



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS DE LA SALUD.**

**Instituto Nacional de Perinatología  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**CAMPO DEL CONOCIMIENTO  
CIENCIAS MÉDICAS**

**CAMPO DE ESTUDIO PRINCIPAL  
UROLOGÍA GINECOLÓGICA.**

***“ACTIVIDAD VESICAL EN RATAS OOFORRECTOMIZADAS SOMETIDAS A UNA  
DIETA RICA EN FRUCTOSA  
COMO MODELO DE SÍNDROME METABÓLICO”***

## **T E S I S**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS.**

PRESENTA

**CÉSAR HERNÁNDEZ ALVAREZ.**

**TUTOR: M.C. RICARDO FIGUEROA DAMÍAN.  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# **JURADO DE EXAMEN**

**Dr. Niels Agustin Hanser Wachter Rodarte**

PRESIDENTE

**Dr. Marcelino Hernández Valencia**

SECRETARIO

**Dr. Ricardo Figueroa Damián**

VOCAL

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**

SUPLENTE I

**Dr. Hugo Manzanilla García**

SUPLENTE II

## **AGRADECIMIENTOS POR EL APOYO AL PROYECTO.**

Al Posgrado de Ciencias Médicas, UNAM

A **CONACyT** por el apoyo brindado durante el  
curso de Maestría en Ciencias Médicas Beca **No. 240334.**

A Dr. Carlos Castillo Henkel, Dr. Gustavo Guevara Balcázar, Dra. Carmen Castillo Hernández.

**LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR  
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL/ ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA.**

Dr. Ricardo Figueroa Damián.

**MEDICO INVESTIGADOR  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA “ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

Dr. Pablo Hernández Hernández.

**ANATOMOPATOLOGO  
PATOLOGOS ASOCIADOS DE CIUDAD JUÁREZ.**

Dr. Mathew Oliver Fraser.

**UROLOGO INVESTIGADOR.  
DURHAM VETERANS AFFAIRS MEDICAL CENTER.**

A Dr. Gilberto Hernández Bautista

**MÉDICO ANESTESIOLOGO.  
HOSPITAL ÁNGELES METROPOLITANO.**

## **AGRADECIMIENTOS A TITULO PERSONAL.**

Al Dr. Olivier Chistophe Barbier (CINVESTAV)

Al Dr. Vera, Dr. Asbún Bojalil y Héctor Hernández (E.S.M./I.P.N.)

A la Dra. Marcia Hiriart, Carmen Reyes, Ana Lilia Martínez;  
Myrian Velasco, Carlos Manlio Díaz y Carlos Larqué (I.F.C./U.N.A.M)

A Rosa María Morales y Mari Cruz Tolentino (InPer- IER/Laboratorio de Nutrición)

A Dr. Miguel Ángel Santarosa. (InPer-IER/Departamento de Patología)

## **DEDICATORIA**

A Dios

A mi esposa

A mis Padres

A mi Hermano

A mis Abuelos

A mis Sobrinas

# CONTENIDO

<b>AUTORIZACIÓN DE LA TESIS</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>DEDICATORIA</b> .....	6
<b>RESUMEN</b> .....	8
<b>CAPÍTULO I:INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>CAPÍTULO II : DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	10
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	10
Objetivo.....	10
Hipótesis .....	10
Diseño del estudio.....	10
Implicaciones éticas .....	11
Descripción del estudio .....	11
Metodología .....	11
Variables de estudio.....	15
Definición operacional de las variables.....	15
Análisis estadístico.....	17
<b>CAPÍTULO III:RESULTADOS</b> .....	19
Variables dependientes de interés (Parámetros cistomanométricos).....	19
Variables dependientes de control (Análisis anatómico, de peso y perfil bioquímico).....	29
<b>CAPÍTULO IV: INFORMACIÓN PREVIA A LA INTERVENCIÓN Y</b>	
<b>PÉRDIDA DE ANIMALES</b> .....	41
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b> .....	46
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN</b> .....	49
<b>PROPUESTA</b> .....	50
<b>REFERENCIAS</b> .....	51

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las dietas ricas en fructosa o el hipoestrogenismo en las ratas trastornan el funcionamiento de la vejiga urinaria. A nivel metabólico de manera muy semejante al síndrome metabólico humano, alteran los valores de glucosa, insulina y perfil de lípidos. La fisiopatología urinaria en relación a tales trastornos no se conoce con precisión. De qué manera la asociación del consumo elevado de carbohidratos ante un estado de deficiencia de estrógenos influye sobre el tracto urinario inferior se desconoce. El comprender cómo estas condiciones perturban la fisiología urinaria permitirá mejorar el desarrollo de tratamientos.

**OBJETIVO:** Determinar si la combinación de la ooforectomía con el consumo de una bebida rica en fructosa al 30% en ratas Wistar produce cambios funcionales vesicales y alteraciones metabólicas diferentes a los que se presentarían si estas condiciones ocurren de manera independiente.

**MÉTODOS:** Se utilizaron ratas hembra adultas divididas en cuatro grupos A) control B) sólo bebida con fructosa al 30% C) sólo ooforectomía D) ooforectomía y bebida con fructosa al 30%. Doce semanas después de las intervenciones se realizaron cistomanometrías, perfil bioquímico en ayuno para glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y determinación de peso. Se calcularon medidas de tendencia central y se realizó un análisis de varianza factorial respecto al estado hormonal y el tipo de bebida. Para el análisis estadístico se usó el *software* Graph Pad Prism 6.0.

**RESULTADOS.** Se produjo un incremento de la presión umbral vesical en las ratas castradas en comparación con el grupo en el cual se conservaron los ovarios. No se demostraron cambios en el resto de los parámetros cistomanométricos aunque se observaron algunas tendencias peculiares. Las ratas castradas que consumieron fructosa presentaron una tendencia para el desarrollo de un trastorno de vaciamiento de mayor magnitud que el observado cuando las maniobras ocurrieron de manera independiente. Se produjo una propensión para desarrollar hiperactividad vesical cuando el consumo de fructosa fue la única intervención. La ooforectomía como maniobra única tendió a aumentar las presiones de contracción verdadera y máxima vesicales. La castración provocó atrofia uterina y generó una tendencia hacia el incremento de peso. La combinación de castración y consumo de fructosa produjeron hiperglicemia. El uso de fructosa al 30% como maniobra única incrementó los valores de triglicéridos. La ooforectomía no modificó el perfil bioquímico.

**CONCLUSIÓN.** La presión umbral vesical promedio se incrementó en las ratas castradas respecto a las no castradas. El resto de los valores cistomanométricos no presentaron diferencias con relevancia estadística. Las intervenciones propuestas produjeron cambios distintivos en los valores de glucosa, insulina y perfil de lípidos.

**Palabras clave:** Vejiga urinaria, tracto urinario inferior; dieta rica en fructosa, ooforectomía, ratas Wistar, cistomanometría.



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** In rats fructose enriched diets or hypoestrogenism, evokes functional bladder changes. They also disturb lipid profile, glucose and insulin levels in a similar fashion as human metabolic syndrome. Urinary pathophysiology related to these disorders is unidentified. Whether high carbohydrate consumption together with hypoestrogenism has an effect over lower urinary tract is unclear. How a high carbohydrate intake in conjunction with a hypoestrogenic state affects lower urinary tract its unknown. By understanding how these conditions trigger urinary troubles, underlying mechanisms could be revealed and allow to develop optimal treatments.

**OBJECTIVE:** To determine whether ovariectomy in Wistar rats along with an enriched fructose beverage produce unique bladder functional and metabolic changes than those that would arise if these conditions occur independently.

**METHODS.** Adult female rats were used and divided into four groups A) control B) only 30% fructose beverage C) only ovariectomy D) 30% fructose beverage and ovariectomy. After twelve weeks, interventions were conducted and consist of cystomanometries and determination of fasting biochemical profile for glucose, insulin, triglycerides, total and HDL cholesterol. A measure of central tendency values was used with a two way ANOVA analysis between hormonal status and beverage consumed. Graph Pad Prism 6.0 software was used for statistical analysis.

**RESULTS.** There was an increase in bladder threshold pressure in castrated rats in contrast to the group in which ovaries were conserved. Changes in remaining cystomanometric parameters were not demonstrated although some distinctive trends were observed. Fructose consumption in castrated rats showed a tendency toward the development of a greater magnitude voiding disturbance respect with that observed when those maneuvers occurred independently. There was a trend towards the development of bladder overactivity when fructose consumption occurred as a single intervention. Ovariectomy as a single maneuver produced a trend toward an increase in maximum and true micturition bladder pressures. Castration resulted in uterine atrophy and generated a trend towards a weight increase. Castration and fructose consumption in combination produced hyperglycemia. Using 30% fructose as a single maneuver increased triglycerides levels. Ovariectomy did not modify the biochemical profile.

**CONCLUSION.** Average threshold pressure increased in castrated rats in contrast with non castrated animals. The remaining cystometrical parameters did not shown statistical relevant differences. Proposed interventions produced distinctive changes in glucose, insulin and lipid profile.

**Keywords:** Urinary bladder, lower urinary tract; fructose enriched diet, oophorectomy, Wistar rats, cystometry.

## **CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.**

Las fases de llenado y vaciamiento de la vejiga pueden alterarse produciendo hiperactividad vesical y/o vaciamiento urinario ineficaz. La hiperactividad vesical se considera como el incremento de la frecuencia urinaria y nocturia que puede o no acompañarse de incontinencia, siempre que no exista infección u otra patología (1). Sin embargo en este contexto se desconocen con precisión los mecanismos fisiopatogénicos derivando en dos situaciones, la primera es la incertidumbre que lleva a esta condición a la etiqueta de idiopática y la segunda es la imposibilidad para desarrollar tratamientos óptimos (2). En lo que respecta al trastorno de vaciamiento, éste puede ocurrir por hipoactividad o acontráctilidad vesical, en algunos casos los mecanismos implicados no son claros, cuando es así a esta entidad también se le cataloga como idiopática aunque podrían resultar de trastornos metabólicos, daño del músculo detrusor, neuropatía y de aspecto mecánico por sobredistensión crónica (3). La hiperactividad vesical afecta aproximadamente al 15% de las mujeres tendiendo a ser mayor después de la menopausia, mientras que el trastorno de vaciamiento se produce entre el 2 y 25% incrementando su incidencia con la edad (4,5). Particularmente en este grupo de mujeres maduras coexisten varios factores probables que alteran la función vesical y que resultan en su mayoría aún inciertos. Algunos ejemplos son: el hipoestrogenismo, alteraciones metabólicas asociadas a obesidad, el envejecimiento, las lesiones del piso pélvico, entre otros (6–10). Cuando ocurren simultáneamente varias de estas condiciones, es difícil definir el grado con el cual contribuye cada una. Resulta entonces elemental determinar si alguna de ellas produce problemas típicos funcionales en la vejiga urinaria y de esta manera intentar develar aquellos casos calificados como idiopáticos con el fin de ofrecerles un mejor tratamiento.

El hipoestrogenismo puede modificar la función de la vejiga urinaria (11–17). Cuando los valores de estrógenos disminuyen por menopausia fisiológica, farmacológica o quirúrgica se presentan también alteraciones en los niveles séricos de la glucosa, insulina y perfil de lípidos, sin embargo estos cambios pueden presentarse también como resultado de un consumo elevado de carbohidratos a través de la dieta; a su vez estos cambios hormonales y metabólicos modifican los estados de llenado y vaciamiento de la vejiga urinaria (7,10,18–23). Los problemas urológicos que suceden en relación a esto, son el trastorno de vaciamiento e hiperactividad vesical que aparecen con un patrón característico respecto a su evolución en el tiempo. En etapas tempranas existe un incremento de la actividad contráctil (hiperactividad vesical), mientras que cuando el proceso es crónico ocurre un vaciamiento ineficaz de tipo retencionista (hipoactividad vesical) (24,25).

En el escenario clínico es difícil depurar y definir si esos factores mencionados participan y como lo hacen en el tracto urinario inferior, hasta hoy, la evidencia al respecto es débil. Experimentalmente sería posible aislar alguna de estas condiciones por ejemplo existen modelos en ratas para investigar la función vesical mediante cistomanometrías, deprivar hormonalmente con ooforectomías y se pueden utilizar dietas que provoquen cambios metabólicos semejantes al síndrome metabólico humano alterando el perfil de lípidos, glucosa e insulina. Las dietas sólidas enriquecidas en fructosa al 60% generan resistencia a la insulina, elevan la glucosa y triglicéridos séricos además trastornan la función vesical (26–29). Con estos elementos fue posible diseñar una investigación que intentará conocer si el utilizar la castración en combinación con el consumo de agua adicionada con fructosa produciría efectos en la

función del tracto urinario inferior y del metabolismo de glucosa, insulina y perfil de lípidos, distintivos a los que se presentarían si dichas intervenciones ocurren de manera independiente

## **CAPÍTULO II**

### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

#### **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Actualmente muchos procesos que alteran la función de la vejiga urinaria se desconocen. La menopausia y las dietas ricas en carbohidratos conducen a trastornos urinarios y metabólicos. Estas condiciones al asociarse podrían generar alteraciones urinarias distintas.

Los estudios clínicos para demostrar tal relación resultan complejos ya que las poblaciones presentan diversos probables factores contribuyentes, siendo muy difícil aislar cada variable para conocer su grado de contribución, si es que existe.

A nivel experimental podría investigarse si la simultaneidad del hipoestrogenismo ante alteraciones metabólicas resultantes de una dieta rica en fructosa produce cambios funcionales distintos en la vejiga. Las dietas sólidas enriquecidas en fructosa al 60% producen cambios semejantes a los del síndrome metabólico humano, sin embargo su costo es elevado. El utilizar fructosa al 30% en la bebida es una alternativa más económica y que podría tener un efecto semejante.

Por lo que se propone un modelo animal con ooforectomía y consumo de agua con fructosa al 30% en el que se analice si bajo tales condiciones ocurren cambios peculiares en los parámetros cistomanométricos y metabólicos, estudiando las maniobras aisladas y en combinación en comparación con un grupo control. Se considera esencial explorar estos aspectos para intentar discernir mecanismos básicos de patogenia que ayuden al desarrollo de tratamientos óptimos.

#### **3. JUSTIFICACIÓN**

Es débil y compleja la evidencia que relaciona al hipoestrogenismo y el consumo de una dieta rica en carbohidratos respecto a la aparición de problemas funcionales en la vejiga urinaria.

#### **4. OBJETIVO.**

Determinar si la combinación de ooforectomía y el consumo de agua con fructosa al 30% en ratas Wistar produce cambios funcionales vesicales y metabólicos diferentes a los que se presentarían si estas condiciones ocurren de manera independiente.

#### **5. HIPOTESIS.**

Las ratas con ooforectomía que consumen agua con fructosa al 30% presentan cambios funcionales vesicales y metabólicos distintos de los que se presentarían si estas condiciones ocurren de manera independiente.

#### **6. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Experimental con diseño factorial completo.

## 7. IMPLICACIONES ÉTICAS.

El experimento cumple con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, respecto a las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. También se cumplieron los lineamientos del programa interno para el cuidado y uso de los animales de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

## 8. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se utilizaron ratas hembras Wistar de 8 semanas de edad, que se dividieron en cuatro grupos: A) grupo control; B) sólo fructosa; C) sólo castración; D) castración y fructosa.

Para el análisis se estudiaron 19 animales ya que hubieron 13 muertes durante el curso del proyecto, 1 durante el mes de observación, 9 durante las 12 semanas posteriores a la intervención y 3 que murieron durante el tiempo anestésico de la cistomanometría. Los detalles al respecto se especificaron en el capítulo IV. No fue posible reemplazar animales.

Se realizaron las cirugías para ooforectomía y “ooforectomía simulada” y se mantuvieron bajo el régimen de dieta asignada *ad libitum*. Estuvieron en estas condiciones por doce semanas con determinación del peso semanal.

Doce semanas después de la intervención, se anestesiaron los animales para realizar el montaje para cistomanometría, determinar los parámetros bioquímicos (perfil de lípidos, glucosa, insulina) y obtener muestras de tejido vesical y uterino para histotecnología convencional (bloques parafinados y tinción de hematoxilina y eosina).

Para demostrar el efecto del hipoestrogenismo por la ooforectomía se hizo un examen macro y microscópico del útero y la vejiga.

Para documentar el efecto metabólico de la dieta rica en fructosa y la ooforectomía se tomaron como referencia los parámetros bioquímicos y somatométricos.

La cistomanometría se utilizó para analizar el funcionamiento vesical.

## 9. METODOLOGÍA.

Se asignaron cuatro grupos a ser: A) Ratas control; B) ratas sólo con fructosa\*\* al 30%; C) ratas sólo con castración; D) Ratas con castración y agua con fructosa\*\* al 30%.

\*\*Fructosa: ADM CornSweet® Crystalline Fructose

1. **Todas las ratas tuvieron como alimentación sólida croquetas Purina Rat Chow Número de producto 5012**
2. **Las ratas de los grupos B y C se les dio agua simple como bebida.**
3. **A las ratas de los grupos A y B se les hizo cirugía simulada.**

**Preparación de la fructosa.-** Se disolvieron 300 gramos de fructosa con agua hasta formar un volumen total de 1 litro. Esta solución se suministró a los grupos correspondientes durante doce semanas.

**“Ovariectomía/ooforectomía/castración” y “ovariectomía simulada/ooforectomía simulada/cirugía simulada”.-** Se utilizó una técnica similar a la descrita por Parhizkar (30) para el abordaje quirúrgico dorsal con algunas variantes que se describen a continuación. Se empleó anestesia con ketamina y xilazina (ketamina 100/mg/kg y xilazina 10 mg/kg), se rasuró a nivel de la columna dorsal un área de aproximadamente de 4 cm<sup>2</sup>, se utilizó yodo povidona como antiséptico sobre la piel rasurada y se colocó un campo hendido estéril. Con el sitio quirúrgico preparado se hizo la ooforectomía bilateral a través de una incisión de 1.5 cm aproximadamente sobre la línea media y a 1.5 a 2 cm por debajo del reborde costal. La laxitud de la piel permitió la movilización de la incisión, tomando como referencia la columna vertebral, aproximadamente 5 mm en dirección lateral, sobre este nivel se puncionó con una tijera iris, para alcanzar la cavidad abdominal. Una vez que se perforó el plano músculo aponeurótico y peritoneal se abrió ligeramente la tijera para ampliar la zona. Lograda esta apertura se localizó la grasa perigonadal, se traccionó cuidadosamente hasta exponer las fimbrias, cuerno uterino y ovario. Sobre la fimbria se pinzó debajo su inicio, se colocó una ligadura libre utilizando poliglactina 3-0, de esta manera se tomó el pedículo incluyendo el fragmento distal del cuerno uterino, fimbria, ovario y estructuras vasculares. Se cortó por encima de la sutura y se regresó el pedículo ligado hacia la cavidad abdominal. Se realizó lo correspondiente contralateralmente para finalmente afrontar la piel únicamente con seda 1-0 con un punto simple.

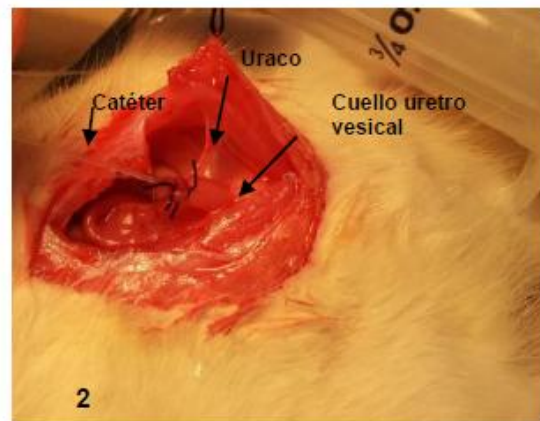
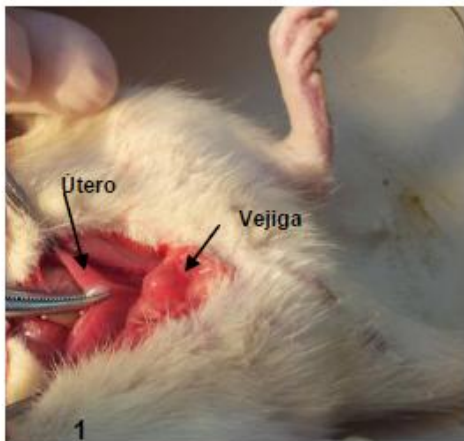
Cuando terminó el tiempo anestésico se regresó a los animales a las jaulas asignadas. La “ooforectomía simulada/ovariectomía simulada/cirugía simulada/” consistió de una incisión en piel y disección subcutánea paravertebral hasta lograr acceso a la cavidad abdominal. Se localizaron los ovarios sin realizar corte ni ligadura y se regresaron a la cavidad abdominal para finalmente cerrar la piel con seda.

Realizadas las “cirugías simuladas” se inició con las dietas correspondientes.

**Cistomanometría.-** Se hicieron de manera similar a lo descrito en otros experimentos (27,31–33), con algunas modificaciones que a continuación se mencionan. Se anestesiaron las ratas con uretano (Sigma producto U2500) con una dosis de 1.2 mg/gr subcutáneo. El uretano se disolvió en solución salina al 9% hasta lograr (0.5 gr/1 ml). Se inyectó subcutáneo a nivel de las axilas en la línea paramedia del tórax evitando la columna y dividiendo la dosis, se utilizaron jeringas de capacidad de 3 ml y una aguja calibre 21 G x 32 mm (jeringa con aguja BD Plastipak® estéril y desechable producto 308615). Para poder inmovilizar la rata y lograr una inyección óptima fue necesario utilizar anestesia inhalada con sevofluorane al 4% (Sevorane® Abbott) que se mezcló con oxígeno a 3 litros por minuto mediante un vaporizador Abbott portátil, que se administró mediante una manguera plástica hacia una caja de cierre hermético transparente donde se colocó al animal durante 30 a 60 segundos. Una vez que se inmovilizó se inyectó la dosis calculada. El efecto de inmovilidad del sevofluorane fue de aproximadamente de 15 – 20 segundos, después de este lapso se colocaron las ratas en una caja sin bebida ni alimento hasta que el uretano provocó el plano anestésico adecuado para iniciar el montaje para cistomanometría, el tiempo para que ocurriera esto fue en promedio de 40 a 90 minutos.

Se colocó a la rata sobre el dorso encima de una bolsa de gel térmico (compresa frío/calor 3M Nexcare® Cold Hot Pack producto XH-0024-0088-1). Se mantuvo bajo calor durante el procedimiento con una lámpara de estudio. La vejiga se expuso a través de una pequeña incisión abdominal

longitudinal de aproximadamente 3 cm y 0.5 cm por encima del borde de la sínfisis del pubis. Se localizó la vejiga, tomando como referencia el uraco y se hizo una pequeña cistostomía en el domo a través de la cual se insertó un catéter de polietileno Clay Adams No. 50 que en su porción distal presentaba una dilatación en forma de campana para anclaje y evita la salida del catéter. Este catéter está lleno por solución fisiológica formando un sistema de fluido cerrado que se mantuvo con infusión continua automática mediante bombeo, se usaron jeringas de insulina y llaves de tres vías para asegurar que la vía estuviera libre de aire. El catéter se fijo con una ligadura de seda 3-0 y se traccionó suavemente hasta encontrar la resistencia que produce la punta acampanada (**fotografía A**)



**Fotografía A.-** En 1 se observa la relación del útero y anterior a éste la vejiga en 2 se muestra el uraco que se extiende desde domo vesical hacia la región anterior de la pared del abdomen. Se debe conservar esta relación para evitar obstrucción por movimientos en espiral o laterales que acoden el cuello vesicouretral.

El catéter se conectó hacia el transductor de presión (Biopac Systems® TSD104A). El transductor se ocluyó en uno de sus extremos, mientras que el otro se llevó a dos llaves una proximal (llave No. 1) hacia el transductor que se enlazó a la infusora (microinfusor KDS scientific modelo 780200) y el distal (llave No. 2) que se unió al catéter vesical. Para hacer las conexiones entre el catéter, las llaves de tres vías, transductor e infusora se emplearon puntas Scotchbond® (7523T) y conectores Tipo Luer-Lock doble macho. Los cambios funcionales de la vejiga se registraron a través del transductor conectado a un módulo interfaz (Biopac Systems® UIM 100C) hacia el sistema de registro (Biopac Systems® MP100), los datos se analizaron con el Software AcqKnowledge 3.8.2. Se muestra en montaje en la fotografía B.



**Fotografía B.-** Se muestra en 1 el montaje para cistomanometría, en 2 mayor detalle de la conexiones desde la vejiga e infusor hacia el módulo de adquisición.

El transductor de presión se calibró antes de cada trazo mediante esfigmomanometría aneroides y se mantuvo a una altura aproximada a la del abdomen. Se instilaron 5 mililitros de solución salina en la cavidad abdominal para hidratación por difusión transperitoneal y evitar desecación tisular. Después el abdomen se cubrió con plástico transparente. Se tomó un registro basal de estabilización durante los primeros 10 a 15 minutos para después iniciar la infusión de solución salina a una velocidad de 0.04 ml/min. Después se registraron 3 a 4 ciclos de micción. A estos ciclos se les determinó: volumen de micción, volumen de orina residual, eficacia de vaciamiento, presión vesical basal, intervalo miccional, presión intermicción, presión oscilatoria miccional, presión umbral, presión verdadera de micción presión de las oscilaciones de alta frecuencia intraluminales o presión verdadera de micción y la presión máxima (para detalles de estas variables consultar definiciones operacionales)

**Medición de volumen miccional.-** Se utilizaron tubos Eppendorf para almacenar el volumen de micción, desde aquí se aspiró utilizando jeringas con capacidad de 1 mililitro para determinar el volumen.

**Medición de volumen de orina residual.-** Logrados varios ciclos de vaciamiento mediante infusión continua en el siguiente ciclo y una vez que se vació la vejiga lo más posible se interrumpió la infusión y en este momento simultáneamente se cerró la llave de tres vías proximal al transductor (llave No. 1) para aspirar cuidadosamente el contenido vesical mediante una jeringa con capacidad de 1 ml.

**Parámetros bioquímicos.-** Se realizó una punción en la vena cava con una jeringa con capacidad de 3 mililitros (plastipak BD) con una aguja 21 G x 32 mm para muestra de sangre que se transfirió a 2 tubos Eppendorf. En cada uno se colocó 1 mililitro de sangre total que se centrifugó a 2000-3000 revoluciones por minuto por 20 minutos a temperatura ambiente. Se separó el suero de cada uno de los tubos y se transfirieron a un tercer tubo Eppendorf para almacenarlos a -20° C.

El proceso de las muestras se llevó a cabo en el Laboratorio del Departamento de Nutrición del Instituto Nacional de Perinatología. Se utilizó el paquete para determinar insulina de rata mediante técnica de ELISA con una placa de 96 pozos (Millipore cat #EZRMI-13K). Se siguió el protocolo recomendado por el fabricante (34). Para la determinación de los valores para las curvas se utilizó el lector de placa Bechmark de Biorad. Se analizaron por duplicado las muestras.

Para el perfil bioquímico se utilizaron los paquetes de Diasys para fotolorimetría: Glucosa (GOD-FS), Colesterol FS, Triglicéridos FS. Las lecturas se hicieron con el analizador automático ISE Lory 2000. El protocolo seguido fue el sugerido por el fabricante (35–38). Las muestras se analizaron por duplicado

**Sede:** Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. Laboratorio de farmacología cardiovascular de la Escuela Superior de Medicina: Instituto Politécnico Nacional.

**Duración:** 16 semanas (4 semanas de observación y 12 semanas de operación). Mayo-agosto 2012.

## 10. VARIABLES DE ESTUDIO.

### ***Variables independientes:***

- A) Ratas control.
- B) Ratas sólo con fructosa.
- C) Ratas sólo con ooforectomía.
- D) Ratas con ooforectomía y fructosa.

### ***Variables dependientes de interés:***

- 1.-Volumen de micción (ml).
- 2.-Volumen de orina residual (ml).
- 3.-Eficacia de vaciamiento vesical promedio porcentual.
- 4.-Presión vesical basal (cm de H<sub>2</sub>O).
- 5.-Intervalo miccional (minutos).
- 6.-Presión intermicción (cm de H<sub>2</sub>O).
- 7.-Actividad espontánea o presión oscilatoria miccional (cm de H<sub>2</sub>O).
- 8.-Presión umbral (cm de H<sub>2</sub>O).
- 9.-Presión de las oscilaciones de alta frecuencia intraluminales o presión verdadera de micción (cm de H<sub>2</sub>O).
- 10.-Presión vesical máxima (cm de H<sub>2</sub>O).

### ***Variables dependientes de control.***

- 1.-Aspecto macro y microscópico (valoración hormonal trófica sobre órgano blanco).
- 2.-Peso (gr).
- 3.-Glucosa en ayuno (mg/dL).
- 4.-Colesterol (mg/dL).
- 5.-Triglicéridos (mg/dL).
- 6.-Lipoproteínas de alta densidad HDL (mg/dL).
- 7.-Insulina (μU).
- 8.-Modelo de evaluación homeostático para resistencia a la insulina HOMA-IR.

## 11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

***Hiperactividad vesical/ hiperactividad del detrusor:*** Demostración mediante cistomanometría de un incremento en la frecuencia de actividad contráctil vesical respecto al control. Otros datos compatibles son el acortamiento de los intervalos entre cada contracción vesical, aumento de la presión oscilatoria miccional e incremento de la presión intermicción.

***Trastorno del vaciamiento vesical, vejiga retencionista.-*** Caracterizada por presencia de volúmenes elevados de orina residual y volúmenes pequeños de micción respecto a un grupo control. Pueden presentarse intervalos de micción prolongada, reducción de la presión intermicción y oscilatoria miccional.



**HOMA-IR:** Modelo para evaluación de la homeostasis para la resistencia a la insulina. Cálculo: Insulina plasmática en ayuno en  $\mu\text{U/ml}$  x glucosa plasmática en ayuno en  $\text{mmol/l}/22.5$

**Cistomanometría:** Medición de la presión intravesical mediante laparotomía utilizando un catéter acoplado a un infusor y transductor de la presión en un sistema cerrado de columna líquida.

**Fructosa al 30%:** Fue la solución que se utilizó como bebida, que se preparó con: ADM CornSweet® Crystalline Fructose. Se disolvieron 300 gramos de fructosa en agua que formaron un volumen total de 1 litro. Esta solución se utilizó como bebida en los grupos asignados durante 12 semanas.

**Dieta sólida estándar:** Alimento sólido utilizado en todos los grupos (Purina Rat Chow No. de producto 5012).

**Ooforectomía, ovariectomía, castración.-** Exicisión de los ovarios por laparatomía para producir hipoestrogenismo.

**Ovariectomía simulada, ooforectomía simulada, cirugía simulada.-** Laparatomía en la que se examinan los ovarios sin excisión.

### **PARAMETROS CISTOMÉTRICOS adaptado de referencia (26) (Figuras A y B)**

**Volumen de micción.-**La cantidad de fluido expulsado a través de la uretra, proveniente de la contracción vesical como resultado del arco reflejo de micción.

**Volumen de orina residual.-**El volumen de fluido remanente en la vejiga urinaria inmediatamente después de la contracción.

**Eficacia de vaciamiento vesical.-**Se considero como el porcentual del volumen de líquido expulsado a través de la uretra con la contracción vesical considerando el volumen de micción y el de orina residual al confirmar una vejiga vacía.

**Intervalo miccional.** Es el tiempo en minutos que ocurre entre dos ciclos de micción.

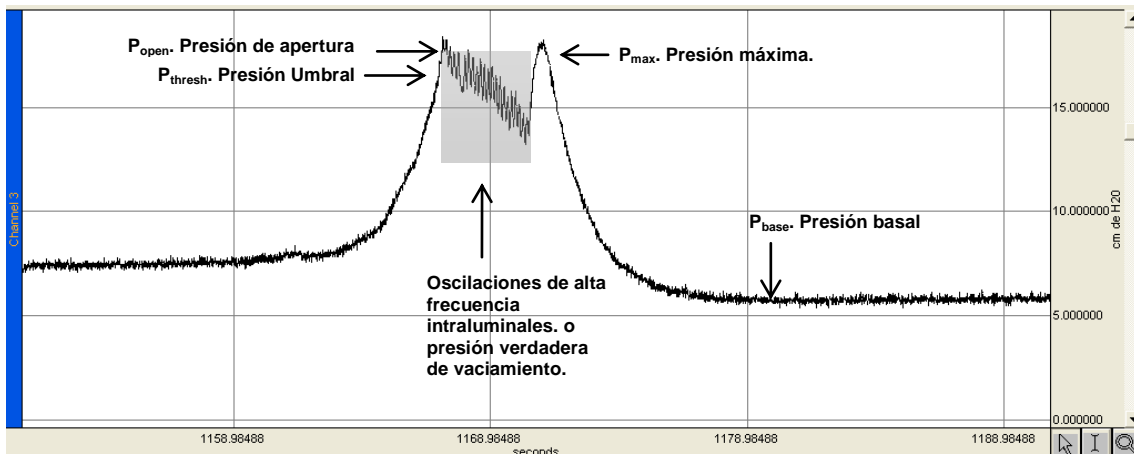
**Presión vesical basal ( $p_{\text{base}}$ )-** Se refiere a la presión mínima registrada entre dos micciones.

**Presión intermicción ( $p_{\text{im}}$ )-** Es la presión promedio que se registra entre dos micciones.

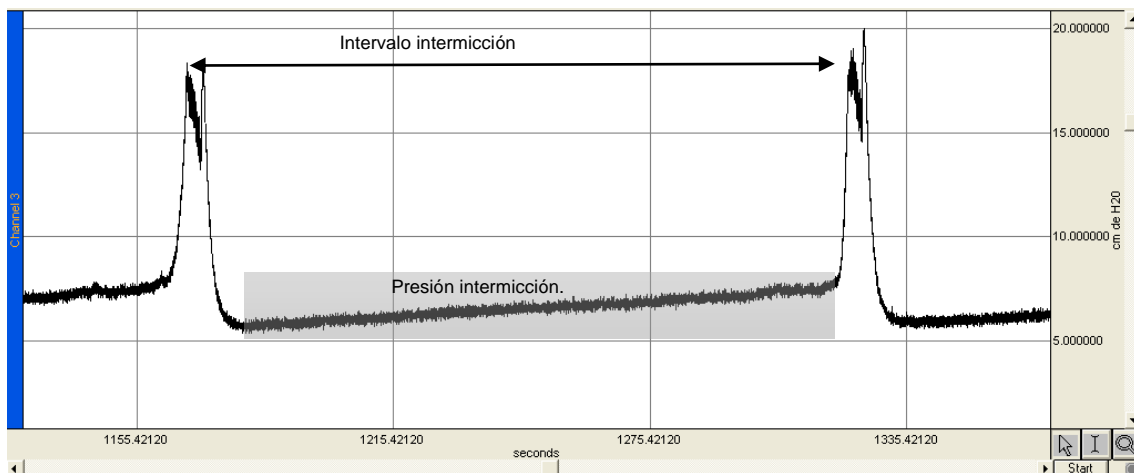
**Presión oscilatoria miccional ( $p_{\text{mio}}$ )-** Se obtiene al sustraer el valor promedio intermicción ( $p_{\text{im}}$ ) de la presión vesical basal ( $p_{\text{base}}$ ).

**Presión de las oscilaciones de alta frecuencia intraluminales o presión verdadera de micción.** Puede considerarse como el promedio de la presión de vaciamiento vesical durante la micción que corresponde a la fase 2 del ciclo de micción. Se produce por una serie de aperturas y cierres a nivel de la uretra que se piensan producen un efecto de “ordeñamiento” a este nivel.

**Presión máxima ( $p_{\text{max}}$ )-**Es la mayor presión vesical registrada durante un ciclo de micción.



**Figura A-** Se muestra registro original ejemplo del experimento con los parámetros cistométricos utilizados



**Figura B:** Se muestra registro ejemplo original del experimento con los parámetros cistométricos utilizados

## 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO, MANEJO DE LOS DATOS Y GRÁFICOS.

Con los valores de peso antes y después de la intervención, perfil bioquímico y parámetros cistomanométricos se calcularon la media, desviación estándar y error estándar. Se realizó un análisis de varianza de 2 vías en un modelo factorial 2 x 2 analizando como variable principal independiente al estado hormonal (castración [+]; castración [-]) y como variable independiente condicionante al tipo de bebida (agua o fructosa). De esta manera se determinaba si existía efecto de las variable independiente principal, efecto de la variable condicionante o interacción sobre cada una de las variables dependientes de interés (parámetros cistomanométricos) y dependientes de control (perfil bioquímico y peso de la semana 12) tomando como referencia un valor de p de 0.05. Para considerar si existía incremento, reducción o si no había cambios se tomo como referencia el promedio de cada unos de las variables dependientes del grupo sin castración y que consumieron agua simple. Se graficaron las medias y desviaciones estándar de las variables independientes según el tipo de bebida en grupo sin castración o con castración se utilizó una representación barras, con la misma configuración se representaron las medias y desviación estándar de las variables con puntos unidos por líneas desde un primer nivel de la variable independiente principal (castración [-]) hasta el segundo nivel de la variable independiente

principal (castración [+]) para interpretar si existían efectos de las variable independiente principal, condicional o interacción. Se realizó un análisis de varianza de 2 vías en conjunto con la prueba de comparaciones múltiples con corrección de Sidak del estado hormonal respecto al tipo de bebida, el mismo análisis se realizó con el tipo de bebida respecto al estado hormonal se consideró significancia entre las medias si resultaron con un valor de p menor de 0.05. Para mostrar el patrón de incremento ponderal se graficaron los valores promedio respecto al tiempo en semanas. Para el análisis de los datos y realización de gráficas se empleó el software Graphpad Prism 6.0.

## CAPÍTULO III RESULTADOS.

### A) VARIABLES DEPENDIENTES DE INTERÉS PARÁMETROS CISTOMANOMÉTRICOS

#### 1.-VOLUMEN DE MICCIÓN.

El estado hormonal no modificó el volumen de micción promedio. Se presentó un patrón de efecto en el cual el tipo de bebida tuvo una tendencia para modificar el volumen de micción (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) donde el consumo de fructosa parece reducir el volumen de micción en los grupos de ratas sin castración y castradas. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción, ni efectos entre las variables, tampoco diferencia entre las medias respecto al estado hormonal y el tipo de bebida. (*tabla 1, gráfica 1*).

**Tabla 1.-** Análisis de los valores promedio del volumen de micción al final de la semana 12 después de la intervención.

VOLUMEN DE MICCIÓN				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	0.51	0.23	0.47	0.17
2	0.20	0.14	0.37	0.46
3	0.20	0.19	0.80	0.14
4	0.75	0.44	0.24	0.27
5	0.37	0.34	0.28	-
$\bar{x}$	0.40	0.26	0.43	0.26
DE <sup>1</sup>	0.23	0.12	0.22	0.14
EE <sup>2</sup>	0.10	0.05	0.10	0.7

Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	0.40±0.23	0.26±0.12	0.4627	-0.1593 a 0.4353
Castración (+)	0.43±0.22	0.26±0.14	0.3528	-0.1433 a 0.4873

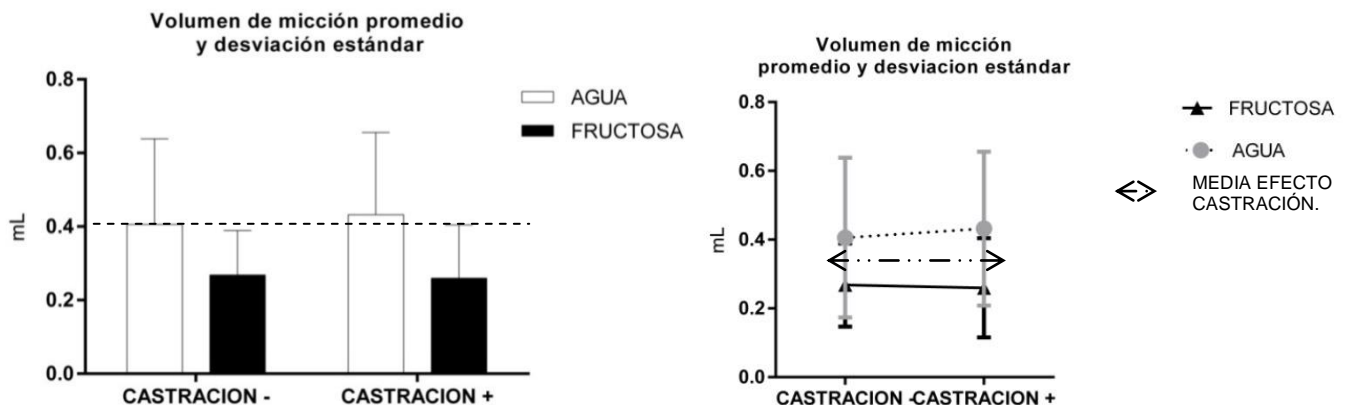
Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	0.40±0.23	0.43±0.22	0.9714	-0.3233 a 0.2713
Fructosa	0.26±0.12	0.26±0.14	0.9976	-0.3073 a 0.2466

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	0.2085	0.8481
CASTRACIÓN	0.05844	0.9192
FRUCTOSA	17.33	0.0959

**Gráfica 1.**



## 2.-VOLUMEN DE ORINA RESIDUAL.

Se presentó una tendencia de efecto respecto al estado hormonal, en el que la castración tuvo una propensión para incrementar el volumen de orina residual promedio en las ratas con y sin castración. También el tipo de bebida presentó una tendencia hacia el incremento del volumen de orina residual (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple), ya que el uso de fructosa tiende a aumentar el volumen de orina residual en ratas castradas y sin castración. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en las medias respecto al estado hormonal y el tipo de bebida. (**tabla 2 y gráfica 2**).

**Tabla 2.-** Análisis de los valores promedio de orina residual al final de la semana 12 después de la intervención.

VOLUMEN DE ORINA RESIDUAL				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	0.00	0.40	0.00	0.14
2	0.00	0.00	0.69	0.21
3	0.00	0.00	0.00	0.17
4	0.02	0.01	0.30	0.59
5	0.15	0.40	0.00	-
$\bar{x}$	0.03	0.16	0.19	0.27
DE <sup>1</sup>	0.06	0.21	0.30	0.21
EE <sup>2</sup>	0.02	0.09	0.13	0.10

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	0.03±0.06	0.16±0.21	0.5988	-0.4694 a 0.2134
Castración (+)	0.19±0.30	0.27±0.21	0.8349	-0.4416 a 0.2826

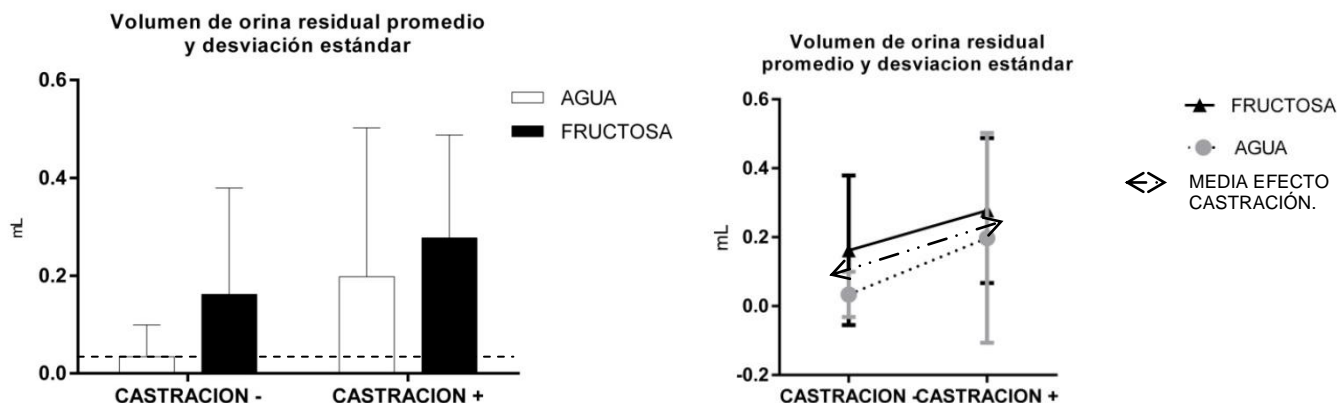
### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	0.03±0.06	0.19±0.30	0.43.96	-0.5054 a 0.1774
Fructosa	0.16±0.21	0.27±0.21	0.6871	-0.4776 a 0.2466

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	0.3254	0.8121
CASTRACION	10.81	0.1834
FRUCTOSA	5.956	0.3169

**Gráfica 2.**



### 3.-EFICACIA DE VACIAMIENTO VESICAL.

Ocurrió un patrón con tendencia de efecto del estado hormonal, en el que la castración presentó una propensión para reducir la eficacia de vaciamiento promedio en ratas con y sin castración. El tipo de bebida tiende a modificar la eficacia de vaciamiento (tomando como referencia comparativa el grupo sin castración que bebió agua simple) ya que el consumo de fructosa tuvo una tendencia para reducir la eficacia de vaciamiento en ratas con y sin castración. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción, ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en las medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida.

**Tabla 3.-** Análisis de los valores promedio de la eficacia de vaciamiento vesical al final de la semana 12 después de la intervención.

EFICACIA DE VACIAMIENTO VESICAL				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	100.00	36.31	100.00	64.64
2	100.00	100.00	34.82	69.10
3	100.00	100.00	100.00	44.87
4	97.40	97.80	44.44	31.66
5	71.32	45.80	100.00	-
$\bar{x}$	93.74	75.98	75.85	52.57
DE <sup>1</sup>	12.59	12.59	12.59	17.47
EE <sup>2</sup>	5.6	14.34	14.87	8.73

#### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	93.74±12.59	75.98±12.59	0.5988	-0.4694 a 0.2134
Castración (+)	75.85±12.59	52.57±17.47	0.8349	-0.4416 a 0.2826

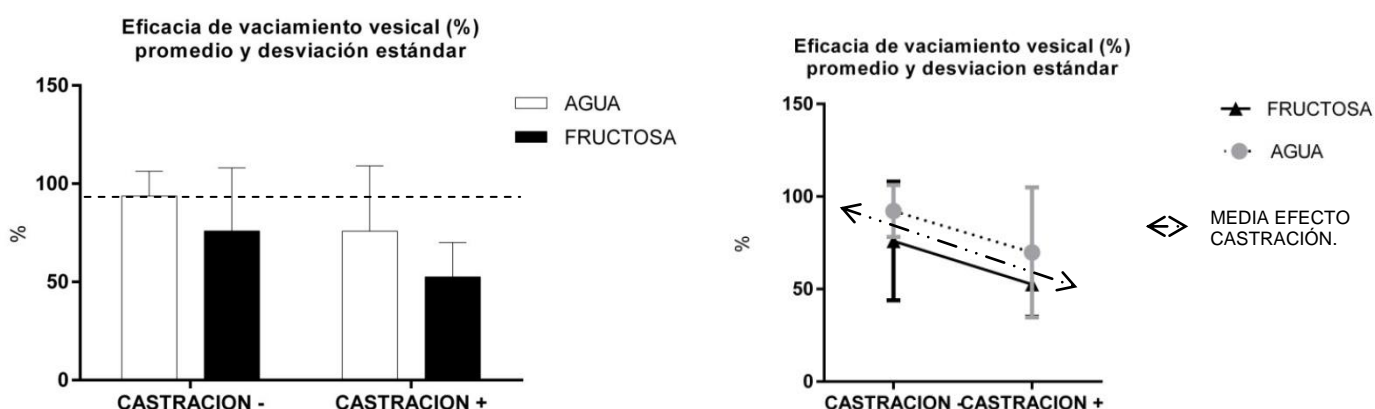
#### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	93.74±12.59	75.85±12.59	0.43.96	-0.5054 a 0.1774
Fructosa	75.98±12.59	52.57±17.47	0.6871	-0.4776 a 0.2466

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	0.259	0.8204
CASTRACION	14.49	0.1045
FRUCTOSA	14.31	0.1065

**Gráfica 3.**



#### 4.- PRESIÓN VESICAL BASAL ( $p_{base}$ ):

El estado hormonal no modificó la presión basal promedio en ratas con y sin castración. Se presentó un patrón de efecto en el que el tipo de bebida presentó una tendencia para modificar el volumen de micción promedio (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple), ya que el consumo de fructosa tiende a incrementar la presión vesical basal en ratas con y sin castración. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (**tabla 4 y gráfica 4**).

**Tabla 4-** Análisis de contraste de los valores promedio de la presión vesical basal al final de la semana 12 después de la intervención.

PRESIÓN VESICAL BASAL ( $p_{base}$ ):				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	3.26	5.60	4.08	4.19
2	2.72	5.30	4.39	3.29
3	4.65	9.18	3.26	5.78
4	3.85	3.75	5.26	8.53
5	4.30	3.26	4.42	-
$\bar{x}$	3.75	5.41	4.28	5.44
DE <sup>1</sup>	0.77	2.32	0.71	2.29
EE <sup>2</sup>	0.34	1.04	0.32	1.14

#### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	3.75±0.77	5.41±2.32	0.2554	-4.290 a 0.9657
Castración (+)	4.28±0.71	5.44±2.29	0.5314	-3.953 a 1.622

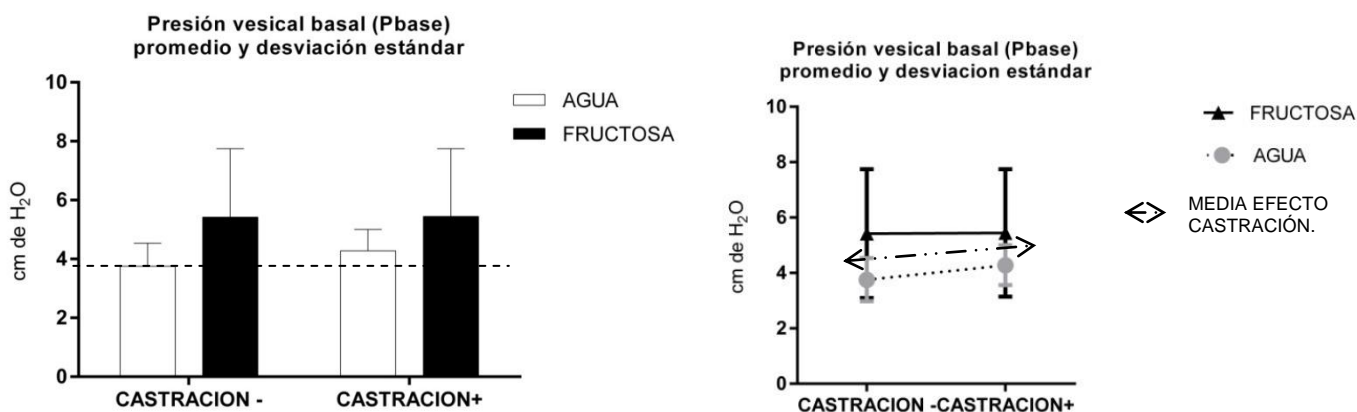
#### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	3.75±0.8	4.28±0.71	0.8604	-0.3.154 a 2.102
Fructosa	5.41±2.3	5.44±2.29	0.9996	-2.817 a 2.758

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de P
Interacción	0.5564	0.752
CASTRACION	0.6965	0.7238
FRUCTOSA	18.05	0.0867

**Gráfica 4.**



## 5.-INTERVALO MICCIONAL.

Se presentó un patrón con tendencia de interacción. Teniendo como referencia al grupo sin castración que bebió agua simple, el consumo de fructosa presentó una tendencia de reducción del intervalo miccional en ratas sin castración, sin embargo el consumo de fructosa en las ratas castradas presentó tiende a incrementarlo, aunque hacia un valor promedio que parece no diferir del de las ratas sin castración que consumieron agua simple. La castración tuvo una propensión hacia la reducción discreta del intervalo miccional (respecto las ratas sin castración que consumieron agua simple) en las ratas que consumieron agua simple. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (tabla 5 y gráfica 5).

**Tabla 5.-** Análisis de los valores promedio del intervalo miccional al final de la semana 12 después de la intervención.

INTERVALO MICCIONAL				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	11.45	7.07	7.70	17.60
2	9.36	3.02	8.90	13.85
3	2.87	1.03	21.38	4.25
4	21.40	10.90	7.46	7.28
5	8.29	5.20	3.75	-
$\bar{x}$	10.67	5.44	9.83	10.75
DE <sup>1</sup>	6.78	3.80	6.73	6.07
EE <sup>2</sup>	3.03	1.7	3.01	3.03

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	10.67±6.7	5.44±3.80	0.3374	-4.141 a 14.60
Castración (+)	9.83±6.73	10.75±6.07	0.9689	-10.85 a 9.033

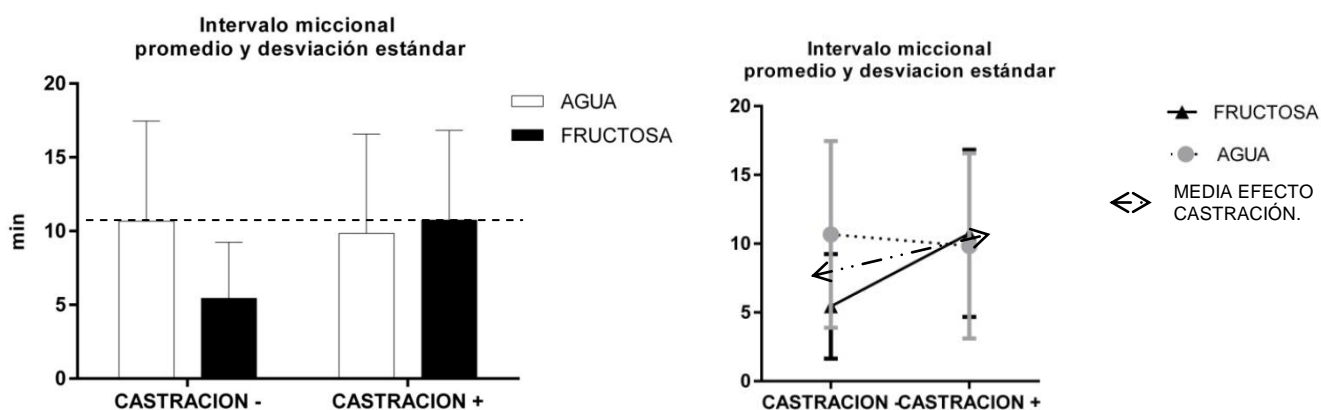
### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	10.67±6.7	9.83±6.73	0.9703	-8.535 a 10.21
Fructosa	5.44±3.80	10.75±6.07	0.3683	-15.24 a 4.639

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	7.069	0.2821
CASTRACION	3.742	0.4297
FRUCTOSA	3.508	0.4442

**Gráfica 5**





## 6.- PRESIÓN INTERMICCIÓN ( $p_{im}$ ):

Se presentó un patrón con tendencia de interacción donde el consumo de fructosa, comparado con el grupo sin castración que bebió agua simple, tuvo una propensión para incrementar la presión intermicción promedio en las ratas sin castración. En comparación con las ratas sin castración que bebieron fructosa, el consumo de fructosa en ratas castradas tiende hacia un menor valor promedio, aunque ligeramente superior respecto al de las ratas sin castración que bebieron agua simple. En comparación con las ratas que bebieron agua simple sin castración, la castración como intervención única mostró una tendencia para incrementar la presión intermicción. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (*tabla 6 y gráfica 6*).

**Tabla 6-** Análisis de los valores promedio de la presión intermicción al final de la semana 12 después de la intervención.

PRESIÓN INTERMICCIÓN ( $p_{im}$ ):				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	6.32	9.28	6.39	6.42
2	4.11	8.32	7.02	7.68
3	8.12	14.01	6.53	4.86
4	6.42	7.40	9.34	9.82
5	8.16	6.53	7.62	-
$\bar{x}$	6.62	9.10	7.38	7.19
DE <sup>1</sup>	1.66	2.92	1.19	2.09
EE <sup>2</sup>	0.74	1.30	0.53	1.04

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	6.62±1.66	9.10±2.92	0.1486	-5.732 a 0.7675
Castración (+)	7.38±1.19	7.19±2.09	0.9891	-3.262 a 3.632

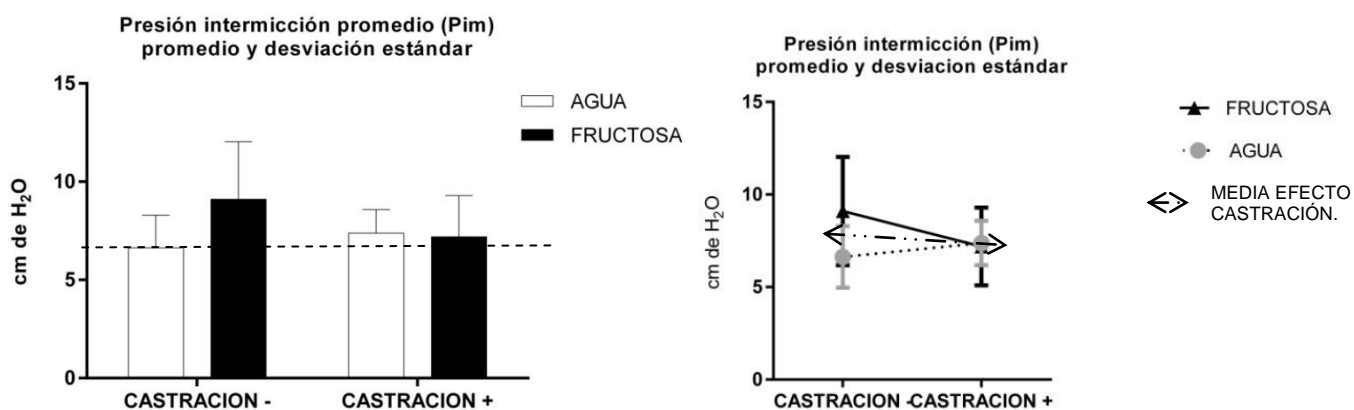
### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	6.62±1.66	7.38±1.19	0.8177	-4.004 a 2.496
Fructosa	9.10±2.92	7.19±2.09	0.3411	-1.534 a 5.360

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	10.3	0.1824
CASTRACION	1.946	0.5525
FRUCTOSA	7.643	0.2472

**Gráfica 6**



## 7.- PRESIÓN OSCILATORIA MICCIONAL ( $p_{micio}$ ):

Se presentó un patrón con tendencia de interacción donde el consumo de fructosa (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) tuvo una propensión a incrementar la presión oscilatoria en ratas sin castración. En contraste con las ratas sin castración que bebieron fructosa, la fructosa parece que redujo la presión oscilatoria miccional hacia un valor inferior al de las ratas sin castración que bebieron agua simple. La castración, respecto a las ratas sin castración que bebieron agua simple, produjo una tendencia de aumento de la presión oscilatoria en ratas que bebieron agua simple. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (**tabla 7 y gráfica 7**).

**Tabla 7-** Análisis de los valores promedio de la presión oscilatoria miccional al final de la semana 12 después de la intervención.

PRESIÓN OSCILATORIA MICCIONAL ( $p_{micio}$ ):				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	3.06	3.67	2.31	2.23
2	1.39	3.02	2.62	4.39
3	3.47	4.83	3.26	0.92
4	2.57	3.64	4.08	1.29
5	3.86	3.26	3.20	-
$\bar{x}$	2.87	3.68	3.09	2.20
DE <sup>1</sup>	0.95	0.69	0.68	1.56
EE <sup>2</sup>	0.42	0.31	0.30	0.77

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	2.87±0.95	3.68±0.69	0.3811	2.369 a 0.7412
Castración (+)	3.09±0.68	2.20±1.56	0.3811	-0.7630 a 2.536

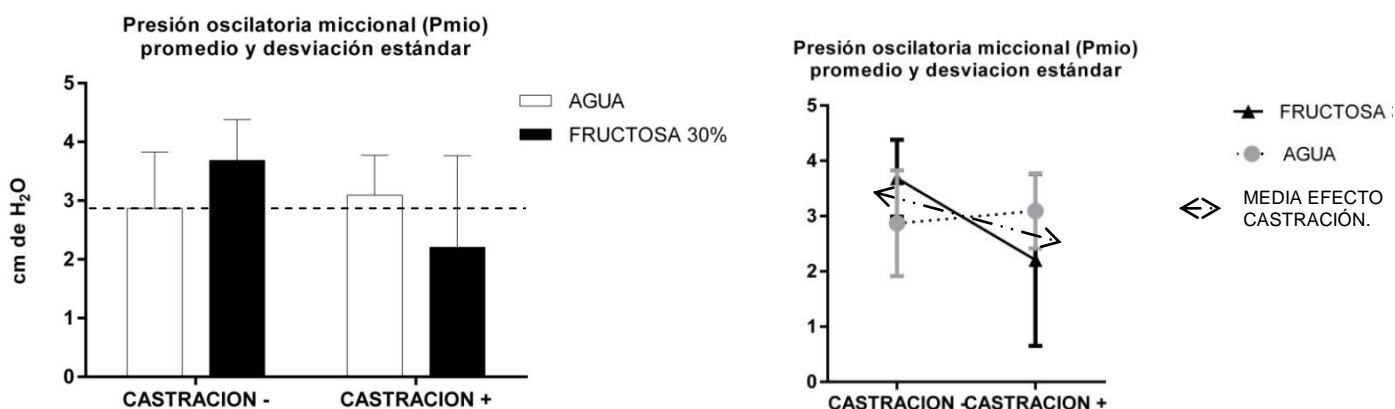
### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	2.87±0.95	3.09±0.68	0.9247	-1.779 a 1.331
Fructosa	3.68±0.69	2.20±1.56	0.0823	-0.1730 a 3.126

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	17.28	0.0822
CASTRACION	9.375	0.1902
FRUCTOSA	0.03141	0.9377

**Gráfica 7**



## 8.- PRESIÓN UMBRAL ( $p_{\text{thresh}}$ )

Se presentó un patrón de efecto del estado hormonal, en el que la castración incrementó la presión umbral promedio en ratas con castración. El tipo de bebida tuvo una tendencia para aumentar la presión umbral (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) ya que el uso de fructosa tiende a incrementar la presión umbral promedio en ratas castradas y no castradas. En el análisis estadístico se determinó que la castración modifica la presión umbral en ratas castradas, no se determinaron interacciones tampoco diferencia en las medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (**tabla 8 y gráfica 8**).

**Tabla 8-** Análisis de los valores promedio de la presión umbral al final de la semana 12 después de la intervención.

PRESIÓN UMBRAL ( $p_{\text{thresh}}$ )				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	11.83	12.10	11.83	10.34
2	11.56	11.15	14.96	26.79
3	10.47	16.18	15.50	16.05
4	8.98	10.44	15.50	15.23
5	11.83	13.60	19.58	-
$\bar{x}$	10.93	12.69	15.47	17.10
DE <sup>1</sup>	1.22	2.28	2.75	6.93
EE <sup>2</sup>	0.5	1.02	1.23	3.46

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	10.93±1.22	12.69±2.28	0.7077	-7.516 a 3.996
Castración (+)	15.47±2.75	17.10±6.93	0.7674	-7.733 a 4.476

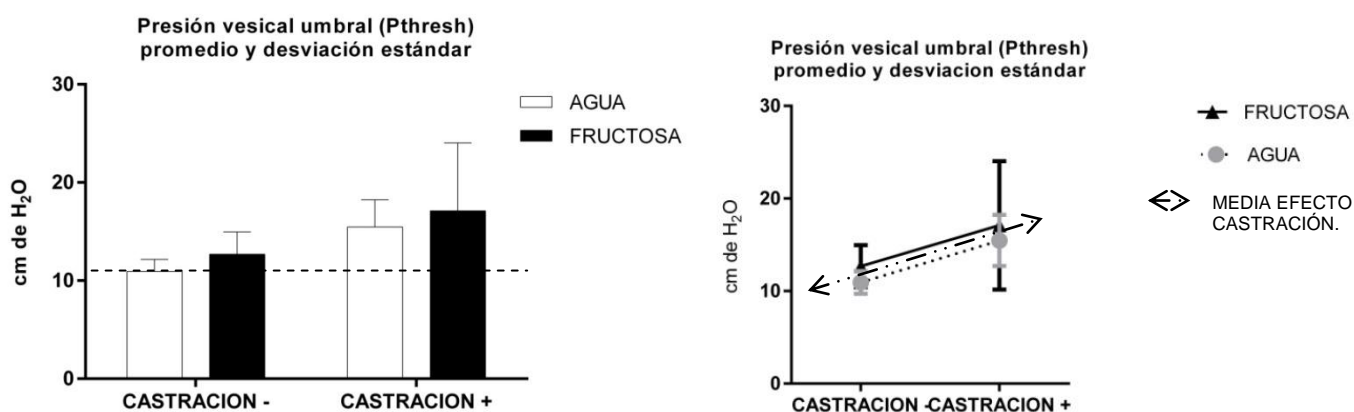
### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	10.93±1.22	15.47±2.75	0.1332	-10.30 a 1.216
Fructosa	12.69±2.28	17.10±6.93	0.1775	-10.51 a 1.696

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	0.006646	0.9695
CASTRACION	30.78	0.0182*
FRUCTOSA	4.413	0.3318

**Gráfica 8**



## 9.- PRESIÓN DE LAS OSCILACIONES DE ALTA FRECUENCIA INTRALUMINALES O PRESIÓN VERDADERA DE MICCIÓN.

Se presentó un patrón con tendencia de interacción donde el consumo de fructosa (tomando como referencia comparativa el grupo sin castración que bebió agua simple) tuvo una propensión para aumentar el valor promedio de la presión verdadera de micción en las ratas sin castración. Respecto a las ratas con consumo de fructosa como intervención única, la fructosa en ratas castradas tiende a reducir la presión verdadera de micción hacia un valor semejante al de las ratas sin castración que bebieron agua simple. En comparación con las ratas sin castración y las ratas castradas que bebieron fructosa, las ratas con castración como única intervención desarrollaron una tendencia para incrementar el valor promedio de la presión de contracción verdadera. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (**tabla 9 y gráfica 9**).

**Tabla 9-** Análisis de los valores promedio de la presión verdadera de micción al final de la semana 12 después de la intervención.

PRESIÓN VERDADERA DE MICCIÓN				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	16.96	22.85	18.77	14.69
2	14.96	13.36	30.14	16.59
3	16.21	18.80	16.86	16.93
4	14.69	17.00	23.39	17.00
5	19.58	16.32	18.02	-
$\bar{x}$	16.48	17.67	21.44	16.30
DE <sup>1</sup>	1.96	3.49	5.46	1.09
EE <sup>2</sup>	0.87	1.56	2.44	0.54

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	16.48±1.96	17.67±3.49	0.8427	-6.735 a 4.363
Castración (+)	21.44±5.46	16.30±1.09	0.0915	-0.7524 a 11.02

### Comparativo\* del tipo de bebida.

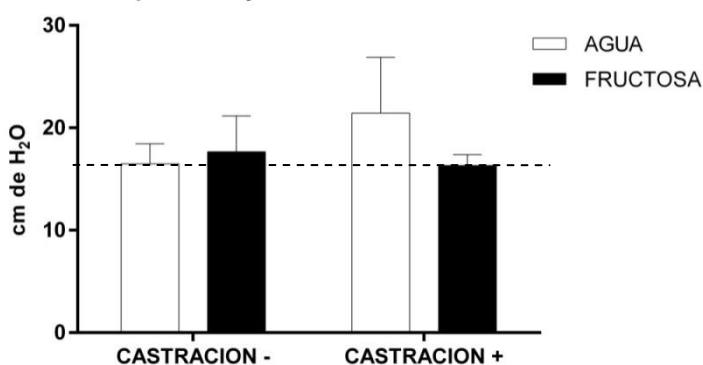
Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	16.48±1.96	21.44±5.46	0.0830	-10.51 a 0.5933
Fructosa	17.67±3.49	16.30±1.09	0.8182	-4.522 a 7.249

\*Comparación con prueba de Sidak.

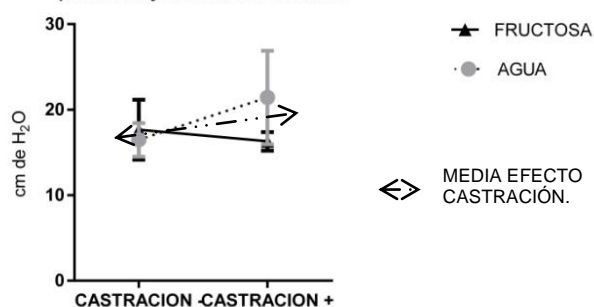
ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	17.41	0.0714
CASTRACION	5.627	0.2875
FRUCTOSA	6.794	0.2443

**Gráfica 9**

Presión de la oscilación de alta frecuencia intraluminal uretral promedio y desviación estándar



Presión de la oscilación de alta frecuencia intraluminal uretral promedio y desviación estándar



## 10.- PRESIÓN MÁXIMA ( $p_{max}$ ).

Ocurrió un patrón de tendencia de interacción donde la castración como intervención única (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) generó una propensión a incrementar la presión máxima promedio. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida (**tabla 10 y gráfica 10**).

**Tabla 10-** Análisis de los valores promedio de la presión máxima al final de la semana 12 después de la intervención.

PRESIÓN MÁXIMA ( $p_{max}$ ).				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	31.99	29.80	27.88	21.35
2	31.96	29.34	41.56	31.58
3	25.87	27.00	27.20	30.70
4	21.49	25.30	30.60	30.46
5	28.56	27.20	31.14	-
$\bar{x}$	27.97	27.73	31.68	28.52
DE <sup>1</sup>	4.43	1.84	5.77	4.80
EE <sup>2</sup>	1.98	0.82	2.58	2.40

### Comparativo\* del estado hormonal.

Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	27.97 $\pm$ 4.43	27.73 $\pm$ 1.84	0.9953	-6.723 a 7.215
Castración (+)	31.68 $\pm$ 5.77	28.52 $\pm$ 4.80	0.5185	-4.238 a 10.55

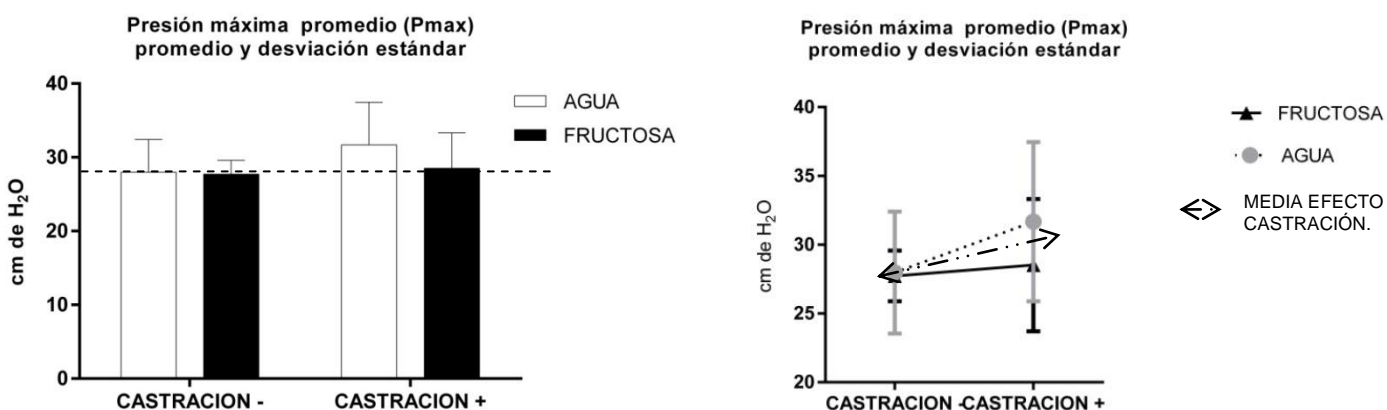
### Comparativo\* del tipo de bebida.

Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	27.97 $\pm$ 4.43	31.68 $\pm$ 5.77	0.3710	-10.67 a 3.267
Fructosa	27.73 $\pm$ 1.84	28.52 $\pm$ 4.80	0.9572	-8.186 a 6.597

\*Comparación con prueba de Sidak.

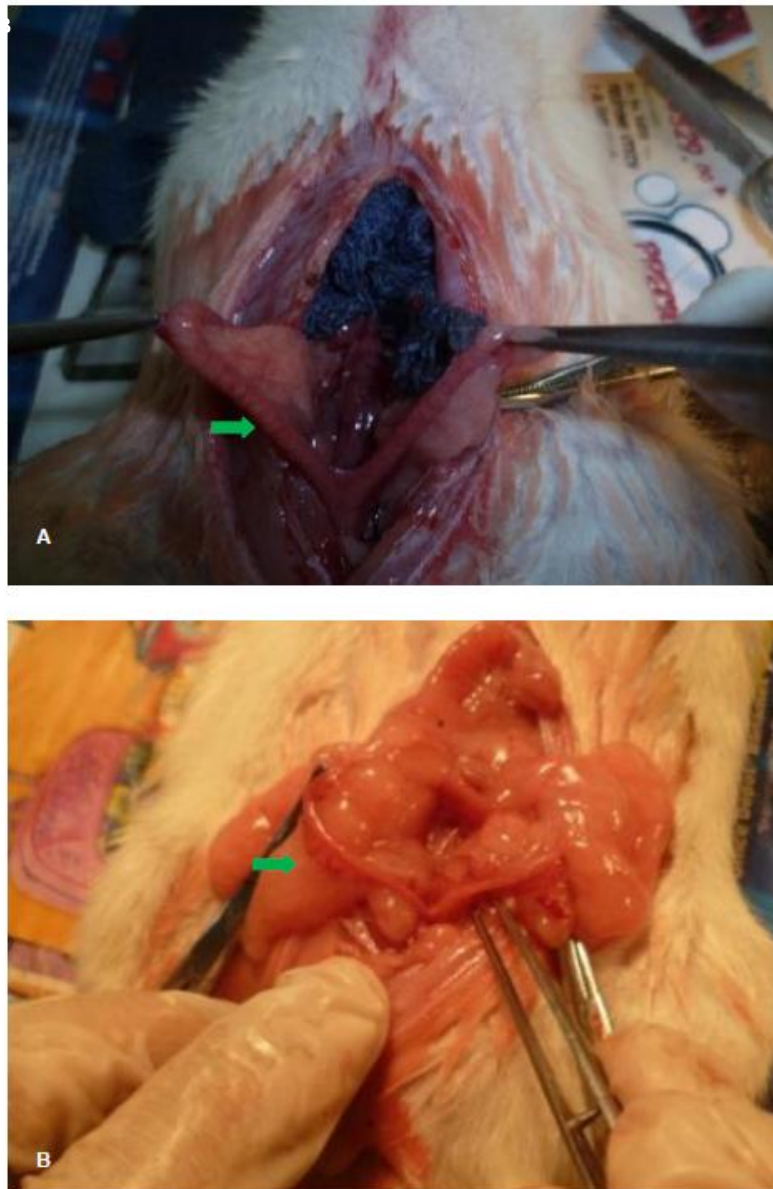
ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	7.069	0.2821
CASTRACION	3.742	0.4297
FRUCTOSA	3.508	0.4442

**Gráfica 10**



## B) VARIABLES DEPENDIENTES DE CONTROL.

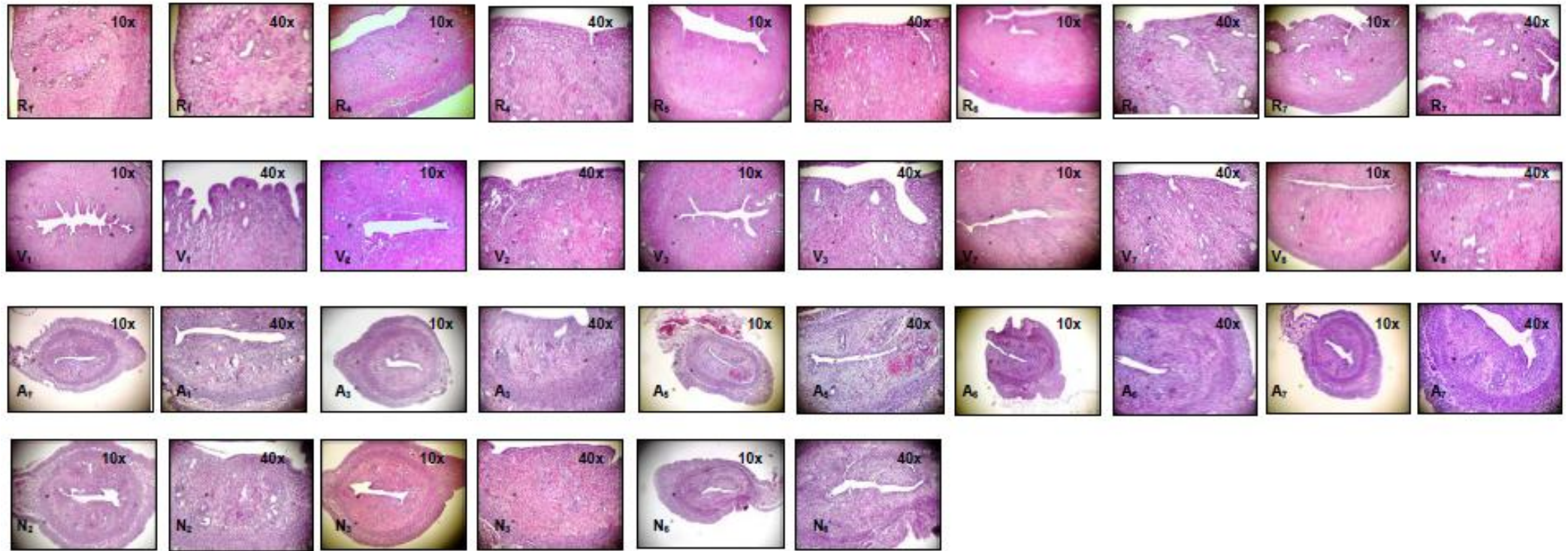
1.- DOCUMENTACIÓN DE EFECTO ESTRÓGENICO (descripción macro y microscópica en el útero y vejiga urinaria).- La ooforectomía produjo atrofia en el útero (**Foto 1,2**) mientras que en la vejiga urinaria no se demostraron cambios morfológicos (**Foto 2 y 3**). Se estudiaron tejidos de 18 de un total de 19 animales ya que uno de los especímenes del grupo D presentó desecación



**Foto 1.-** Se muestra úteros (flechas), En **A** rata con ovarios (animal del grupo **A**) en contraste con **B** rata con ooforectomía (animal del grupo **D**). También obsérvese como es mayor la cantidad de grasa perigonadal en la rata castrada.

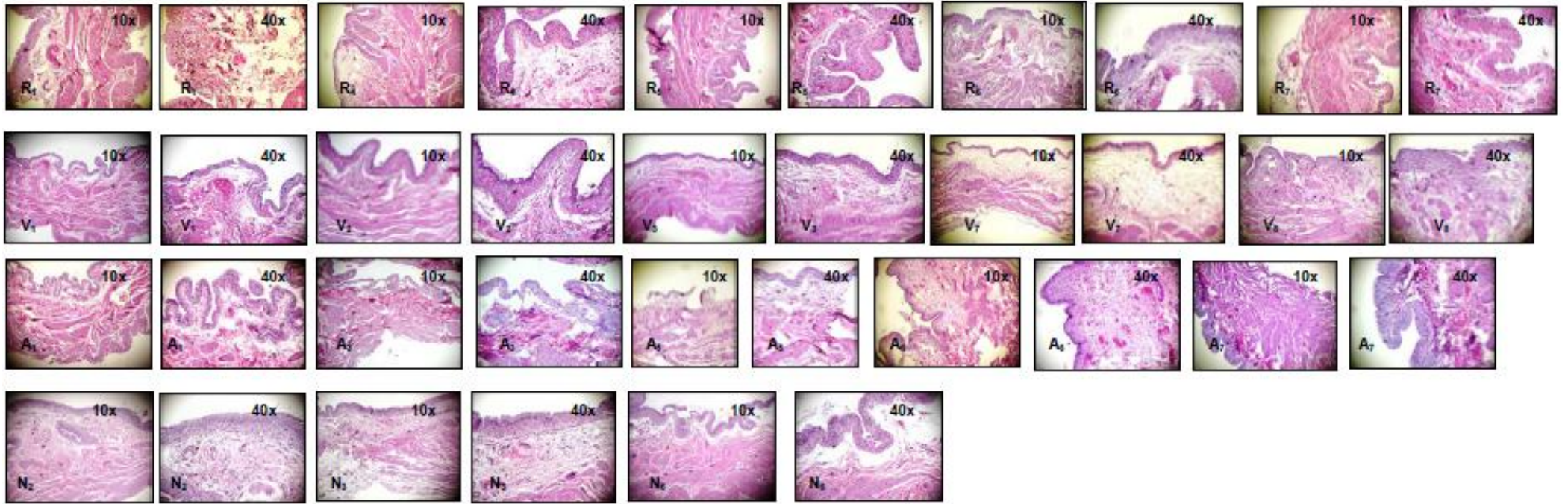


**Foto 2.-** Se muestran útero (**estrella**) y vejiga urinaria (**flecha**). Grupo **A**: (R1,R4,R5, R6,R7); Grupo **B** (V1,V2,V3,V7,V8); Grupo **C** (A1,A2,A3,A5,A6,A7); Grupo **D** (N2,N3,N6). Nótese la atrofia de los grupos **C** y **D** en contraste con los grupos **A** y **B**



**Foto 3.-** Microfotografías del útero en cortes coronales a nivel del cuerpo teñidos con hematoxilina y eosina mostrándose a pequeño (**10 x**) y mediano aumento (**40x**). Primer fila (Grupo **A**: R<sub>1</sub>, R<sub>4-7</sub>); segunda fila (grupo **B**: R<sub>1</sub>, V<sub>1-3</sub>, V<sub>8</sub>); tercer fila (grupo **C**: A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>7-8</sub>); cuarta fila (grupo **D**: N<sub>2-3</sub>, N<sub>6</sub>). Nótese la atrofia de los especímenes de ratas con ooforectomía en las tercera y cuarta filas en contraste con las filas superiores de ratas en las que se conservaron los ovarios.



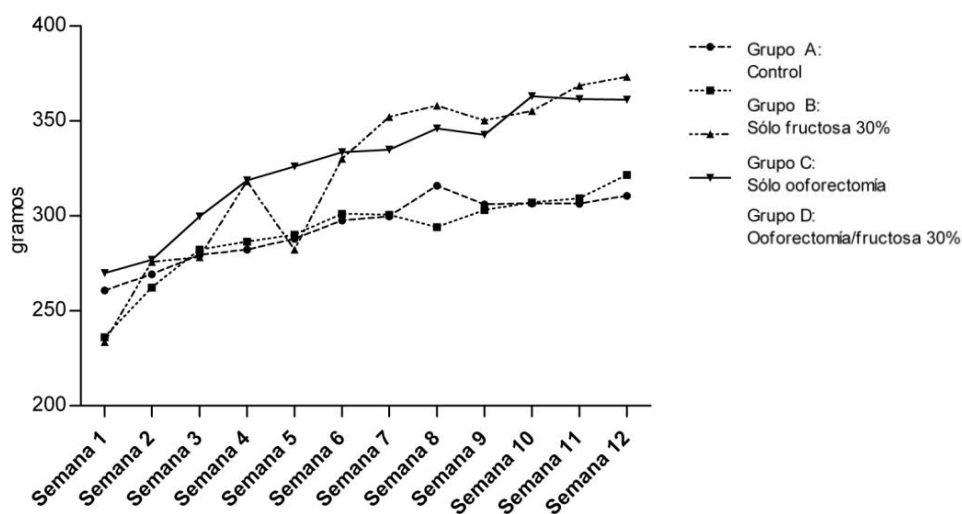


**Figura 4.-** Microfotografías de la vejiga en cortes sagitales teñidos con hematoxilina y eosina mostrándose a pequeño (10 x) y mediano aumento (40x). Primer fila (Grupo A: R<sub>1</sub>, R<sub>4-7</sub>); segunda fila (grupo B: R<sub>1</sub>, V<sub>1-3</sub>, V<sub>6</sub>); tercera fila (grupo C: A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>7-8</sub>); cuarta fila (grupo D: N<sub>2-3</sub>, N<sub>6</sub>). Todas los especímenes de vejiga se encontraron en límites normales sin diferencias entre los grupos.

## 2.-RELACIÓN DE PESO DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN.

En el análisis de las tendencias de peso se observó un patrón distintivo entre los grupos (**gráfica 11 y 12**). Se presentó un patrón de tendencia de interacción donde la castración (tomando como referencia comparativa el grupo sin castración que bebió agua simple) tuvo una propensión para incrementar el peso promedio. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida (**tabla 11 Y 12**).

**Gráfica 11.-** Peso promedio y desviación estándar por grupo en la semana 12 después de la intervención.



**Tabla 11-** Análisis del peso promedio al final de la semana 12 después de la intervención.

### COMPARATIVO MEDIA DE ESTADO HORMONAL (Prueba: Sidak)

VOLUMEN MICCIÓN	AGUA	FRUCTOSA	Valor p	IC95
CASTRACIÓN (-)	27.97±4.43	31.68±5.77	0.9953	-6.723 a 7.215
CASTRACION (+)	27.73±1.84	28.52±4.80	0.5185	-4.238 a 10.55

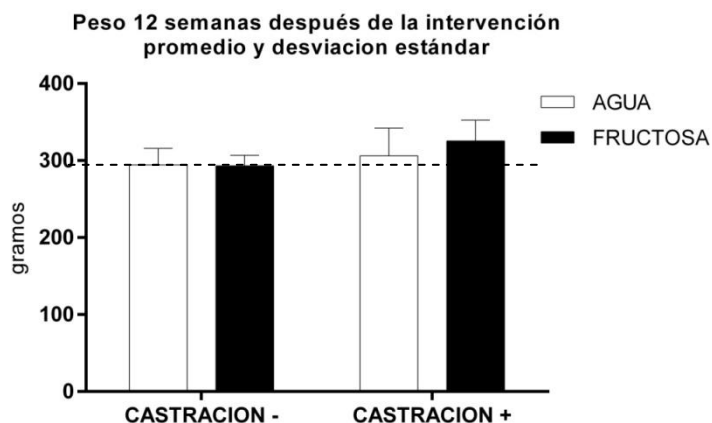
### COMPARATIVO MEDIA TIPO DE BEBIDA (Prueba: Sidak)

VOLUMEN MICCIÓN	CASTRACIÓN (-)	CASTRACIÓN (+)	Valor p	IC95
AGUA	27.97±4.43	31.68±5.77	0.3710	-10.67 a 3.267
FRUCTOSA	27.73±1.84	28.52±4.80	0.9572	-8.186 a 6.597

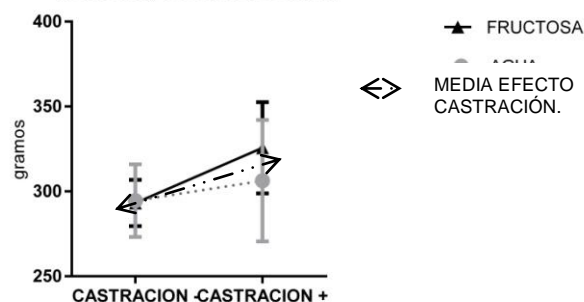
### ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS

	% total de variación	Valor de P
Interacción	3.982	0.3925
CASTRACION	18	0.0808
FRUCTOSA	2.966	0.459

**Gráfica 12.**



**Peso 12 semanas después de la intervención promedio y desviación estándar**



**Tabla 12.-** Registro de peso semanal por semana y peso promedio por grupo después de la intervención.

SEMANA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>GRUPO A*</b>	246.50	261.50	279.40	281.60	282.10	297.60	306.70	315.90	325.00	295.00	306.40	310.60
	299.00	289.50	293.40	322.50	324.80	323.00	332.00	341.40	318.70	334.00	355.40	347.80
	236.40	241.70	254.10	260.10	251.50	276.00	272.00	277.00	266.30	275.00	280.50	292.50
	260.80	277.30	289.70	299.00	294.20	303.50	297.80	367.10	306.00	312.00	319.00	316.50
	263.80	269.30	274.70	282.30	287.90	292.00	299.70	297.50	291.20	306.50	294.00	299.60
<b>MEDIA DE EE</b>	261.30	267.86	278.26	289.10	288.10	298.42	301.64	319.78	301.44	304.50	311.06	313.40
	23.81	17.92	15.47	23.22	26.27	17.14	21.47	35.53	23.52	21.74	28.62	21.38
	10.65	8.01	6.92	10.39	11.75	7.66	9.60	15.89	10.52	9.72	12.80	9.56
<b>GRUPO B*</b>	244.00	262.30	245.30	267.00	279.00	282.50	280.30	291.20	289.00	294.00	292.70	319.50
	228.00	278.20	282.20	286.40	290.00	301.00	302.00	294.00	303.00	307.10	309.20	321.60
	275.00	298.50	284.90	314.00	316.60	319.50	315.30	328.60	322.00	320.80	337.30	338.30
	236.00	260.50	290.00	293.50	292.10	291.50	300.60	316.20	303.00	312.10	328.90	335.30
	229.30	242.80	253.00	269.20	281.40	379.30	278.20	285.00	284.70	289.00	309.00	308.00
<b>MEDIA DE EE</b>	242.46	268.46	271.08	286.02	291.82	314.76	295.28	303.00	300.34	304.60	315.42	324.54
	19.27	20.96	20.40	19.26	14.92	38.60	15.74	18.53	14.63	13.04	17.72	12.38
	8.61	9.37	9.12	8.61	6.67	17.26	7.03	8.28	6.54	5.83	7.92	5.53
<b>GRUPO C*</b>	259.00	269.60	278.30	270.00	275.50	283.10	282.90	259.00	269.60	278.30	270.00	275.50
	330.00	355.60	381.30	381.20	388.50	394.00	414.10	330.00	355.60	381.30	381.20	388.50
	337.00	352.00	365.40	360.10	364.00	375.50	383.80	337.00	352.00	365.40	360.10	364.00
	293.80	290.80	292.40	301.00	300.20	302.80	300.20	293.80	290.80	292.40	301.00	300.20
	333.40	352.00	358.10	350.30	355.20	368.50	373.20	333.40	352.00	358.10	350.30	355.20
<b>MEDIA DE EE</b>	310.64	324.00	335.10	332.52	336.68	344.78	350.84	310.64	324.00	335.10	332.52	336.68
	33.68	40.71	46.45	45.69	47.03	48.72	56.50	33.68	40.71	46.45	45.69	47.03
	10.42	11.28	11.45	15.11	12.36	15.06	18.20	20.77	20.43	21.03	21.79	25.27
<b>GRUPO D*</b>	315.40	315.80	329.00	327.30	355.10	344.00	347.00	315.40	315.80	329.00	327.30	355.10
	351.70	354.10	363.00	358.20	371.00	379.20	377.00	351.70	354.10	363.00	358.20	371.00
	315.30	308.50	321.60	318.60	323.80	322.00	329.80	315.30	308.50	321.60	318.60	323.80
	370.00	373.60	383.00	374.50	379.10	388.00	375.40	370.00	373.60	383.00	374.50	379.10
<b>MEDIA DE EE</b>	338.10	338.00	349.15	344.65	357.25	358.30	357.30	338.10	338.00	349.15	344.65	357.25
	27.31	31.04	28.88	26.17	24.43	30.77	22.93	27.31	31.04	28.88	26.17	24.43
	23.34	16.62	12.85	14.43	15.27	13.66	15.52	14.44	13.08	12.27	15.39	11.47
<b>ANOVA p<sup>1</sup></b>	<b>0.546</b>	<b>0.994</b>	<b>0.201</b>	<b>0.258</b>	<b>0.030*</b>	<b>0.313</b>	<b>0.136</b>	<b>0.246</b>	<b>0.096</b>	<b>0.045*</b>	<b>0.141</b>	<b>0.186</b>

**DE**=Desviación estándar; **EE**: Error estándar, **Grupo A** (control); **Grupo B** (sólo fructosa 30%) **Grupo C** (sólo ooforectomía); **Grupo D** (ooforectomía/ agua con fructosa al 30%); **ANOVA**: Análisis de varianza; se consideró como valor significativo  $p < 0.05$

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.

### 3.-GLUCOSA.

Se produjo un patrón con tendencia de interacción donde el consumo de fructosa (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) tuvo una propensión para incrementar los valores de glucosa en las ratas castradas. El valor promedio de glucosa en las ratas sin castración que consumieron fructosa tiende a ser un valor menor respecto a las ratas sin castración que bebieron agua simple. Parece que el efecto de castración como maniobra única no modifica los valores de glucosa. En el análisis estadístico no se demostró interacción ni efectos entre las variables, se determinó significativo el mayor valor de glucosa entre las ratas castradas que consumieron fructosa en comparación con las que bebieron agua. (*tabla 13 y gráfica 13*).

**Tabla 13.-** Análisis de los promedios de glucosa en ayuno al final de la semana 12 después de la intervención.

GLUCOSA				
Valores por rata y grupo.				
	A	B	C	D
1	226	220	175	543
2	213	232	254	350
3	338	249	162	540.
4	268	266	290	237
5	217	175	441	-
$\bar{x}$	252.4	228	264.4	417.5
DE <sup>1</sup>	52.61	34.54	112.3	150.4
EE <sup>2</sup>	23.53	15.45	50.21	75.22

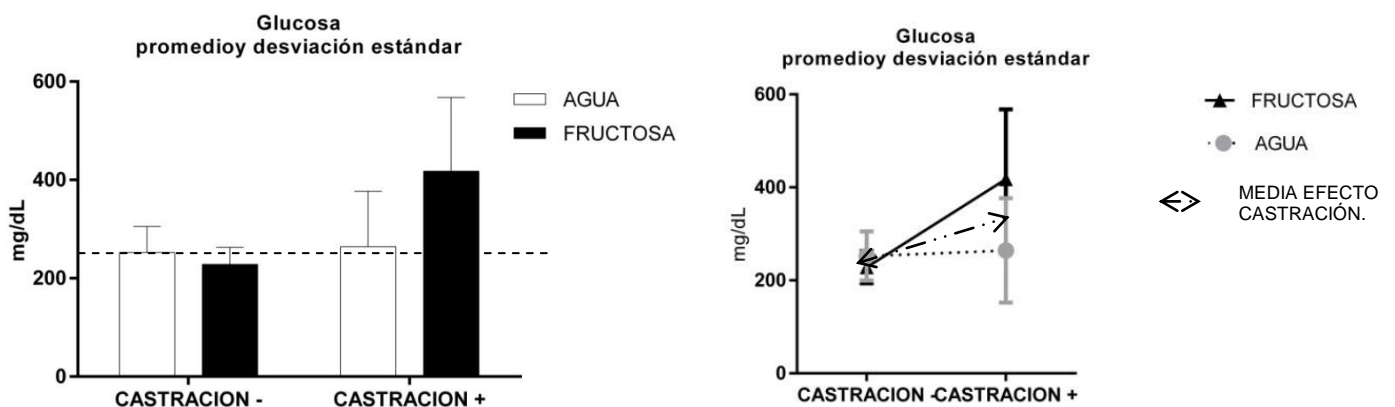
Comparativo* del estado hormonal.				
Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
Castración (-)	252.4±52.61	228±34.542	0.9063	-124.5 a 172.5
Castración (+)	264.4±112.3	417.5±150.4	0.0573	-310.7 a 4.457

Comparativo* del tipo de bebida.				
Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	252.4±52.61	264.4±112.3	0.9756	-160.5 a 136.5
Fructosa	228±34.542	417.5±150.4	0.0186	-346.7 a -31.54

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	0.3254	0.8121
CASTRACION	10.81	0.1834
FRUCTOSA	5.956	0.3169

**Gráfica 13.**



#### 4.-INSULINA

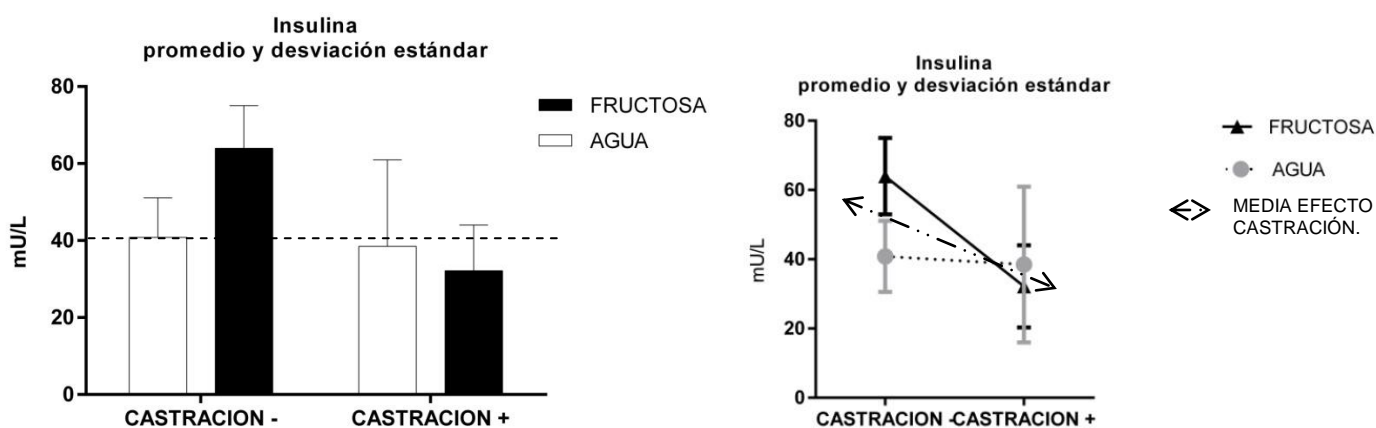
Ocurrió un patrón de interacción entre los grupos sin castración donde el consumo de fructosa elevó los valores promedio de insulina mientras que entre los que consumieron fructosa los disminuye. En el análisis estadístico la interacción fue significativa, la dieta modificó los valores de la insulina dependiendo del estado hormonal, se determinó significativo el mayor valor de insulina que produjo la fructosa entre las ratas con y sin castración. (**tabla 14 y gráfica 14**)

**Tabla 14.-** Análisis de los promedios de insulina en ayuno al final de la semana 12 después de la intervención.

INSULINA					Comparativo* del estado hormonal.				
Valores por rata y grupo.					Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
	A	B	C	D	Castración (-)	40.81±10.27	63.99±11.02	0.0534	-46.67 a 0.320
1	34.33	66.75	22.62	41.99	Castración (+)	38.48±22.51	32.17±11.9/5.9	0.7878	-18.62 a 31.23
2	44.60	64.37	13.95	33.29	Comparativo* del tipo de bebida.				
3	35.53	46.61	61.53	15.18	Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
4	57.17	77.20	31.46	38.23	Agua	40.81±10.27	38.48±22.51	0.9633	-21.16 a 25.83
5	32.43	65.01	62.82	-	Fructosa	63.99±11.02	32.17±11.9/5.9	0.0126	6.894 a 56.74
$\bar{x}$	40.81	63.99	38.48	32.17	*Comparación con prueba de Sidak.				
DE <sup>1</sup>	10.27	11.02	22.51	11.88					
EE <sup>2</sup>	4.59	4.92	10.07	5.93					

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	16.72	0.0494
CASTRACION	22.45	0.0257
FRUCTOSA	5.479	0.2401

**Gráfica 14**



#### 4.-HOMA-IR (modelo de homeostasis para la evaluación de la resistencia a insulina)

Se desarrolló un patrón de tendencia de efecto en el que el tipo de bebida podría modificar el HOMA-IR promedio (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) ya que el consumo de fructosa generó una propensión para incrementar el HOMA-IR promedio en ratas castradas y no castradas. La HOMA-IR tiende a disminuir en las ratas castradas que consumieron fructosa en comparación con el consumo de fructosa como única maniobra. La castración tiende a incrementar muy levemente el HOMA-IR en ratas castradas en comparación con las ratas sin castración que bebieron agua simple. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (**tabla 15 y gráfica 15**).

**Tabla 15.-** Análisis de los promedio de HOMA-IR en ayuno al final de la semana 12 después de la intervención.

HOMA-IR					Comparativo* del estado hormonal.				
Valores por rata y grupo.					Volumen de micción	Agua Simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
	A	B	C	D	Castración (-)	25.49±8.36	36.01±9.13	0.4132	-31.58 a 10.55
1	19.15	35.72	9.77	56.30	Castración (+)	26.61±17.69	31.92±16.65	0.8099	-27.65 a 17.03
2	23.46	36.88	5.58	28.77					
3	29.65	28.66	44.06	20.24					
4	37.83	50.71	34.25	22.37					
5	17.38	28.09	39.40	-					
$\bar{x}$	25.49	36.01	26.61	31.92					
DE <sup>1</sup>	8.36	9.13	17.69	16.65					
EE <sup>2</sup>	3.73	4.08	7.91	8.32					

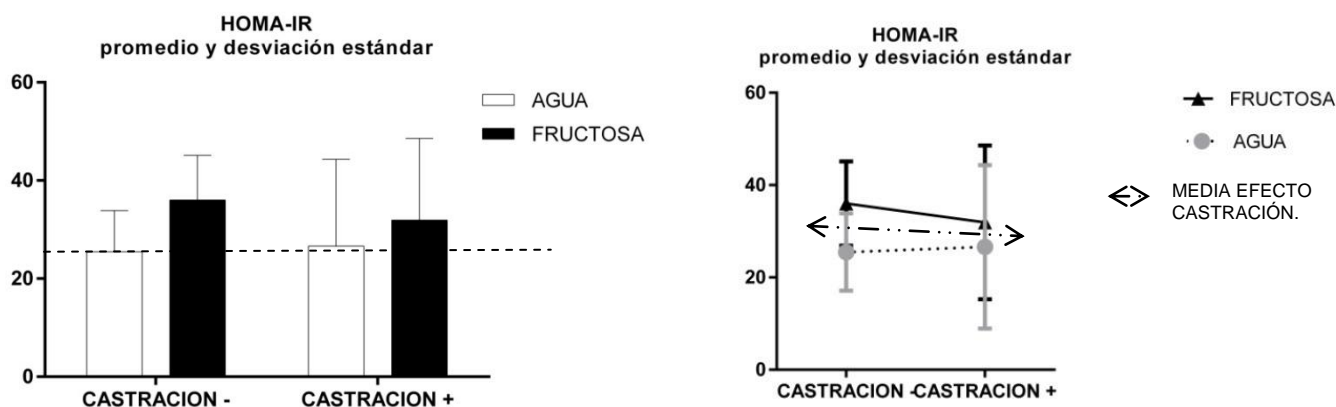
  

Comparativo* del tipo de bebida.				
Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	25.49±8.36	26.61±17.69	0.9894	-22.18 a 19.95
Fructosa	36.01±9.13	31.92±16.65	0.8815	-18.25 a 26.43

\*Comparación con prueba de Sidak.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	1.046	0.6794
CASTRACION	0.341	0.8132
FRUCTOSA	9.655	0.22

**Gráfica 15.**



## 5.-TRIGLICÉRIDOS

Existe un patrón de efecto en el que el tipo de bebida que modifica el nivel de triglicéridos promedio, (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) ya que el consumo de fructosa disminuyó el valor promedio de triglicéridos en ratas castradas en relación con las no castradas. Se presentó una tendencia para incremento de los valores de triglicéridos con el uso de fructosa. La castración como intervención única desarrolló una propensión para reducir los valores de triglicéridos aunque hacia un valor muy similar al observado en las ratas sin castración que bebieron agua simple. El análisis estadístico no demostró interacción. (tabla 16 y gráfica 16). No se procesó una muestra del grupo A y otra del grupo C.

**Tabla 16.-** Análisis de los valores promedio de los triglicéridos al final de la semana 12

TRIGLICÉRIDOS					Comparativo* del estado hormonal.				
Valores por rata y grupo.					Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
	A	B	C	D	Castración (-)	57.25±15.76	167.2±87.15	0.9901	-89.53 a 99.03
1	57	212	57	158	Castración (+)	52.50±14.25	100.8±38.69	0.1595	-22.99 a 155.9
2	ç*	190	56	73					
3	51	73	ç*	84					
4	42	277	65	88					
5	79	84	32	-					
$\bar{x}$	57.25	167.2	52.50	100.8					
DE <sup>1</sup>	15.76	87.15	14.25	38.69					
EE <sup>2</sup>	7.87	38.97	7.12	19.35					

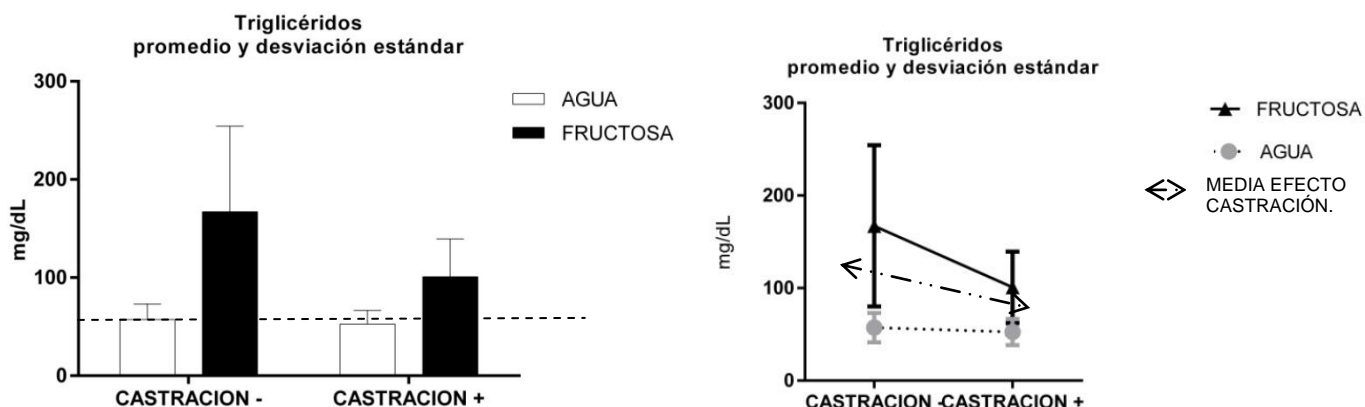
Comparativo* del tipo de bebida.				
Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	57.25±15.76	52.50±14.25	0.0167	-199.4 a -20.51
Fructosa	167.2±87.15	100.8±38.69	0.3895	142.5 a 46.03

\*Comparación con prueba de Sidak.

ç\*: muestra insuficiente

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	5.335	0.2518
CASTRACION	7.104	0.1897
FRUCTOSA	35.07	0.0089

**Gráfica 16**



## 6.-COLESTEROL TOTAL.

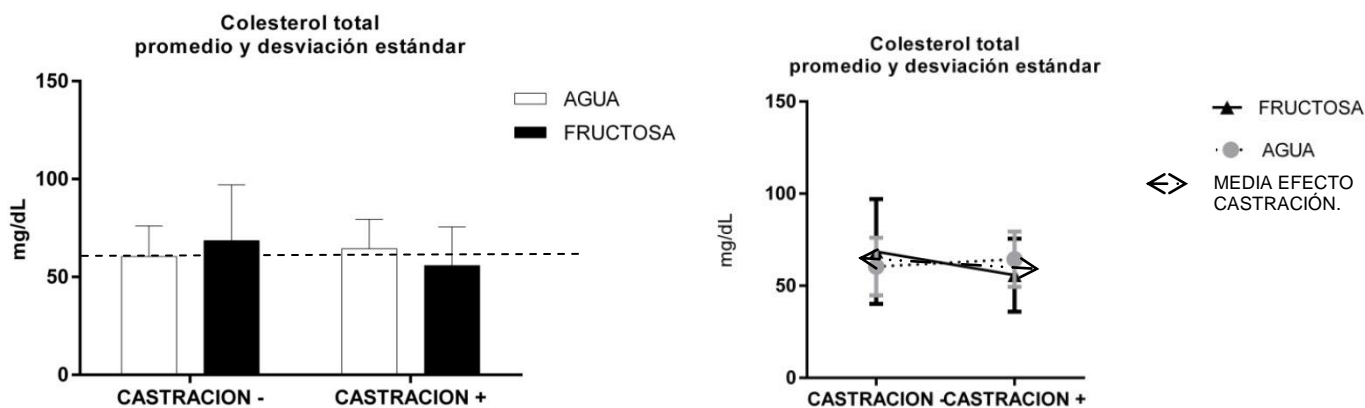
Se desarrollo un patrón con tendencia de interacción donde el consumo de fructosa en ratas no castradas incrementó los valores de colesterol (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) y con una propensión a reducirlo en ratas castradas. La castración tiende a incrementar levemente (respecto al grupo sin castración que consumió agua simple) los valores de colesterol total promedio en las ratas castradas. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, tampoco diferencia en medias respecto al estado hormonal y tipo de bebida. (*tabla 17 y gráfica 17*).

**Tabla 17.-** Análisis de los valores promedio de colesterol total al final de la semana 12 después de la intervención.

COLESTEROL TOTAL					Comparativo* del estado hormonal.				
Valores por rata y grupo.					Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
	A	B	C	D	Castración (-)	60.40±15.65	68.60±28.46	0.7851	-40.38 a 23.98
1	55	75	79	48	Castración (+)	64.90±14.99	55.75±19.82	0.7871	-25.48 a 42.78
2	56	44	60	49	Comparativo* del tipo de bebida.				
3	41	114	67	85	Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
4	67	64	75	41	Agua	60.40±15.65	64.90±14.99	0.9433	-36.18 a 28.18
5	83	46	41	-	Fructosa	68.60±28.46	55.75±19.82	0.5963	-21.28 a 46.98
$\bar{x}$	60.40	68.60	64.90	55.75	*Comparación con prueba de Sidak.				
DE <sup>1</sup>	15.65	28.46	14.99	19.82					
EE <sup>2</sup>	6.99	12.73	6.70	9.91					

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	4.982	0.3865
CASTRACION	1.374	0.6461
FRUCTOSA	0.003553	0.9813

**Gráfica 17**





## 7.-COLESTEROL HDL.

Se produjo un patrón con tendencia de interacción donde el consumo de fructosa (en comparación con el grupo sin castración que bebió agua simple) tuvo una propensión a reducir los valores de colesterol HDL en las ratas castradas. Sin embargo el análisis estadístico no demostró interacción ni efectos entre las variables, se determino significativo el mayor valor de glucosa entre las ratas castradas que consumieron fructosa en comparación con las que bebieron agua. **(tabla 18 y gráfica 18).**

**Tabla 18-** Análisis de los valores promedio de colesterol HDL al final de la semana 12 después de la intervención.

COLESTEROL HDL					Comparativo* del estado hormonal.				
Valores por rata y grupo.					Volumen de micción	Agua simple	Agua con Fructosa	Valor p	IC95
	A	B	C	D	Castración (-)	32.75±6.34	34±10.79	0.9644	-14.21 a 11.71
1	31	38	39	27	Castración (+)	32.5±6.8	24.75±3.30	0.3202	-5.911 a 21.41
2	ϕ	26	30	25					
3	25	51	ϕ	27					
4	35	30	37	20					
5	40	25	24	-					
$\bar{x}$	32.75	34	32.5	24.75					
DE <sup>1</sup>	6.34	10.79	6.85	3.30					
EE <sup>2</sup>	3.17	4.82	3.42	1.65					

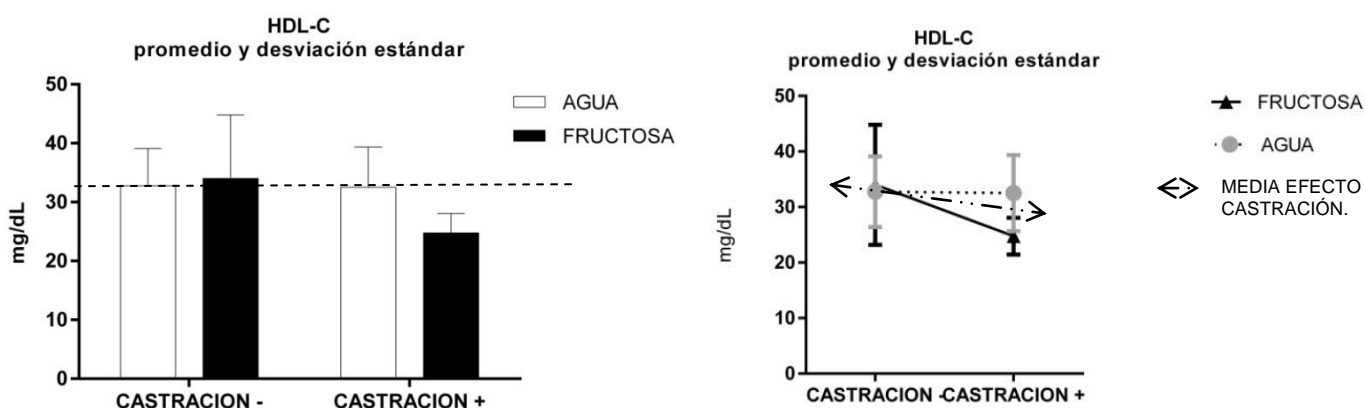
Comparativo* del tipo de bebida.				
Volumen de micción	Castración (-)	Castración (+)	Valor p	IC95
Agua	32.75±6.34	32.5±6.85	0.9987	-13.41 a 13.91
Fructosa	34±10.79	24.75±3.30	0.1803	-3.710 a 22.21

\*Comparación con prueba de Sidak.

ϕ: muestra insuficiente

ANALISIS DE LOS EFECTOS ANOVA 2 VIAS		
	% total de variación	Valor de p
Interacción	8.678	0.2488
CASTRACION	9.67	0.2249
FRUCTOSA	4.527	0.3991

**Gráfica 18**



## CAPÍTULO IV.

### INFORMACIÓN PREVIA A LA INTERVENCIÓN Y PÉRDIDA DE ANIMALES.

#### PRUEBAS PRELIMINARES.

**a) Dieta rica en sacarosa y factor de crecimiento neural-** Inicialmente se planeó determinar el efecto de una dieta rica en sacarosa sobre la expresión del factor de crecimiento neural en la vejiga urinaria. En esa época en el laboratorio de la Dra. Marcia Hiriart del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México, se realizaba un estudio piloto en ratas Wistar, que evaluaba el efecto de una dieta rica en sacarosa sobre las células beta del páncreas y la expresión tisular del factor de crecimiento nervioso en ese órgano. Se autorizó extirpar las vejigas de los animales en experimentación para análisis histopatológico con cortes parafinados teñidos con hematoxilina y eosina. Sin embargo en la vejiga urinaria no se produjeron cambios microscópicos en comparación con las ratas control y tampoco se encontraron cambios en el patrón de incremento de peso. Con esos resultados se decidió eliminar el análisis del factor de crecimiento neural en el tejido vesical y se descartó usar a la sacarosa en la dieta, planteándose entonces utilizar dietas ricas en grasa o fructosa industrial. El suspender el estudio del factor de crecimiento nervioso fue por la complejidad y costo de su proceso que comprometían la factibilidad de la investigación. Mientras en el diseño del proyecto se añadió a la ooforectomía como parte de la intervención para analizar los efectos en el metabolismo de carbohidratos, alteración del peso corporal y sobre la función urinaria al asociar dietas hipercalóricas.

**b) Dieta rica en grasa.-** Se utilizó una dieta rica en grasa que no incrementó peso de las ratas, tampoco el perfil de lípidos y glucosa en suero cuando se compararon con animales control por lo que se descartó.

**c) Dieta rica en fructosa.-** Se consideró una dieta sólida enriquecida en fructosa al 60% que había demostrado en distintos reportes alterar los perfiles de grasas y glucosa en suero, sin embargo la compra de este alimento no fue posible por su costo elevado. Por lo tanto se tomó como alternativa el uso de fructosa industrial. Este tipo de fructosa en una concentración del 30% en el agua de bebida permitió elevar los niveles de lípidos y glucosa en suero, de esta manera seleccionamos esta opción como componente de la intervención. A esta intervención se añadió el efecto de castración que como intervención aislada o combinada podría incrementar peso, modificar la función vesical y alterar el metabolismo de glucosa, insulina y lípidos.

**e) Ooforectomía.-** Para la resección de los ovarios recibimos asesoría por el Dr. Vera de la ESM del IPN, evaluándose varias técnicas para definir cuál resultaría la más adecuada. Se encontraron algunos problemas durante las primeras cirugías en donde no se rasuró el dorso del sitio de incisión para la ooforectomía y se utilizaron suturas absorbibles de catgut crómico 3-0 para ligar los pedículos. Estas condiciones en el periodo postquirúrgico mediato provocaron abscesos intraabdominales e intensas reacciones de inflamación en el sitio de ligadura del pedículo. Debido a estas complicaciones en las

siguientes ooforectomías se rasuró la zona circundante a la incisión, también se utilizó yodopovidona como antiséptico sobre la piel, se aisló el sitio quirúrgico con campos de tela estériles y se ligó con sutura absorbible sintética de poliglactina 3-0. Con estas modificaciones se evitó la formación de abscesos y reacción inflamatoria en los sitios de ligadura.

**d) Cistomanometría.-** Las primeras cistomanometrías se llevaron a cabo en el laboratorio de toxicología renal en el Centro de Investigación Avanzada del Instituto Politécnico Nacional a cargo del Dr. Christophe Olivier Barbier, quien asesoró respecto a la medición de presiones. Se logró medir la presión intravesical durante ciclos de micción, pero se carecía de un sistema con capacidad de almacén y análisis de los ciclos.

En la búsqueda de un equipo capaz de procesar datos de la cistomanometría se encontraron publicaciones del Dr. Carlos Castillo Henkel quien empleaba un sistema de análisis computarizado para proyectos de fisiología cardiovascular. Se llegó al laboratorio de farmacología cardiovascular en la Escuela Superior de Medicina en el Instituto Politécnico Nacional a cargo del Dr. Castillo, a través del Dr. Juan Asbún Bojalil. El Doctor Castillo quien permitió realizar el proyecto en su laboratorio bajo la tutoría de los Doctores Gustavo Guevara Balcázar y María del Carmen Castillo Hernández. En este laboratorio se realizó gran parte de los ensayos preliminares y la totalidad de la fase operativa del proyecto.

Para las pruebas de estandarización de la cistomanometría se tuvo asesoría por el Dr. Matthew Oliver Fraser neurourogastroenterólogo investigador y profesor asociado de la División de Urología en la Universidad de Duke y del Centro de Investigación Médica del Hospital de Veteranos en Durham, Carolina del Norte en Estados Unidos de Norteamérica. Con él se tomó un taller sobre investigación urológica en roedores en la Reunión Conjunta de la Sociedad Internacional de Continencia y la Sociedad Internacional de Uroginecología en Toronto Canadá. La comunicación posterior fue a través del correo electrónico. Conforme fue definiéndose la técnica para cistomanometría se encontraron varios problemas técnicos que fueron gradualmente corrigiéndose los más relevantes fueron en relación a: velocidades de infusión, tipo de anestesia, vía de administración anestésica, calibración de transductores, sitio de inserción del catéter vesical, montaje, obtención de volumen urinario, entre los más importantes. Mediante el estricto apego a las instrucciones del Dr. Fraser pudieron obtenerse registros óptimos de los ciclos de micción. Finalmente para concretar detalles sobre la técnica de cistomanometría se visitó al Dr. Fraser en su laboratorio. Los detalles se pueden consultar en la sección de metodología.

## **PÉRDIDA DE ANIMALES DURANTE LA FASE OPERATIVA DEL PROYECTO.**

En el transcurso de las cuatro semanas de observación y en las doce posteriores (16 semanas en total). Se presentaron 12 muertes que se describen a continuación.

### **Periodo de observación.**

Durante las 4 semanas de observación murió una rata del grupo A durante la primera semana con un peso de 123.5 gramos no se encontró causa.

### **Después de intervención.**

Durante la primera semana murió una rata por cada grupo. Una en el grupo A de 225.1 gramos. Una rata del grupo B con 271 gramos. Una del grupo C con 210 gramos. En el grupo D muere una rata de 257.3 gramos. Atribuimos estas muertes como consecuencia del procedimiento quirúrgico (sangrado o lesión a órganos internos).

Durante la segunda semana murió una rata del grupo B con 273.2 gramos. No se encontró causa.

En la tercera semana muere una rata del grupo D con 279 gramos. No se encontró causa.

Durante la séptima semana muere una rata del grupo A con 256 gramos y una del grupo D con 430.8 gramos. Esta rata fue la que adquirió mayor peso, incluso en comparación con las que llegaron a la semana doce situación que pudo haberse relacionado con la muerte aunque no pudo determinarse una causa específica.

Durante la semana ocho muere una rata del grupo C con 353.5 gramos. No se encontró causa.

Al finalizar la semana doce e iniciar los procedimientos de cistomanometría durante el tiempo anestésico mueren una rata del grupo B con 294.1 gramos, una rata del grupo C con 281 gramos y otra del grupo D con 423 gramos. Esta última fue la rata más pesada al finalizar la semana doce y la segunda más pesada después de la rata que murió en la semana siete de 430.8 gramos.

Es importante puntualizar que dentro estas muertes las ratas de mayor peso se encontraron en el grupo D. El análisis de peso al final de la semana sólo se realizó con los animales a los que fue posible realizar cistomanometría.

Consideramos que las muertes por grupo se equilibraron, permaneciendo al final de la semana doce para análisis cinco ratas por cada uno de los grupos A, B y C y cuatro para el grupo D.

No fue posible reemplazar el número de animales con las características número requeridos.

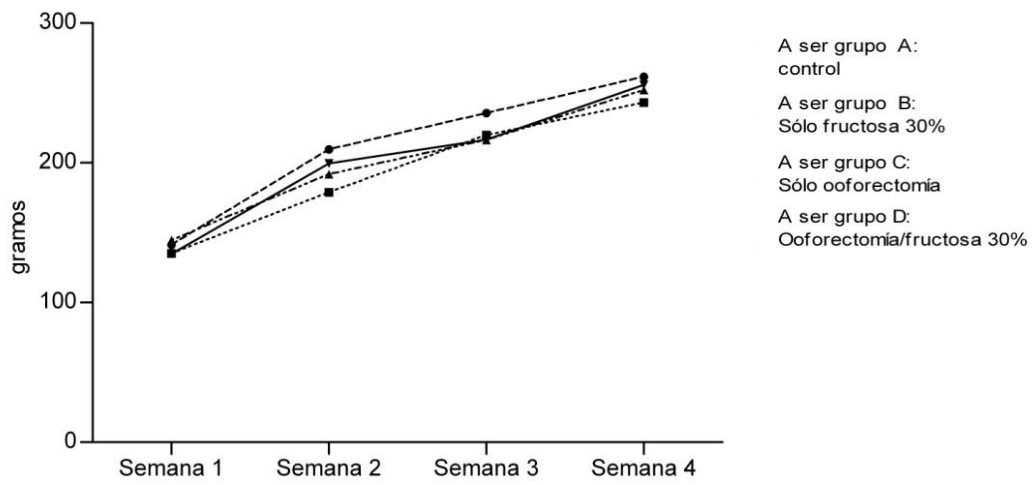
### **RELACIÓN DE PESO DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACIÓN.**

Una vez que se adquirió el lote autorizado de 32 animales se les observó durante cuatro semanas anteriores a la fase operativa. Se tabularon los datos de peso, calculando: promedio, desviación y error estándar. Se compararon los grupos mediante la prueba de ANOVA (**Tabla 19**).

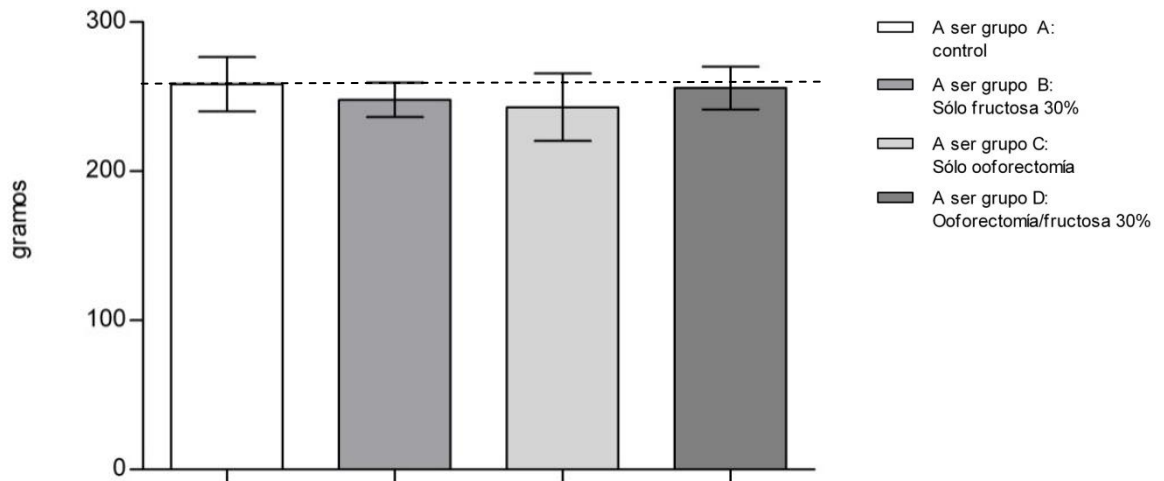
Se graficó el valor promedio de peso semanal durante cuatro semanas de cada grupo (**Gráfica 19**). Con los datos de la semana cuatro se graficó promedio y desviación estándar (**Gráfica 20**). Al compararlos no se encontraron diferencias respecto al peso entre los grupos, con un patrón de incremento ponderal semejante.

Al terminar la semana cuatro se inició la fase de intervención que incluyó realizar ooforectomías y cirugías simuladas de acuerdo a los grupos definidos. También comenzó el suministro de las bebidas con agua simple o fructosa al 30% según el grupo asignado. Es a partir de este momento que se consideró la primera semana de intervención.

**Gráfica 19.-** Peso promedio semanal por grupo antes de la intervención.



**Gráfica 20.-** Peso promedio al final de la semana 4 antes de la intervención (promedio/desviación estándar)



**Tabla 19.-** Registro de peso semanal y peso promedio por grupo antes de la intervención.

<b>SEMANA</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>GRUPO A*</b>	126.10	197.60	228.00	247.40
	144.20	212.60	244.50	283.00
	128.00	184.00	202.70	235.10
	155.30	209.70	238.90	264.80
	141.40	214.90	235.60	261.60
<b>PROMEDIO</b>	<b>139.00</b>	<b>203.76</b>	<b>229.94</b>	<b>258.38</b>
<b>DE*</b>	<b>12.10</b>	<b>12.90</b>	<b>16.36</b>	<b>18.17</b>
<b>EE</b>	<b>5.41</b>	<b>5.77</b>	<b>7.31</b>	<b>8.12</b>
<b>GRUPO B*</b>	95.50	178.00	208.40	246.90
	135.20	195.80	219.90	241.70
	139.20	221.40	249.30	268.00
	143.60	178.90	219.70	243.00
	100.00	176.90	236.80	240.00
<b>PROMEDIO</b>	<b>122.70</b>	<b>190.20</b>	<b>226.82</b>	<b>247.92</b>
<b>DE*</b>	<b>23.02</b>	<b>19.09</b>	<b>16.15</b>	<b>11.51</b>
<b>EE</b>	<b>10.30</b>	<b>8.53</b>	<b>7.22</b>	<b>5.14</b>
<b>GRUPO C*</b>	129.00	141.70	161.40	206.90
	144.50	191.90	216.40	252.00
	122.00	207.30	224.20	259.40
	155.50	184.50	195.60	235.00
	152.20	205.10	232.90	261.50
<b>PROMEDIO</b>	<b>140.64</b>	<b>186.10</b>	<b>206.10</b>	<b>242.96</b>
<b>DE*</b>	<b>14.60</b>	<b>26.54</b>	<b>28.55</b>	<b>22.69</b>
<b>EE</b>	<b>6.52</b>	<b>11.87</b>	<b>12.77</b>	<b>10.15</b>
<b>GRUPO D*</b>	132.50	187.60	203.40	245.00
	137.40	214.10	229.60	266.70
	152.60	185.60	203.60	241.70
	123.20	211.50	232.90	269.70
<b>PROMEDIO</b>	<b>136.43</b>	<b>199.70</b>	<b>217.38</b>	<b>255.8</b>
<b>DE*</b>	<b>12.29</b>	<b>15.19</b>	<b>16.08</b>	<b>14.46</b>
<b>EE</b>	<b>6.14</b>	<b>7.59</b>	<b>8.03</b>	<b>7.23</b>
<b>ANOVA p<sup>1</sup></b>	<b>0.327</b>	<b>0.478</b>	<b>0.282</b>	<b>0.508</b>

\*DE=Desviación estándar; EE: Error estándar **Grupo A** (control); **Grupo B** (sólo fructosa al 30%); **Grupo C** (sólo ooforectomía); **Grupo D** (ooforectomía y agua con fructosa al 30. **ANOVA:** Análisis de varianza se consideró como valor significativo  $p < 0.05$ .

## CAPÍTULO V DISCUSIÓN.

El modelo propuesto produjo cambios distintivos en la presión umbral vesical sin demostrarse variación de relevancia estadística sobre el resto de los parámetros cistomanométricos, aunque se observaron algunas tendencias que parecen ser peculiares y se discuten a continuación. Las intervenciones también modificaron de manera característica el perfil bioquímico.

El efecto que tuvo la castración sobre los valores promedio de la presión umbral alcanzó significancia en el análisis estadístico, donde este valor se incrementó en las ratas castradas independientemente del tipo de bebida consumida. También aunque sólo como tendencia, el consumo de fructosa produjo un incremento de los valores de presión umbral. Cuando este valor aumenta se relaciona con alteración de la información aferente del llenado vesical que condiciona un estado retencionista. A nivel eferente también puede estar vinculado con incapacidad de vaciamiento efectivo. Este comportamiento se ha observado en investigaciones de cistopatía diabética en las que se desarrolla una vejiga hipoactiva y en donde esta alteración se atribuye a daño de las fibras A $\delta$  (39). Se observó un aparente patrón de compromiso del vaciamiento vesical con las intervenciones propuestas. Las ratas castradas que bebieron fructosa tienden a desarrollar un trastorno del vaciamiento de mayor grado en comparación con el observado cuando estas maniobras ocurrieron de manera independiente. El problema de vaciamiento se caracterizó en la cistomanometría por una tendencia hacia: la reducción de los promedios de la eficacia de vaciamiento vesical, incremento del volumen de orina residual y aumento de la presión umbral. Aunque los cambios en la efectividad de vaciamiento no alcanzaron relevancia estadística, el incremento de la presión umbral podría representar un cambio incipiente relacionado con compromiso de la eficacia de vaciamiento. La presión oscilatoria miccional tiende a reducirse únicamente en el grupo de ratas castradas que bebieron fructosa, este hallazgo al asociarse con un patrón de incremento de la presión umbral, posiblemente represente daño relevante del mecanismo de vaciamiento vesical. El mayor grado de retención urinaria se observó cuando se combinó castración con el consumo de fructosa, situación que es semejante a la que ocurre en ratas sin castración alimentadas por seis meses mediante croquetas enriquecidas con fructosa al 60% en quienes se altera la contractilidad vesical al producirse tumefacción mitocondrial (lo que refleja estrés oxidativo) e inflamación perivascular en el detrusor (25). También se sabe que el uso de croquetas enriquecidas al 60% con fructosa durante nueve a doce semanas, altera el vaciamiento urinario debido a la reducción de la síntesis del factor de crecimiento nervioso (FCN) y su receptor de p75<sup>NTR</sup>, que conduce a neuropatía sensorial, los mecanismos vinculados a estos fenómenos aún se desconocen (40). Aunque no se demostraron cambios con relevancia estadística entre los grupos respecto a las alteraciones del vaciamiento vesical a excepción de la presión umbral, este cambio y el resto de las tendencias observadas en los parámetros cistomanométricos podrían atribuirse al consumo de agua con fructosa al 30% por doce semanas en ratas con y sin castración. Basados en la información discutida los cambios observados posiblemente se expliquen por un estado inflamatorio relacionado con estrés oxidativo, mio y/o neuropatía vesical, alteraciones en la producción de neurotrofinas y daño de las fibras A $\delta$ , lo que eventualmente conduce a retención urinaria por compromiso en la contracción vesical.

En las ratas en las que el consumo de fructosa fue una intervención única, se observaron tendencias hacia patrones de hiperactividad distinguidos en la cistomanometría por una propensión hacia: un intervalo miccional corto, incremento de las presiones basal, intermicción y oscilatoria miccional. Se ha demostrado que las croquetas enriquecidas con fructosa al 60% durante seis semanas producen hiperactividad vesical atribuida al incremento de la expresión proteica y del ARN<sub>m</sub> de los receptores muscarínicos M<sub>2,3</sub> en el urotelio y en el detrusor vesical, así como al incremento en la producción de la síntesis del FCN (40,41). La hiperactividad vesical asociada al incremento del FCN y que se produce en los estados idiopáticos o la que ocurre en las etapas iniciales relacionadas con alteraciones metabólicas producidas por dietas ricas en fructosa, se cree se debe a una mayor expresión de los canales de sodio favoreciendo la permeabilidad para este ion, reduciendo el umbral sensorial y dando mayor excitabilidad a las membranas neurales, estos factores en conjunto incrementan los ciclos de micción (42). Posiblemente el empleo de una bebida con fructosa al 30%, a diferencia de las croquetas enriquecidas con fructosa al 60%, necesite un lapso mayor para cambiar su condición de hiperactividad vesical a un estado retencionista por hipoactividad. Podemos considerar que la posible tendencia hacia hiperactividad vesical que se produce con el uso único de fructosa podría deberse al incremento de receptores muscarínicos y de la producción del FCN, que reducen el umbral sensorial generando contracciones prematuras.

En relación con el grupo control la ooforectomía como maniobra única tiende a aumentar muy discretamente las presiones intermicción, oscilatoria miccional y presión basal aunque en menor grado que en aquellas que sólo se empleo fructosa. Esta información es similar a la reportada por *Fleischmann et al* quienes encontraron una tendencia hacia el incremento de las presiones umbral, verdadera de micción, oscilatoria miccional e intermicción (43). La ooforectomía fue la única intervención con tendencia a aumentar las presiones de contracción verdadera y máxima, hallazgo muy similar al observado por *Ouck et al* en ratas castradas (14). Esto podría significar menor compromiso en la vejiga y un intento compensatorio que permite generar una contracción de vaciamiento de mayor presión aunque incapaz de revertir la tendencia hacia retención urinaria.

El volumen de micción tiende a ser menor en los grupos que se añadió fructosa y al parecer no depende del estado hormonal. La reducción del volumen de micción pudo haberse debido a mecanismos diferentes. El relacionado con el uso único de fructosa posiblemente sea producto del estado de hiperactividad vesical, de tal manera que el volumen intravesical inmediato antes del vaciamiento es menor, ya que el reflejo de micción se desencadenó prematuramente. Mientras que en el grupo en que se combino ooforectomía con el uso de fructosa, la reducción del volumen de micción se puede atribuir al compromiso de la contracción de vaciamiento con una menor capacidad de expulsión.

Se reconoce que los resultados no son determinantes, donde el cambio en la presión umbral y las tendencias observadas atribuibles a las intervenciones utilizadas requieren revalorarse ya que sólo tienen carácter de posible. Se conoce la capacidad de producir cambios estadísticamente demostrables al utilizar concentraciones más elevadas y a través del uso de de croquetas enriquecidas en fructosa al 60% en ratas sin castración. Por lo que tal vez, el empleo de esas croquetas, pudo en el plazo de 12 semanas, provocar alteraciones más intensas. Quizá prolongar el periodo de intervención podría generar cambios pronunciados y estadísticamente relevantes. El intentar incrementar la concentración de la fructosa en la bebida se considera difícil, ya que hace muy densa la bebida y dificulta su consumo. Es



probable que la menor concentración de fructosa que se utilizó en la presente investigación y la diferente manera de consumo (a través de una bebida), influyeran en la imposibilidad de demostrar cambios funcionales en la mayoría de los parámetros de cistomanometría. Puede pensarse entonces que el modelo de intervención propuesto no produce alteraciones francas en el funcionamiento vesical a las 12 semanas.

La castración provocó atrofia uterina y tuvo una tendencia para incrementar el peso de las ratas. El uso de fructosa al 30% en la bebida y la castración produjeron alteraciones distintivas en los valores de glucosa, insulina y triglicéridos, semejantes a las que producen las croquetas enriquecidas en fructosa al 60% y que se consideran similares a las del síndrome metabólico humano. El uso de estas croquetas genera hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia (25,40,41). El uso de fructosa al 30% en la bebida como maniobra única incremento los valores de triglicéridos e insulina, presentó una tendencia a elevar discretamente los valores de colesterol total y del HOMA-IR. La combinación de la castración y el consumo de fructosa produjo hiperglicemia, hipertrigliceridemia moderada (menor en comparación con el uso único de fructosa) y propensión hacia una reducción de los niveles de colesterol HDL. Este último hallazgo resulta interesante ya que representa en el escenario clínico un estado de riesgo asociado a morbilidad cardiovascular. El grupo con ooforectomía y consumo de fructosa, aunque sin relevancia estadística, presentó el valor promedio más bajo de insulina con un índice de resistencia moderado (menor en comparación con el uso único de fructosa). Al respecto se ha documentado que el ambiente inflamatorio sistémico asociado y que posiblemente se genera, puede modificar estructuralmente a la insulina, disminuyendo la capacidad de detección de las técnicas de inmunoensayo o tal vez los cambios ocurran de manera más intensa a nivel muscular no siendo así a nivel sérico (22,29,44). Tampoco se modificaron los valores de colesterol respecto al control. La ooforectomía como maniobra única no modificó el perfil bioquímico y su comportamiento fue muy similar al del grupo control. Se encontró un efecto de interacción donde el consumo de fructosa provocó incremento de los valores promedio de insulina en las ratas sin castración mientras que lo redujo entre las ratas castradas. Se demostró el efecto que tiene la fructosa de elevar los valores de triglicéridos respecto a las ratas que bebieron fructosa.

Cuando se utilizan dietas ricas en fructosa se presentan cambios metabólicos peculiares. Se piensa que la hipertrigliceridemia es consecuencia de una mayor producción hepática de triglicéridos desde las lipoproteínas de muy baja densidad y posiblemente se favorece por la reducida depuración extrahepática de éstos. También se estimula la lipogénesis hepática de *novo* que posiblemente contribuye a la producción de triglicéridos. Estos cambios podrían interferir con las funciones de la insulina provocando su resistencia. Se considera que a nivel hepático los cambios metabólicos comentados producen una cascada proinflamatoria (29). Es importante considerar que dicha reacción inflamatoria sistémica como una muy probable condición primaria que influye a distintos niveles, entre ellos sobre el tracto urinario inferior donde parece trastorna el llenado y vaciamiento vesicales. La alteración sobre el perfil de lípidos e insulina por hipoestrogenismo no se ha dilucidado, al parecer es consecuencia de una mayor actividad de la lipasa hepática, de la lipoproteinlipasa y de la proteína de transferencia del colesterol ester. Cuando ocurre dislipidemia es común que el depósito de grasa se modifique y se incremente como grasa abdominal, cuando ocurre esto, se desarrolla resistencia a la

insulina (45). Respecto a esto observamos que las ratas castradas acumularon una mayor cantidad de tejido abdominal graso perigonadal.

Un factor importante y determinante en las conclusiones del presente trabajo fue el número de animales que murieron. Durante las doce semanas después de las cirugías bajo las dietas asignadas, se piensa que en la primer semana los posibles contribuyentes pudieron ser secundarias a la técnica de ooforectomía por retracción en los pedículos ligados o por lesión de órganos internos, en las semanas posteriores se considero factible una probable susceptibilidad de los grupos de animales (aunque no se pudo tener evidencia de las causas de muerte) ya que el patrón de pérdida entre ellos fue hasta cierto punto equilibrado. En cuanto a las muertes que sucedieron cuando se realizaron las cistomanometrías, pueden tomarse en cuenta como posibilidad a los cambios metabólicos relacionados con las intervenciones realizadas y que hizo lábiles a los animales alterando su respuesta al agente anestésico. No se dejo de lado la importancia de esas pérdidas, sin embargo, no fue posible sustituir los animales en su momento. Se considero este aspecto y se decidió continuar ya que el número de animales por grupo fue similar.

## **CAPÍTULO VI CONCLUSIÓN.**

Las intervenciones sólo demostraron un incremento de la presión umbral en las ratas castradas en comparación con las que conservaron los ovarios. No se logró demostrar efectos sobre la función vesical en el resto de los parámetros cistomanométricos. Se produjeron alteraciones características a nivel metabólico y de órgano blanco.

Se puede hacer una reflexión respecto a las tendencias y se piensa no es posible considerarlas como concluyentes. Las ratas castradas que bebieron fructosa al 30% parecen desarrollar un patrón que tiende a comprometer el vaciamiento vesical en mayor magnitud al que se presenta cuando las maniobras ocurrieron de manera independiente. La combinación de las intervenciones tendió a reducir el volumen de micción y se consideró fue secundario al compromiso de la contracción de vaciamiento vesical por probable daño muscular y neural. El uso único de fructosa tiende a relacionarse con hiperactividad vesical donde la reducción del volumen de micción se podría atribuir a un vaciamiento prematuro. La ooforectomía como maniobra aislada provocó ciertas tendencias con características compatibles con hiperactividad, en este grupo, el daño contráctil no es tan profundo, lo que se supone al observar una contracción de vaciamiento de mayor presión y que posiblemente represente un intento compensatorio aunque fallido. La asociación de hipoestrogenismo y el consumo de una bebida con fructosa al 30% parecen tener una tendencia para alterar de manera distintiva el funcionamiento vesical particularmente en relación con un trastorno de vaciamiento vesical que merece revaloración. En relación a este último punto el incremento en la presión umbral que se encontró con la castración se relacionó con estados de hipoactividad vesical. El hipoestrogenismo y el uso de fructosa modificaron de manera característica el perfil de glucosa, insulina y lípidos dependiendo si sucedieron combinados o independientes. El uso de una bebida con fructosa al 30% puede ser alternativo al uso de croquetas enriquecidas con fructosa al 60%. Deberá investigarse si al prolongarse el periodo de intervención es posible demostrar cambios en un mayor número de parámetros cistomanométricos.

Respecto a los cambios demostrados en la presión umbral y las tendencias observadas en esta investigación podría considerarse que el consumo elevado de carbohidratos en la dieta podría producir alteraciones peculiares y que parece se exacerban en el estado hipoestrogénico.

A nivel metabólico se produjeron alteraciones en el perfil bioquímico semejantes a las que se presentan con la dieta sólida enriquecida con fructosa al 60% y que se consideran similares a las que ocurren en el síndrome metabólico humano. Los cambios metabólicos de carácter sistémico podrían considerarse como una condición primaria en la fisiopatogenia de trastornos sobre el llenado y vaciamiento vesical catalogados como idiopáticos. Estos síntomas a nivel urinario, podrían ser las quejas principales que llevan a las pacientes a la consulta médica donde su importancia radica en que representan una manifestación indirecta de un problema de salud más relevante. Este cuadro clínico secundario es parte de un perfil de riesgo cardiovascular, al que se le puede ofrecer tratamientos específicos e integrales. Las variaciones funcionales atribuibles a las intervenciones propuestas, permiten pensar que están implicadas en la patogenia de algunos de los trastornos de llenado y vaciamiento de la vejiga que se catalogan como idiopáticos, aunque resulta indispensable mejorar el modelo con la intención de probar esa hipótesis.

## **PROPUESTA.**

El modelo propuesto parece útil para investigar la fisiología urinaria, menopausia y alteraciones metabólicas. No había experiencia con un modelo de este tipo, sin embargo se adquirió conocimiento suficiente para darle continuidad y reconocerlo como proyecto factible, con el potencial de ser auxiliar para la comprensión de fenómenos fisiológicos y condiciones anormales de tipo uroginecológico.

Se encontraron varias tendencias que resultaron interesantes y que deberán investigarse con mayor profundidad, con el fin de determinar si su dirección representa cambios fisiopatológicos reales atribuibles a las maniobras estudiadas. Se tendrá que trabajar especialmente en lo que concierne a perfeccionar el diseño en especial en los aspectos relacionados con la pérdida de animales. Hay nuevos propósitos como lo son: intentar resolver las interrogantes que surgieron, añadir nuevas variables como la expresión genética de receptores involucrados en la contracción vesical o de neurotrofinas asociadas con la respuesta sensorial y contráctil del músculo detrusor.

En el aspecto clínico parece relevante investigar integralmente a las pacientes ya que una manifestación a nivel del tracto urinario inferior puede ser secundaria de una alteración sistémica de mayor relevancia. Se debe enfatizar en la búsqueda de datos incipientes de daño funcional en el tracto urinario inferior en los estados que existan alteraciones metabólicas vinculadas con el hipoestrogenismo y dietas ricas en carbohidratos. Es posible que se encuentren signos, síntomas y/o información paraclínica que documente etapas iniciales en la historia natural de los trastornos de llenado y vaciamiento vesicales. Se deben tener en mente otros mecanismos en la génesis problemas funcionales del tracto urinario inferior entre los que pudieran estar implicados el estado hormonal y el consumo de dietas ricas en carbohidratos.

## REFERENCIAS

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology. Urodynamics*. 2010;29(1):4–20.
2. Nygaard I. Idiopathic Urgency Urinary Incontinence. *New England Journal of Medicine*. 2010 16;363(12):1156–62.
3. Olujide LO, O'Sullivan SM. Female voiding dysfunction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2005;19(6):807–28.
4. Doumouchtsis SK, Jeffery S, Fynes M. Female Voiding Dysfunction. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2008; 63(8):519–26.
5. Treatment of Overactive Bladder in Women Evidence Report/Technology Assessment No 187.pdf [Internet]. [cited 2010 Nov 5]. Disponible desde <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/bladder/bladder.pdf>
6. International Consultation on Incontinence, Abrams P. *Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence*, Health Publications; 2009.
7. Uzun H, Zorba OÜ. Metabolic Syndrome in Female Patients With Overactive Bladder. *Urology*. 2012 ;79(1):72–5.
8. Temml C, Obermayr R, Marszalek M, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A. Are Lower Urinary Tract Symptoms Influenced by Metabolic Syndrome? *Urology*. 2009; 73(3):544–8.
9. Bullo M, Peeraully MR, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvado J. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *European Journal of Endocrinology*. 2007;;157(3):303–10.
10. Melin I, Falconer C, Rossner S, Altman D. Nocturia and overactive bladder in obese women: A case–control study. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2007;1(3):187–93.
11. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU International*. 2002 ;87(9):760–6.
12. Ishigooka M, Hashimoto T, Tomaru M, Nakada T, Mitobe K. Effect of hormonal replacement therapy in postmenopausal women with chronic irritative voiding symptoms. *International Urogynecology Journal*. 1994 ;5(4):208–11.

13. Hong SK, Yang JH, Kim TB, Kim SW, Paick J-S. Effects of ovariectomy and oestrogen replacement on the function and expression of Rho-kinase in rat bladder smooth muscle. *BJU International*. 2006; 98(5):1114–7.
14. Kim S-O, Song S-H, Ahn K-Y, Kwon D-D. Distribution of interstitial cells of cajal in menopausal rat urinary bladder showing detrusor overactivity. *International Neurourology Journal*. 2010;14(1):48–53.
15. Kullmann FA, Limberg BJ, Artim DE, Shah M, Downs TR, Contract D, et al. Effects of 3-Adrenergic Receptor Activation on Rat Urinary Bladder Hyperactivity Induced by Ovariectomy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009; 330(3):704–17.
16. Li S, Hyder T, Juan Y, Lin W-Y, Kogan B, Mannikarottu A, et al. The Effect of 2- and 4-Week Ovariectomy on Female Rabbit Urinary Bladder Function. *Urology*. 2009;74(3):691–6.
17. Yoshida J, Aikawa K, Yoshimura Y, Shishido K, Yanagida T, Yamaguchi O. The effects of ovariectomy and estrogen replacement on acetylcholine release from nerve fibres and passive stretch-induced acetylcholine release in female rat bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2007; 26(7):1050–5.
18. Dorum A, Tonstad S, Liavaag A, Michelsen T, Hildrum B, Dahl A. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: A controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecologic Oncology*. 2008;109(3):377–83.
19. Uzun H, Yilmaz A, Kemik A, Zorba OU, Kalkan M. Association of Insulin Resistance with Overactive Bladder in Female Patients. *International Neurourology Journal*. 2012;16(4):181.
20. Hong GS, Shim BS, Chung WS, Yoon H. Correlation between Metabolic Syndrome and Lower Urinary Tract Symptoms of Males and Females in the Aspect of Gender-Specific Medicine: A Single Institutional Study. *Korean Journal of Urology*. 2010;51(9):631.
21. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *International Journal of Obesity*. 2005; 11;29(3):310–6.
22. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition. Reviews*. 2005;63(5):133–57.
23. Tappy L, Le K-A. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiological Reviews*. 2010; 19;90(1):23–46.
24. Schnegelsberg B, Sun T-T, Cain G, Bhattacharya A, Nunn PA, Ford APDW, et al. Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic

- sensitivity, and changes in urinary bladder function. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009; 298(3):R534–R547.
25. Lee W-C, Chien C-T, Yu H-J, Lee S-W. Bladder dysfunction in rats with metabolic syndrome induced by long-term fructose feeding. *Journal of Urology*. 2008;179(6):2470–6.
  26. Andersson K-E, Soler R, Füllhase C. Rodent models for urodynamic investigation. *Neurourology and Urodynamics*. 2011;30(5):636–46.
  27. Smith PP, Kuchel GA. Continuous uroflow cystometry in the urethane-anesthetized mouse. *Neurourology and Urodynamics*. 2010; 29(7):1344–9.
  28. Smith PP, Hurtado E, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT. Comparison of cystometric methods in female rats. *Neurourology and Urodynamics*. 2008; 27(4):324–9.
  29. Lê K-A, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Current Opinion on Clinical Nutrition and Metabolism Care*. 2006; 9(4):469–75.
  30. Parhizkar S, Ibrahim R, Latiffah AL. Incision Choice in Laparotomy: a Comparison of Two Incision Techniques in Ovariectomy of Rats. *World Applied Science Journal*. 2008; 4(4):537–40.
  31. Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. Efficacy of the beta3-adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *Journal of Urology*. 2001;166(3):1142–7.
  32. Berggren T, Uvelius B. Cystometrical evaluation of acute and chronic overdistension in the rat urinary bladder. *Urology Research*. 1998;26(5):325–30.
  33. Streng T, Talo A, Andersson K-E. Transmitters contributing to the voiding contraction in female rats. *BJU International*. 2004; 94(6):910–4.
  34. Merck Millipore. Protocol:Rat / Mouse Insulin 96 Well Plate Assay Cat. # EZRMI-13K. 2012.
  35. Diasys. protocol: glucose GOD FS. 2009.
  36. DiaSys. Protocol Triglycerides FS\*. 2009.
  37. Protocol cholesterol FS\*. 2009.
  38. DiaSys. Protocol HDL precipitant. 2009.
  39. Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW, Yokoyama, Fraser MO, Seki, et al, Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root ganglia; *J. Urol* 2002; 168(3): 1259-64.

40. Cheng J-T, Tong Y-C. Alterations of nerve-growth factor and p75(NTR) expressions in urinary bladder of fructose-fed obese rats. *Neuroscience. Letters.* 2008 15;441(1):25–8.
41. Tong Y, Cheng J. Alterations of M2,3-Muscarinic Receptor Protein and mRNA Expression in the Bladder of the Fructose Fed Obese Rat. *The Journal of Urology.* 2007;178(4):1537–42.
42. Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nature Clinical Practice Urology.* 2006;3(2):101–10.
43. Fleischmann N, Christ G, Sclafani T, Melman A. The effect of ovariectomy and long-term estrogen replacement on bladder structure and function in the rat. *Journal of Urology* 2002;168(3):1265–8.
44. Baños G, Medina-Campos ON, Maldonado PD, Zamora J, Pérez I, Pavón N, et al. Activities of antioxidant enzymes in two stages of pathology development in sucrose-fed rats. *Canadian. Journal of. Physiology and. Pharmacology.* 2005 ;83(3):278–86.
45. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003 1;88(>6):2404–11.