Remoción de colesterol¹⁹ y cationes zinc,²⁰ reacción del colesterol sulfato con calcio,²¹ actividad elevada de fosfolipasa,²² distribución de fosfolípidos.²³

Después de la desestabilización de la membrana se inicia la activación de mecanismos de transporte y vías de señalización sin descartar la presencia de un quimiotactismo para asegurar el encuentro entre el óvulo y el espermatozoide. Observaciones clínicas indican un quimiotactismo del espermatozoide en el oviducto^{24,25} en respuesta a la presencia de péptidos sintéticos^{26,27} o por sustancias presentes en el líquido folicular como heparina^{28,29} y hormonas.³⁰ Esto último debido a la progesterona en el fluido folicular.³¹ Este quimiotactismo también ha sido demostrado mediante la migración directa en respuesta a un gradiente químico.³²

Probablemente la RA se inicia después de la activación de receptores membranales, principalmente por fosforilación de proteínas y/o incremento intracelular de iones de calcio. Tres mecanismos de transducción de señales, han sido identificados en la fosforilación de proteínas y RA:

- Adenilil ciclasa, adenosín monofosfato cíclico y proteína cinasa A.
- La fosfolipasa C diacilglicerol y proteincinasa C.
- La guanilil ciclasa, guanósín monofosfato cíclico (GMPc), proteincinasa G.

El tercer mecanismo puede ser estimulado por el péptido atrial natriurético (PAN) que está presente en el líquido folicular.^{22,32}

Al llegar y reconocer el espermatozoide la zona pelúcida (ZP), (la ZP funciona como un filtro que selecciona al espermatozoide potencialmente fértil)³³ se une a una glicoproteína-ligando denominada ZP3 vía interacción O-oligosacáridos (manosa, galactosa)^{34,35} (hay evidencias que sugieren que la ZP3, es el mayor constituyente de la ZP,

y juega un papel crucial en la fertilización, sirviendo como ligando en la unión primaria del espermatozoide.³³ Esta unión retiene al espermatozoide en la superficie de la ZP, involucra varios puentes de unión entre la membrana plasmática y membrana acrosomal, esta unión promueve una extensa porosidad en el acrosoma provocando la formación de vesículas e inducir la exocitosis³⁶ (liberación de enzimas como sialidasa, hialuronidasa).

Durante este suceso, ocurre la pérdida de la membrana acrosomal exponiendo la matriz acrosomal y la membrana acrosomal interna. En esta etapa un segundo receptor-ligando presente en la zona pelúcida, la glicoproteína ZP2 se une a la proteína-ligando en la matriz o en la membrana acrosomal interna. En esta secuencia de eventos no se debe descartar el movimiento hiperactivado del flagelo para que la cabeza del espermatozoide penetre la densa capa del cummulus oophorus y la capa gelatinosa glicoproteica de la zona pelúcida y acceda al espacio perivitelino,³⁷ receptores presentes en el oolema³⁸ como CD9 o integrina son cruciales para dar inicio a la reacción cortical (exocitosis de los gránulos corticales).

Durante este evento, agentes como la progesterona secretada por el cumulus oophorus y células foliculares,³⁹ inducen la reacción acrosomal y el influjo de calcio en el espermatozoide.⁴⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Burkman LJ. Characterization of hyperactivated motility by human spermatozoa during capacitation: Comparison of fertile and oligozoospermic sperm population. *Arch Androl* 1984; 13: 153-65.
2. Mortimer D, Courtot AM, Giovangrandi Y, David G: Human sperm motility after migration into and incubation in synthetic media. *Gamete Res* 1984; 9: 131-44.
3. Ishida K, Okuno M, Morisawa S, Mohri H, Waku M, Morisawa M: initiation of sperm motility induced by cyclic AMP in hamster and boar. *Dev Growth Differ* 1987; 29: 47-56.
4. Gibbons BH. Intermittent swimming into live sea urchin sperm. *J Cell Biol* 1980; 84: 1-12.
5. Hyams JS, Borisy GG. Isolated flagellar apparatus of chlamydomonas: Characterization of forward swimming and alteration of waveform and reversal of motion by calcium ions in vitro. *J Cell Sci* 1878; 33: 235-53.
6. Tash JS. Protein phosphorylation: The second messenger signal transducer of flagellar motility. *Cell Motil Cytoskeleton* 1989; 14: 332-9.
7. Hidioglou M, Knipfel JE. Zinc in mammalian sperm: a review. *J Dairy Sci* 1984; 67: 1147-56.
8. Wang C, Lee GS, Leung A, Surrey ES, Chan SYW. Human sperm hyperactivation and acrosome reaction and their relationships to human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993; 59: 1221-7.
9. Hamamah S, Lanson M, Barthelemy C, Garrigue MA, Muh JP, Roger D, Lansac J. Analysis of the lipid content and motility of human sperm after follicular fluid treatment. *Andrologia* 1995; 27: 91-7.

10. Mbizvo MT, Burkman LJ, Alexander NJ. Human follicular fluid stimulates hyperactivated motility in human sperm. *Fertil Steril* 1990; 54: 708-12.
11. Kulin S, Bastiaans BA, Hollanders HMG, Jansen HJG, Goverde HJM. Human serum and follicular fluid stimulate hyperactivation of human spermatozoa after preincubation. *Fertil Steril* 1994; 62:1234-7.
12. Beck KJ, Herschel S, Hungershofer R, Schwinger E. The effect of steroid hormones on motility and selective migration of x and y bearing human spermatozoa. *Fertil Steril* 1976; 27: 407-12.
13. Kesseru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G: In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertil Steril* 1975; 26: 57-61.
14. Whler ML, Leung A, Chan SYW, Wang C: Direct effects of progesterone and antiprogesterone on human sperm hyperactivated motility and acrosome reaction. *Fertil Steril* 1992; 58: 1191-8.
15. Cross NL, Morales P, Oversteet JW, Hanson FW. Two simple methods for detecting acrosome-reacted human sperm. *Gamete Res* 1986; 15: 213-26.
16. Wolf DP, Sokoloski JE. Characterization of the sperm penetration bioassay. *J Androl* 1982; 3: 445-51.
17. Bellve AR, O'Brien DA. The mammalian spermatozoon: Structure and temporal assembly. In: Mechanism and control of animal fertilization. Hartmann JF (ed.). New York: Academic press; 1983, p. 55-113.
18. Pelaez J, Long JA: Characterizing the glycocalyx of poultry spermatozoa: I. Identification and distribution of carbohydrate residues using flow cytometry and epifluorescence microscopy. *J Androl* 2007; 28: 342-52.
19. Parks JE, Ehrenwald E. Cholesterol efflux from mammalian sperm and its potential role in capacitation. In: Bavister BD, Cummins J, Roldan ERS (eds.). Fertilization in Mammals. Norwell Ma. Serono Symposia; 1990, p. 155-67.
20. Andrews JC, Nolan JP, Hammersted RH, Bavister BD. Role of zinc during hamster sperm capacitation. *Biol Reprod* 1994; 51: 1238-47.
21. Brucker C, Lipford GB. The human sperm acrosome reaction physiology and regulatory mechanisms. An update. *Human Reprod* 1995; 1: 51-62.
22. Zaneveld LJD, Anderson RA, Mack SR, De Jonge CJ. Mechanism and control of the human sperm acrosome reaction. *Human Reprod* 1993; 8: 2006-8.
23. Davies BK. Timing of fertilization in mammals: sperm cholesterol/phospholipids ratio as a determinant of the capacitation interval. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7560-64.
24. Bryant SM, Gale JA, Jangichara DL, Campean LD, Dizenga GS. Angiogenic, mitogenic and chemotactic activity of human follicular fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1207-11.
25. Herriot DM, Warmers GM, Kevin JF. Pregnancy related chemotactic activity of human follicular fluid. *Fertil Steril* 1986; 45: 169-99.
26. Gnessi L, Silvestroni L, Fabbri A, Moretti C, Panerai AE, Bonifacio V, Fraioli F. Salmon calcitonin inhibits human sperm motility in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 125: 199-204.
27. Igbal M, Shivaji S, Vijayasathy S, Balaram P. Synthetic peptides as chemoattractant for bull spermatozoa: Structure activity correlations. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 96: 235-42.
28. Sliva L. Effect of heparine on human spermatozoa migration in vitro. *Arch Androl* 1993; 30: 199-203.
29. Sliva L. Heparine as a chemoattractant for mouse spermatozoa. *Arch Androl* 1993; 31: 75-8.
30. Sliva L. Chemotactic effect of hormones in mouse spermatozoa. *Arch Androl* 1994; 32: 83-8.
31. Vadillo OF, Villanueva DC, Arias MJ, Bermejo L, Bustos LA. Factor quimiotactico para espermatozoides: Una nueva función biológica de la progesterona. *Ginecol Obstet Mex* 1994; 62: 127-30.
32. Bielfeld P, Anderson RA, Mack SR, De Jonge CJ, Zaneveld LJD. Are capacitation or calcium ion influx required for the human sperm acrosome reaction. *Fertil Steril* 1994; 62: 1255-61.
33. Hoski K, Sugano T, Endo Ch, Yoshimatsu N, Yanagida K, Sato A: Induction of the acrosome reaction in human spermatozoa by human zona pellucida and effect of cervical mucus on zona-induced acrosome reaction. *Fertil Steril* 1993; 60: 149-53.
34. Youssef HM, Doncel GF, Bassiouni BA, Acosta AA: Mannose-binding sites on human spermatozoa and sperm morphology. *Fertil Steril* 1996; 66: 640-5.
35. Maegawa M, Kamada M, Yamamoto S, Yamano S, Irahara M, Kido H, Aono T. Involvement of carbohydrate molecules on zona pellucida in human fertilization. *J Reprod Immunol* 2002; 53: 78-89.
36. Garbers DL. Molecular basis of fertilization. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 718-28.
37. Bedford JM. Mammalian fertilization misread sperm penetration of the eutherian zona pellucida is unlikely to be a lytic event. *Biol Reprod* 1998; 59: 1275-87.
38. Miller BJ, Labouesse E, Primakoff P, Myles DG. Normal fertilization occurs with eggs lacking the integrin alpha six beta 1 and is CD9-dependent. *J Cell Biol* 2000; 149: 1289-95.
39. Sabeur KE, Meizel S. Human sperm plasma membrane progesterone receptors and acrosome reaction. *Biol Reprod* 1996; 54: 993-1001.
40. Shivaji S, Jagannadham MV. Steroid-induced perturbations of membranes and its relevance to sperm acrosome reaction. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1108: 99-109.



Teorías de la continencia

Jorge Moreno-Palacios,* Eduardo Serrano-Brambila**

RESUMEN

Antecedentes: La evolución en el entendimiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo ha llevado a lo largo de la historia ha desarrollar diversas teorías que ayudan a entender este complejo mecanismo. **Objetivos:** El siguiente artículo realiza una revisión de las principales teorías sobre la continencia urinaria. **Resultados:** Las primeras teorías que se desarrollaron sobre incontinencia describieron sobre todo anomalías anatómicas, relacionadas con el parto. Posteriormente se añadió el concepto de transmisión de la presión como causa de incontinencia. Hacia los años sesenta con el desarrollo de la urodinamia se dio un paso importante para la comprensión de la función uretral. En los noventas se postularon las dos teorías más difundidas sobre la continencia urinaria por el Dr. De Lancey con su teoría de la hamaca y por los Drs. Petros y Ulmsten con la teoría integral de la continencia que integró a la uretra media como sitio de mayor presión. Proponemos la teoría del esfínter hiato, la cual explica de manera más completa la función del esfínter uretral. **Conclusiones:** El complejo funcionamiento del mecanismo del cierre uretral, las alteraciones que sufre y su desenlace en la incontinencia urinaria, están lejos de ser comprendidas en su totalidad.

Palabras clave: Incontinencia urinaria, continencia, teoría.

ABSTRACT

Introduction: Evolution in the understanding of stress urinary incontinence has driven to the development of several theories that try to explain this complex mechanism. **Objective:** This article reviews the theories that explain the continence mechanism. **Results:** The first theories about continence focus on anatomical abnormalities due to delivery. After that the term of pressure transfer was added as a cause of incontinence. In the sixties after the introduction of urodynamics the understanding of the urethral function was improved. In the nineties appear the two most widespread theories, Dr. De Lancey with the hammock theory and Dr. Petros and Ulmsten with the continence integral theory, that added the importance of medial urethra as the place of maximum pressure. We propose the sphincter hiatus theory, that explain in a more complete manner the urethral sphincter function. **Conclusion:** The complex function of the closure mechanism of the urethra, the distortion that suffer that and produces a result urinary incontinence is far to be understood it at all.

Key words: Urinary incontinence, continence, theory.

INTRODUCCIÓN

La evolución en el entendimiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) ha llevado a lo largo de la historia a los médicos, principalmente ginecólogos, a desarrollar diversas teorías que ayuden a entender este complejo mecanismo. Las formas de pensamiento actuales han explicado esto desde un punto de vista anatómico (involucrando el soporte de la pared anterior de la vagina) y otras enfocadas a la función de la uretra. El siguiente artículo realiza una revisión de las principales teorías que han tratado de explicar la continencia urinaria en la mujer.

TEORÍAS DE LA CONTINENCIA

En el siglo XIX la mayoría de los estudios médicos se basaban en anomalías anatómicas y la fisiología tomaba auge como herramienta para explicar el fenómeno salud-enfermedad. Las primeras observaciones realizadas en pacientes incontinentes, eran relacionadas al parto.¹ Howard Kelly (Ginecólogo del Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland) fue el primero en utilizar herramientas para el diagnóstico de incontinencia urinaria; en 1914 él utilizó su cistoscopio, encontrando que las pacientes tenían la formación de un embudo a nivel del cuello vesi-

* Urologo adscrito al Servicio de Urología UMAE Hospital de Especialidades CMN S XXI. * Jefe de Servicio de Urología UMAE Hospital de Especialidades CMN S XXI.

cal, él pensaba que esto era causado por la pérdida de la elasticidad o tono del esfínter vesical y uretral, lo que provocaría la incontinencia.²

Hacia 1923 el Dr. Victor Bonney (Ginecólogo de la Universidad de Chelsea, Inglaterra) en su trabajo "La incontinencia diurna en mujeres" describió la epidemiología y fisiopatología de la incontinencia, él observó que ésta se limitaba a mujeres que habían tenido partos vaginales y describe: "La incontinencia aparece debido a una laxitud de la parte frontal de la vaina muscular pubo-cervical, lo que al tener un aumento de presión permite que la vejiga se deslice hacia abajo detrás de la sínfisis del pubis y la uretra moverse hacia atrás y hacia delante girando sobre el ángulo sub-púbico".³

El Dr. Booney pensaba que la incontinencia no era causada por la relación de la presión intra-vesical que forzaba el músculo esfinteriano, sino como una interferencia con el mecanismo esfintérico por una vaina pubo-cervical flácida.

El Dr. William T. Kennedy (Ginecólogo del Hospital de la mujer, Nueva York) sugirió la lesión del esfínter uretral como el mecanismo principal de la incontinencia. Él creía que las fibras del elevador del ano posterior a la sínfisis del pubis se unían en el rafe medio debajo de la uretra. Esto se dañaba con el parto y la inervación el esfínter voluntario se comprometía. El Dr. Kennedy pensaba que diversas bandas cicatrizales hacia la uretra distorsionaban la forma circular del esfínter involuntario causando pliegues en la mucosa uretral, lo que impedía que se llenara completamente el canal uretral.⁴

Basado en experiencias previas el Dr. Allan Barnes (Ginecólogo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Cleveland, Ohio), en 1940, fue el primero en utilizar la manometría como parte del protocolo de estudio de la incontinencia urinaria, él postuló que independiente de la etiología de la incontinencia urinaria, ésta se presenta por un aumento en las fuerzas de expulsión que superan el poder de la resistencia que ejerce la uretra y éstas se podían presentar por:

- Un aumento en la fuerza normal de expulsión en la vejiga.
- Disminución de la resistencia uretral.
- La combinación de ambas.⁵

Esta teoría fue fundamental para el desarrollo posterior de nuevas teorías funcionales.

El entendimiento del comportamiento del tracto urinario posterior se logró gracias al desarrollo de la urodinamia. En 1961 se desarrollaron los primeros catéteres capaces de medir la presión vesical y uretral, lo que llevó a un nuevo entendimiento en cuestiones de continencia.⁶

Es importante tener en cuenta la función nerviosa en la comprensión global de la continencia. A mediados de los ochenta aparecieron los primeros trabajos que postulaban una teoría neurogénica, varios autores encontraron diferencias entre mujeres con IUE y mujeres continentales, en las primeras se encontraba que la denervación del músculo

lo estriado uretral y la musculatura del piso pélvico era un factor que podía presentarse para el desarrollo de incontinencia.^{7,8}

Estos hallazgos llevaron a la necesidad de entender que el esfínter pudiese tener una incompetencia sin un daño estructural, lo cual fue descrito posteriormente por Dr. Edward J. McGuire (Urólogo de la Universidad de Michigan, Ann Arbor) como deficiencia intrínseca del esfínter.^{9,10}

Una visión más completa sobre el mecanismo de continencia la desarrollaron Peter Petros (Urología de la Universidad de Perth, Australia) y Ulf Ulmsten (Urología del Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia), ellos postularon la teoría integral de la continencia, en 1990. Esta teoría toma en cuenta la relación entre las estructuras involucradas en la continencia urinaria femenina, así como efectos como la edad, hormonas y daños iatrogénicos. Estos autores proponen que la laxitud de la pared anterior de la vagina es causada por defectos en la pared vaginal o en sus ligamentos de soporte. De acuerdo con esta teoría la pared de la vagina tiene una función estructural que previene la IUE al transmitir los movimientos musculares involucrados en el cuello de la vejiga, abriéndolo y cerrándolo.^{11,12} Estos autores, posteriormente en su estudio de la cinta vaginal libre de tensión, demostraron que el soporte de la uretra media era suficiente para lograr la continencia durante los esfuerzos, aun a pesar del descenso de la uretra proximal y del cuello vesical.¹³

En 1996 el Dr. John O.L. De Lancey (Ginecólogo de la Universidad de Ann Arbor, Michigan) propuso la que quizá sea una de las teorías de continencia más difundidas. Él realizó estudios en 42 cadáveres encontrando que la uretra descansa en un tejido de soporte dado por la fascia endopélvica y la pared anterior de la vagina; esta capa de soporte gana estabilidad a través de sus fijaciones laterales al arco tendinoso de la fascia pélvica y al músculo elevador del ano. La continencia se logra una vez que la presión durante el esfuerzo comprime la uretra sobre esta estructura de soporte como si fuera una hamaca.¹⁴

A pesar de estos esfuerzos no existe ninguna teoría que explique exactamente cual es el mecanismo que lleva al cierre de la uretra durante el reposo y con el esfuerzo, ni tampoco como abre durante la micción.

EL ESFÍNTER URETRAL

En 1921 Hugh Hampton Young (Jefe de Urología del Johns Hopkins Hospital, Baltimore) y Miley B Wesson (Urólogo del Hospital St. Luke, Universidad de California, San Francisco) publicaron sus estudios sobre el funcionamiento sobre el triángulo vesical y su relación con el esfínter, ellos describieron que distintos ases musculares que rodeaban en cuello vesical provenientes del triángulo, y estaban unidos al esfínter, al contraerse durante la micción permitían la apertura de la uretra y la salida de orina.¹⁵ No es hasta 1967 que el Dr. John A. Hutch (Urólogo del Departamento de Cirugía de la Universidad de California, San Francisco) describió la teoría de la placa basal que volvió a retomar cómo funciona el esfínter, él consideraba que la

apertura del esfínter estaba dada por una serie de anillos concéntricos, los cuales se proyectaban formando un embudo, lo que permitía la salida de orina.¹⁶

El Dr. Dorschner (Urólogo de la Universidad de Leipzig, Alemania) sentó en gran medida las bases histo-morfológicas del tracto urinario inferior; esto nos permitió visualizar por primera vez una anatomía integral y no fragmentada, indispensable para proyectar elementos histo-morfológicos en elementos funcionales, más aún describió elementos nuevos, no conocidos hasta entonces, necesarios en la interpretación funcional vesico-uretral, especialmente en la micción como el sistema muscular longitudinal ventromedial del rabdoesfínter.¹⁷

El mecanismo de cierre uretral responsable de la continencia urinaria no es bien conocido y se ha supuesto que sea concéntrico. Es poco probable, ya que el cierre de la luz uretral debería ser puntiforme y los estudios anatómicos han demostrado que el cierre uretral es lineal en plano transversal. En nuestra experiencia hemos considerado que el mecanismo de cierre uretral se explica a través de la relación del esfínter uretral, compuesto por la mucosa, submucosa, músculo liso de la uretra (liso-esfínter) y músculo estriado de la uretra (rabdoesfínter), con el hiato anterior de los músculos elevadores del ano. La porción más voluminosa del esfínter uretral ubicada en la región anterior del tercio medio especialmente durante la contracción del rabdo-esfínter que produce una expansión dentro de un espacio limitado por el hiato, tiene una importancia fundamental en construcción de la teoría del esfínter y su hiato.

Observaciones realizadas en pacientes con disfunción miccional (apertura insuficiente de la uretra durante la micción en pacientes no neurogénicos) en los cuales se realizó esfínterotomía total antero-medial (a las 12 h del reloj), permite conservar entre 50 y 70% (40 a 70 cmH₂O si la presión preoperatoria fuera 100 cmH₂O) de la presión de cierre uretral máxima preoperatoria, lo que significa que a pesar de interrumpir la continuidad de las fibras de liso-esfínter y rabdoesfínter en su radio más voluminoso, el sistema esfínteriano (esfínter uretral/hiato) no pierde totalmente la capacidad de contener durante el llenado vesical, físicamente avalado porque el sistema continúa generando presión mayor a la intravesical en el reposo (< 10 cmH₂O) y durante el esfuerzo la transmisión de la presión por la contracción de los elevadores del ano al esfínter uretral (proporcional a la generada por la presión intraabdominal e intravesical), asegura la continencia.^{18,19}

CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE EL ESFÍNTER

El rabdoesfínter en general es más denso en la cara ventral de la uretra y más delgado o exiguo por su cara dorsal; en la mujer se extiende a lo largo de toda la uretra, es más denso alrededor del tercio medio, formando un anillo circular oblicuo de aspecto parecido al de un ráfē en el dorso de la línea media. En dirección craneal, en la mujer sus fibras ascienden casi a nivel del cuello de la vejiga por la región ventral de la uretra, mientras que en

dirección caudal forma un arco de concavidad dorsal que cruza las caras ventral y lateral, para terminar uniéndose a las paredes laterales de la vagina. Las fibras del rabdoesfínter en el varón tienen una orientación circular con respecto a la uretra membranosa y en conjunto poseen una configuración parecida a una herradura disminuyendo en la región ventral. Algunos han descrito prolongaciones caudales de la uretra membranosa a la parte craneal de la uretra bulbar. Incluso recientemente se ha descrito un sistema muscular longitudinal ventral (músculo dilatador de la uretra) como parte del rabdoesfínter y que tiene importantes implicaciones durante la micción.¹⁷ Los estudios de inmunohistoquímica y ultraestructurales han aportado pruebas de que la estructura miofibrilar del rabdoesfínter está compuesto de fibras rápidas y lentas entremezcladas y estas últimas son las más abundantes. Se considera en general que la principal inervación eferente del rabdoesfínter que se origina en las neuronas motoras del núcleo de Onufrowicz situado en el asta ventral de uno o más segmentos de la médula sacra. Los cuerpos de las células neuronales emiten los nervios somato-motores, que se prolongan sin cambiarse en los ganglios periféricos hasta el rabdoesfínter a través de los nervios pudendos. El componente simpático adrenérgico de la triple inervación ha sido confirmado en el rabdoesfínter humano. Es erróneo intentar extrapolar el comportamiento que ofrece la musculatura estriada del suelo de la pelvis, la cual difiere de la del rabdoesfínter en aspectos anatómicos, estructurales, regulación nerviosa y de funcionamiento. Sin embargo, un hecho indiscutible es que el rabdoesfínter termina la evacuación bajo control voluntario, aunque es parte integrante del mecanismo autónomo involuntario que en conjunto inicia y mantiene la micción. Las fibras de contracción lenta son resistentes a la fatiga siendo apropiadas para mantener la postura o para efectuar movimientos lentos repetidos. Las fibras rápidas, adaptadas para dar respuestas potentes y rápidas o movimientos repetidos rápidos. Tienen una elevada velocidad intrínseca de acortamiento y se contraen a gran velocidad, pero también se fatigan rápidamente. Las respuestas del rabdoesfínter a su probada inervación autónoma adrenérgica (simpática) y a su insegura inervación colinérgica (parasimpática), si se confirmara, estaría mediada por la liberación de nor-epinefrina y de acetil-colina, respectivamente. Sin embargo, la inervación involucrada predominantemente o exclusivamente en la modulación de sus respuestas nerviosas es somato-motora.^{20,21}

PROPUESTA SOBRE EL CIERRE DEL ESFÍNTER URETRAL

El mecanismo del cierre uretral propuesto es debido al aumento de volumen por la contracción de las fibras musculares del rabdoesfínter en un espacio limitado por el hiato anterior de los músculos elevadores del ano y su inserción al borde inferior del pubis. De tal forma que el rabdoesfínter al no poder expandirse hacia fuera de éste, los vectores de presión generados por su contracción se

dirigen hacia la luz de la uretra, haciendo el cierre efectivo y con ello asegurando la continencia. Los vectores de presión tendrán una fuerza proporcional al grosor del rabdoesfínter en cada punto de su diámetro. El mecanismo de "abrazadera" probablemente sólo se aplique por las fibras más internas del rabdoesfínter, que forman el anillo completo tal vez y su función en el mecanismo de la continencia sea más de soporte que de cierre, al igual que las fibras musculares estriadas que se insertan en las paredes laterales de la vagina o del recto en el hombre, originadas del músculo pubo-coccígeo. Este mecanismo determina que el cierre esfinteriano no sea puntiforme, si no lineal en plano transversal (*Figura 1*).

Por su parte, el hiato formado por músculos elevadores del ano y su inserción al borde inferior del pubis (fibras musculares de contracción rápida principalmente y fibras de contracción lenta), es la parte voluntaria del cierre uretral y el que actúa de manera refleja (al igual que la pared abdominal) durante el esfuerzo, aumentando de manera fisiológica la eficacia del cierre uretral en el momento del esfuerzo (transmisión de la presión "abdominal" a la uretra) y que podemos contraer voluntariamente en situaciones de urgencia urinaria principalmente.

Durante la micción ocurre la relajación del esfínter uretral (músculo liso, rabdoesfínter) y del hiato (músculos elevadores del ano) simultáneamente se contrae el haz superior del sistema muscular longitudinal ventromedial, desplazando el esfínter trigonal hacia adelante y abajo (frote-caudal), simultáneamente el cuello vesical se abre. El haz inferior del mismo sistema, desplaza el esfínter uretral en la misma dirección, sacándolo del hiato, para apertura uretral óptima. Finalmente con

la contracción del músculo detrusor se establece la micción (*Figura 2*).

Esta teoría tiene importantes implicaciones en la fisiopatología de la IUE en la mujer. Sugiere que cuando existe debilitamiento de las estructuras que sostienen la vejiga y uretra, el aumento de la presión abdominal sobre la vejiga, permite no sólo hipermovilidad vesical y de la uretra proximal, sino también de la uretra media deslizándose el esfínter uretral en dirección caudal, fuera de su hiato. Dicho de otra forma la vejiga y la uretra proximal actúan durante el esfuerzo, como una "palanca" sobre la relación hiato-esfínter. Este último hecho es entonces el determinante de la IUE en la mujer. Ello se explica porque el aumento de volumen durante la contracción de las fibras musculares del rabdoesfínter, hace que los vectores de presión que se generan no se dirijan hacia la uretra, ya que se dividen en todas direcciones, es decir, hacia fuera (peri-uretral) y hacia adentro (luz de la uretra). Se agrega el hecho de que el esfínter uretral al estar fuera de su hiato, no recibe en forma eficiente presión transmitida por la contracción refleja de los músculos elevadores, haciendo que el mecanismo de cierre uretral se vuelva insuficiente para contener la orina durante el esfuerzo²² (*Figura 3*).

En el varón es claro que no existe IUE debida a hipermovilidad uretral, debido a no se tiene el espacio de la vagina que condiciona el frágil sostén del piso vesicouretral y la IUE cuando existe, es debida a deficiencia intrínseca del esfínter secundaria a lesión estructural o neurológica directa. Sin embargo, bajo esta óptica y por observaciones realizadas en pacientes sometidos a prostatectomía radical, sugieren que cuando son reti-

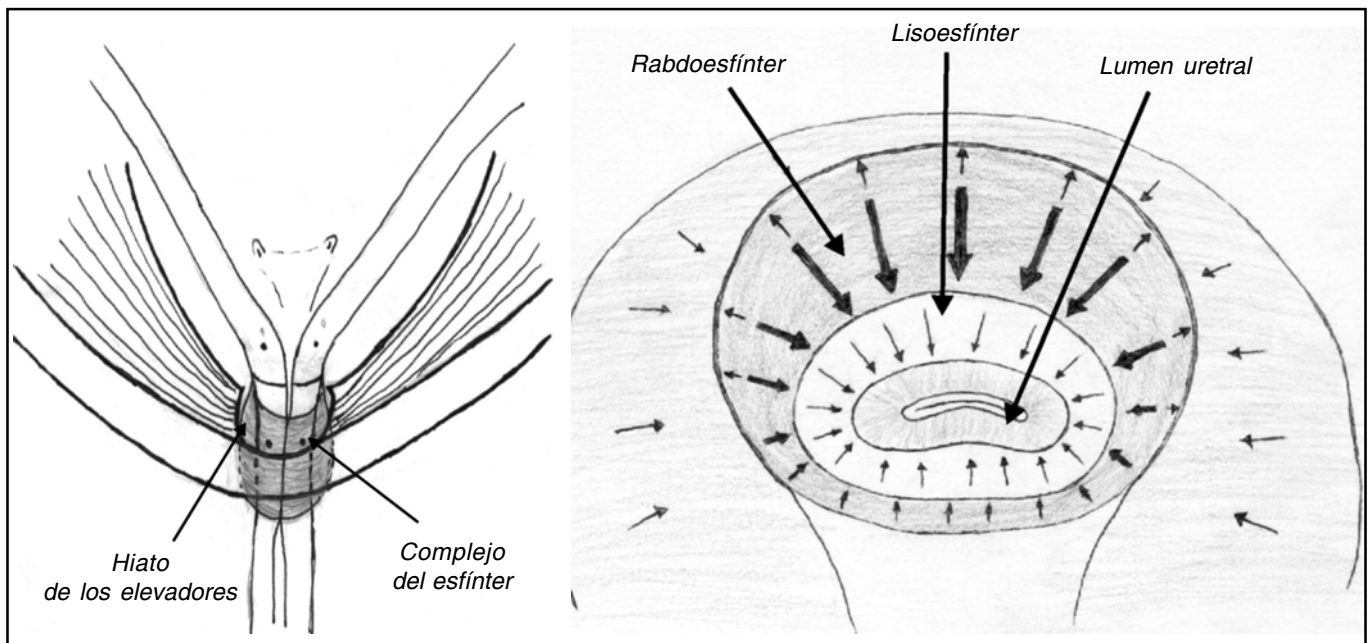


Figura 1. Adecuada relación del esfínter uretral con el hiato de los elevadores del ano permite un adecuado cierre lineal en el plano transversal.

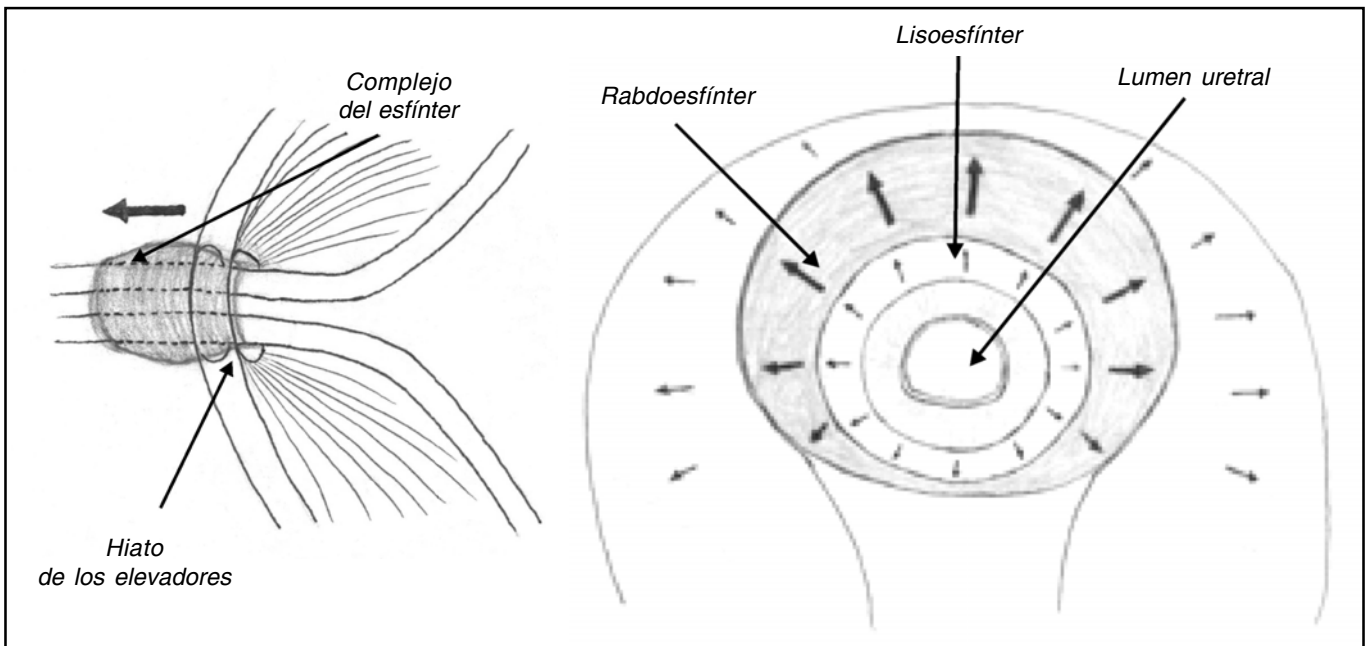


Figura 2. Durante la micción existe un desplazamiento fronto caudal del esfínter uretral, saliendo del hiato de los elevadores del ano, mientras el esfínter uretral se relaja, lo que permite la salida de orina.

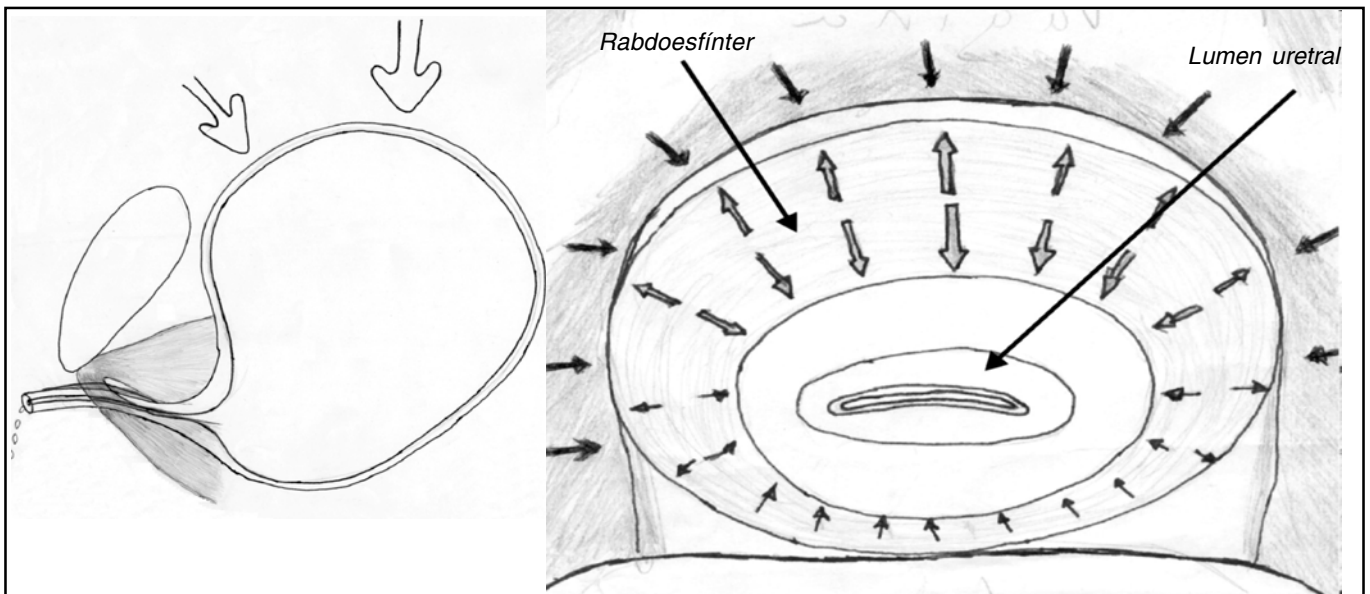


Figura 3. Una relación inadecuada del esfínter sobre su hiato, durante el estrés provocará que los vectores de presión no cierren de manera óptima la luz de la uretra, provocando intontinencia.

radas las fijaciones de la uretra membranosa (esfínter uretral), su tendencia es migrar en dirección de la uretra bulbar y salirse del hiato de los músculos elevadores del ano, situación que se ha relacionado empíricamente con la presencia de mayor posibilidad de incontinencia urinaria.

CONCLUSIONES

El complejo funcionamiento del mecanismo de cierre uretral, las alteraciones que sufre y su desenlace en la incontinencia urinaria, están lejos de ser comprendidas en su totalidad. Ninguna de las teorías actualmente descritas

explica de manera integral el funcionamiento de la continencia urinaria. Estudios que integren los aspectos anatómicos, clínicos y urodinámicos que permitan visualizar desde todos los ángulos posibles el comportamiento del sistema esfinteriano de la uretra, serán indispensables para lograr avances significativos en esta materia y en el tratamiento adecuado de la incontinencia urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker WH. Diseases of the bladder and urethra. In: Mann MD (ed.). American System of Gynecology. Philadelphia: Lea brothers and company;1988, p. 475.
2. Kelly HA, Dumm WM. Urinary incontinence in women, without manifest injury to the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1914; 18: 444-53.
3. Booney V. On diurnal incontinence of urine in women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1923; 30: 350-65.
4. Kennedy WT. Incontinence of urine in the female, the urethral sphincter mechanism, damage of function, and resotation of control. *Am J Obstet Gynecol* 1937; 34: 576-89.
5. Barnes A. A method of evaluation the stress of urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40: 381-90.
6. Einhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure: a study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand* 1961; (Suppl 276): 1-68.
7. Snooks SJ, Badenoch DF, Tipfart RC, Swash M. Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence: an electrophysiological Study. *Br J Urol*1985; 57: 422-6.
8. Smith AR, Hosker GI Warrel DW. The role of pudendal nerve damage in the aetiology of geniune stress incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 29-32.
9. McGuire EJ, Lytton B, Pepe V, Kohorn EI. Stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 255-64.
10. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 253-62.
11. Petros PE, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69(Suppl. 153): 1-79.
12. Petros PE, Ulmsten U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27(Suppl. 153): 1-93.
13. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for the treatment of female uyrinary incontinence. *Urogynecol J* 1996; 7: 81-6.
14. DeLancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713-23.
15. Young HH, Wesson. The anatomy and surgery of the trigone. *Arch Surg* 1921; 3(1): 1-37.
16. Hutch JA. A new theory of the anatomy of the internal sphincter and the physiology of micturition. *Am Col Obs Gyn* 30; 1967: 309-17.
17. Dorschner W, Stolenzburg JU, Leutert GA. A new theory of micturition and urinary continence based on histomorphological studies. *Urol Int* 1994; 52(2): 61-4.
18. Serrano-Brambila E, Lorenzo-Monterrubio JL, Moreno-Aranda J, Tinoco-Murillo Rafael, Martínez-Sánchez R. La esfinterotomía endoscópica en el tratamiento de la disfunción vesical por apertura inadecuada de la uretra en la mujer: Informe preliminar. *Bol Col Mex Urol* 1996; 13: 65-71.
19. Moreno-Palacios J, Montoya-Martínez G, Maldonado-Alcaraz E, Lopez-Samano V, Serrano-Brambila E. Efficacy and outcomes of sphinctertomy in male patients with non neurogenic detrusor shpincter dyssynergia. *Int. Urogynecol J* 2010; (21 Suppl): S27.
20. Holstege G, Griffiths D, De Wall H, Dal E. Anatomical and physiological observations on the supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol* 1986; 250: 449-91.
21. de Groat WC, Yoshiyama M, Ramage AG, et al. Modulation of voiding and storage reflexes by activation of alpha-1 adrenoceptors. *Eur Urol* 1999; 36(Suppl. 1): 68-73.
22. Serrano-Brambila E, Maldonado-Alacaraz E, Espinoza-Guerrero X, Moreno-Palacios J, Ixquiac-Pineda G, Cardenas-Rodriguez E. Cabestrillo subtrigonal con aponeurosis abdominal en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo compleja. *Cirug y Ciruj* 2009; 77(3): 193-200.

*Recibido: Septiembre 19, 2011.
Aceptado: Septiembre 23, 2011.*



Carcinoma adrenocortical no funcionante. Reporte de un caso y revisión de la Literatura

Julio César Salinas Salinas,* Guillermo Montoya Martínez,** Eduardo Serrano Brambila***

RESUMEN

El carcinoma adrenocortical tiene una incidencia de dos casos por millón de habitantes, siendo la segunda neoplasia endocrina más agresiva reportada. Tiene distribución bimodal, con una relación hombre: mujer de 1.5 a 1. La mayoría sin incidentalomas, y el cuadro clínico depende de si son funcionales (62%) o no (38%), siendo el síndrome de Cushing el más comúnmente asociado. La piedra angular del tratamiento es la cirugía ya sea abierta o laparoscópica, y como adyuvancia QT y RT. Reportamos el caso de un paciente masculino de 58 años con una masa suprarrenal izquierda no funcional, que fue sometido a tratamiento quirúrgico inicialmente y posteriormente a tratamiento adyuvante con quimioterapia, con respuesta parcial.

Palabras clave: Carcinoma adrenocortical, corteza suprarrenal, mitotano, quimioterapia de rescate.

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma has an incidence of 2 cases per million population, being the second most aggressive endocrine neoplasia reported. It has bimodal distribution, with a male: female ratio of 1.5 to 1. The majority without incidentalomas, and the clinical picture depends on whether they are functional (62%) or not (38%) being Cushing's syndrome the most commonly associated. The cornerstone of treatment is surgery, either open or laparoscopic, and as adjuvant chemotherapy and radiation. We report the case of a 58 year old male patient with a nonfunctioning left adrenal mass, who underwent surgical treatment initially and later received adjuvant chemotherapy with partial response.

Key words: Adrenocortical carcinoma, adrenal cortex, mitotane, adjuvant therapy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma adrenocortical es el causante de 0.2% de todas las muertes por cáncer, tiene una incidencia anual de 1 a 2 por millón de personas.¹ Es el segundo cáncer endócrino más agresivo, detrás del cáncer de tiroides anaplásico.² Se diagnostica durante la cuarta y quinta décadas de la vida, pero también se observa en la infancia. Tiene una distribución bimodal en cuanto a la edad, el primer pico antes de los cinco años y el segundo en la cuarta y quinta décadas de la vida (95%).^{1,3} Las mujeres son más afectadas que los hombres en una relación 1.5 a 1.¹ Los tumores que se presentan en los pacientes pediátricos tienen mejor pronóstico debido al diagnóstico temprano por presentarse como una síndrome hormonal.¹⁻³ La glándula más frecuentemente afectada es la izquierda con 57%, la derecha en 41.3% y de manera bilateral 1.1%.²

OBJETIVO

Presentar el caso de un paciente con un carcinoma de la corteza suprarrenal no funcionante.

CASO CLÍNICO

Masculino de 58 años de edad, con antecedente familiar de DM tipo 2, y de resección de un pólipo en cuerda vocal derecha en 1997, sin otros de importancia. Inicia su padecimiento cuatro meses previos a su ingreso con dolor de tipo cólico en flanco izquierdo de intensidad leve a moderada, sin irradiaciones, progresivo, con pérdida ponderal de 3 kg, manejado inicialmente con analgésicos con mejoría parcial. A la exploración física, con dolor la palpación en flanco izquierdo y signo de Giordano presente, resto normal. Sus exámenes de laboratorio dentro de pa-

* Médico Residente de Urología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS. ** Urólogo, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS. *** Jefe del Servicio de Urología. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

rámetros normales. Se realizan estudios de gabinete evidenciando la placa de tórax sin alteración alguna (Figura 1), y encontrando en la tomografía abdominopélvica una imagen heterogénea hipodensa de 10 x 4 cm dependiente de la glándula suprarrenal izquierda, con densidades entre 29 y 79 UH sin aparente invasión a estructuras vecinas (Figura 2). Se realiza escrutinio en búsqueda de funcionalidad del tumor sin encontrar alteración alguna (Cuadro 1). El paciente se somete a cirugía con el diagnóstico de tumor suprarrenal izquierdo no funcional, realizando una adrenalectomía izquierda con abordaje toracoabdominal, con hallazgos de tumor de 8 x 8 x 6 cm, con abundantes vasos de neoformación, y zonas de fibrosis y necrosis, adherido a diafragma, bazo, páncreas y vena renal izquierda (Figura 3). El estudio histopatológico reporta un carcinoma adrenocortical con permeación vascular, necrosis extensa, índice mitótico elevado y con bordes quirúrgicos positivos, se realiza inmunohistoquímica que reporta cromogranina y citoqueratinas negativas, y sinaptofina positiva (Figura 4). Ante los hallazgos se decide iniciar terapia adyuvante con quimioterapia a base de Cisplatino, Etopósido y 5 Fluoruracilo, presentando recurrencia locorregional después del primer ciclo. Actualmente con respuesta parcial después de 3 ciclos de quimioterapia.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes no presenta síntomas en esta neoplasia hasta que provoca efecto de masa, siendo éstos: dolor abdominal, náusea, constipación o sensación de plenitud, pérdida de peso, debilidad, fatiga o fiebre; o bien se diagnostican como incidentalomas al realizar estudios de imagen por causas no relacionadas con la glándula suprarrenal.¹ El 62% son funcionales y 38% no lo son.³



Figura 1. Radiografía de tórax sin alteración alguna.

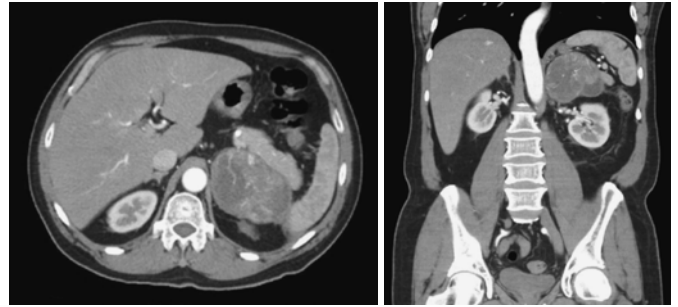


Figura 2. TAC abdominopélvica donde se observa imagen hipodensa heterogénea de 10 x 4 cm en topografía suprarrenal izquierda, con densidad entre 29 y 79 UH.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio que confirman un carcinoma adrenocortical no funcionante.

Metanefrinas orina/24 hrs	141	mcg	25-300	mcg/24 hrs
Cortisol	18	mcg/dL	5-25	mcg/dL
Cortisol orina/24 hrs	39.76	mcg	0-100	mcg/24hrs
Dehidroepiandrosterona	86.6	mcg/dL	51-297	mcg/dL

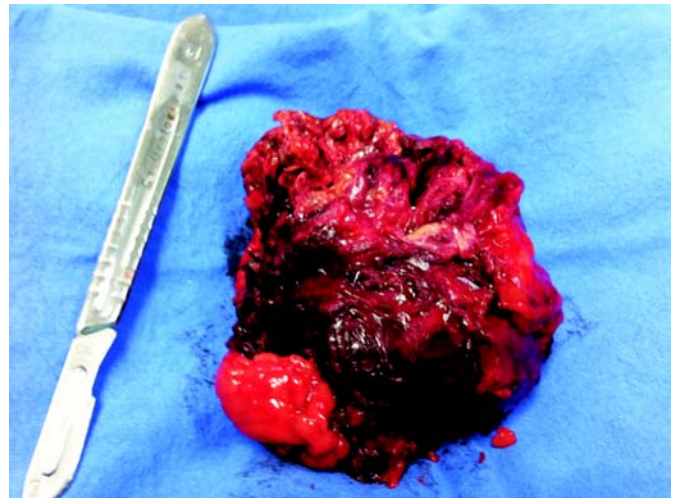


Figura 3. Tumor suprarrenal izquierdo con abundantes zonas de hemorragia y necrosis.

En 40 a 60% de los pacientes, los síntomas son resultado de la producción de hormonas ya sean esteroides, precursores de esteroides o mineralocorticoides, aunque hasta 75% está asociado con hipercortisolismo subclínico. La secreción conjunta de andrógenos y esteroides es sugestivo de malignidad. El síndrome más comúnmente asociado con estos tumores es el de Cushing, en 30 a 40% de los pacientes con carcinoma adrenocortical. La combinación de Cushing y virilización está presente en 24%, y los síntomas son aumento de peso, obesidad centrípeta, debilidad muscular, hipertensión, acné, hirsutismo y oligomenorrea. La virilización sola se reporta en 20 a

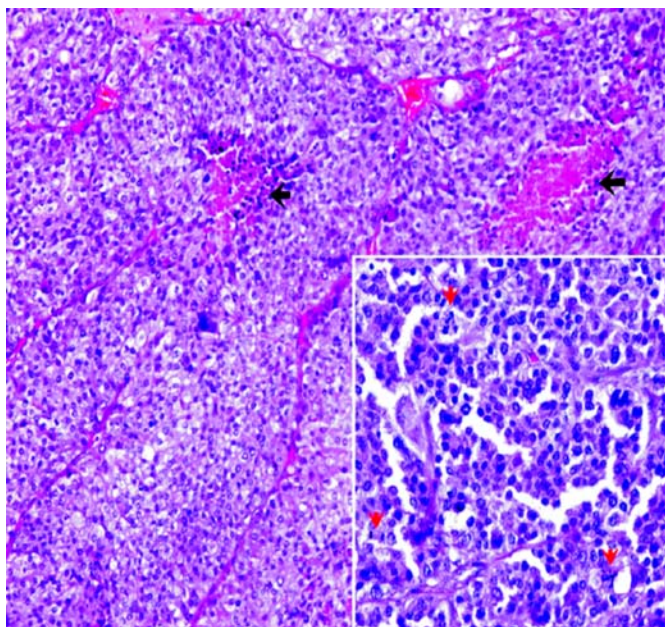


Figura 4. Microfotografía donde se observa el patrón en cordones característico de un carcinoma adrenocortical, con abundantes zonas de necrosis (flechas) y un índice mitótico elevado (puntas de flecha).

30% de los pacientes y en las mujeres se manifiesta como oligomenorrea, hirsutismo, acné, masa muscular excesiva, cambio de voz, aumento de la libido y clitoromegalia. Como síndromes puros la feminización y el hiperaldosteronismo son manifestaciones menos comunes, ocurren en 6 y 2.5%, respectivamente. La incidencia de los incidentalomas es de 3% en la edad media y 10% en la vejez. La mayoría de estos incidentalomas son no funcionantes, 5% son secretores de cortisol y 1% secretan hormonas sexuales o aldosterona.¹

El estudio de estos tumores debe incluir exámenes para detectar el tipo de hormona que produce el tumor: para evaluar el hipercortisolismo se debe medir el cortisol en orina de 24 h, más de 90% de los pacientes con Síndrome de Cushing clínico tienen cortisol urinario mayor a 200 mcg/24 h, asimismo, se debe medir de manera conjunta la ACTH y el cortisol séricos. La virilización se puede confirmar con testosterona sérica y andrógenos adrenales séricos en 24 h. El estradiol o estrona plasmáticos pueden usarse para confirmar feminización. En casos de hiperaldosteronismo la aldosterona plasmática y la renina puede ser usadas para confirmar diagnóstico, junto con el potasio sérico. En pacientes con hipertensión la medición de catecolaminas y metanefrinas se debe realizar en búsqueda de un feocromocitoma.³

Los estudios de imagen incluyen el ultrasonido, el cual es efectivo para identificar masas adrenales, pero es limitado porque es operador dependiente, tiene una tasa de 12% de falsos negativos. La TAC es considerada el estándar de oro para evaluar masas adrenales, presenta una tasa de detección de 98% con menos de 10% de falsos

positivos. Da información acerca del tamaño, homogeneidad, calcificación, áreas de necrosis y extensión de la invasión local. La IRM es superior a la TAC para definir si hay trombos en la vena cava inferior y venas renales y adrenales.³ Algunas características como bordes irregulares o heterogeneidad en los estudios de imagen sugieren malignidad. Se puede usar el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) para discriminar entre lesiones benignas y malignas, con una sensibilidad de 100%.¹

El tamaño del tumor es el factor más significativo para distinguir entre benigno y maligno de los tumores adrenales. El carcinoma adrenocortical está bien identificado en 2% de los tumores menores de 4 cm, 6% de los tumores de 4.1 a 6 cm y 25% de los tumores de más de 6 cm. Por lo tanto, los tumores de más de 4 cm tienen alto riesgo de malignidad y se debe considerar su resección, sin embargo, si el tumor incrementa su tamaño en un periodo de seis meses se debe considerar cirugía por la alta probabilidad de ser maligno.¹

Típicamente los carcinomas adrenocorticales se presentan como una masa larga heterogénea con un tamaño promedio de 10 cm, bordes irregulares, áreas de necrosis, calcificaciones y hemorragias intratumorales, pueden mostrar invasión vascular, local o capsular. Estos tumores se pueden extender hacia la vena renal o vena cava. Los tumores benignos no pesan más de 50 g y los malignos hasta 500 g.^{1,3,4} Histológicamente los tumores adrenocorticales consisten en células con disminución de lípidos con citoplasma granular y múltiples núcleos y nucleolos prominentes.³

El estadio I se define como un tumor adrenal de menos de 5 cm, el II, un tumor de más de 5 cm, sin evidencia de extensión local o a distancia, el estadio III un tumor de cualquier tamaño afectando la grasa periadrenal o a ganglios linfáticos, y el estadio IV tumor de cualquier tamaño que invade directamente a algún órgano o presenta metástasis a distancia.³

Los factores que se asocian con mal pronóstico son: alto grado nuclear, edad avanzada y tamaño del tumor.² El mejor factor pronóstico para la supervivencia a largo plazo es la presentación inicial de la enfermedad, en especial en estadios I o II, y la habilidad para realizar una resección completa. La supervivencia a 5 años en pacientes con resección completa es de 32 a 48%.¹

El sitio más común de metástasis es el hígado en 48%, pulmón 45%, ganglios linfáticos 29% y hueso 13%. La invasión local ocurre al riñón en 26% de los casos y a la vena cava inferior en 9 a 19% de éstos. La enfermedad metastásica puede estar presente en más de la mitad de los casos.¹⁻³

El tratamiento primario de los tumores adrenales es quirúrgico.³ El abordaje transabdominal es preferido porque puede etapificarse mejor la enfermedad, hay mejor exposición y mejor control vascular, en caso de necesitar resección de órganos adyacentes. La incisión puede ser por línea media, paramedia o subcostal extendida. Para tumores muy grandes una incisión toracoabdominal puede ser necesaria. La nefrectomía de rutina puede no ser

requerida, pero si el tumor invade al riñón o involucra alguna estructura vascular puede ser necesaria una nefrectomía completa o parcial. En caso de invasión a órganos adyacentes se debe realizar una resección en bloque. La cirugía laparoscópica se puede realizar para tumores pequeños, sin invasión a estructuras adyacentes o trombo en vena. En casos de recurrencia se recomienda la cirugía.^{1,3}

La evidencia actual sugiere que la adrenalectomía laparoscópica puede ser llevada a cabo en pacientes en estadios I y II, menores a 10 cm. Los reportes iniciales de adrenalectomía laparoscópica en carcinoma adrenocortical describían fragmentación del tumor en los puertos laparoscópicos aumentando el riesgo de recurrencia local y carcinomatosis peritoneal. En los últimos estudios las tasas de sobrevida en general y sobrevida libre de enfermedad no mostraron diferencia entre adrenalectomía abierta y laparoscópica. En cuanto a los bordes, 50% presentaron márgenes positivos con adrenalectomía laparoscópica a diferencia de 18% en adrenalectomía abierta. Puede realizarse adrenalectomía laparoscópica en pacientes bien seleccionados.⁵

La sobrevida a cinco años en pacientes con resección completa es de 32 a 48%.¹ La terapia médica se administra en pacientes con enfermedad irreseccable y en aquéllos con recurrencia o enfermedad metastásica y que no pueden ser tratados con reintervención.³

El Mitotano es un derivado sintético del DDT. Causa alteraciones en la función mitocondrial, altera el metabolismo adrenal del cortisol y los andrógenos, actúa como un adrenolítico. La sobrevida media en pacientes con Mitotano fue de 110 meses, comparado con los pacientes a los que no se les administra de 52 a 67 meses. No hay diferencia estadística en mejorar la sobrevida entre dosis de 3 a 5 g en 24 hrs o de 1 a 3 g. Como efectos adversos se puede presentar debilidad, somnolencia, confusión, letargo y cefalea. El estado funcional del tumor no está relacionado con el pronóstico, sin embargo en etapas clínicas avanzadas el hipercortisolismo puede contribuir a un pronóstico desfavorable. Otros agentes terapéuticos usados son Cisplatino, Etopósido, 5 Fluoruracilo, Doxorubicina, Vincristina, Suramina y Gossypol.^{3,6}

La RT se recomienda en todos los pacientes con resección incompleta confirmada microscópicamente (R1), en pacientes con duda o sospecha de que no tengan márgenes positivos (R0), con enfermedad locorregional avanzada especialmente con invasión a órganos vecinos, y/o nódulos linfáticos positivos sin evidencia de enfermedad residual después de la cirugía y que no presenten metástasis a distancia, en los pacientes con tumor residual macroscópico se recomienda una segunda intervención. Debe considerarse también en pacientes con evidencia histopatológica de invasión a vasos sanguíneos. Asimismo, en los pacientes en los que se rompió la cápsula del tumor o presentan diseminación del fluido necrótico, ya que el riesgo de recurrencia local es alto, estos pacientes pueden beneficiarse de RT postoperatoria. Se recomienda iniciarla en los primeros tres meses después de la cirugía.

Las indicaciones absolutas para RT son metástasis a hueso con compresión medular, obstrucción de vena cava inferior y superior y metástasis cerebrales.⁷

De acuerdo con el estadio la sobrevida a los cinco años es de: 30 a 45% para el I, 12.5 a 57% en el II, 5 a 18% en estadio III y 0% en el IV. La sobrevida media en pacientes con enfermedad irreseccable fue de tres a nueve meses, y en pacientes sometidos a resección de 13 a 28 meses.³

En México, se publicó una pequeña serie de casos, en la cual se confirma que la piedra angular en el tratamiento de esta neoplasia es la resección quirúrgica. Y el principal factor que determina el pronóstico es el estadio clínico de presentación.⁸

CONCLUSIÓN

El carcinoma adrenocortical no funcionante o no secreta de hormonas, puede pasar desapercibido en sus etapas iniciales, y con esto perder la oportunidad de un tratamiento quirúrgico adecuado y, sobre todo, completo. Sin embargo, el diagnóstico de incidentalomas es cada vez más frecuente, por lo cual se debe realizar un escrutinio completo con estudios de laboratorio y de gabinete para descartar un carcinoma adrenocortical. Está demostrado que la resección quirúrgica otorga mayor sobrevida a los pacientes, sea un tumor primario o bien una recurrencia.

El objetivo principal al tratar a pacientes con este tipo de neoplasias, es someterlos en la medida de lo posible a tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wandoloski M, Bussey KJ, Demeure MJ. Adrenocortical Cancer. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 1255-67.
2. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ. Adrenocortical Carcinoma in the United States. *Cancer* 2008; 113(11): 3130-6.
3. Linda NG, Libertino JM. Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *J Urol* 2003; 169: 5-11.
4. Chounairy CJ, Abdul Karim F, MacLennan GT. Adrenocortical carcinoma. *J Urol* 2008; 179: 323.
5. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010; 58: 609-15.
6. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2372-80.
7. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2816-23.
8. Serrano E, Moreno J, Moreno Alcazar O, Flores D. Carcinoma de corteza suprarrenal: serie de casos. *Bol Col Mex Urol* 1996; 13: 24-8.

Historia del Servicio de Urología del hoy Centro Médico Nacional La Raza

El Centro Médico Nacional La Raza, desde sus inicios como "Hospital La Raza" constituye un símbolo hospitalario del Instituto Mexicano del Seguro Social hoy IMSS. Por ende, de la seguridad social en México.

Si bien es cierto, que otros sanatorios le anteceden en el paso evolutivo de la institución, el Hospital La Raza es el primero que se planea y estructura bajo estudio de hechos, por técnicos nacionales y se organiza por una comisión, de elementos propios.

El primer Servicio de Urología del IMSS en el Sanatorio 1, tenía al frente al Dr. Carlos Lobatón, estaba integrado por los Dres. Aniceto Orantes Suárez (q.e.p.d.) y Manuel Ballesteros, posteriormente se anexaron al Sanatorio 5; incorporándose los Dres. Carlos E. Talancón Zapata, Leopoldo Gómez Reguera, Dr. Mario Guinea y el Dr. Reyes Tamayo Ochoa, del Hospital Juárez, quien provenía del Sanatorio 2. Lamentablemente, el Dr. Lobatón muere cuando proyectaba el Servicio de Urología ya del Hospital de La Raza.

Históricamente el Servicio de Urología del Hospital General La Raza se considera como el primero de tercer nivel, cuyo inicio de labores fue el 14 de enero de 1956. Estaba integrado por el Dr. Carlos Talancón Zapata (q.e.p.d.), quien fue el jefe del mismo a partir de enero de 1956; además el Dr. Aniceto Orantes (q.e.p.d.), el Dr. Arturo Lara Rivas (q.e.p.d.), el Dr. Leopoldo Gómez Reguera, el Dr. Mario Guinea (q.e.p.d.) y el Dr. Reyes Tamayo Ochoa (q.e.p.d.).

En 1959 el Dr. Gómez Reguera pasó a ocupar la jefatura del Servicio del Hospital "20 de Noviembre" del ISSSTE, quedando en su lugar el Dr. Luis Fernández considerado como el primer residente egresado del Servicio. Posteriormente el Dr. Fernández se trasladó al puerto de Veracruz y su lugar fue ocupado por el Dr. Emilio de la Peña Zayas (1960) (q.e.p.d.), quien laboraba en el Hospital de Jesús.

Por esos años (1959) fue nombrado como consultante de Nefrología el Dr. Agustín Gendrán Posadas (q.e.p.d.), médico de gran inteligencia y preparación nefrológica.

El Servicio de Urología quedó instalado en el séptimo piso con 31 camas de Cirugía y cuatro de Nefrología.

En 1964 quedaron separados y se formó el Servicio de Nefrología integrado por el mencionado Dr. Gendrán, el Dr. Roberto Bojorgues y después por el Dr. José María Chávez de los Ríos.

En 1968 a sugerencia del Dr. Talancón, jefe del Servicio; y del Dr. Héctor Berea D., médico adscrito al mismo; se solicitó la creación de Unidad de Hemodiálisis, la cual se aceptó y el 16 de octubre de 1970 se atendió al primer paciente con insuficiencia renal mediante hemodiálisis quedando creada la unidad, agregada a la de Fisiología

Renal, que queda a cargo del Dr. Humberto Silva Mendoza.

Entre los precursores de la residencia en Urología se pueden nombrar al Dr. Fernández, actualmente ubicado en el puerto de Veracruz. Como segunda generación al Dr. Miguel García Aguilar, en tercera al Dr. Miguel Ángel Gómez Llanos en Culiacán, Sin, y en cuarta Dr. Luis Montero Bautista en Toluca, Edo. de Méx. (q.e.p.d.).

El Dr. Héctor Berea Domínguez, posteriormente médico de base, el Dr. Raúl Sotres Andrade, becado por la Caja Regional de Sinaloa

En la siguiente generación el Dr. Eliezer Barrientos Rodríguez, posteriormente adscrito como médico de base en el turno vespertino, le continúa el Dr. Octavio Ocampo del Carpio, actualmente en el estado de Chiapas.

En esa época la residencia era de tres años, con dos previos de internado con rotación un año por Cirugía General.

En 1961 se integró al Servicio el Dr. Rafael Sandoval Parra, y poco tiempo después el Dr. Rafael Rangel Moreno y el Dr. Ponce de León, quien años después recibió su jubilación mientras que el Dr. Rangel (q.e.p.d.) pasó a la Subdirección de la Clínica 27.

El Dr. Sandoval, en 1963, se trasladó al Servicio de Urología del Centro Médico Nacional con el Dr. Federico Ortiz Quesada.

En el año de 1967 dio inicio el reconocimiento de la especialidad en estudios de postgrado por la UNAM, creándose las bases de un programa académico de tres años que más tarde se convirtió en cuatro años, gracias a la insistencia de los profesores titulares.

En el Servicio se impartieron desde su fundación en 1957, cursos de pregrado para la Facultad de Medicina de la UNAM.

El Dr. Talancón es jubilado en el año de 1971, ocupando la jefatura el Dr. Reyes Tamayo Ochoa. Por la jubilación del Dr. Tamayo ocupó la jefatura.

El Dr. Héctor Berea Domínguez de 1974 a 1979 en el antiguo Hospital de La Raza y de 1979 a 1989 en el nuevo Hospital de Especialidades del ya ahora Centro Médico Nacional La Raza, cargo obtenido durante estos últimos diez años mediante examen de oposición, requisito que se exigió a todos los jefes de servicio en esta nueva unidad.

Al igual que médicos nacionales, hubo generaciones de residentes de diversas nacionalidades: colombianos, ecuatorianos, nicaragüenses, panameños, dominicanos y paraguayos que dejaron amplia huella de su paso por el hospital, en la actualidad se encuentran laborando con éxito en sus diferentes países.

Durante el periodo a cargo del Dr. Berea se formaron 15 generaciones de urólogos egresados de este Servicio.

Ya en el Hospital de Especialidades, inició el programa de trasplantes de riñón, integrado por los servicios de Urología, Nefrología y Angiología a cargo de los Dres. Berea, Exaire y Gutiérrez Vogel.

A partir de la jubilación del Dr. Berea, en 1989, ocupó la jefatura del Servicio el Sr. Fernando Gómez Orta. Le continuó en la jefatura el Dr. Roberto Vega Serrano hasta febrero del 2006 y a partir del 16 de agosto del 2006 el Dr. Luis Carlos Sánchez Martínez.

Los cuatro últimos jefes de Servicio han sido, además, presidentes del Colegio Mexicano de Urología y tanto el Dr. Vega como el Dr. Sánchez, Presidentes del Consejo Nacional Mexicano de Urología.

En el año de 1988, los Dres. Héctor Berea, Emilio de la Peña, Roberto Vega y Sergio Ureta Sánchez, concibieron la idea de formar un grupo, a través de él buscaban que los egresados permanecieran integrados a su alma mater y sintieran orgullo de pertenecer a lo que desde un principio se denominó "ANUER".

Inicialmente el objetivo era llevar a cabo reuniones amistosas, pero su fortalecimiento y crecimiento exigió llevar a cabo reuniones académicas, a la fecha este grupo constituye el alma del colegio y la tercera asociación de urólogos más importante del país.

En el año de 1989 se convocó a una reunión nacional en la que se establecieron las bases de lo que en el futuro sería la "ANUER". Se elaboraron los estatutos fundamentales, la vigencia de la mesa directiva y sus objetivos. A partir de entonces hubo cambios importantes que han enriquecido las actividades de la asociación y aumentado su trascendencia.

Este año de 2011 se llevó a cabo con éxito la XXXII Reunión Anual. Presidiendo la Mesa Directiva el Dr. Octavio Hernández Ordóñez.

Lista de egresados:

Generación 1 (1958 al 1961)

Dr. Luis Fernández Gómez

Generación 2

Dr. Miguel García Aguilar

Generación 3

Dr. Miguel Ángel Gómez Llanos

Generación 4

(q.e.p.d.) Dr. Luis Montero Bautista

Generación 5

Dr. Héctor Berea Domínguez

Generación 6

Dr. Eliezer Barrientos Rodríguez,
Dr. Raúl Sotres Andrade.

Generación 7

Dr. Octavio Ocampo del Carpio

Generación 8

Dr. Alejandro Galindo Barajas

Generación 9

Dr. Dominicano Calderón Trujillo,
(q.e.p.d.) Dr. Ernesto Delgado Becerra,
(q.e.p.d.) Dr. Salvador Ruano,
Dr. Leopoldo Franco Camarena.

Generación 10

Dr. Felipe Doce Vázquez,
Dr. José Sosa Campillo,
Dr. Hugo Virues Virues,
Dr. Anguiano.

Generación 11

Dr. Roberto Vega Serrano,
(q.e.p.d.) Dr. Ramiro Ávalos Delgado,
Dr. Humberto Gutiérrez Meneses,
Dr. Fausto Tafur Palacios,
Dr. Francisco Romero Flores Pureco,
Dr. Javier Esquivel Soto,
Dr. Jorge Martínez Chávez,
Dr. Graciano Corona.

Generación 12

Dr. Juan de Dios Cerón Cruz,
Dr. Fernando Gómez Morales,
Dr. Raúl Guerra.

Generación 13

Dr. Jorge O. Flores Esteva,
Dr. Eloy Díaz Hernández,
Dr. Ignacio Carrera Paredes,
Dr. Ignacio Solís.

Generación 14

(q.e.p.d.) Dr. Omar Cruz Zárate,

Generación 15

Dr. Noé Lagunas Hernández,
Dr. Javier Juárez Madrid,
Dr. Alejandro Hernández,
Dr. Mario Antonio Fuentes Reyes,
Dr. Mario Puerto Cortez,
Dr. Agustín Aguilera Rodríguez.

Generación 16

Dr. Sergio Ureta Sánchez,
Dr. Gustavo López Canales.

Generación 17

Dr. Luis Carlos Sánchez Martínez,
Dr. Ramiro Pineda Díaz,
Dr. Juan José Ruiz Méndez,
Dr. Anselmo Fernández Strawel.

Generación 18

Dr. Mario Alberto Martínez Romero,
Dr. Francisco Xavier Sandoval Y Villagómez,

Dr. Jorge Alberto Rojón Collado,
Dr. Silverio Alonso López.

Generación 19

Dr. Juan Manuel Marina González,
Dr. Luis Alberto Viera Macías,
Dr. José Edgar Xavier.

Generación 20

Dr. Miguel Rovelo Díaz,
Dr. Pascual Roa Juárez,
Dr. Rafael Delgado Nieto Delgado Flores,
Dr. Braulio Macías Guerrero.

Generación 21

q.e.p.d.-Dr. Mario Donjuán de la Peña,
Dr. Antonio Mirazo Román,
q.e.p.d.-Dr. Felipe Luna Villalobos,
Dr. Bernardino Vázquez Marín.

Generación 22

Dr. Dionisio Mariscal Magaña,
Dr. Aarón del Villar Orrostieta N.

Generación 23

Dr. Raúl Capiz Ángeles,
Dr. Francisco Molina Martínez de Castro,
Dr. Elpidio Olvera Barragán.

Generación 24

Dr. Ignacio López Caballero,
Dr. Luis Miguel Covarrubias Rendón,
Dr. Juan José Becerril Colorado,
Dr. Omar Escorcía.

Generación 25

Dr. Héctor Raúl Vargas Zamora,
Dr. Francisco Valencia Ortiz,
Dr. Abraham Torres Cordero,
Dr. Arturo Tenango.

Generación 26

Dr. Francisco Parra Ramos,
Dr. Gustavo González,
Dr. Oswaldo Angulo,
Dr. Armando Castro Gaytán,
Dr. Roberto Figueroa Gómez,
Dr. Hernán Esquinca Carpio,
Dr. Samuel Lechuga.

Generación 27

Dr. Carlos Mondragón Orihuela,
Dr. Adrián Díaz Vega,
Dr. Giordano Bruno Espinosa Chávez,
Dr. Raúl Castro Valderrama,
Dr. Francisco Cruz López.

Generación 28

Dr. Ernesto Ruiz Rueda,
Dr. Octavio Francisco Hernández Ordóñez,

Dr. José Ignacio López Peláez,
Dr. Jesús Alejandro Ruiz Rioja,
Dr. Antonio Velilla Perdomo.

Generación 29

Dr. Ángel Enrique García Martínez,
Dr. Luis Manuel Benítez Álvarez,
Dr. J. Víctor Manuel Cano Solís,
Dr. Sergio Ceballos González,
Dr. José de los Santos García,
Dr. Germán Gaviria Rincón,
Dr. José Antonio Muñoz Lara,
Dr. Emilio Rama González,

Generación 30

Dr. Luis R. López Conde Carro,
Dr. Hernán León Velasco,
Dr. Evelio Márquez González,
Dr. Fernando Mendoza del Río,
q.e.p.d.- Dr. José S. Rodríguez Rodríguez,
Dr. Roberto Sebastián Zamora.

Generación 31

Dr. Andrés Hernández Porras,
Dr. Julián Arrieta Aldana,
Dr. Uriel Flavio Cruz Ojeda,
Dr. Fernando Guani Toledo,
Dr. Juan Antonio Lara Macías,
Dr. Edmundo López Romero,
Dr. José Lázaro Torres Pérez,
Dr. Ernesto Vázquez Vázquez,
Dr. Armando Corona Sánchez.

Generación 32

Dr. Marco Aurelio Guerrero García R.,
Dr. José Acuña Sosa,
Dr. Jamil Bendeck Bendeck,
Dr. Carlos Alberto Cabello S.,
Dr. José Alfredo García Mata,
Dr. Eduardo Martín García V.,
Dr. Juan González Rasgado,
Dr. Mateo Jesús Gurrola C.,
Dr. Rodolfo López Ortiz,
Dr. José Antonio Pulido Hernández,
Dr. Martín Pulido Sánchez,
Dr. Benjamín Rangel Gurrola,
Dr. Antonio Ruedas Dueñas,
Dr. José Guadalupe Sandoval Mata.

Generación 33

Dr. Andrés Gabriel Salas Contreras,
Dr. Marco Antonio Arias Díaz Barriga,
Dr. Alejandro Ascencio Hernández,
Dr. Armando Baltazares López,
Dr. Elías García García,
Dr. Esteban George Micceli,
Dr. Tomás A. Hernández Lezama,
Dr. Antonio Torres Solís,
Dr. Pablo Enrique Varela Hernández.

Generación 34

Dr. Eliseo Uriel Colín García,
 Dr. José Román Flores Chang,
 Dr. Lázaro Flores Pérez,
 Dr. Salvador Lupercio Luévano,
 Dr. José Luis Ramírez Cruz,
 Dr. Martín Telich Vidal.

Generación 35

Dr. Jaime Álvarez Vera,
 Dr. Ramón Julio Beltrán Martínez,
 Dr. Luis Alfredo Jiménez López,
 Dr. Arturo Morales Morales,
 Dr. Oscar Alberto Ostorga Saravia.

Generación 36

Dr. Gildardo Navarro Peña,
 Dr. Francisco Uicab González,
 Dr. Verulo Muñiz Toledo,
 Dr. Víctor S. Hernández Valdés,
 Dr. Roberto A. Gernat Valladares.

Generación 37

Dr. Jesús Castillo Márquez,
 Dr. Pablo E. Ramos Arredondo,
 Dr. Luis Ricardo Nolasco Muñoz,
 Dr. Miguel Pérez Carbajal.

Generación 38

Dr. Félix Santaella Torres,
 Dr. Juan Marcos López Ramírez,
 Dr. Ángel Javier Macedo González,
 Dr. Jesús Iván Landeros.

Generación 39

Dr. Miguel Gómez Román,
 Dr. Isidro Rabadan Romero,
 Dr. Jorge Márquez Pérez,
 Dr. Carlos A. Fajardo Rivera,
 Dr. Ricardo A. Galicia Samano.

Generación 41

Dr. Fernando Enrique León Arellano,
 Dr. Alfredo Daniel Linares Enríquez,
 Dr. Carlos Manuel Martínez Martínez,
 Dr. John Bermejo Suño,
 Dr. Delfino Carro Juárez.

Generación 42

Dr. Adam Zenil Medina,
 Dr. Yep Tong Allen Stephen,
 Dr. Daniel Francisco Molina Flores,
 Dr. Miguel González Domínguez.

Generación 43

Dr. Adolfo Gerardo de Alba Mayans,
 Dr. Enrique Juvenal Vite Velázquez,
 Dr. Arnulfo Lechuga Barrón.

Generación 44

Dr. Javier Medrano Sánchez,
 Dr. Alejandro Padilla Rubio,
 Dr. Carlos Ríos Melgarejo,
 Dr. Jorge Alberto Vicente Beltrán,
 Dr. Orlando Delgado López.

Generación 45

Dr. Giovanni Domínguez González,
 Dr. Uriel Alejandro Viera Tirado,
 Dr. Roberto Pérez Bolaños,
 Dr. Adán Ángeles Martínez.

Generación 46

Dr. Pedro Ávila Herrera,
 Dr. Javier Arancibia Bolaños,
 Dr. Heriberto Lujano Pedraza,
 Dr. Hernán Orozco Martínez.

Generación 47

Dr. Julio Eduardo Calderón Olivares,
 Dr. Jorge Omar Shan Hernández,
 Dr. Tedd Nitgardo Ochoa Vázquez.

Generación 48 (del 2007 al 2011)

Dr. Iván Alejandro Berdeja Quintana,
 Dr. Alfredo Villaseñor Sandoval,
 Dr. Edgar Manuel Bravo Arévalo,
 Dr. Salvador Jiménez Zavala,
 Dr. Juan José Bernal Morales.

MESA DIRECTIVA DEL ANUER 2011-2013

- Dr. Francisco Javier Valencia Ortiz
Presidente
- Dr. Félix Santaella Torres
Vicepresidente
- Dr. José Alfredo García Mata
Secretario
- Dr. Agustín Aguilera Rodríguez
Tesorero
- Dr. Marco Aurelio Guerrero García Rojas
Primer Vocal
- Dr. Miguel González Domínguez
Segundo Vocal
- Dr. Hernán Orozco Martínez
Tercer Vocal

Vocal Zona Norte: Luis Miguel Covarrubias Rendón

Vocal Zona Centro: Emilio Rama González

Vocal Zona Sur: Néctar Hernán Esquinca Carpio

Consejo Consultivo y Ex Presidentes del ANUER

Ex Presidente honorario: Dr. Emilio de la Peña Zayas (q.e.p.d.).

Dr. Héctor Berea Domínguez
Dr. Roberto Vega Serrano
Dr. Luis Carlos Sánchez Martínez
Dr. Juan José Becerril Colorado
Dr. Roberto Figueroa Gómez
Dr. Ignacio López Caballero

Dr. Ernesto Ruíz Rueda
Dr. Mario A. Martínez Romero
Dr. Héctor R. Vargas Zamora
Dr. Luis Miguel Covarrubias Rendón

Dr. Héctor Berea Domínguez

Director de la página web y ex-presidente del Colegio Mexicano de Urología Nacional

Recibido: Marzo 28, 2011.

Aceptado: Agosto 3, 2011.



El **Boletín del Colegio Mexicano de Urología** publica (en español o inglés) trabajos originales, artículos de revisión, reporte de casos clínicos y cartas al editor, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos de la medicina.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo con los *Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas* desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*N Engl J Med* 1997; 336: 309-15).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad del **Boletín del Colegio Mexicano de Urología** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos son sometidos a revisión de árbitros experimentados. Los manuscritos originales recibidos no serán devueltos. El autor principal debe guardar una copia completa.

Los requisitos se muestran a continuación en la *Lista de Verificación*. Los autores deberán sacar fotocopias de ella e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La hoja con *Lista de Verificación* deberá enviarse junto con el manuscrito, también deberá adjuntar la forma de *Transferencia de Derechos de Autor*.

Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la *Lista de Verificación* serán regresados al autor sin revisión.

Lista de Verificación

Preparación de manuscritos

- Envíe tres copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en papel tamaño carta (21.5 x 28 cm).
- Presente el manuscrito iniciando cada componente en una página separada: (1) Página del título, (2) Resúmenes, (3) Texto del artículo (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones), (4) Referencias, (5) Cuadros, (6) Leyendas de las figuras.
- Anexe fotocopia a página completa de cada una de las figuras al final de cada manuscrito.
- Ponga el número de página en la esquina superior derecha de cada página.
- Cite referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto.
- Carta del Primer autor de transferencia de derechos a **El Colegio Mexicano de Urología, A.C.** También deberá confirmar que tiene el permiso escrito de todas las personas a las que se ofrezca reconocimiento y sean mencionadas en el artículo.

1) Página de Título

- **Título.** Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaturas.
- **Título corto (para cornisas).** Límite: 45 caracteres.
- **Autores.** Incluya los primeros nombres de todos los autores, así como el nombre y la localización del departamento o institución don-

de se efectuó el trabajo (**Nota:** La autoría debe ser limitada a aquellos que contribuyeron sustancialmente al diseño del estudio, al análisis de los datos o a la redacción del manuscrito).

- **Abreviaturas.** Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.
- **Correspondencia.** Incluya dirección, teléfono, número de fax y correo electrónico del autor responsable.

2) Resúmenes

- Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo con: antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Al elaborar el resumen, no utilice abreviaturas ni cite referencias.
- En español e inglés.
- Palabras clave: en español e inglés.

3) Texto

- Describa las guías éticas seguidas para los estudios realizados en humanos o animales. Cite la aprobación de los comités institucionales de investigación y ética.
- Describa los métodos estadísticos utilizados.
- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) Referencias

- _ Cite las referencias de acuerdo con el orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis.
Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, cítelos directamente en el texto. No los numere ni los incluya en la lista de referencias.
- _ Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y estar de acuerdo con las utilizadas en el *Index Medicus*.
- _ Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:
Zeichner GI, Mohar BA, Ramírez UT. Epidemiología del cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología (1989-1990). *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1993; 39: 1825-30.
- _ Libro, ejemplo:
Sechzer JA. The role of animals in biomedical research. New York: Academy of Sciences; 1983.
- _ Artículo en libro, ejemplo:
Funes JB, Costa M. An overview of the enteric nervous system. In: Funes JB, Costa M, (eds.). The enteric nervous system. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone; 1987, p. 1-5.

5) Cuadros

- _ A doble espacio, cada uno en hoja separada.
- _ Numerarlos de acuerdo con su orden de aparición en el texto.
- _ El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias abajo de éste.

6) Leyendas de las figuras

- _ A doble espacio y numeradas de acuerdo con su orden de aparición.
- _ Provea suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.

7) Figuras

- _ Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben tener dimensiones adecuadas para su publicación (tamaño postal).
- _ Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia del manuscrito.
- _ Identifique cada figura en el apellido del primer autor, número de la figura y una flecha indicando la parte superior. Escriba estos datos sobre etiquetas autoadheribles y péguelas después en la parte posterior de cada figura.
- _ Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.

Dirija todos los manuscritos a:

Editor: **Dr. Abraham M. Santacruz Romero**

Boletín del Colegio Mexicano de Urología

Montecito No.38,Piso 33, Oficina 32, Col. Nápoles C.P.03810, México, D.F.

Teléfono / Fax: (55) 9000-8053

Verónica Hernández

boletin@cmu.org.mx

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: _____

Autor (es): _____

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en el Boletín del Colegio Mexicano de Urología, los derechos de autor serán transferidos a El Colegio Mexicano de Urología, A.C.

Nombre y firma de todos los autores:

Lugar y fecha: _____