



11246
15

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ"

SECRETARIA DE SALUD

**SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA EXPRESION DE BCL-2 EN CANCER DE PROSTATA
AVANZADO EN RELACION A LA PROGRESION BIOQUIMICA DESPUES DE
TRATAMIENTO HORMONAL**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

UROLOGO

PRESENTA

DR. RAFAEL EDGARDO MALDONADO VALADEZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MÉXICO D.F. JULIO 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA EXPRESION DE BCL-2 EN CANCER DE PROSTATA
AVANZADO EN RELACION A LA PROGRESION BIOQUIMICA DESPUES DE
TRATAMIENTO HORMONAL

HOJA DE FIRMAS

Dra. Ana Flisser Steinbruch

Dirección de Investigación

Dr. Germán Fajardo Dolci

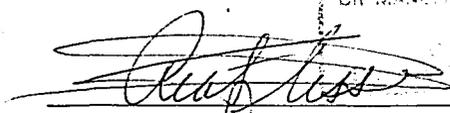
Dirección de Enseñanza

Dr. Francisco Calderón Ferro

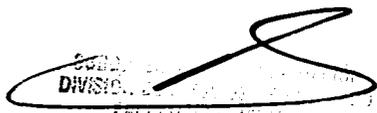
Investigador Responsable

Titular del curso de Urología

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"



HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA



DIVISION
U.N.S.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA EXPRESION DE BCL-2 EN CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO EN RELACION A LA PROGRESION BIOQUIMICA DESPUES DE TRATAMIENTO HORMONAL.

Título Corto- Significado pronóstico de BCL-2 en cáncer de próstata

Rafael Maldonado Valadez, Gustavo Morales Montor, Carlos Pacheco Gahbler, Raúl Pérez Ortega, Sara Parraguirre Martínez, Yolanda Peralta Rodríguez, Francisco Calderón Ferro.

División de Urología.

Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Secretaría de Salud.

México D.F

Abreviaturas:

APE- Antígeno prostático específico.

Correspondencia:

Calzada de Tlalpan 4800. Col. Toriello Guerra. Tlalpan, México D.F CP-14000

Telefono y Fax. (55) 56657681

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Introducción. El oncogen Bcl-2 puede tener un papel en el desarrollo de cáncer de próstata hormono-independiente al permitir una vida celular mas prolongada inhibiendo la apoptosis. El objetivo fue investigar el nivel de expresión de Bcl-2 y establecer su significado en la progresión bioquímica.

Material y métodos. Se incluyeron a los pacientes con cáncer de próstata avanzado diagnosticados de junio de 1996 a junio del año 2001 sometidos a deprivación androgénica. Se determinó la asociación de la expresión de Bcl-2 con la recurrencia bioquímica a los 18 y 24 meses de seguimiento.

Resultados. Se incluyeron 74 pacientes, de los cuales 12 (16.20%) fueron Bcl-2 positivo. El análisis estadístico multivariado demostró a los 18 y 24 meses que solo el antígeno prostático inicial y la presencia de un gammagrama óseo positivo estuvieron asociados con la recurrencia bioquímica, no así la presencia de Bcl-2 positivo, la cual mostró mejor asociación a los 24 meses, sin ser significativa.

Conclusión. La expresión de Bcl-2 en cáncer de próstata no estuvo asociada con una recurrencia bioquímica mas temprana a los 18 o 24 meses de haber iniciado el tratamiento mediante deprivación androgénica. .

Palabras clave- Cáncer de próstata hormono refractario, Bcl-2 y cáncer de próstata.

ABSTRACT

Introduction. Bcl-2 is an oncogene that prolongs cell survival by inhibiting apoptosis and its expression may be related with the progression of prostate cancer to an androgen independent phenotype. The goal of this study was to evaluate the overexpression of Bcl-2 and its correlation with biochemical recurrence. **Methods.** We included patients with advanced prostate cancer from June 1996 to June 2001 under androgen ablation therapy. We defined the relationship between Bcl-2 overexpression and biochemical recurrence at 18 and 24 months of follow up. **Results.** We included 74

patients, 12 (16.20%) expressing Bcl-2. Multivaried analysis showed at 18 and 24 months that only prostate specific antigen and positive radionuclide bone scan were statistical related to recurrence but this didn't happen with Bcl-2 expresión, which shows better association at 24 months but without reaching significance. **Conclusion.** Bcl-2 overexpression in prostate cancer was not related to an earlier biochemical recurrence after androgen ablation therapy.

Key words- Hormone refractory prostate cancer, Bcl-2 and prostate cancer.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aunque dos terceras partes de los casos de cáncer de próstata están clínicamente confinados a la glándula en su presentación inicial, una gran cantidad de pacientes desarrollarán eventualmente enfermedad progresiva y metastásica. Desde los estudios iniciales de Huggins hace cerca de 60 años, se ha sabido que las células en el cáncer de próstata pueden depender de un nivel crítico de estimulación androgénica para su crecimiento continuo y supervivencia, y ante esto la supresión androgénica ha sido usada como tratamiento sistémico para el cáncer de próstata avanzado (1,2). Aproximadamente el 85% de los pacientes alcanzan alguna respuesta favorable, sin embargo prácticamente todos ellos presentarán progresión de su enfermedad debido a un crecimiento del tumor andrógeno independiente en un promedio de 18 a 24 meses (3,4,5). De esta manera, la mayoría de los carcinomas prostáticos a pesar de ser inicialmente andrógeno dependientes, se convertirán a un estado andrógeno independiente, y las alteraciones genéticas que existen detrás de esta transición no han sido elucidadas (6).

Entonces, ¿Que es lo que ocasiona el desarrollo de tal inestabilidad genética? Es evidente que la manipulación hormonal alcanza su efecto a través de la activación de una muerte celular programada, conocida también como apoptosis (7,8,9), de la misma manera sabemos que ciertos genes son responsables de la regulación de dicha apoptosis, incluyendo entre ellos el oncogen Bcl-2 (10,11), que codifica una proteína de membrana la cual prolonga la supervivencia celular inhibiendo la apoptosis (12,13,14,15). Bcl-2 es expresado en aproximadamente 1 de cada 4 adenocarcinomas de la próstata y algunos trabajos han reportado que dicho oncogen puede tener un papel importante en el desarrollo de cáncer de próstata hormono-refractario al permitir una vida media celular mas prolongada gracias a una inhibición de la apoptosis (16,17).

El objetivo del presente estudio fue investigar el nivel de expresión de Bcl-2 en las células del cáncer de próstata en pacientes con enfermedad avanzada tratados mediante supresión androgénica y establecer su significado en relación a la progresión bioquímica a los 18 y 24 meses de haber iniciado el tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se trató de un estudio retrospectivo-prospectivo, abierto, observacional, longitudinal y comparativo. El universo del estudio lo constituyeron los pacientes con cáncer de próstata avanzado diagnosticados de junio de 1996 a junio del año 2001, que fueron sometidos a tratamiento hormonal de privación androgénica. El tamaño de la muestra se estableció en 74 casos considerando un nivel alfa de 0.05, y 0.95 de potencia de la prueba.

Las variables investigadas fueron: A) Independientes- edad del paciente, Estadio clínico del tumor en la clasificación TNM 1997, Grado de diferenciación celular mediante la escala de Gleason. B) Dependientes- Positividad inmunohistoquímica para Bcl-2, Antígeno prostático específico (APE) inicial, APE a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

Se revisaron los pacientes con cáncer de próstata que tengan enfermedad avanzada determinada mediante su APE inicial (>20 ng/ml), diferenciación celular en el estudio histopatológico mediante suma de Gleason (igual o > 7), Estadio clínico (TNM 1997), metástasis en estudios de extensión (Gamagrama óseo), enfermedad ganglionar retroperitoneal metastásica (mediante Tomografía computada o linfadenectomía pélvica) y que por estos datos o por su edad avanzada no sean candidatos a cirugía radical curativa y se haya empleado tratamiento hormonal mediante supresión androgénica. Por otro lado en la División de patología se realizó estudio de inmunohistoquímica para Bcl-2 en células de cáncer de próstata, en espécimen obtenido mediante biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido.

La inmunoreactividad de Bcl-2 fue correlacionada con la suma de Gleason y el APE inicial, los pacientes fueron divididos en un grupo con Bcl-2 negativo y otro positivo para determinar si existió una diferencia significativa en la recurrencia bioquímica entre ellos a los 18 y 24 meses, estableciendo recurrencia bioquímica en dichos meses como la elevación del APE en por lo menos dos determinaciones consecutivas y que alguno de los valores sea al menos igual o mayor a 1ng-ml.

Análisis estadístico- Una vez obtenidos los datos de cada uno de los pacientes involucrados en el estudio, fueron ordenados y agrupados en función de cada una de las variables. La información fue procesada mediante métodos estadísticos descriptivos cuando así aplicó, mientras que para establecer el significado pronóstico de Bcl-2 para la recurrencia bioquímica a los 18 y 24 meses como factor independiente se utilizó Análisis multivariado de regresión logística y prueba de Chi cuadrada estableciendo un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron 74 pacientes en el estudio, de los cuales 62 (83.80%) fueron Bcl-2 negativo (Grupo I) y 12 (16.20%) Bcl-2 positivo (Grupo II). El promedio de edad para el primer grupo fue de 75.03 años, mientras que para el segundo fue de 70.33 años. El APE inicial y el Gleason de la biopsia de próstata en los pacientes del grupo I fueron 6.67 y 89.99 ng/ml respectivamente en promedio, y para los pacientes del grupo II de 7.08 y 168.63 ng/ml en promedio (Cuadro 1). El 24.19% de los pacientes del grupo I tuvieron un gamagrama positivo, mientras que del grupo II se encontró un estudio positivo en el 41.60%.

A los 18 meses de seguimiento, el 35.48% de los pacientes del primer grupo habían presentado recurrencia bioquímica, y para el mismo periodo de tiempo el 41.66% de los del segundo grupo también habían recurrido. Por otra parte, a los 24 meses de seguimiento recurrieron el 40.35% de los pacientes del primer grupo y el 41.66% del segundo grupo (Cuadro 2)

El análisis estadístico multivariado demostró a los 18 meses que solo el APE inicial y la presencia de un gamagrama óseo positivo estuvieron asociados de manera estadísticamente significativa con la recurrencia bioquímica ($p < 0.05$), no así la presencia de Bcl-2 positivo, el Gleason de la biopsia de próstata o el estadio clínico (TNM) al tacto rectal (Cuadro 3). De la misma manera a los 24 meses el análisis multivariado determinó nuevamente que solo el APE inicial y gamagrama positivo se relacionaron de manera significativa con la recurrencia ($p < 0.05$), mientras que la presencia de Bcl-2 positivo tuvo una discreta mejor asociación pero no de manera estadísticamente significativa, y con aún menor asociación se encontraron el Gleason de la biopsia y Estadio clínico (Cuadro 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Algunos autores (12,14,16,17) han reportado que el Bcl-2 es expresado en aproximadamente 1 de cada 4 adenocarcinomas de próstata o incluso un nivel mas alto cercano al 60%, lo cual difiere de nuestro estudio en el cual solo el 16.20% de los pacientes demostraron una expresión incrementada de dicho oncogen.

Nuestros resultados demostraron que no existe asociación estadística de manera independiente entre el Bcl-2 positivo y la recurrencia bioquímica a los 18 o 24 meses de seguimiento, lo cual es diferente a lo reportado por Matsushima y cols (6) que estudiaron a 146 pacientes encontrando un 20% de casos positivos para Bcl-2 los cuales presentaron un periodo libre de progresión mas corto, y en el análisis multivariado demostraron que la positividad para dicho oncogen fue un indicador de mal pronóstico de manera independiente. Asi mismo Apakama y cols (3) mencionan resistencia al tratamiento hormonal en el 74% de los pacientes con cáncer de próstata y positividad inmunohistoquímica a Bcl-2, ya sea de manera inicial o asociada a una recurrencia mas temprana y confirman que la expresión incrementada de Bcl-2 parece correlacionar independientemente con la enfermedad hormono-refractaria, de la misma manera otros autores (12,14,18,19,20,21) reportan niveles mas altos de Bcl-2 en tumores andrógeno independientes, sugiriendo que dicha expresión correlaciona con la progresión del cáncer hormono-sensible hacia un cáncer hormono-resistente. Nuevamente dichos datos no concuerdan con lo encontrado en nuestro trabajo.

Por otro lado Noordzij y cols (22) estudiaron la positividad mediante inmunohistoquímica de bcl-2 en 119 pacientes con carcinoma prostático, y encontraron que su expresión no estuvo relacionada al pronóstico y recurrencia del cáncer tratado hormonalmente, lo cual esta mas en relación con nuestros resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSION

Podemos concluir que la expresión de Bcl-2 en nuestros pacientes fue del 16.20%, siendo menor que la reportada en la literatura. Tras el análisis multivariado, a los 18 y 24 meses de seguimiento, solo el APE inicial y la presencia de un gamagrama óseo positivo estuvieron asociados de manera estadísticamente significativa e independiente a la recurrencia bioquímica, mientras que la expresión de Bcl-2 solo mostró una discreta mejor asociación a los 24 meses que a los 18, pero sin ser estadísticamente significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

1. Hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin of North Am.* 1999 May;26 (2):263-302.
2. Landis SH, Murray RA, Bolden S. Cancer statistics 1998. *CA cancer J Clin* 1998; 48: 6.
3. Apakama I, Robinson MC, Walter NM, Charlton RG, Royds JA, Fuller CE, Neal DE, Hamdy FC. Bcl-2 overexpression combined with p53 protein accumulation correlates with hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 1996 Oct; 74 (8): 1258-62
4. Pavone-Macaluso M, De Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol , cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European organization for research on treatment of cancer urological group. *J Urol* 1986;136: 624.
5. Smith PH, Suciú S, Robinson MRG, Richards B, Bastable JRG, Glashan RW, Lardennois B, William RE, De Pauw M and Sylvester R. A comparison of the effect of diethylstilbestrol with low dose of estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer. Final analysis of a phase III trial of the European organization for research on treatment of cancer urological group. *J Urol* 1986; 136: 619.
6. Hisashi Matsushima, Tadaichi Kitamura, Toshitaka Goto, Yoshio Hosaka, Yukio Homma and Kazuki Kawabe. Combined analysis with bcl-2 and p53 immunostaining predicts poorer prognosis in prostatic carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 2278-2283.
7. Kyprianou N, English HF, Isaacs JT. Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation. *Cancer Res* 1990; 50: 3748-3753.
8. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis, its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994; 73: 2013-2026.
9. Colombel M, Olsson CA, Buttyan R. Hormone regulated apoptosis results from reentry of differentiated prostatic cells onto a defective cell cycle. *Cancer Res* 1992; 52: 4313-4319.

10. Hockenbury D, Nuñez G, Milliman C, Schreiber RD and Korsmeyer SJ. Bcl-2 in an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348: 334-336.
11. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi and Green DR. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992; 359: 552-4.
12. Colombel Marc, Fraser Symmans, Sixtina Gil, Katheleen M, O Toole, Dominique C, Mitchell B, Carl A. Olsson, Stanley Korsmeyer and Ralph Buttyan. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancer. *Am J of pathol* 1993;143 (8):390-9
13. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, reed JC, Isaacs JT. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostatic cancers. *Clin Cancer Res* 1996 Feb; 2 (2): 389-98.
14. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, TuSM, Campbell ML. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992 Dec; 52 (24): 6940-4.
15. Raffo AJ, Perlman H, Chen MW, Day ML, Streitman JS, Buttyan R. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res* 1995 Oct; 55 (19): 4438-45.
16. Krajewska M, Krajewski S, Epstein JI, Shabaik A, Sauvageot J, Song K, Kitada S and Reed JC. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-y and mcl-1 expression in prostate cancer. *Am J of Pathol* 1996; 148(5): 1567-1576.
17. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S and Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins P53 and Bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1511-1516.
18. Lipponen P, Vesalainen S. Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. *Prostate* 1997; 32 (1):9-15.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Hering FL, Lipay MV, Rodrigues PR, Nesralah LJ, Srougi M. Comparison of positivity frequency of bcl-2 expression in prostate adenocarcinoma with low and high Gleason score. Sao Paulo Med J 2001; 119 (4): 138-41.
20. Miyake H, Tolcher A, Gleave ME. Antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotides inhibit progression to androgen independence after castration in the Shionogi model. Cancer Res 1999; 59 (16): 4030-4.
21. Gleave M, Tolcher A, Miyake H, Nelson C, Brown B, Beraldi E, Goldie J. Progression to androgen independence is delayed by adjuvant treatment with antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides after castration in the LNCaP prostate tumor model. Clin Cancer Res 1999; 5 (10): 2891-8
22. Noordzij MA, Jacques FAT Bogdanowicz, Krimpen CV, Van Der Kwast TH, Steenbrugge. The prognostic value of pretreatment expression of androgen receptor and bcl-2 in hormonally treated prostate cancer patients. J Urol 1997; 158: 1880-1885.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CUADRO 1. Valores promedio del APE inicial y el Gleason de la biopsia de próstata

	APE inicial	Suma de Gleason
Grupo I	89.99 ng/ml	6.67
Grupo II	168.63 ng/ml	7.08

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 2. Recurrencia bioquímica a los 18 y 24 meses

	18 meses	24 meses
Grupo I	35.48%	40.35%
Grupo II	41.66%	41.66%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 3. Análisis estadístico multivariado a los 18 meses

Variable	Valor de P
Bcl-2	P= 0.5341
Suma de Gleason	P= 0.7881
APE inicial	P=0.29 *
Estadio Clínico TNM	P=0. 9421
Metástasis óseas	P= 0.005 *

- Estadísticamente significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 4. Análisis estadístico multivariado a los 24 meses

Variable	Valor de P
Bcl-2	P=0.254
Suma de Gleason	P= 0.7618
APE inicial	P=0.007*
Estadio Clínico TNM	P=0.7558
Metástasis óseas	P=0.031*

- Estadísticamente significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Revista Mexicana de Urología, Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Urología, publica en español trabajos originales, artículos de revisión, casos clínicos, cartas al editor y editoriales por invitación, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos de la urología.

Los manuscritos deben de prepararse de acuerdo a los *Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas* desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*N (Eng) Med 1991; 324:424-428*).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo aún no publicado, excepto en forma de resumen, y que no será enviado simultáneamente a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la *Revista Mexicana 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.

IMPORTANTE

Las características con las que deben ser presentados los manuscritos 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.

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

Lista de Verificación

Marque con una cruz cuando cada apartado haya sido debidamente cubierto de acuerdo a lo especificado.

Preparación de manuscritos

- Envíe tres copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en un 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, Materia y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones), (4) Referencias, (5) Cuadros, (6) Leyendas de las figuras.
- Anexe fotocopias de página completa de cada una de las figuras al final de cada manuscrito.
- Ponga el número de la página y el apellido del primer autor en la esquina superior derecha de cada página.
- Cite referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto.

1) Página de Título

- Título. Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaciones.
- 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 donde 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, y número de fax del autor responsable.

2) Resúmenes

- Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo a: 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 los métodos estadísticos utilizados.
- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) Referencias

- Cite las referencias de acuerdo al 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 a las utilizadas en el *Index Medicus*.

- Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:
Zeicher GI, Mohar BA, Ramírez UT. Epidemiología del cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología (1989-1990). *Rev Inst Natl Cancerol (Mex)* 1993;39: 1825-1830.
- Libro, ejemplo:
Secler JA. The role of animals in biomedical research. New York: Academy of Sciences; 1983.
- Artículo en libro, ejemplo:
Funes JB, Costa M (Eds.) The 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 a su orden de aparición en el texto.
- El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias debajo de éste.

6) Leyendas de las Figuras

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

Figuras

- Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben ser de tamaño postal.
- Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia de manuscrito.
- Identifique cada figura con 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 los manuscritos a:

Dr. Carlos Murphy Sánchez, Editor
Revista Mexicana de Urología
Oriente 65A, 2817, Col. Ampliación Asuncion
06890 México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR