



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Efecto del estradiol sobre los parámetros urinarios
y las características histomorfométricas de la uretra
de ratas ovariectomizadas

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Blanca Esthela Batana Reyes

Directora

Dra. Margarita Juárez Romero

Co-directora

Dra. Yolanda Cruz Gómez

Tlaxcala, Tlax.

Noviembre, 2022.

Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Efecto del estradiol sobre los parámetros urinarios
y las características histomorfométricas de la uretra
de ratas ovariectomizadas

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Blanca Esthela Batana Reyes

Comité Tutorial

Dra. Yolanda Cruz Gómez

Dra. Margarita Juárez Romero

Dra. Nicté Xelhuantzi Arreguin

Dra. Rosa Angélica Lucio Lucio

Tlaxcala, Tlax.

Noviembre, 2022.

La presente tesis fue realizada bajo la dirección de la Doctora Margarita Juárez Romero, en el Laboratorio de Neurofisiología del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala.

El proyecto fue desarrollado dentro del programa del Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, el cual está registrado en el Padrón Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC).

Su financiamiento fue otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (Beca BEBR 779827)



**COORDINACIÓN MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Blanca Esthela Batana Reyes** realiza para la obtención del grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **“Efecto del estraidol sobre los parámetros urinarios y las características histomorfológicas de la uretra de ratas ovariectomizadas”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

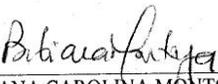
A T E N T A M E N T E
TLAXCALA, TLAX., A 25 DE NOVIEMBRE DEL 2022



DRA. ROSA ANGÉLICA LUCIO LUCIO



DRA. MARGARITA JUÁREZ ROMERO



DRA. BIBIANA CAROLINA MONTOYA LOAIZA



DRA. NICTÉ XELHUANTZI ARREGUÍN



DR. JOSÉ LUIS PALACIOS GALICIA

**COMITÉ ACADÉMICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por la estudiante BLANCA ESTHELA BATANA REYES titulada “EFECTO DEL ESTRADIOL SOBRE LOS PARAMETROS URINARIO Y CARACTERISTICAS HISTOMORFOMETRICAS DE LA URETRA DE RATAS OVARIECTOMIZADAS” para optar por su grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de BLANCA ESTHELA BATANA REYES fue revisado por mi como directora de tesis antes de presentarse en cada examen tutorial y, posteriormente a los exámenes tutorales, los miembros de su comité tutorial realizaron también sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de noviembre, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin marcando un 12% de similitud general, 9% correspondió a base de datos de internet. Se observó que las similitudes están marcadas en introducción y antecedentes y metodología con palabras tales como vejiga, esfínter externo de la uretra, capas tisulares. Anatomía, tracto urinario, factores de riesgo. Otras similitudes se observaron en la sección del índice y la metodología, correspondiendo a lenguaje común por lo que esta similitud no podría ser considerada como plagio. ESTO LO DESCRIBE LA DIRECTORA DE ACUERDO CON LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA ANTIPLAGIO

Por lo anterior, confirmo que **la estudiante no incurrió en ninguna práctica no deseable** en la escritura de la tesis.

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.

CORDIALMENTE
Tlaxcala, Tlax., a 4 de noviembre 2022



Dra. Margarita Juárez Romero
Directora de tesis

RESUMEN

Los tejidos del tracto urinario inferior y el sistema nervioso central presentan receptores hormonales gonadales. La menopausia se caracteriza por la disminución en las concentraciones de estradiol y progesterona. Durante esta etapa, la prevalencia de disfunciones urinarias es alta y uno de sus tratamientos es el reemplazo hormonal a base de estradiol o en combinación con progesterona. En seres humanos y modelos animales, la terapia hormonal administrada por diferentes vías, dosis y duración ha disminuido sus síntomas o ha promovido la aparición de síntomas urinarios. Por otra parte, el efecto de los esteroides gonadales sobre los órganos del aparato urinario, como la uretra, resulta en el incremento de la mucosa, músculo liso, así como deposición de colágeno. Tales hallazgos solo corresponden a la uretra pélvica dejando al margen otras regiones uretrales. La hipótesis es que la administración continua de 1 mg estradiol durante 30 días mejora la continencia urinaria y aumenta el grosor de las capas tisulares de la uretra en sus regiones pélvica y clitoral en la rata ovariectomizada. Se utilizaron 16 ratas de la cepa Wistar ovariectomizadas con un peso de 250 g divididas en dos grupos a las que se les administró por 30 días 1 mg de 17- β -estradiol (n=8) o aceite de oliva (n=8) por vía subcutánea. Se registraron los parámetros urinarios antes y durante el tratamiento, en los días 7, 14, 21 y 28. Finalizada la terapia, la uretra pélvica y clitoral fue extraída para ser procesada con la técnica histológica y teñidos con hematoxilina-eosina y posteriormente analizadas. Los parámetros urinarios fueron analizados con una ANOVA de dos vías, goteo con una X^2 y las características histomorfométricas con una t-Student. Encontramos que en el grupo con estradiol disminuyó la frecuencia urinaria, aumentó el intervalo entre micciones, el volumen de orina expulsada y la duración de la micción en comparación con el grupo vehículo. Sin embargo, en el grupo con estradiol no mejoró la incontinencia urinaria en un 66 % de los animales. Finalmente, en el grupo con estradiol en la uretra pélvica y clitoral aumentó el espesor de la mucosa. En conclusión, la administración de dosis farmacológicas de estradiol no mejoró la continencia urinaria, aunque disminuyó la frecuencia y aumentó el intervalo, volumen y duración de la micción. Además, tuvo efecto de hiperplasia solo en la mucosa de la uretra pélvica y clitoral, pero sin efecto en la submucosa, músculo liso y músculo estriado. Nuestros resultados sugieren que la terapia si tiene un efecto sobre los síntomas urinarios en un porcentaje de sujetos, sin embargo, es necesario seguir indagando acerca de las terapias de reemplazo hormonal.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Fisiología del sistema urinario	1
1.1.1. Micción	2
1.2. Anatomía del tracto urinario inferior	3
1.2.1. Vejiga urinaria	3
1.2.2. Uretra femenina	4
1.2.3. Uretra de la rata hembra	7
1.4. Incontinencia urinaria en mujeres menopáusicas	9
1.5. Terapia de reemplazo hormonal	11
II. ANTECEDENTES	12
III. JUSTIFICACIÓN	14
IV. HIPÓTESIS	15
V. PREDICCIÓN	15
VI. OBJETIVOS	15
6.1. General	15
6.2. Específicos	15
VII. METODOLOGÍA	16
7.1. Animales	16
7.2. Diseño experimental	16
7.2.1. Ovariectomía	16
7.2.2. Terapia de reemplazo hormonal	16
7.3. Parámetros urinarios	18

7.4. Histología de la uretra	19
7.4.1. Análisis morfométrico	20
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
IX. RESULTADOS	23
9.1. Parámetros urinarios	23
9.2. Goteo	27
9.3. Características histomorfométricas de la uretra	29
X. DISCUSIÓN	36
XI. CONCLUSIONES	39
XII. REFERENCIAS	40
XIII. ANEXOS	50

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Fisiología del sistema urinario

El sistema urinario participa en la eliminación de los productos de desecho, regulación del volumen y composición de los líquidos corporales. Además, tiene un papel en la regulación de la osmolaridad, presión arterial, equilibrio ácido-base, eritropoyesis, producción de vitamina D₃ y mantenimiento de la glucemia (Tresguerres, 2010). El sistema urinario se divide en el tracto urinario superior (TUS) y tracto urinario inferior (TUI) (Figura 1). El primero lo forman los riñones y uréteres, mientras que el segundo está formado por la vejiga urinaria y la uretra. En el TUI se lleva a cabo el proceso de micción (Tortora y Derrickson, 2010).

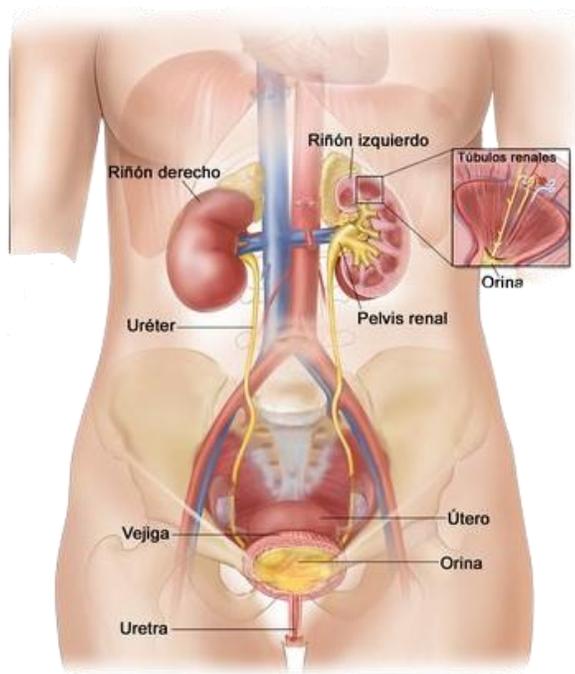


Figura 1. Aparato genitourinario femenino. Tracto urinario superior (TUS; riñones y uréteres) y tracto urinario inferior (TUI; vejiga y uretra) (Winslow 2010).

1.1.1. Micción

El proceso de micción comprende dos fases: almacenamiento y expulsión de orina (Tortora y Derrickson, 2010). En la fase de almacenamiento, la vejiga se relaja permitiendo la acumulación temporal de la orina, mientras la uretra se mantiene cerrada. Durante la fase de expulsión, la vejiga se contrae y la uretra se relaja permitiendo la salida de orina (Fowler y cols., 2008). La actividad coordinada de la vejiga y uretra es regulada por tres nervios que llevan información autonómica (nervio hipogástrico y pélvico) y somática (nervio pudendo). Durante el almacenamiento, la distensión de la vejiga produce poca actividad de las aferentes vesicales que resulta en la estimulación del nervio hipogástrico. Consecuentemente ocurre la liberación de noradrenalina (NA). La NA actúa sobre los receptores β -adrenérgicos y α -1adrenérgicos, el primero contribuye a la relajación de la vejiga durante el llenado, mientras que el segundo actúa sobre el músculo liso contrayendo la uretra. Simultáneamente, ante la poca actividad de las aferencias vesicales, el nervio pudendo libera acetilcolina que se une a los receptores nicotínicos del esfínter externo de la uretra (EEU) para su contracción y consecuente cierre uretral. A nivel supraespinal, el centro pontino de almacenamiento incrementa la actividad del EEU. Una vez que la vejiga ha alcanzado su capacidad de llenado, la actividad aferente del nervio pélvico activa el reflejo espinobulbar liberando acetilcolina (ACh), dicho neurotransmisor se une a los receptores muscarínicos (M3) lo que resulta en contracción de la vejiga y expulsión de orina.

A nivel supraespinal, la información aferente espinal hace relevo en la sustancia gris periacuductal antes de llegar al centro pontino de la expulsión e inhibe la actividad del EEU. La vía somática está mediada por el nervio pudendo. Igual que el nervio hipogástrico, el nervio pudendo libera ACh y actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos que favorece la continencia urinaria (Fowler y cols., 2008; Beckel y Holstege, 2011) (Figura 2).

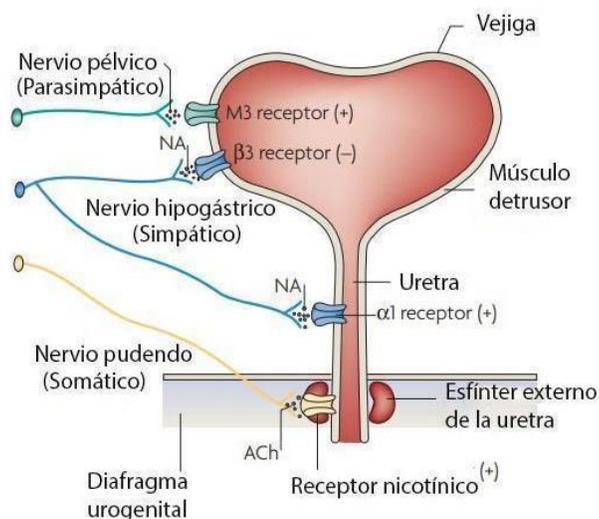


Figura 2. Vías eferentes, neurotransmisores que regulan el tracto urinario inferior. NA, noradrenalina; ACh, acetilcolina; M3, receptores muscarínicos; β_3 , receptores beta-adrenérgicos, α_1 , receptores alfa-adrenérgicos (modificada de Fowler y cols., 2008).

1.2. Anatomía del tracto urinario inferior

Los órganos reproductivos y genitales comparten un mismo origen. Durante el desarrollo embrionario, el mesodermo (capa celular que se encuentra entre el ectodermo y endodermo) da origen al tracto urogenital. Durante el desarrollo fetal, la cloaca se divide en el seno urogenital y el conducto anorrectal. Del seno urogenital se diferencian tres partes: superior, intermedia e inferior. La parte superior da origen a la vejiga urinaria; la parte intermedia e inferior a la uretra y al introito vaginal (Lemus, Fuenzalida y Rosas 2015) por lo que comparten la característica de ser sensibles a hormonas como estradiol y progesterona (Blakeman, y cols., 2000; Mäkelä y cols., 2000).

1.2.1 Vejiga urinaria

La vejiga es un órgano hueco en forma de saco cuya función es el almacenamiento de orina. En la mujer, la base de la vejiga se encuentra anterior a la sínfisis púbica y posterior al útero y vagina (Pradidarcheep y cols., 2011) (Figura 3).

Histológicamente, la vejiga está compuesta por 4 tipos de tejido. En su interior está revestida por una capa células de epitelio transicional denominado urotelio (Beckel y Holstege,

2010), unidas estrechamente y cubiertas de uroplaquina, una proteína que ayuda a formar una barrera semipermeable (Apodaca, 2004) que permite el almacenamiento de orina. En esta capa hay receptores (proteínas) a estradiol de tipo β (Re β) (Mäkelä y cols., 2000; Augsburg y Führer, 2014). Después del urotelio se encuentra la submucosa y lámina propia, conformada por tejido conectivo que contienen vasos linfáticos, capilares, terminaciones nerviosas y células inmunes (Beckel y Holstege, 2011). Finalmente, se encuentran tres capas de músculo liso llamado detrusor (Beckel y Holstege, 2010). En esta capa se encuentran receptores beta-adrenérgicos (β_3) que relajan la vejiga permitiendo el llenado y receptores muscarínicos (M3) que favorecen el vaciado vesical (Fowler y cols., 2008).

1.2.2 Uretra femenina

La uretra es una estructura tubular que se conecta con el cuello vesical, atraviesa la cavidad pélvica y termina en el meato urinario (DeLancey y cols., 2002; Tortora y Derrickson, 2010). En la mujer, la uretra tiene aproximadamente 41 mm de longitud (Wu y cols., 2017; Pradidarcheep y cols., 2011), se ubica detrás de la sínfisis púbica (Abelson y cols., 2018) y se incrusta en la pared anterior de la vagina, se inclina hacia abajo y hacia delante atravesando la cavidad pélvica y termina en el meato urinario entre el clítoris y la abertura vaginal (DeLancey y cols., 2002) (Figura 3). A su vez, la uretra se divide en proximal y distal; la uretra proximal está delimitada por el cuello vesical donde se encuentra el esfínter interno de la uretra y está adosada a la pared ventral de la vagina. La uretra distal se encuentra rodeada por el EEU, el diafragma urogenital y el músculo bulbocavernoso (Abelson y cols., 2018).

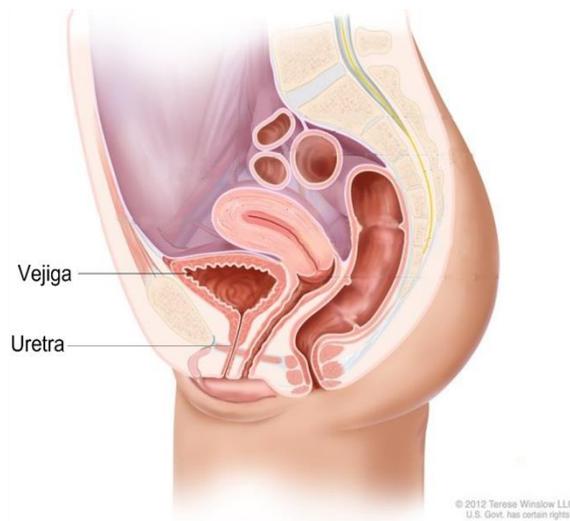


Figura 3. Aparato genitourinario femenino, vista lateral de los órganos que forman el tracto urinario inferior (modificada de Winslow 2012).

La uretra femenina presenta cuatro tipos de tejido. Del interior hacia el exterior se ubica una capa mucosa constituida por epitelio de transición que encontramos únicamente en la región de la uretra proximal, mientras que el resto de la uretra se reviste de epitelio escamoso (Pradidarcheep cols., 2011; Abelson y cols., 2018). En esta capa, se han identificado receptores a estradiol de tipo β ($Re\beta$) (Blakeman, y cols., 2000; Mäkelä y cols., 2000). Después del epitelio, se encuentra una capa de submucosa, una fina capa de fascia, músculo liso longitudinal y circular (Pradidarcheep cols., 2011; Abelson y cols., 2018), donde se han identificado receptores de estradiol de tipo alfa ($Re\alpha$) (Augsburger & Führer., 2014). Además, en la capa de músculo liso se encuentran receptores alfa-adrenérgicos ($\alpha 1$) que favorece la contracción del músculo liso de la uretra (Fowler y cols., 2008). La capa de tejido más externa se compone de músculo estriado ordenadas en forma longitudinal, diagonal y circular (Pradidarcheep cols., 2011; Abelson y cols., 2018) donde hay receptores nicotínicos que captan ACh que ayuda a la contracción del músculo estriado (Fowler y cols., 2008) (Figura 4).

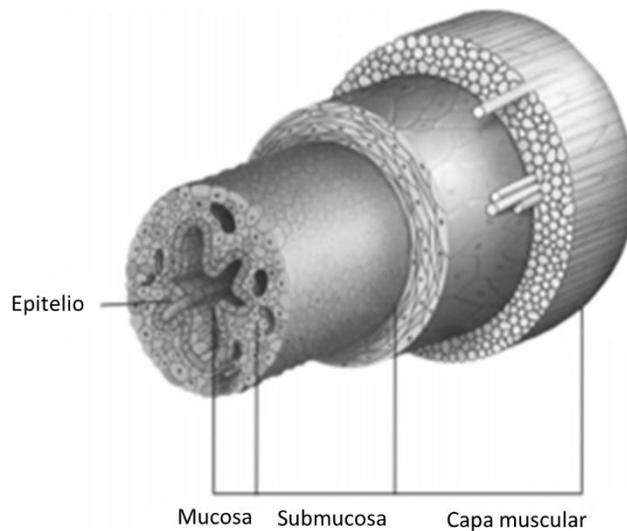


Figura 4. Representación esquemática de la organización tisular de un órgano tubular como la uretra. De la luz a la periferia: mucosa, submucosa y capa muscular (modificada de Senger 2003).

Gran parte del conocimiento de la fisiología y patologías urinarias proviene de estudios realizados en modelos animales. Se han utilizado mamíferos como gatas (Abdel-Rahman y cols., 1981; Julia-Guilloteau y cols., 2008; Bernabé y cols., 2008), cerdas (Persson y Andersson, 1992; Bridgewater, MacNeil y Brading, 1993; Pel, van Asselt y van Maastricht 2006), conejas (Palmieri y cols., 2007; Corona-Quintanilla y cols., 2014), ovejas (Combrisson, Allix y Robain, 2007), perras (Nickel y Venker-van Haagen, 1999), yeguas y vacas (Shen y cols., 2021). En estos animales, la uretra y vagina conforman una única estructura en su porción final; de modo que, es utilizada para orinar, copular y parir. Sin embargo, en la rata, igual que la mujer, el aparato urinario y el reproductivo están organizados de manera independiente. Los orificios de salida de la uretra y la vagina están separados (Rodríguez-Antolín y cols., 2012), por lo cual, la rata es el modelo animal más utilizado en el área de urología.

1.2.3 Uretra de la rata hembra

La función principal de la uretra es mantener una presión de cierre mayor que la presión vesical para así mantener la continencia (Fowler y cols., 2008). En la rata hembra, la uretra alcanza una longitud aproximada de 20 mm y presenta dos curvaturas. La uretra está dividida en regiones: pre-pélvica, pélvica y perineal, ésta última dividida a su vez en región bulbar y clitoral. La región pre-pélvica se localiza rostral al hueso pélvico y tiene aproximadamente 1.6 mm de largo. La región pélvica continúa en dirección ventro-caudal hasta la cavidad pélvica y tiene una longitud de aproximadamente 5.3 mm. La región bulbar comienza desde el arco isquiático y termina antes del clítoris, tiene una longitud aproximada de 5.9 mm y la región clitoral comienza a nivel del clítoris y termina en el meato urinario con una longitud de 7.6 mm de largo (Mirto-Aguilar y cols., 2019) (Figura 5).

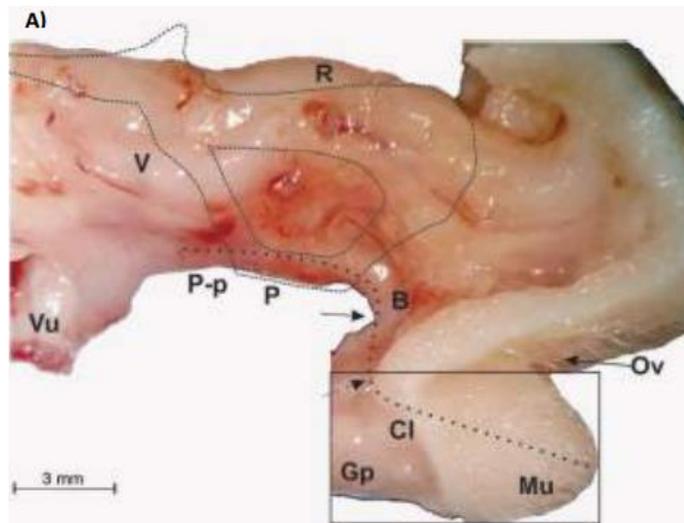


Figura 5. Anatomía gruesa del tracto urogenital de la rata hembra. Se observa el tracto en una vista lateral el tracto urogenital, la línea punteada delimita la uretra y las flechas marcan sus dos curvaturas. Vu, vejiga urinaria; V, vagina; R, recto, P-P, región pélvica; P, región pélvica; B, región bulbar, Cl, clítoris; Gp, glándula prepucial; Ov, apertura vaginal; Mu, meato urinario (modificado de Mirto-Aguilar y cols., 2019).

Histológicamente la uretra presenta cuatro tipos de tejido. De la luz hacia la periferia se distinguen: mucosa (epitelio), submucosa, músculo liso y músculo estriado (Keane y O'Sullivan, 2000; Lim y cols., 2013; Zhang y cols., 2016; Mirto-Aguilar y cols., 2019) (Figura 6).

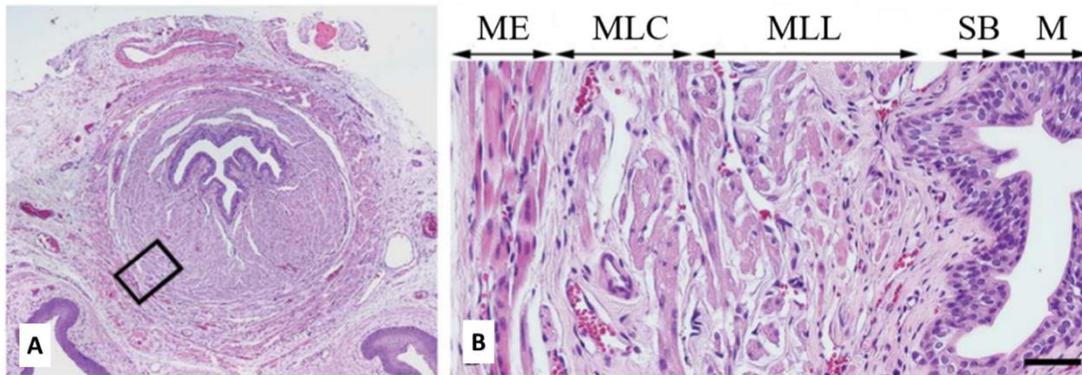


Figura 6. Corte transversal de uretra de rata hembra adulta teñida con Hematoxilina y Eosina. En A, se muestra el corte completo de la uretra y en B, se muestra la sección ampliada de A. En la imagen B, se muestra: ME, músculo estriado; MCL, músculo liso circular; MLL, músculo liso longitudinal; SB, submucosa; M, mucosa. Escala 30 μm (modificada de Lim y cols., 2013).

La forma y área del lumen uretral, las capas de tejido, así como el grosor de éstas varían entre regiones (Lim y cols., 2013; Zhang y cols., 2016; Mirto-Aguilar cols., 2019) por lo que cada región colabora ayuda a mantener la continencia. La región pre-pélvica presenta mayor grosor de fibras musculares lisas circulares (140 μm) (esfínter interno de la uretra, que ejerce presión en el cuello vesical durante la fase de llenado) menor grosor de musculatura lisa longitudinal (igual o menor a 100 μm) y una capa muy delgada de músculo estriado en comparación con las otras regiones de la uretra (100 μm) (Zhang y cols., 2016; Mirto-Aguilar y cols., 2019).

En la región pélvica la capa de músculo estriado es más ancha que en cualquiera de las otras regiones (150 μm) (Zhang y cols., 2016; Mirto-Aguilar y cols., 2019) y sus fibras se disponen en dirección circular, longitudinal y diagonal. Las fibras musculares en posición diagonal adoptan una forma de cinturón que se unen al tejido conectivo de la vagina que comprimen el lumen uretral y evita la pérdida de orina durante actividades de esfuerzo (Mirto-Aguilar y cols., 2019). En la porción bulbar, la capa de musculatura lisa longitudinal 225 de grosor, mientras que la capa de fibras estriadas es muy escasa (menor a 100 μm). Aquí, tanto la

musculatura lisa como estriada trabajan para acortar y abrir la uretra, que controla el flujo de orina durante la micción. En la uretra clitoral, la mucosa tiene un grosor de 33 μm y la submucosa presenta un grosor de aproximadamente de 350 μm . Esta región no presenta musculatura lisa ni estriada. Se ha descrito que, en esta región de la uretra el cerrado del lumen uretral se relaciona con el llenado del componente vascular. La vasodilatación contribuye a la oclusión del lumen uretral, mientras que la vasoconstricción facilita su apertura (Mirto-Aguilar y cols., 2019).

Se ha prestado particular atención a la región de la uretra pélvica, ya que ahí se encuentra el EEU. La contracción de esta musculatura contribuye de un 30-40% a mantener la continencia urinaria. Además del EEU, otras estructuras como el músculo liso, la coaptación epitelial, el circuito nervioso y los músculos pélvicos también participan en la continencia urinaria (Jiang, Salcedo y Damaser, 2011). Daños a estas estructuras y factores de riesgo como obesidad, el embarazo, partos vaginales y la edad predisponen a disfunciones urinarias afectando la calidad de vida de aquellos que lo padecen; además, la privación de hormonas en la etapa de menopausia atrofia a los tejidos del TUI (Monteleone y cols., 2018).

1.3. Incontinencia urinaria en mujeres menopáusicas

La menopausia es un proceso fisiológico que se caracteriza por la pérdida del ciclo menstrual durante 12 meses consecutivos (Monteleone y cols., 2018; Takamashi y cols., 2019) y no vuelve a presentarla, acompañado por la disminución en la concentración plasmática de hormonas ováricas (estrógenos y progestágenos) (Monteleone y cols., 2018), síntomas urogenitales (indicadores subjetivos con respecto a la evaluación clínica), como sequedad vaginal, irritación y picazón, dispareunia, y signos (datos cuantificables) como atrofia vaginal e incontinencia urinaria (IU) (Calleja-Agius y Brincat, 2015; Monteleone y cols., 2018). En estudios epidemiológicos se ha reportado que la menopausia es un factor de riesgo de incontinencia urinaria (IU) (Zhu y cols., 2009; Akkus y Pinar, 2016).

La IU se define como la pérdida involuntaria de orina y se clasifica en incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta e incontinencia urinaria de esfuerzo. La incontinencia urinaria mixta es la queja de pérdida involuntaria asociada con urgencia y también con esfuerzo, esfuerzo, estornudos o tos, la incontinencia urinaria de urgencia es la queja de

pérdida involuntaria acompañada o inmediatamente precedida de urgencia y la incontinencia urinaria de esfuerzo se relaciona con la pérdida de orina involuntaria ante un esfuerzo ya sea toser, correr, estornudar o reír (Abrams y cols., 2003).

En mujeres menopáusicas, el tipo más prevalente es la incontinencia urinaria mixta (31.8%) seguida por la incontinencia urinaria de esfuerzo (4.7%) e incontinencia urinaria de urgencia (2.1%) (Sakondhavat y cols., 2007). Un tratamiento para aliviar los síntomas de IU ha sido la terapia de reemplazo hormonal (Sartori y cols., 1995; Cardozo y cols., 1998).

1.4. Terapia de reemplazo hormonal

La disminución plasmática de los niveles de las hormonas ováricas que se produce durante la menopausia trae consigo osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas, sofocos, alteraciones del sueño, así como disfunciones urinarias (Monteleone y cols., 2018). El tratamiento para la incontinencia urinaria se divide en terapias de primera, segunda y tercera línea. Las terapias de primera línea consisten en modificaciones conductuales no invasivas tales como, pérdida de peso, dejar de fumar, reducción de fluidos, manejo de estreñimiento y ejercicios del piso pélvico. Las terapias de tercera línea se basan en intervenciones quirúrgicas mientras que las de segunda línea consisten en el uso de dispositivos o fármacos. Los fármacos empleados en el tratamiento son, agonistas α -adrenérgicos, antagonistas β -adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos y la restitución de hormonas gonadales (Duarte y Vargas, 2020).

II. ANTECEDENTES

La restitución hormonal ha sido una alternativa para tratar los signos y síntomas de incontinencia urinaria. Se ha encontrado en las mujeres postmenopáusicas que la terapia continua por vía sistémica de estrógenos conjugados (ésteres sulfatos de estrona, equilinsulfatos y 17α -estradiol y 17β -estradiol) en combinación con acetato de medroxiprogesterona a dosis de 0.625 mg y 2.5 mg respectivamente durante 3 meses mejora los parámetros urodinámicos (mayor capacidad vesical, aumento de la presión de cierre uretral, índice de maduración epitelial) (Sartori y cols., 1995); mientras otros reportan que estas mismas dosis empeoran los síntomas urinarios independientemente de la duración del tratamiento (intervalo de 1 a 4.5 años) (Grady y cols., 2001; Hendrix y cols., 2005; Steinauer y cols., 2005). Por otro lado, en las mujeres postmenopáusicas la administración de estriol en óvulos de 1 mg/día/2 semanas y posteriormente 2 mg/semana/6 meses mejora el cierre uretral (Dessole y cols., 2004).

Se ha evaluado la acción de las hormonas gonadales sobre los tejidos del tracto urinario inferior. En las mujeres postmenopáusicas con tratamiento tópico de estrógenos conjugados (estrógenos, 17α estradiol, 17α hidroequilin, equilenin) de 2 g/día/6 semanas, resulta en la hiperplasia e hipertrofia del epitelio en la región media de la uretra (Bergman y cols., 1990) mientras que, la administración por vía oral continua de estriol en las mujeres menopáusicas durante 4 semanas a dosis decrecientes (8 mg primera semana, 4 mg segunda y tercera semana y 2 mg cuarta semana) aumenta la maduración de células epiteliales de la uretra (Van der Linden y cols., 1993) y reduce la atrofia del epitelio de la uretra distal (6 mg/día/ 6 semanas) (Ahlstrom y cols., 1990).

En modelos animales como en ratonas se ha descrito que después de dos semanas de ovariectomía, la terapia con 17β -estradiol (implante de E_2 de liberación prolongada de 60 días (0.1 mg E_2 liberando $80 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{día}^{-1}$) durante un periodo de 6 semanas disminuye la frecuencia urinaria, sin embargo, en estos animales hubo un mayor volumen de orina residual (Gamé y cols., 2008). Así mismo, Diep y Constantinou (1999) descubrieron que en ratas a una semana después de la ovariectomía, con la terapia de 17β -estradiol (33.3 mg/kg/día por vía subcutánea) durante 21 días la frecuencia de micción disminuye y el volumen por micción y la duración aumenta. Además, Longhurst y cols., (1992) hallaron que en ratas después de una

semana de ovariectomía con la terapia de ciopinato de estradiol a una dosis de 100 mg/g/mes por vía subcutánea durante 4 meses no modifica la frecuencia de micción y aumenta el volumen expulsado. También, en ratas después de 25 días de ser ovariectomizadas la terapia de 17- β -estradiol a una dosis de 0.5 mg por vía subcutánea durante 30 días no revierte la frecuencia de micción a la condición de animales intactos (Liang y cols., 2002).

En primates no humanos como la mona cynomolgus (*Mucuca fusciculuris*) tras la OVX, la administración continua de estradiol en el alimento a dosis crecientes (7.2 μ g/mono/día durante 8 meses, 166 μ g/mono/día/ 22 meses) no cambió el área de la región distal de la uretra, pero sí incrementa el tejido vascular (Robinson y cols., 1996). En conejas con dos semanas de ovariectomía la administración continua de 17- β -estradiol (tableta implantada) a una dosis de 1 mg/kg al día en un periodo de dos semanas aumenta el área de la uretra y sin cambios en la densidad de los vasos sanguíneos en la región de la uretra media (Palmieri y cols., 2007).

Rocha y cols. (2003) encontraron que la administración de estrógenos conjugados (ésteres sulfatos de estrona, equilin-sulfatos y 17 α -estradiol y 17 β -estradiol) en ratas (50 μ g/animal/día inmediato o 30 días después de la ovariectomía) por vía oral durante 28 días aumenta el grosor de la capa epitelial de la región media de la uretra, y a su vez, disminuye la cantidad de colágeno. Por otro lado, Sartori y cols. (2001), hallaron que con la administración por vía subcutánea durante 30 días de 10 μ g/kg/día de 17-beta-estradiol en la rata 30 días después de la ovariectomía disminuye la cantidad de fibras de colágeno y aumenta la cantidad de fibras musculares lisas en la uretra. Mientras que, la administración intramuscular de 1 mg/kg/día de 17 β estradiol por 6 semanas no afecta el colágeno de la uretra ya sea que la terapia se administre inmediato a la ovariectomía o 6 semanas después (Dündar y cols., en el 2002).

En nuestro laboratorio se encontró que la administración cíclica durante 28 días por vía subcutánea de 10 μ g de estradiol y 2 mg de progesterona en la rata dos meses después de ser ovariectomizada produjo signos conductuales de incontinencia urinaria. Sin embargo, la administración cíclica durante 28 días por vía subcutánea de 1 mg de estradiol seguido de 10 mg de progesterona por un mes mejoró la continencia urinaria, disminuyendo la frecuencia urinaria y aumentando el volumen por micción.

III. JUSTIFICACIÓN

Estudios epidemiológicos de incontinencia urinaria reportan la menopausia como factor de riesgo (Zhu y cols., 2009; Akkus y Pinar, 2016). El 4.7% de las mujeres menopaúsicas padecen de incontinencia urinaria por esfuerzo (Sakondhavat y cols., 2007). La restitución hormonal es una terapia alternativa en el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo. Utilizado distintas dosis, tipos de estrógenos, formas de administración los efectos terapéuticos difieren. Por lo anterior, es necesario seguir indagando el efecto de las hormonas gonadales sobre las funciones urinarias. Estudiar otras regiones distintas a la de la uretra pélvica que pudieran estar participando de forma importante en la continencia urinaria.

IV. HIPÓTESIS

La administración sistémica de estradiol en la rata ovariectomizada restablecerá las concentraciones y en consecuencia revertirá las disfunciones urinarias, así como la atrofia de las capas tisulares de la uretra.

V. PREDICCIÓN

La administración continua de 1 mg de estradiol durante 30 días mejorará la continencia urinaria y aumentará el grosor de las capas tisulares de la uretra en la rata ovariectomizada.

VI. OBJETIVOS

6.1 General

Determinar el efecto de la administración continua por vía subcutánea de 1 mg de estradiol sobre los parámetros urinarios y las características histomorfométricas de la uretra de la rata ovariectomizada.

6.2 Específicos

Determinar los parámetros urinarios (volumen, duración, intervalo, frecuencia y goteo) en ratas ovariectomizadas con administración continua de 1 mg de estradiol.

Determinar el espesor de las capas tisulares de la uretra pélvica (epitelio, submucosa, músculo liso y músculo estriado) y de la uretra clitoral (epitelio y submucosa) en ratas ovariectomizadas con administración continua de 1 mg de estradiol.

VII. METODOLOGÍA

7.1 Animales

Se utilizaron 16 ratas hembra adultas de la cepa Wistar de 250 g vírgenes provenientes del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (CTBC) mantenidas en condiciones de bioterio con agua y alimento ad libitum, temperatura alrededor de 22°C, ciclo oscuridad-luz invertido de 12 horas (08:00 - 20:00 hrs oscuridad, 20:00 hrs – 8:00 hrs luz). Las ratas fueron cuidadas y manipuladas de acuerdo con la norma NOM-062-ZOO-1999.

7.2 Diseño experimental

Las ratas fueron ovariectomizadas (Ovx) una vez que alcanzaron un peso corporal de 250 g. Dos meses posteriores a la cirugía fueron asignadas al azar al grupo de terapia de reemplazo hormonal (n=8) o al grupo vehículo (n=8). Antes de la terapia de reemplazo hormonal (60 días después de la ovariectomía) y durante la terapia de reemplazo hormonal (7, 14, 21 y 28 días) se registraron los parámetros urinarios. Una vez finalizado el tratamiento se procedió a la eutanasia y se obtuvo el TUG. El tejido fue conservado en formalina para ser procesado histológicamente y teñido con hematoxilina y eosina (Figura 6).

7.2.1 Ovariectomía

Las ratas fueron anestesiadas con ketamina (60 mg/kg) y xilacina (7.5 mg/kg) por vía intraperitoneal. Se realizó una incisión dorsolumbar para acceder a los ovarios, ligarlos y extraerlos. Los tejidos incididos fueron suturados y al final de la cirugía se les administró por vía intramuscular 0.02 ml dipirona y 0.02 ml penicilina. Los animales fueron alojados en cajas individuales y proporcionándoles los cuidados postoperatorios.

7.2.2 Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal inició a los 60 días post cirugía. Para ello, los animales fueron asignados al azar a uno de los dos grupos. Al grupo Ovx estradiol, se le administró por vía subcutánea 1 mg de β -Estradiol 3 benzoato (E8515, Sigma-Aldrich) disuelto en 0.1 ml de aceite

de oliva diariamente a las 8:00 horas durante un mes. Al grupo vehículo se le administró por vía subcutánea 0.1 ml de aceite de oliva en el mismo horario.

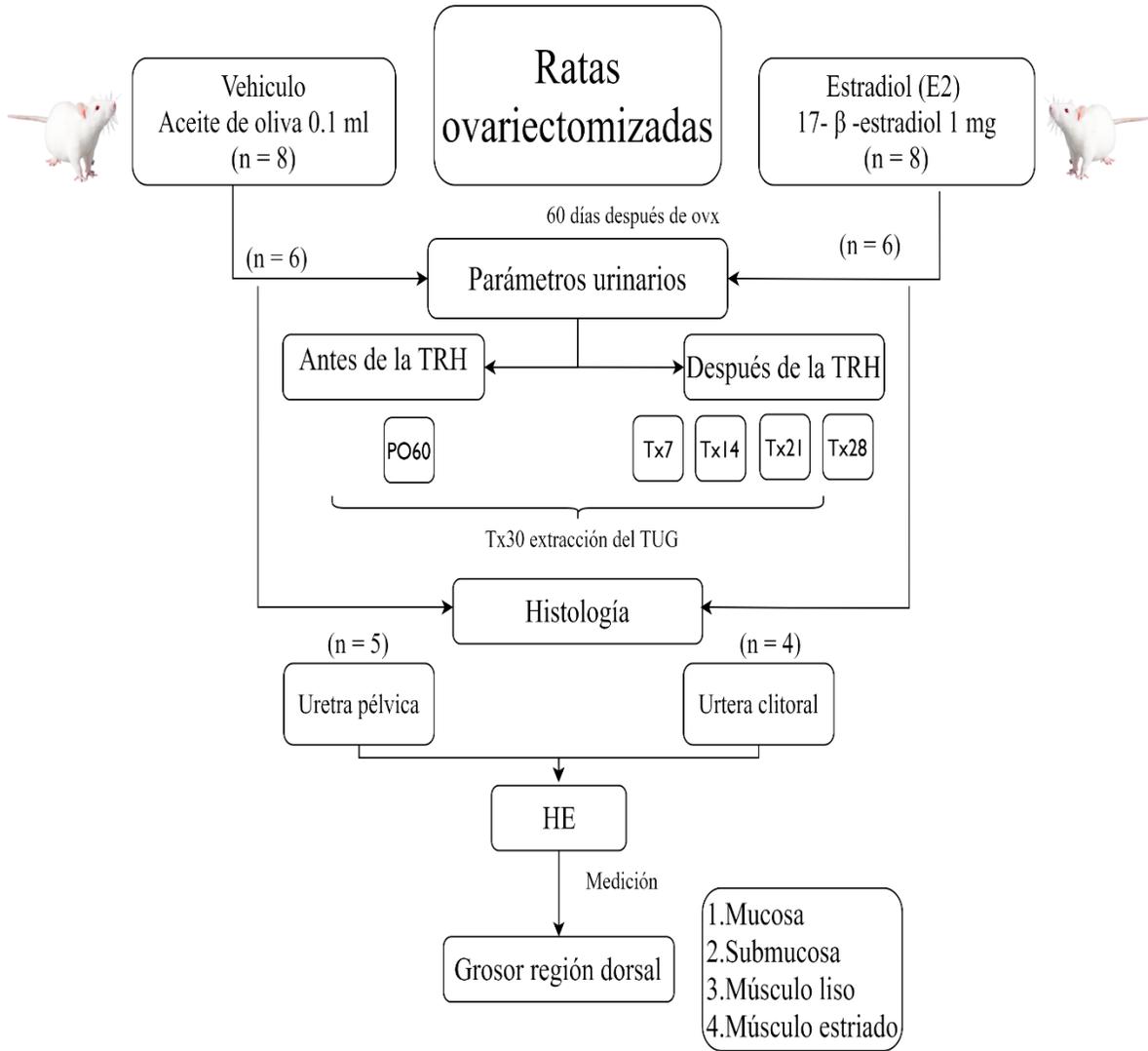


Figura 6. Diagrama del diseño experimental. Ovx, ovariectomía; TRH, terapia de reemplazo hormonal; PO60, día 60 post ovariectomía; Tx, día de tratamiento; TUG, Tracto Urogenital; HE, hematoxilina eosina.

7.3 Parámetros urinarios

Los parámetros urinarios se realizaron en un sistema de registro que consiste en, una caja de acrílico mediana (20x30x15cm) sin base y con tapa que cumple función de comedero y porta bebedero, malla de acero inoxidable de 40x50 cm, mesa de madera con superficie de vidrio, un colector de orina (marco de madera forrado con plástico transparente 20x30 cm) y un sistema de circuito cerrado de televisión. La caja fue colocada sobre la malla de acero inoxidable, entre la mesa y la malla se coloca el colector de orina. Frente a la caja fue montada una cámara de video que conecta con el grabador (Grabador Hick vision) y este a su vez a una pantalla (Figura 7).

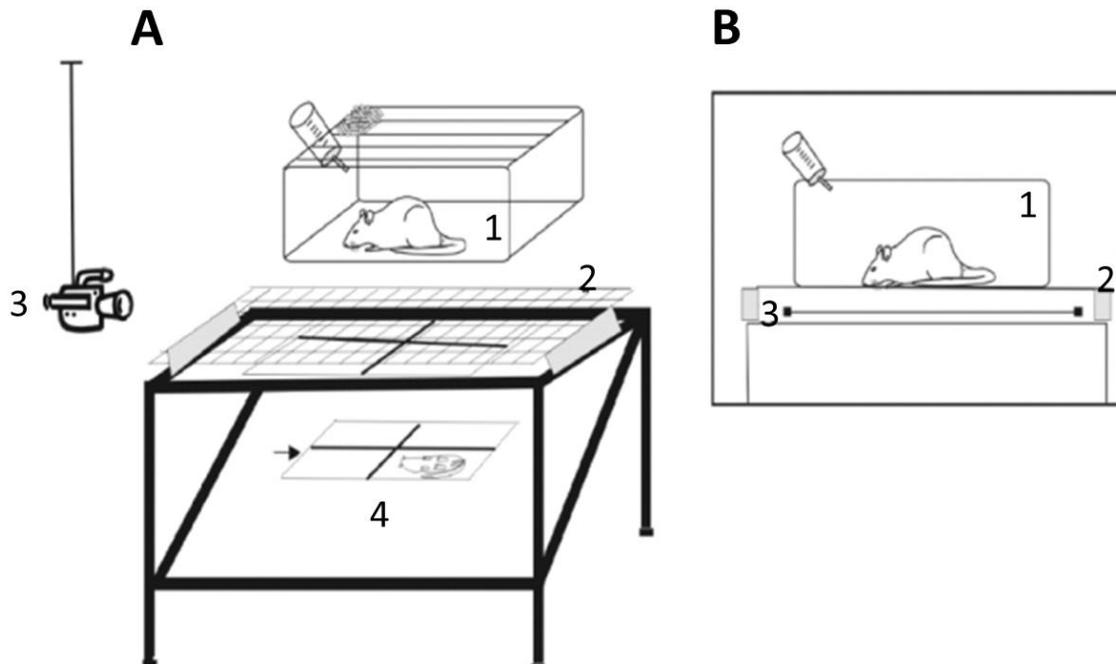


Figura 7. Sistema de registro de conducta de micción. Se muestran sus componentes del sistema. A, caja de acrílico (1), malla de acero inoxidable (2), cámara conectada a un sistema de circuito cerrado (3) y espejo (4). B, caja de acrílico (1), malla de acero inoxidable (2) colector de orina y heces (3), (Figura tomada de Hernández Plata, 2007).

Las ratas fueron habituadas 4 días al sistema de registro y se mantuvieron en el sistema durante todo el tratamiento. El registro de micción se llevó a cabo durante las últimas 6 hrs. de la fase de oscuridad, la grabación comenzó a las 8:00 hrs y finalizó a las 14:00 hrs. Al comienzo del registro, se colocó un bebedero con 50 ml de agua y al final del registro se midió el agua restante. Cada 30 ó 40 min. nos dirigíamos al cuarto de registro para cuantificar con una jeringa de insulina el volumen de orina expulsada, así como la hora del día en que encontrábamos la micción. Los datos fueron anotados en una hoja de registro (anexo 1). A partir de las grabaciones se determinaron los siguientes parámetros urinarios.

- 1) Frecuencia de micción: Número de expulsiones de orina en 6 hrs.
- 2) Intervalo entre micciones: Tiempo entre una micción y la siguiente (min.)
- 3) Volumen por expulsión: Volumen de orina expulsada por micción (ml.)
- 4) Duración de la micción: Tiempo de la expulsión de orina (seg.)
- 5) Goteo: Pérdida de orina no asociada a la conducta estereotipada de micción

7.4 Histología de la uretra

Se utilizó la uretra de 10 ratas, con 5 sujetos por grupo. Se eligieron 3 ratas de cada grupo a las que ya se les había realizado el registro de micción y se adicionaron 2 ratas a cada grupo con la misma condición experimental.

La obtención del tejido se llevó a cabo en el día 30 de la terapia de reemplazo hormonal. A las ratas se les indujo la eutanasia con una sobredosis de pentobarbital sódico por vía subcutánea. Se realizó una laparotomía y se extrajo el tracto genitourinario. Éste fue fijado por inmersión en formalina al 10%. Tras ser fijada, fueron seccionadas las regiones pélvica y clitoral de la uretra. Posteriormente, pasaron por un proceso de deshidratación, que consistió en baños de etanol en concentración ascendente sometidos a constante agitación. Posterior a ello, se procedió al aclaramiento o desalcoholización (cambios de etanol-xilol y xileno) (anexo 2). Finalmente, el tejido fue incluido con 3 cambios de paraplast (anexo 3) y montados en un casete con parafina limpia.

El tejido incluido en paraplast fue cortado en un microtomo (Leica RM2125RT) transversalmente a 7 μm de grosor. Para permitir la extensión y montaje de los cortes en el portaobjetos, éstos fueron suspendidos en un baño María (felisa® TERMO-BAÑO) previamente preparado con gelatina bacteriológica y agua destilada (2000 ml de agua destilada calentada a 50°C y 6 g de BDBioxon Gelatina bacteriológica). Se obtuvieron 8 laminillas de la región pélvica y 8 laminillas de la región clitoral por rata (6 cortes histológicos por laminilla). Para la tinción, elegimos 3 laminillas de las 8 obtenidas dejando un intervalo de 100-200 μm entre cada corte.

Una vez que las laminillas fueron seleccionadas, se colocaron en canastillas de acero inoxidable y se procedió a desparafinar colocándolas durante 15 minutos dentro del horno de secado (RIOSSA H-48) a una temperatura de 45°C. Posteriormente, se pasaron por tres cambios de xilol y posteriormente fueron sumergidas en alcoholes a concentraciones decrecientes. Después, se procedió a sumergir las laminillas en el reactivo de hematoxilina de Harris para luego ser lavadas con agua corriente y sumergidas en un baño rápido de alcohol ácido. Después se lavaron con agua corriente, se pasaron a carbonato de litio y nuevamente fueron enjuagados con agua corriente. Posterior a ello, las laminillas fueron teñidas con eosina. Enseguida, fueron sumergidas en tres cambios crecientes de etanol, etanol-xilol, xilol. Finalmente, las laminillas se montaron con resina sintética (anexo 4).

7.4.1 Análisis morfométrico

Con la ayuda de un microscopio óptico (Axio Imager A1, Carl Zeiss, Thornwood, NY) y una cámara digital (Cannon PowerShot S50, Canon USA, Lake Success, NY) los cortes histológicos fueron fotografiados con un aumento total de x200. Las fotografías fueron analizadas con el software AxioVision. Se obtuvieron los grosores de la región dorsal de la uretra pélvica del epitelio, submucosa, músculo liso y músculo estriado (Figura 8) y del epitelio y submucosa de la región clitoral (Figura 9).



Figura 8. Fotografía corte transversal de la región de la uretra pélvica teñido con H-E. Se señala el punto de medición de las capas tisulares (círculo rojo). LU, lumen uretral; V, ventral; LD, lateral derecho; D, dorsal, LI, lateral izquierdo.

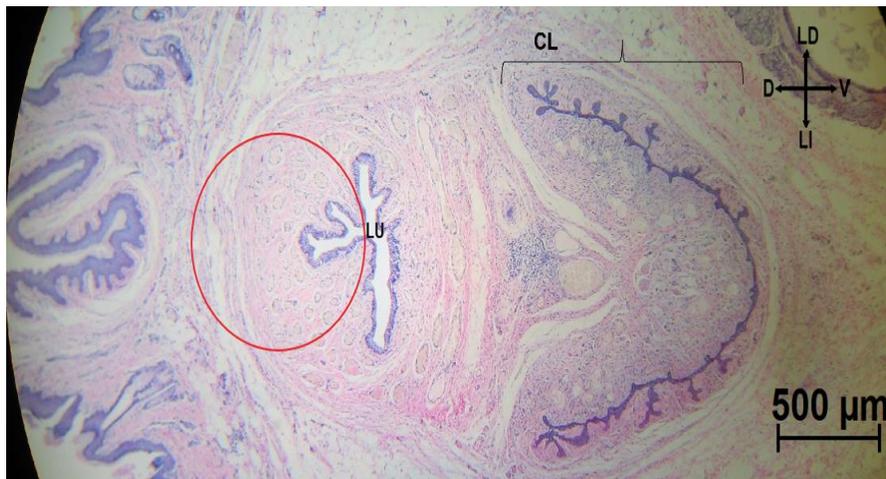


Figura 9. Fotografía corte transversal de la región de la uretra clitoral teñido con H-E. Se señala el punto de medición de las capas tisulares (círculo rojo). LU, lumen uretral; CL, Clítoris; V, ventral; LD, lateral derecho; D, dorsal, LI, lateral izquierdo.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para describir el promedio \pm error estándar de los parámetros urinarios y de las capas uretrales. Se realizó una ANOVA de dos vías de medidas repetidas y una prueba post-hoc de Tukey para comparar los parámetros urinarios entre grupos en los días 60 post ovx, 7, 14, 21 y 28 de tratamiento. Para el goteo se utilizó una X^2 . En cuanto a las capas tisulares de la uretra se utilizó una t-Student y una U de Mann Whitney. Se consideró significativo con una $p \leq 0.05$.

IX. RESULTADOS

9.1. Parámetros urinarios

Frecuencia de micción

El estradiol disminuyó la frecuencia de micción dependiendo de la semana de tratamiento (ANOVA de dos vías $F_{(4,6)}=4.711$; $p=0.003$). En la tercera y cuarta semana de administración de estradiol, las ratas orinaron la mitad de veces (Tukey $p=0.01$) que las ratas con administración de aceite (tercera semana 5 vs 12, cuarta semana 5 vs 13). En contraste, el estradiol no tuvo efecto en las dos primeras semanas (primera semana 12 vs 10; segunda semana, 7 vs 12) comparado con las ratas que recibieron aceite. El grupo con estradiol, la frecuencia disminuyó desde la primera hasta la última semana de tratamiento comparado con el día 60 post ovariectomía (17 vs 7) (Tukey $p<0.001$). En tanto que el grupo vehículo, no hubo cambios antes y después de la administración de aceite (12 vs 11) Figura 10A.

Intervalo entre micciones

El estradiol aumentó el intervalo entre expulsiones de orina, dependiendo del tiempo de administración (ANOVA $F_{(4,6)}=3.1$, $p=0.02$), aumentando el doble de tiempo a partir de la tercera (62 vs 33 minutos) (Tukey $p=0.018$) y cuarta semana (60 vs 32 minutos) (Tukey $p=0.023$) comparado con las ratas que recibieron aceite. En contraste con las ratas que recibieron aceite, el estradiol no tuvo efecto en el día 60 de la ovariectomía y durante las dos primeras semanas de administración de estradiol (35 vs 33 minutos)

El estradiol aumentó el intervalo de tiempo entre expulsiones de orina en las dos últimas semanas (Tukey $p=0.004$; $p=0.008$) de tratamiento comparado con el día 60 de la ovariectomía (65 vs 21 minutos). El aceite no tuvo efecto a lo largo del tratamiento (antes 39 vs 31 minutos después de la administración de aceite). Figura 10B.

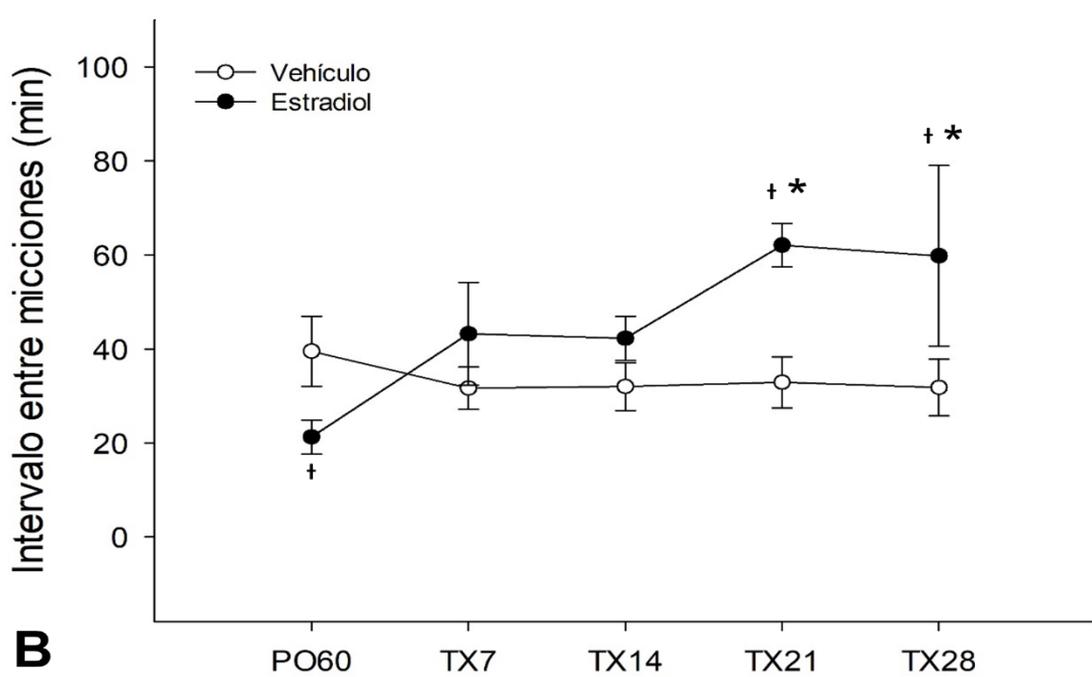
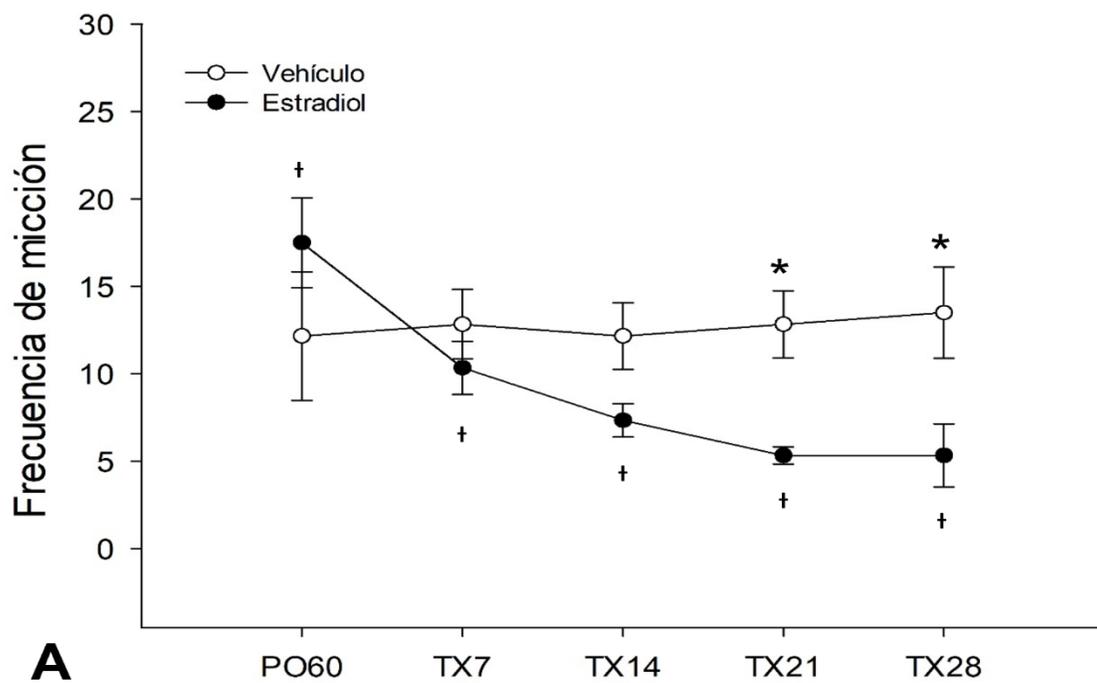


Figura 10. A, Frecuencia de micción; B, Intervalo entre micciones; 60 días post ovariectomía (PO60) y en el día de tratamiento 7 (TX7), 14 (TX14), 21 (TX21) y 28 (TX28). Promedio \pm error estándar (* Diferencias entre grupos $p \leq 0.05$; † diferencias dentro del mismo grupo $p \leq 0.05$).

Volumen por expulsión

El estradiol tuvo efecto en el volumen por micción dependiendo de la semana de tratamiento. (ANOVA de dos vías ($F_{(4,6)}=3.820$; $p=0.010$), aumentando el doble de volumen en la cuarta semana de tratamiento comparado con el grupo vehículo (0.5 vs 1.2 ml.) (Tukey $p<0.001$). No hubo efecto entre los grupos en el día 60 post ovariectomía (0.3 ml) y las tres semanas de tratamiento (0.4 vs 0.6 ml). En el grupo con estradiol, el volumen por micción aumentó significativamente cuatro semanas después del tratamiento comparado antes (1.2 vs 0.3 ml) ($p<0.001$) y después de la terapia (1.2 vs 0.6 ml) ($p=0.01$), con excepción del día 21 (1.2 vs 0.7 ml). El aceite no tuvo efecto en el volumen por micción ni antes ni después de su administración (0.3 vs 0.4 ml). Figura 11A.

Duración de la micción

El estradiol tuvo efecto en la duración de la expulsión de orina dependiendo de la semana de tratamiento (ANOVA de dos vías $F_{(4,6)}=4.153$; $p=0.007$), aumentando en la tercera (2.9 vs 2.0 segundos) (Tukey $p=0.046$) y cuarta semana (3.6 vs 2.2 segundos) (Tukey $p=0.002$) de tratamiento comparado con el grupo de aceite. El estradiol aumentó la duración de expulsión de orina en la cuarta semana del tratamiento comparado con el día 60 post ovariectomía (3.6 vs 1.7 segundos) ($p<0.001$) y las dos primeras semanas de tratamiento (3.6 vs 2.3 segundos) ($p=0.049$). El aceite no tuvo efecto en la duración de la micción antes y después de su administración (1.9 vs 2.0 segundos). Figura 11B.

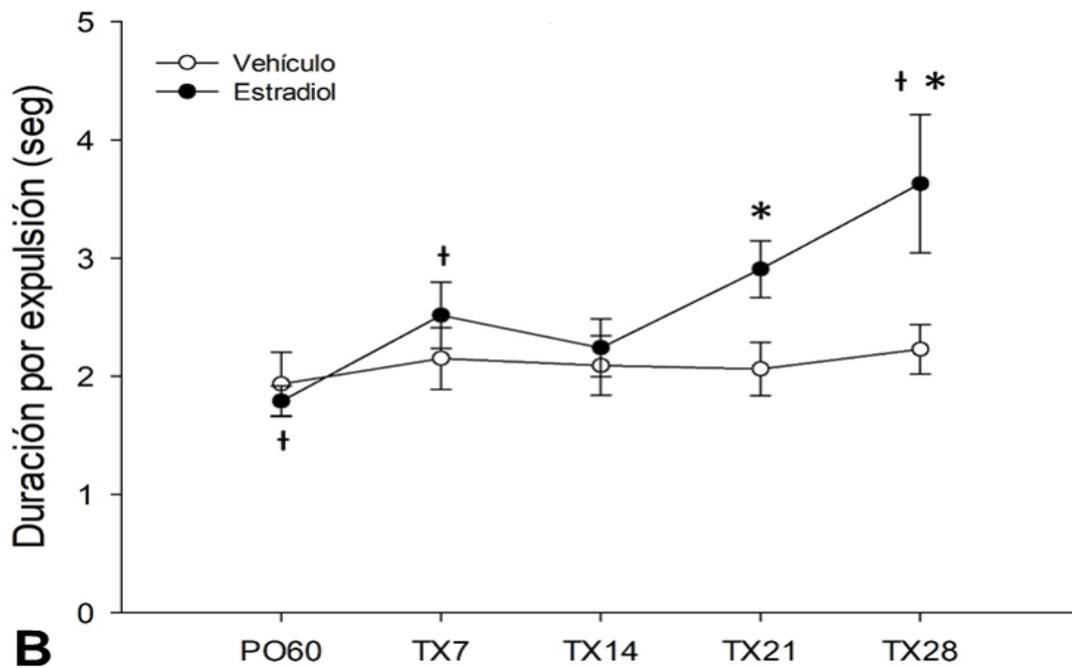
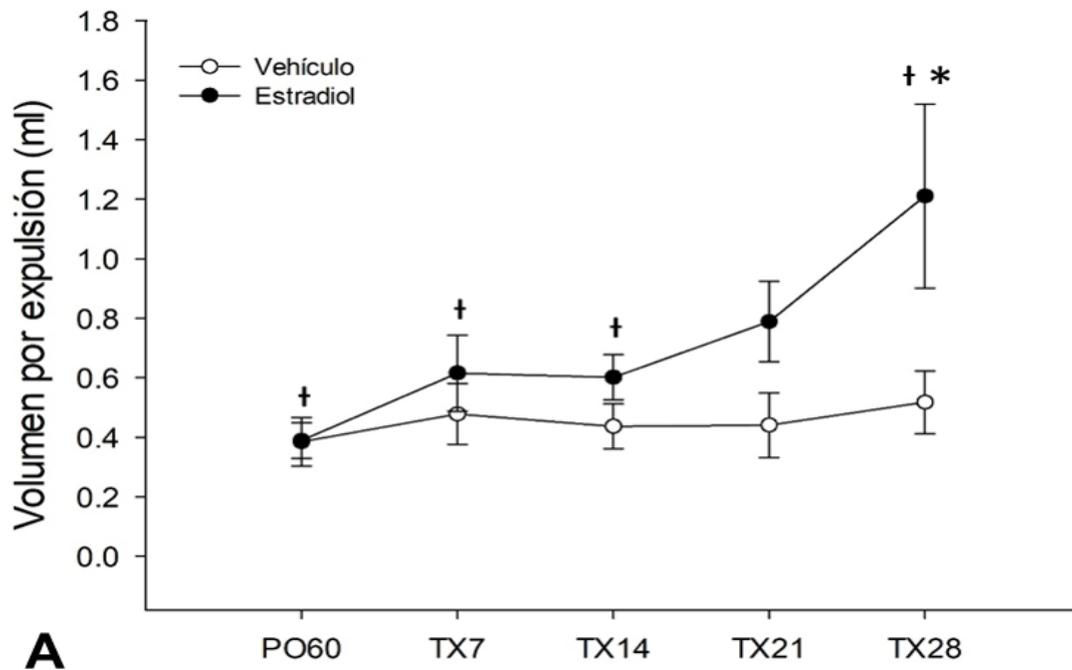


Figura 11. A, Volumen por expulsión; B, Duración por expulsión; 60 días post ovariectomía (PO60) y en el día de tratamiento 7 (TX7), 14 (TX14), 21 (TX21) y 28 (TX28). Promedio \pm error estándar (* Diferencias entre grupos $p \leq 0.05$; † diferencias dentro del mismo grupo $p \leq 0.05$).

9.2. Goteo

La pérdida de orina en forma de goteo fue clasificada en tres categorías que van de más a menos severidad. Tipo 1, aquellos que gotearon antes y durante todo el tratamiento, tipo 2, aquellos en que el goteo fue transitorio a lo largo del tratamiento (goteaban y dejaban de gotear) y tipo 3, no gotearon o a partir de la segunda o tercera semana de tratamiento.

El 17% de las ratas del grupo vehículo y estradiol presentaron la categoría 1. En ambos grupos, el goteo de orina estuvo asociado principalmente con la conducta de exploración vertical (erguida) y secundariamente al acicalamiento, caminar, rascarse, comer, exploración horizontal (apoyada en sus miembros), estornudar y acostada.

El 33 y 50% de las ratas del grupo vehículo y estradiol respectivamente presentaron la categoría 2; mientras que las del grupo vehículo solamente presentaron goteo al final del tratamiento, las del grupo con estradiol ocurrió antes (día 60 de la ovariectomía) y en las dos últimas semanas de tratamiento. El goteo de orina estuvo asociado en gran medida con comer, exploración vertical y con menos frecuencia con exploración horizontal, caminar, estornudar, acicalarse y acostarse.

En el tipo 3, el 50% (n=3) de los animales del grupo vehículo, dos ratas no gotearon y una no goteo después de la primera semana del tratamiento. Por otra parte, en el grupo ovx con estradiol el 33% (n=2) de los animales dejaron de gotear a partir de tercera semana de tratamiento (X^2 p=0.0307) (Figura 12). La pérdida de gotas estuvo asociada con exploración vertical, caminar y acicalarse.

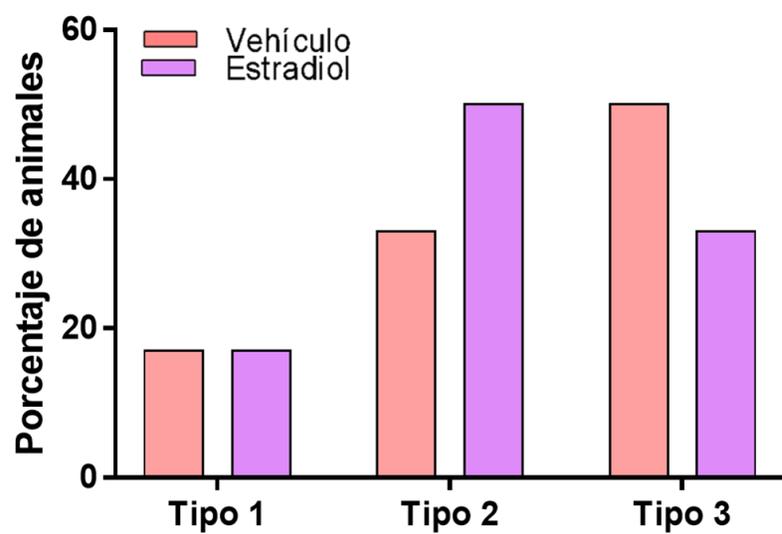


Figura 12. Porcentaje de ratas agrupadas según severidad de goteo de orina. Tipo 1, siempre gotearon, Tipo 2, goteo transitorio y Tipo 3, ausencia goteo en la segunda semana de tratamiento.

9.3. Características histomorfométricas de la uretra

9.3.1. Región pélvica

Mucosa

Encontramos que la mucosa uretral está constituida por epitelio columnar estratificado y lámina propia (tejido conectivo denso irregular). Contabilizamos de 2-3 capas de células en las ratas vehículo, mientras que en las ratas tratadas con estradiol de 3-4 capas de células (Figura 13; 1A y 1B).

La administración de estradiol indujo un aumento significativo del grosor de la mucosa, de $26.7 \pm 0.5 \mu\text{m}$ en el grupo vehículo a $38.7 \pm 4.9 \mu\text{m}$ en el grupo estradiol. (U-test $p = 0.008$) (Figura 14).

Submucosa

La capa de submucosa estuvo constituida por tejido conectivo laxo (fibras de colágeno elásticas) (Figura 13; 2A y 2B). El estradiol no tuvo efecto (t-Student $p = 0.606$) en el grosor de la submucosa ($53.3 \pm 10.9 \mu\text{m}$) comparado con el grupo vehículo ($62.3 \pm 12.6 \mu\text{m}$). Figura 14.

Músculo liso

En el músculo se distinguieron fibras dispuestas en dirección longitudinal y circular que se encontraban entrelazadas con tejido conectivo (Figura 13; 3A y 3B). Hubo una tendencia a que el grosor de la capa en el grupo con estradiol fuese mayor ($250.5 \pm 32.1 \mu\text{m}$) comparado con el grupo vehículo ($178.7 \pm 36.6 \mu\text{m}$); sin embargo, el análisis arrojó que no hay diferencias (t-Student $p = 0.179$). Figura 14.

Músculo estriado

A diferencia de las ratas del grupo vehículo, los paquetes musculares de ratas con administración de estradiol tuvieron una apariencia de mayor grosor, embebidas en escaso material de tejido conectivo (Figura 13; 4A y 4B). El estradiol aparentemente incrementó el grosor de esta capa ($258.9 \pm 40.5 \mu\text{m}$) comparado con el grupo vehículo ($214.0 \pm 23.9 \mu\text{m}$), pero el análisis estadístico resultó sin diferencias (t-Student $p = 0.369$). Figura 14.

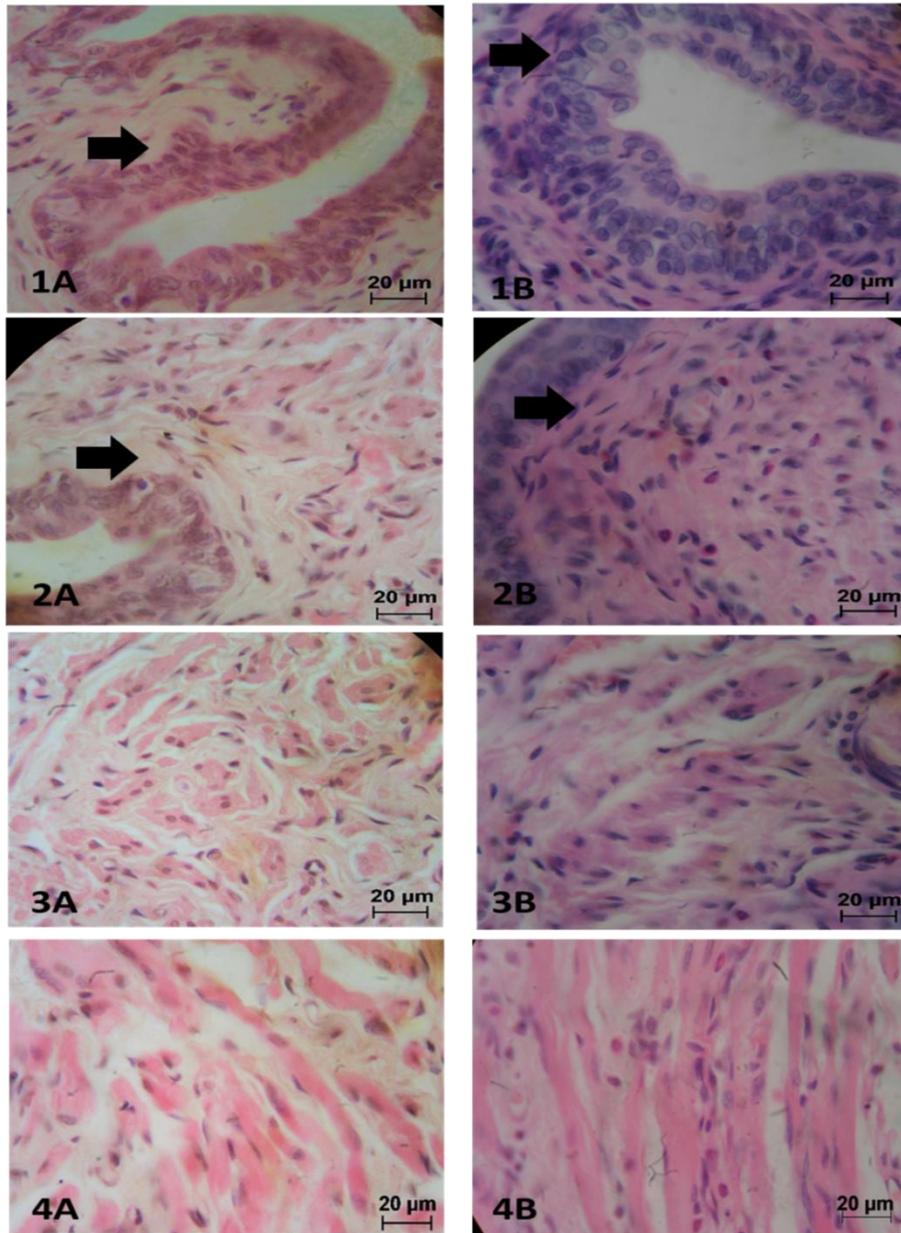


Figura 13. Las imágenes a la izquierda corresponden a una rata vehículo y las imágenes a la derecha a una rata con terapia de estradiol. Paneles A y B, muestran cortes transversales de la región de la uretra pélvica a un objetivo 5x; 1A y 1B, muestra la capa de mucosa; 2A y 2B muestran la capa de submucosa; 3A y 3B muestran la capa de músculo liso; 4A y 4B muestran la capa de músculo estriado. Objetivo 100x.

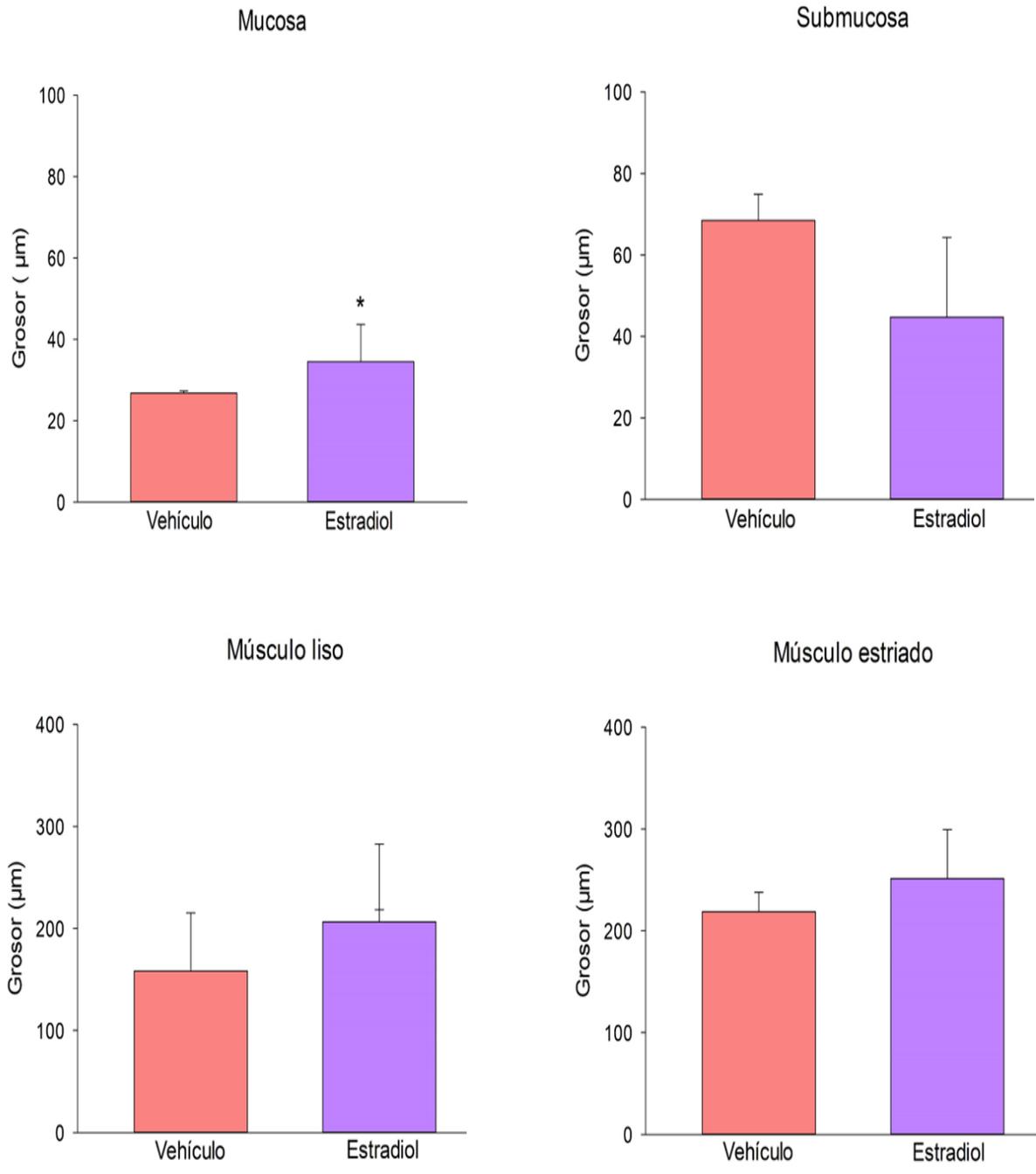


Figura 14. Grosor de las capas tisulares de la pared dorsal en ratas vehículo y estradiol. (Diferencias entre grupos * $P \leq 0.005$).

9.3.2. Región clitoral

Mucosa

La mucosa de la uretra clitoral estuvo conformada de epitelio columnar estratificado y tejido conectivo denso irregular. Las ratas con administración de estradiol se contabilizaron de 5-8 capas de células con un grosor de $61.7 \pm 2.1 \mu\text{m}$. La mucosa de ratas del grupo vehículo estuvo constituida por 4-5 capas epiteliales con un grosor de $39.7 \pm 8.4 \mu\text{m}$ (Figura 15; 1A y 1B). El estradiol aumentó el grosor de la mucosa de la uretra clitoral (t-Student $p=0.045$) (Figura 16).

Submucosa

La submucosa de la uretra clitoral estuvo constituida por tejido conectivo laxo, abundantemente irrigada. El estradiol ($368.9 \pm 28.9 \mu\text{m}$) no tuvo efecto en el grosor de la submucosa comparado con el grupo vehículo ($433.7 \pm 56.0 \mu\text{m}$) (t-Student $p=0.343$) (Figura 16). En contraste con el grupo vehículo, los vasos sanguíneos en el grupo con estradiol tenían formas más regulares y tamaños más homogéneos. Aunque el número (estradiol, 48 ± 16.0 vs vehículo, 61 ± 8.0) y área (estradiol, $3912.2 \pm 720.5 \mu\text{m}^2$ vs vehículo, $4167.9 \pm 795.9 \mu\text{m}^2$) de los vasos fueron similares entre los grupos. Tampoco hubo correlación entre el número de vasos y el área en el grupo ovx vehículo y ovx estradiol (Figura 15).

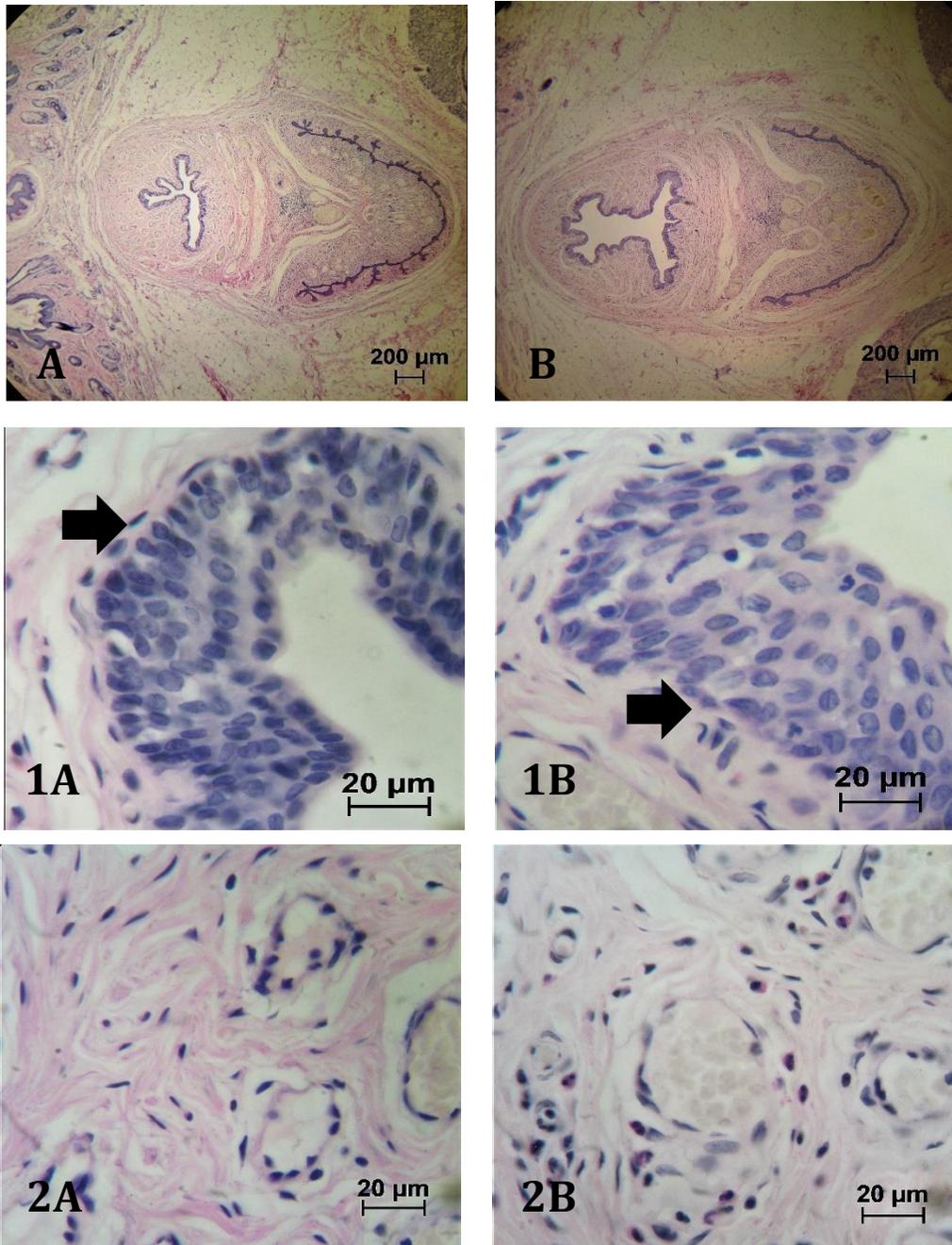


Figura 15. Las imágenes a la izquierda corresponden a una rata vehículo y las imágenes a la derecha a una rata con estradiol. Paneles A y B, muestran cortes transversales de la región de la uretra clitoral a un objetivo 5x; 1A y 1B, muestra la capa de mucosa; 2A y 2B muestran la capa de submucosa. Objetivo 100x.

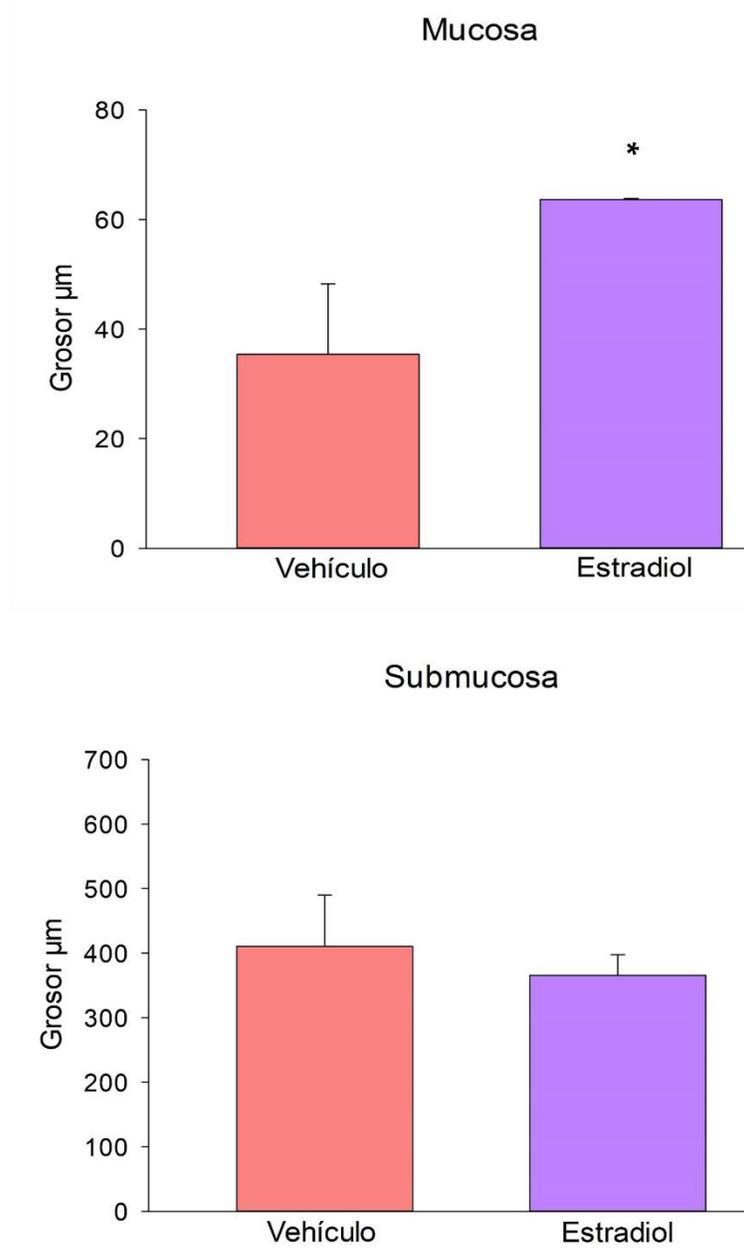


Figura 16. Grosor tisulares de la región clitoral de vehículo y con-estradiol. (Diferencias entre grupos * $P \leq 0.005$).

de las capas pared dorsal de la uretra en ratas

X. DISCUSIÓN

La hipótesis planteada en el estudio de que la restitución de estradiol revertiría la disfunción urinaria, así como la atrofia de las capas uretrales causado por la ovariectomía, fue apoyada por disminución de la frecuencia urinaria, ausencia de goteo e hipertrofia de la mucosa de la uretra pélvica y clitoral.

El estradiol ejerce diversas acciones en todos aquellos tejidos diana, a través de la unión a su receptor en el núcleo de la célula a una secuencia regulatoria particular, lo que resulta en la modulación de la expresión de genes específicos. Las acciones del estradiol han sido más estudiadas sobre el sistema reproductor que en los sistemas nervioso, muscular, esquelético, circulatorio y urinario. En el presente estudio coincidimos con otros grupos de investigación de los efectos variables del estradiol sobre la micción, a dosis inferior (0.25mg de 17 β estradiol por 16 semanas) a la utilizada en nuestro estudio, Fleishman y cols. 2002 no encontraron diferencias en la frecuencia ni en el volumen por micción. A dosis de 100 mg/100 g/mes durante dos o cuatro meses, superior a la utilizada en nuestro estudio, tampoco encontraron diferencias en la frecuencia, pero sí un aumento en el volumen por micción (Longhurst y cols 1992). Ambos estudios fueron realizados en la caja metabólica; sin embargo, en el primero las ratas estuvieron privadas de alimento y la variabilidad en la frecuencia de micción en las ratas ovariectomizadas resultó sin efecto el estradiol. Utilizando como modelo de estudio el ratón, el implante de un pellet 17 β estradiol con 0.1 mg por 60 días que libera 80 μ g/kg/día, la frecuencia disminuye y el volumen por micción incrementa, resultados similares a los nuestros. La disminución en la frecuencia urinaria puede explicarse por la contracción de la uretra a través de la disminución en la expresión de óxido nítrico sintetasa neuronal (Game y cols. en el 2008, Seo y cols. 2014). Además, por incremento en la expresión de los receptores α adrenérgicos en la uretra (Schreiter y cols. 1976, Levin y cols. 1981, Seo y cols. 2014). Así como por disminución de calcio y contracción de la vejiga (Valeri y cols. 2009)

El incremento en el volumen por micción no estuvo relacionado con una mayor ingesta de agua (vehículo, 17.1 ml vs estradiol, 15.6 ml).

La disminución en la frecuencia urinaria trae consigo aumento en el intervalo entre micciones, volumen y duración de la micción. Los cambios en estos parámetros urinarios ocurrieron paulatinamente entre la tercera y cuarta semana de tratamiento. Lo anterior podría estar determinado por un efecto progresivo del estradiol sobre sus receptores. Después de la ovariectomía, la densidad incrementa significativamente, a un día de administración de estradiol disminuyen y a partir de 3 días y una semana la densidad de receptores alcanza al del control (Dian Yu Lin y cols. 2006).

Los resultados de los parámetros urinarios de nuestro estudio se correlacionan con lo encontrado en estudios de cistometría. El estradiol aumenta la capacidad de almacenamiento, restablece o aumenta el volumen por micción, aumenta la presión de la vejiga y la uretra y reduce el volumen del goteo de orina (Watanabe 1997, Aikawa y cols. 2003, Seidlova-Wuttke y cols. 2004, Dmitrieva y Berkley 2005). El incremento de la capacidad vesical podría explicarse por la acción que ejerce el estradiol de aumentar la expresión de factores de crecimiento en la próstata (Smith y cols. 2002).

Altas concentraciones de estradiol (superiores a 0.4 mg/kg) disminuye la inervación de la vagina (Tin Li y cols. 2017), vejiga (Lin y cols. 2006). Posiblemente lo mismo ocurra con la dosis empleada en nuestro estudio con la vejiga, de tal manera que resulte menos responsiva.

El incremento en el volumen por micción no es sugerente de obstrucción uretral dado que la contractilidad de la vejiga no presenta alteraciones (Connors y cols. 2006); sin embargo, tiene como efecto adverso incrementa en el volumen residual (vehículo, 0.36 ml vs estradiol 0.6 ml).

El 30% de las ratas presentan mejoría en los síntomas de incontinencia urinaria. En mujeres, el reemplazo hormonal a base de estradiol y progesterona reduce los síntomas urinarios en el 21% (Grady y cols. 2001). El 28% de las mujeres con la administración de estriol mejora los síntomas de incontinencia urinaria. Estos resultados nos conducen a seguir indagando los efectos del estradiol sobre la función urinaria, particularmente por el recurrente uso de anticonceptivos hormonales y cremas vaginales.

Los resultados de nuestro estudio muestran el efecto del estradiol en la hipertrofia de la mucosa uretral tanto de la región pélvica (Rocha y cols. 2003) como clitoral. La alta densidad de receptores a estradiol en la uretra (Batra y Iosif 1988) la hace sensible a las fluctuaciones de las hormonas gonadales. El incremento en la concentración de estradiol favorece la maduración epitelial (Bergman, y cols. 1990; van der Linden y cols. 1993). El estradiol en las células epiteliales del útero disminuye el tiempo del ciclo celular (fase G1), promoviendo la síntesis de ADN y la división celular (Quarmby y Korach, 1984). Mecanismo similar en el útero podría estar operando en la uretra. El incremento en el número de células epiteliales mejora la coaptación epitelial y con ello cerrar de manera más eficiente el lumen uretral.

Se ha mostrado que la mucosa contribuye a la resistencia uretral de manera pasiva (Jiang y cols. 2011). Los efectos del estradiol se han concentrado en analizar la fisiología e histología de la vejiga dejando un tanto al margen la uretra. Particular atención ha recibido el estudio de la uretra pélvica por la presencia de la musculatura estriada del esfínter externo de la uretra. Sin embargo, como nosotras mostramos en este estudio, la uretra clitoral también contribuye, aunque en menor grado comparado con la uretra pélvica a mantener la continencia urinaria.

A pesar de que no encontramos diferencias estadísticas en el grosor del musculo liso y estriado de la uretra, la tendencia fue clara. El incremento en el grosor del músculo liso pudo estar determinado por hipertrofia de las fibras musculares lisas de la uretra (Sartori y cols. 2001, Rocha y cols. 2003). El estradiol estimula la expresión de miosina de cadena pesada en el detrusor de la vejiga urinaria, proteína esencial para la contracción muscular (Sánchez-Ortiz y cols. 2001). Mecanismo similar podría estar ocurriendo en las fibras de la musculatura de la uretra. La hipertrofia e hiperplasia de las capas tisulares de la uretra ayudarían a incrementar la presión uretral para mantener la continencia y el escape involuntario de orina.

Hubo tendencia a un mayor grosor del musculo liso y estriado de la uretra, nuestros resultados apoyan lo reportado por Game y cols. 2008, los autores señalan que la variabilidad en el grosor de la uretra influyo para que no encontraran diferencias estadísticas, explican que la disminución en la frecuencia urinaria estuvo determinada más que por el grosor de la musculatura estriada de la uretra en el que no encontraron diferencias, se debe a la inhibición de óxido nítrico sintetasa. Alternativamente, si puede haber un aumento en el grosor de la capa de

musculatura lisa, pero no se ve reflejado debido a una disminución en la cantidad de tejido conectivo.

El 17β estradiol no tuvo efecto en el grosor de la submucosa, por la ausencia de receptores β (Makela y cols. 2000) Sin embargo, el 17β estradiol restablece los vasos sanguíneos periuretrales en la submucosa y puede contribuir a incrementar la presión intrauretral (Rizk y cols. 2005).

XI. CONCLUSIONES

La administración de 1 mg de estradiol por 28 días en la rata ovariectomizada mejoró la continencia urinaria, disminuyendo la frecuencia urinaria y severidad del goteo. Además, indujo hiperplasia de la mucosa uretral en la región pélvica y clitoral, así como hubo una tendencia a incrementar el grosor de la musculatura lisa y estriada de la uretra pélvica; sin embargo, no hubo efecto en la submucosa. Estos hallazgos muestran que el estradiol tiene efectos sobre las capas tisulares de la uretra que contribuyo a mejorar la continencia urinaria en al menos un tercio de las ratas. Considerando la variabilidad que ejerce el estradiol sobre sus órganos diana, la terapia de reemplazo hormonal en la clínica debe emplearse cuando hay mejoría síntomas urinarios.

XII. PERSPECTIVAS

- Agregar estudios cistometograficos y electromiográficos
- Medir el grosor de las fibras musculares lisas y estriadas en la región de la uretra pélvica.
- Determinar la cantidad de tejido conectivo en la región de la uretra pélvica.
- Analizar el grosor de las capas tisulares en hembras viejas multíparas y hembras viejas ovariectomizadas.

XIII. REFERENCIAS

- Abelson, B., Sun, D., Que, L., Nebel, R. A., Baker, D., Popiel, P., . . . Damaser, M. S. (2018). Sex differences in lower urinary tract biology. *Biology of Sex Differences*, 9(1), 45. doi:<https://doi.org/10.1186/s13293-018-0204-8>
- Abdel-Rahman, M., Galeano, C., Lamarche, J., y Elhilali, M. M. (1981). A new approach to the study of the voiding cycle in the cat. *Investigative Urology*, 18(8), 475–478.
- Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., . . . Standardisation Sub-Committee of the International. (2003). The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 61(1), 37-49. doi:[https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02243-4](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02243-4)
- Ahlström, K., Sandahl, B., Sjöberg, B., Ulmsten, U., Stormby, N., y Lindskog, M. (1990). Effect of combined treatment with phenylpropanolamine and estriol, compared with estriol treatment alone, in postmenopausal women with stress urinary incontinence. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 30(1), 37-43. doi:<https://doi.org/10.1159/000293211>
- Aikawa K, Ugino TS, Matsumoto S, Chichester P, Whitbeck C, Levin R M (2003) The Effect of Ovariectomy and Estradiol on Rabbit Bladder Smooth Muscle Contraction and Morphology, *The Journal of Urology*. 170:634-637.
- Akkus, Y., y Pinar, G. (2016). Evaluation of the prevalence, type, severity, and risk factors of urinary incontinence and its impact on quality of life among women in Turkey. *International Urogynecology Journal*, 27(6), 887–893. doi:<https://doi.org/10.1007/s00192-015-2904-5>
- Aoki , Y., Brown, H. W., Brubaker , L., Cornu , J. N., Daly , J. O., y Cartwright , R. (2017). Urinary incontinence in women. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17042. doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.42>

- Apodaca, G. (2004). The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic (Copenhagen, Denmark)*, 5(3), 117–128. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x>
- Augsburger, H. R., y Führer, C. (2014). Immunohistochemical analysis of estrogen. *International Urogynecology Journal*, 657–662. doi:<https://doi.org/10.1007/s00192-013-2275-8>.
- Batra SC, Iosif CS (1983) Female urethra: a target for estrogen action. *J Urol.* 129:418-20. doi: 10.1016/s0022-5347(17)52129-1. PMID: 6682151
- Beckel, J. M., y Holstege, G. (2011). Neuroanatomy of the Lower Urinary Tract. En K.-E. Anderson , y M. C. Michel, *Urinary Tract* (págs. 99-116). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6_6
- Bergman, A., Karram, M. M., y Bhatia, N. N. (1990). Changes in urethral cytology following estrogen administration. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 29(3), 211–213. doi:<https://doi.org/10.1159/000293384>.
- Bernabé, J., Julia-Guilloteau, V., Denys, P., Chartier-Kastler, E., Alexandre, L., Peeters, M., y Giuliano, F. (2008). Peripheral neural lesion-induced stress urinary incontinence in anaesthetized female cats. *BJU International*, 102(9), 1162–1167. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07795.x>
- Blakeman , P. J., Hilton , P., y Bulmer , J. N. (2000). Oestrogen and progesterone receptor expression in the. *BJU International*, 86(1), 32-38. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00724.x>
- Bridgewater, M., MacNeil, H. F., y Brading, A. F. (1993). Regulation of tone in pig urethral smooth muscle. *The Journal of Urology*, 150(1), 223–228. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35451-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35451-4)
- Calleja-Agius, J., y Brincat, M. P. (2015). The urogenital system and the menopause. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 18 Suppl 1, 18–22. doi:<https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>

- Cardozo, L., Bachmann, G., McClish, D., Fonda, D., y Birgerson, L. (1998). Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstetrics and Gynecology*, 92(4 Pt 2), 722–727. doi:[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00175-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00175-6).
- Combrisson, H., Allix, S., y Robain, G. (2007). Influence of temperature on urethra to bladder micturition reflex in the awake ewe. *Neurourology and Urodynamics*, 26(2), 290–295. <https://doi.org/10.1002/nau.20311>.
- Connors W, Whitebeck C, Chicester P, Legget R, Lin AD, Johnson A, Kogan B, Levin R, Mannikarottu A (2006). L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, diminishes oxidative damage in urinary bladder partial outlet obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 290:F357-63. doi: 10.1152/ajprenal.00261.2005. Epub 2005 Sep 20. PMID: 16174866.
- Corona-Quintanilla, D. L., Zempoalteca, R., Arteaga, L., Castelán, F., y Martínez-Gómez, M. (2014). The role of pelvic and perineal striated muscles in urethral function during micturition in female rabbits. *Neurourology and Urodynamics*, 33(4), 455–460. <https://doi.org/10.1002/nau.22416>
- DeLancey, J., Gosling, J., Creed, K., Dixon, J., Delmas, V., Landon, D., y Norton, P. (2002). Gross Anatomy and Cell Biology of the Lower Urinary Tract. *Second International Consultation on Incontinence*, 17-82.
- Dessole, S., Rubattu, G., Ambrosini, G., Gallo, O., Capobianco, G., Cherchi, P. L., . . . Cosmi, E. (2004). Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 11(1), 49–56. doi:<https://doi.org/10.1097/01.GME.0000077620.13164.62>.
- Lin AD, Levin R, Kogan B, Whitbeck C, Chichester P, Sokol R, Mannikarottu A. (2006) Estrogen induced functional hypertrophy and increased force generation of the female rabbit bladder. *Neurourol Urodyn*. 25(5):473-9. doi: 10.1002/nau.20258. PMID: 16688710.

- Diep, N., y Constantinou, C. E. (1999). Age dependent response to exogenous estrogen on micturition, contractility and cholinergic receptors of the rat bladder. *Life Sciences*, 64(23), PL-279-PL-289. doi:[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00168-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00168-x)
- Dmitrieva, N., y Berkley, K. J. (2005). Influence of estradiol on micturition thresholds in the rat: involvement of the hypogastric nerve. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(6), R1724–R1728. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00468.2005>.
- Duarte J. M., y Vargas C.S. (2020). Tratamiento local del síndrome genitourinario en la menopausia. *Revista Médica Sinergia* 5(9), e570. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i9.570>
- Dündar, M., Koçak, I., Erkuş, M., y Celasun, B. (2002). Changes in urethral connective tissue after estrogen replacement therapy in ovariectomized rats. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 36(3), 173-176. doi:<https://doi.org/10.1080/003655902320131820>
- 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. *The Journal of urology*. 2002 Sep; 168:1265-8
- Fowler, C. J., Derek , G., y de Groat, W. C. (2008). The neural control of micturition. Nature reviews. *Neuroscience*, 9(6), 453–466. doi:<https://doi.org/10.1038/nrn2401>
- Gamé, X., Allard, J., Escourrou, G., Gourdy, P., Tack, I., Rischmann, P., . . . Malavaud, B. (2008). Estradiol increases urethral tone through the local inhibition of neuronal nitric oxide synthase expression. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(3), R851–R857. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00467.2007>

- Grady, D., Brown, J. S., Vittinghoff, E., Applegate, W., Vaner, E., Snyder, T., y HERS Research Group. (2001). Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstetrics and Gynecology*, 91(1), 116-120. doi:[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01115-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01115-7)
- Hendrix, S. L., Cochrane, B. B., Nygaard, I. E., Handa, V. L., Barnabei, V. M., Iglesia, C., . . . McNeeley, S. G. (2005). Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 293(8), 935–948. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.293.8.935>
- Hill, W. G. (2015). Control of urinary drainage and voiding. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology: CJASN*, 10(3), 480–492. doi:<https://doi.org/10.2215/CJN.04520413>
- Iosif, C. S., Satish, B., Ek, A., y Astedt, B. (1981). Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. (817-820, Ed.) *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 141(7). doi:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90710-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90710-9)
- Jiang, H.-H., Salcedo, L. B., y Damaser, M. S. (2011). Quantification of neurological and other contributors to continence in female rats. *Brain Research*, 1382, 198–205. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.094>
- Julia-Guilloteau, V., Denys, P., Bernabé, J., Mevel, K., Chartier-Kastler, E., Alexandre, L., y Giuliano, F. (2007). Urethral closure mechanisms during sneezing-induced stress in anesthetized female cats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(3), R1357–R1367. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00003.2007>
- Keane, D. P., y O'Sullivan, S. (2000). Urinary incontinence: anatomy, physiology and pathophysiology. *Bailliere's Best Practice and Research. Clinical obstetrics and Gynaecology*, 14(2), 207–226. doi:<https://doi.org/10.1053/beog.1999.0072>
- Kullmann, F. A., Limberg, B. J., Artim, D. E., Shah, M., Downs, T. R., Contract, D., . . . de Groat, W. C. (2009). Effects of beta3-adrenergic receptor activation on rat urinary

- bladder hyperactivity induced by ovariectomy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 330(3), 704-717. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.109.155010>.
- Lemus, D., Fuenzalida, M., y Rosas, C. (2015). Desarrollo del Aparato Urinario. *International Journal of Medical and Surgical Sciences* 2(2), 447-454. Obtenido de <https://www.researchgate.net/publication/303856511>
- Levin, R. M., Jacobowitz, D., y Wein, A. J. (1981). Autonomic innervation of rabbit urinary bladder following estrogen administration. *Urology*, 17(5), 449-453. doi:[https://doi.org/10.1016/0090-4295\(81\)90187-4](https://doi.org/10.1016/0090-4295(81)90187-4)
- Liang , W., Afshar, K., Stothers, L., y Laher, I. (2002). The influence of ovariectomy and estrogen replacement on voiding patterns and detrusor muscarinic receptor affinity in the rat. *Life Sciences*, 71(3), 351-362. doi:[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01645-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01645-4)
- Lim, S. H., Wang, T.-J., Tseng, G.-F., Lee, Y. F., Huang, Y.-S., Chen, J.-R., y Cheng, C.-L. (2013). The distribution of muscles fibers and their types in the female rat urethra: cytoarchitecture and three-dimensional reconstruction. *Anatomical Record (Hoboken, N.J.)*, 296(10), 1640-1649. doi:<https://doi.org/10.1002/ar.22740>
- Longhurst, P. A., Kauer, J., Leggett, R. E., y Levin, R. M. (1992). The influence of ovariectomy and estradiol replacement on urinary bladder function in rats. *The Journal of Urology*, 148(3), 915-919. doi:[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36777-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36777-0)
- Mäkelä, S., Strauss, L., Kuiper, G., Valve, E., Salmi, S., Santti, R., y Gustafsson, J.-A. (2000). Differential expression of estrogen receptors alpha and beta in adult rat accessory sex glands and lower urinary tract. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 170(1-2), 219-229. doi:[https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00441-x](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00441-x)
- Matsubara, S., Okada, H., Shirakawa, T., Gotoh, A., Kuno, T., y Kamidono, S. (2002). Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. *Urology*, 59(4), 621-625. doi:[https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01583-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01583-7)

- Mirto-Aguilar, N., Palacios, J. L., Muñoz, A., Juárez, M., y Cruz, Y. (2019). Urethral regions with differential tissular composition may underlie urinary continence and voiding function in female rats. *Neurourology and Urodynamics*, 38(3), 893–901. doi:<https://doi.org/10.1002/nau.23934>
- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., y Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(4), 199–215. doi:<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- Mulac-Jericevic, B., y Conneely, O. M. (2004). Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction (Cambridge, England)*, 128(2), 139-146. doi:<https://doi.org/10.1530/rep.1.00189>.
- Nickel, R. F., y Venker-van Haagen, A. J. (1999). Functional anatomy and neural regulation of the lower urinary tract in female dogs: a review. *The Veterinary Quarterly*, 21(3), 83–85. <https://doi.org/10.1080/01652176.1999.9694999>
- Netter, F. H. (2015). *Atlas of Human Anatomy* (Sexta ed.). España: Elsevier.
- Norma Oficial Mexicana. (6 de diciembre de 1999). Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. [NOM-062-ZOO-1999]. Diario Oficial de la Federación, México
- Palmieri, K., Mannikarottu, A. S., Chichester, P., Kogan, B., Leggett, R. E., Whitbeck, C., y Levin, R. M. (2007). The effects of cyclical estrogen on bladder and urethral structure and function. *BJU international*, 99(1), 171–176. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06532.x>
- Persson, K., y Andersson, K. E. (1992). Nitric oxide and relaxation of pig lower urinary tract. *British Journal of Pharmacology*, 106(2), 416–422. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14349.x>
- Pel, J. J., van Asselt, E., y van Mastrigt, R. (2006). Contractile properties of the proximal urethra and bladder in female pig: morphology and function. *Neurourology and Urodynamics*, 25(1), 70–77. <https://doi.org/10.1002/nau.20156>

- Pradidarcheep, W., Waller , C., Dabhoiwala, N. F., y Lamers, W. H. (2011). Anatomy and histology of the lower urinary tract. En K.-E. Anderson , & M. C. Michel (Edits.), *Urinary Tract* (Vol. 2011, págs. 117-148). Berlín, Heidelberg: Springer. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6_7
- Quarmby, V. E., y Korach, K. S. (1984). The influence of 17 beta-estradiol on patterns of cell division in the uterus. *Endocrinology*, *114*(3), 694-702. doi:<https://doi.org/10.1210/endo-114-3-694>.
- Rizk DE, Hassan HA, Ramadan GA, Shafiullah M, Fahim MA. (2005) Estrogen and ghrelin increase number of submucosal urethral and anal canal blood vessels in ovariectomized rats. *Urology*. 66:1343-8. doi: 10.1016/j.urology.2005.06.113. PMID: 16360481
- Robinson, D., Rainer, R. O., Washburn, S. A., y Clarkson , T. B. (1996). Effects of estrogen and progestin replacement on the urogenital tract of the ovariectomized cynomolgus monkey. *Neurourology and Urodynamics*, *15*(3), 215-221. doi:[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6777\(1996\)15:3<215::AID-NAU6>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6777(1996)15:3<215::AID-NAU6>3.0.CO;2-I)
- Rocha , M. A., Sartori, M., Girão, M., De Jesus Simões, M., Baracat, E., y Rodrigues of Lima, G. (2003). Histomorphometric study of the inferior urinary tract of adult female rats during the interval between castration and hormonal replacement. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, *20*(2-3), 111–116.
- Rodríguez-Antolín, J., Cuevas, E., Nicolás, L., Fajardo, V., Castelan, F., y Martínez-Gómez, M. (2012). Histología uretral y vaginal en algunas hembras de mamíferos. *Universidad y Ciencia*, *28*(1), 85-95.
- Sánchez-Ortiz RF, Wang Z, Menon C, DiSanto ME, Wein AJ, Chacko S. (2001) Estrogen modulates the expression of myosin heavy chain in detrusor smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 280:C433-40. doi: 10.1152/ajpcell.2001.280.3.C433. PMID: 11171561.
- Sakondhavat, C., Choosuwan, C., Kaewrudee, S., Soontrapa, S., y Louanka, K. (2007). Prevalence and risk factors of urinary incontinence in Khon Kaen menopausal women.

Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet, 90(12), 2553–2558.

Sartori, M. G., Baracat, E. C., Girão, M. J., Sartori, J. P., y de Lima, G. R. (1995). Menopausal genuine stress urinary incontinence treated with conjugated estrogens plus progestogens. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 29(2), 165–169. doi:[https://doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)02358-j](https://doi.org/10.1016/0020-7292(95)02358-j)

Sartori, M., Girão, M., De Jesus Simões, M., Sartori, J., Baracat, E., y Rodrigues de Lima, G. (2001). Quantitative evaluation of collagen and muscle fibers in the lower urinary tract of castrated and under-hormone replacement female rats. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 28(2), 92-96.

Schreiter, F., Fuchs, P., y Stockamp, K. (1976). Estrogenic sensitivity of alpha-receptors in the urethra musculature. *Urologia Internationalis*, 31(1-2), 13–19. doi:<https://doi.org/10.1159/000280026>.

Senger PL (2003). Pathways to pregnancy and parturition. 2nd ed. *Washington State University: Current Conceptions*, Inc 10-43.

Shen, J. D., Chen, S. J., Chen, H. Y., Chiu, K. Y., Chen, Y. H., y Chen, W. C. (2021). Review of Animal Models to Study Urinary Bladder Function. *Biology*, 10(12), 1316. <https://doi.org/10.3390/biology10121316>

Seidlová-Wuttke D, Schultens A, Jarry H, Wuttke W. Urodynamic effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Endocrine*. 2004 23:25-32. doi: 10.1385/ENDO:23:1:25. PMID: 15034193

Seo Y, Park SW, Kim JY, Lee SD. (2014) Expression of $\alpha 1$ receptor and nitric oxide synthase in oophorectomized and estrogen-supplemented rat bladder and urethra. *Korean J Urol*. 55(10):677-86. doi: 10.4111/kju.2014.55.10.677. Epub Oct 10. PMID: 25324952; PMCID: PMC4198768.

- Smith, P., Rhodes, N., Ke, Y. *et al.* Upregulation of estrogen and androgen receptors modulate expression of FGF-2 and FGF-7 in human, cultured, prostatic stromal cells exposed to high concentrations of estradiol. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **5**, 105–110 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500571>
- Souza, V. R., Mendes, E., Casaro, M., Antiorio, A., Oliveira, F. A., y Ferreira, C. M. (2018). Description of Ovariectomy Protocol in Mice. En P. C. Guest, *Pre-Clinical Models: Techniques and Protocols, Methods in Molecular Biology* (Vol. 1916, págs. 303–309). New York, NY: Humana Press. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_29
- Steinauer, J., Waetjen, L. E., Vittinghof, E., Subak, L. L., Hulley, S. B., Grady, D., . . . Brown, J. S. (2005). Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstetrics and Gynecology*, 940-945. doi:<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000180394.08406.15>
- Takanashi, A., Sakai-Saito, A., Hattori, T., Kanno-Saito, S., Katano, Y., y Okada, T. (2019). Differences between young and aged rats in voiding frequency and detrusor muscle serotonergic contraction. *Experimental Gerontology*, *124*, 110642. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110642>
- Tortora, G. J., y Derrickson, B. (2010). *Principios de Anatomía y Fisiología* (13 ed.). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- van der Linden, M., Gerretsen, G., Brandhorst, M., Ooms, E., Kremer, C., y Doesburg, W. (1993). The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, *51*(1), 29-33. doi:[https://doi.org/10.1016/0028-2243\(93\)90187-h](https://doi.org/10.1016/0028-2243(93)90187-h)
- Valeri A, Brain KL, Young JS, Sgaragli G, Pessina F. Effects of 17beta-oestradiol on rat detrusor smooth muscle contractility. *Exp Physiol*. 2009 Jul;94(7):834-46. doi: 10.1113/expphysiol.2009.047118. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19395661; PMCID: PMC2757913.

- Watanabe T, Perkash I, Constantinou CE. (1997) Modulation of detrusor contraction strength and micturition characteristics by intrathecal baclofen in anesthetized rats. *J Urol.* 157(6):2361-5. PMID: 9146671.
- Wu, Y., Dabhoiwala, N. F., Hagoort, J., Tan, L.-W., Zhang, S.-X., y Lamers, W. H. (2017). Architectural differences in the anterior and middle compartments of the pelvic floor of young-adult and postmenopausal females. *Journal of Anatomy*, 651–663. doi:<https://doi.org/10.1111/joa.12598>
- Zhang, X., Alwaal, A., Lin, G., Li, H., Zaid, U. B., Wang, GLTF. (2016). Urethral musculature and innervation in the female rat. *Neurourology and Urodynamics* 35(3), 382–389. doi:<https://doi.org/10.1002/nau.22722>.
- Zhao H, Tian Z, Hao J, Chen B. (2005) Extragonadal aromatization increases with time after ovariectomy in rats. *Reprod Biol Endocrinol.* 21: 3-6. doi: 10.1186/1477-7827-3-6. PMID: 15661083; PMCID: PMC548297.
- Zhu, L., Lang, J., Liu, C., Han, S., Huang, J., y Li, X. (2009). The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause*, 16(4), 831–836. doi:<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181967b5d>
- Zhu, Q., Ritchie, J., Marouf, N., Dion, S. B., Resnick, N. M., Elbadawi, A., y Kuchel, G. A. (2001). Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility: evidence in ovariectomized rodents. *The Journal of Urology*, 166(3), 1136-1141. doi:doi:10.1016/S0022-5347(05)65935-6
- Zhao H, Tian Z, Hao J, Chen B. Extragonadal aromatization increases with time after ovariectomy in rats. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jan 21;3:6. doi: 10.1186/1477-7827-3-6. PMID: 15661083; PMCID: PMC548297.

2.- Deshidratación de tejido de uretra pélvica y clitoral.

Reactivo	Tiempo
OH 70%	30 min
OH I 80%	40 min
OH II 80%	40 min
OH I 96%	40 min
OH II 96%	40 min
OH I 100%	40 min
OH II 100%	40 min
OH-Xilol	40 min
Xilol I	40 min
Xilol II	40 min

3.- Inclusión de tejido de uretra pélvica y clitoral.

Reactivo	Tiempo
Paraplast I	3 horas
Paraplast II	5 horas
Paraplast III	6 horas

4.- Tinción de Hematoxilina-eosina.

Reactivo	Tiempo
Xilol I	5 min
Xilol II	5 min
Xilol III	5 min
OH 100%- Xilol	5 min
OH 96%	3 min
Hematoxilina	15 min
H2O corriente	30 seg
OH ácido	10 seg
H2O corriente	10 seg
Carbonato de litio	30 seg
H2O corriente	10 seg
Eosina	5 min
OH 96%	3 min
OH 100%	2 min
OH-Xilol	2 min
Xilol	5 min



25 AÑOS

CURSO
INTERNACIONAL
BASES
BIOLÓGICAS DE
LA CONDUCTA



OTORGAN LA PRESENTE

CONSTANCIA

a:

Batana Reyes BE, Cruz Gómez Y, Juárez Romero M

POR SU PRESENTACIÓN ORAL "Efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre las características histomorfométricas de la uretra de ratas ovariectomizadas como modelo de menopausia".

EN EL 25° CURSO INTERNACIONAL BASES BIOLÓGICAS DE LA CONDUCTA
REALIZADO EN TLAXCALA, TLAX., MEXICO, DEL 26 AL 30 DE OCTUBRE DE 2020

DR. FRANCISCO CASTELÁN
ORGANIZADOR

DRA. MARGARITA MARTÍNEZ GÓMEZ
ORGANIZADORA

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN
ORGANIZADOR



Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta
División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado



CONSTANCIA

A Blanca Esthela Batana Reyes
Estudiante de Maestría en Ciencias Biológicas

Por impartir el seminario
**"Características histomorfológicas de la uretra de ratas
ovariectomizadas con terapia de reemplazo hormonal"**

"Por la Cultura a la Justicia Social"
Tlaxcala, Tlax., a 23 de septiembre de 2021


Dra. Margarita Martínez Gómez
Coord. Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta



Posgrado
Ciencias Biológicas



Sistema Institucional de Gestión de la Calidad Certificado bajo la Norma: ISO 9001-2015- NMX-CC-9001-IMNC-2015



PCB/21-2/094-rsl



XXVI
INTERNATIONAL COURSE
Biological Bases
of Behavior



CARTEL 7

SECCIÓN. Mecanismos de la conducta

EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE PARÁMETROS URINARIOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOMÉTRICAS DE LA URETRA EN LA RATA OVARIETOMIZADA

Blanca Esthela Batana Reyes, Margarita Juárez Romero, Yolanda Cruz Gómez
Maestría en Ciencias Biológicas, Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta.

Correo electrónico: blanquita.batana@gmail.com

La edad y la menopausia son factores de riesgo de incontinencia urinaria (IU) femenina. La menopausia es un proceso fisiológico que se caracteriza por una disminución en la concentración de hormonas ováricas (estradiol y progesterona), por lo que animales ovariectomizados (OVX), como la rata, son modelos de menopausia. La uretra, juega un papel importante puesto que contribuye a mantener la continencia urinaria cerrando el lumen evitando así la pérdida de orina. El cierre uretral está determinado por la actividad de las estructuras que la componen. Una hipermovilidad uretral o una debilidad del esfínter externo genera IU por esfuerzo.

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto de la administración de estradiol (1mg) sobre los parámetros urinarios y las características histomorfológicas de la uretra de ratas ovariectomizadas.

Se utilizaron ratas hembra adultas ovariectomizadas de la cepa Wistar. Dos meses post-OVX se inició el tratamiento con aceite (0.1ml s.c., grupo vehículo, n=4) o estradiol (1 mg de E2 en 0.1ml de aceite, grupo OVX+E₂, n=4), durante un mes. Se grabó la conducta durante las últimas 6 horas de la fase de oscuridad. Se evaluaron los siguientes parámetros urinarios: volumen por micción, duración de la micción, intervalo entre micciones, frecuencia de micción y número de gotas de orina; antes (día 60 de la OVX, PO60) y durante 7, 14, 21 y 28 días de la terapia hormonal. Para el registro de la conducta de micción se utilizó un sistema de registro que consiste en una caja de acrílico sin base, una malla de acero inoxidable, mesa de madera con superficie de vidrio, un colector de orina (marco de madera forrado con plástico transparente) y un sistema de videograbación de circuito cerrado.

Al mes de terapia se extrajo la uretra (OVX+vehículo n=3; OVX+E₂ n=3) y se preparó para estudios histológicos para determinar las características histomorfológicas. Se realizaron cortes transversales de la uretra pélvica (7 µm). Las secciones fueron teñidas con



XXVI
INTERNATIONAL COURSE
Biological Bases
of Behavior



hematoxilina-eosina. Se midió el espesor de la región dorsal de la uretra de la mucosa, submucosa, músculo liso y estriado. La estadística se realizó con una t de Student, alfa 0.05.

En las primeras tres semanas de tratamiento, la terapia hormonal no tuvo efectos estadísticamente significativos en los parámetros urinarios: Frecuencia de micción (vehículo, 10.2±0.8 vs OVX+E₂, 9.05±1.3 micciones), volumen por micción (vehículo 0.64±0.05 vs OVX+E₂, 0.67±0.08 ml), intervalo entre micciones (vehículo, 37.3±2.2 vs OVX+E₂, 38.6±7.1 min) y duración de la expulsión de orina (vehículo, 2.2±0.09 vs OVX+E₂, 2.6±0.2 segundos). Sin embargo, la duración de la expulsión de orina del grupo OVX+E₂ aumentó en el día 28. Con respecto al goteo de orina, solo una rata con aceite goteo en una ocasión durante la terapia (0.3±0.3 gotas) mientras que en el grupo con estradiol todas las ratas gotearon de una a cuatro veces (2.0±0.8 gotas).

En el grupo OVX+E₂ el grosor de la mucosa de la uretra pélvica aumentó (39.2±2.8 µm) en comparación con el grupo vehículo (24.7±1.6 µm). Sin embargo, la terapia no tuvo efecto sobre el grosor de la submucosa (vehículo, 55.8±3.9 vs OVX+E₂, 49.0±3.7 µm), músculo liso (vehículo, 225.7±7.2 vs OVX+E₂, 213.6±7.8 µm) y músculo estriado (vehículo, 232.8±18.9 vs OVX+E₂, 251.6±47.1 µm).

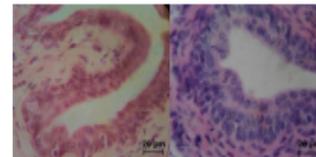


Figura 1. Cortes transversales de la uretra pélvica teñida con Hematoxilina-eosina a un objetivo de 100x. Las fotografías muestran la capa epitelial de la región dorsal de la uretra pélvica de una rata hembra tratada con aceite (izquierda) y estradiol (derecha).

Los resultados preliminares muestran que aunque el estradiol no tiene un efecto sobre los parámetros urinarios se pudo observar que, el volumen por micción y la duración incrementan en la última semana del tratamiento y a su vez, la frecuencia de micción disminuye.

Estudios han reportado que el estradiol ayuda a la proliferación y maduración del epitelio. En nuestro estudio, la terapia aumentó el grosor de la capa de mucosa lo que pudiera significar una hipertrofia o hiperplasia de las células epiteliales y en consecuencia una mejor



XXVI
INTERNATIONAL COURSE
Biological Bases
of Behavior



XXVI
INTERNATIONAL COURSE
Biological Bases
of Behavior



LAS HORMONAS OVÁRICAS EN LA VIDA DE LA MUJER

Margarita Juárez Romero, Blanca Esthela Batana Reyes y Yolanda Cruz Gómez

Las hormonas son mensajeros químicos que viajan en el torrente sanguíneo y llegan a los diferentes órganos del cuerpo. Transportan información a las células que poseen receptores específicos para la hormona. En las mujeres, los ovarios y en menor proporción las glándulas adrenales son sitios de producción de las hormonas esteroideas denominadas estradiol y progesterona (Simpson, 2003).

En mamíferos, antes del nacimiento, los ovarios del embrión liberan estradiol que influyen en la diferenciación de las estructuras cerebrales y órganos genitourinarios confiriéndoles características fenotípicas femeninas (Zuotaga et al., 2006).

En seres humanos, durante la **pubertad**, se produce un aumento progresivo en las hormonas ováricas, lo que conlleva a la aparición de los caracteres sexuales secundarios tales como el crecimiento de mamas, ensanchamiento de caderas, presencia de vello en axilas, pubis y posteriormente la primera menstruación (menarquia), lo que marcará el inicio del periodo fértil reproductivo.

En los ciclos menstruales se distinguen la fase folicular y la lútea. En la primera fase el estradiol induce proliferación de células uterinas y, en la segunda, la progesterona estimula las glándulas del endometrio para que liberen moco y postacridos. Todo ello permite un ambiente uterino favorable para la implantación de un embrión, en caso de que haya fertilización del óvulo.

En el **embarazo**, primero el cuerpo lúteo y luego la placenta secretan progesterona, hormona que mantiene quiéscete el útero, lo que evita que el producto sea abortado antes de los 9 meses. Al final del embarazo se lleva a cabo el parto, en el que disminuye la concentración de progesterona y aumenta el estradiol. Esta condición hormonal permite la contracción uterina y con ello la expulsión del bebé y la placenta.

En la lactancia temprana, el amamantamiento inhibe la actividad ovárica y los ciclos menstruales se reanuda durante o al término de la misma.

El **periodo fértil** de la mujer dura más de dos décadas. Después de ese periodo las hormonas ováricas disminuyen, lo que lleva a un periodo de reducción paulatina de estradiol, progesterona y ciclos menstruales irregulares (perimenopausia), lo que culmina en menopausia. Este término se utiliza cuando ha habido ausencia de 12 meses de menstruación, dura entre 5 y 8 años y se acompaña de bochornos, reseca vaginal y atrofia urogenital (Hartlow et al. 2012).

La edad y la menopausia son factores de riesgo de trastornos urinarios, entre muchos otros cambios biológicos. Así, el 38% de las mujeres menopáusicas reportan **incontinencia urinaria de esfuerzo** (IUE), trastorno en la que hay pérdida de orina por correr, estornudar, reír o realizar ejercicio físico que implique esfuerzo (Sakondharat et al. 2007).

La IUE afecta el cerrado uretral. Hay una variedad de terapias utilizadas de acuerdo con su nivel de invasión, los menos invasivos son ejercicios de los músculos del piso pélvico; poco invasivos, dispositivos que estimulan los músculos del piso pélvico de forma magnética o eléctrica, pesarios vaginal, tapón uretral, inyección de sustancias que disminuyen la luz uretral, agonistas alfa adrenérgico, terapia de reemplazo hormonal (TRH) a base de estradiol y/o progesterona; más invasivos, cabestrillo vaginal, uretral o uretropexia (Hersh y Saltman 2013).

Avances en el conocimiento y tratamiento de las diversas patologías que aquejan a las mujeres derivan de estudios en modelos animales. En nuestro laboratorio, utilizando la rata ovariectomizada (extracción quirúrgica de los ovarios) como modelo de menopausia, observamos que a diferentes tiempos después de la ovariectomía (OVX) los síntomas de incontinencia urinaria determinados por goteo de orina son evidentes. Dos meses posteriores a la OVX, iniciamos la TRH con estradiol y progesterona lo que resultó en IUE, sin embargo, a mayores dosis de estradiol y progesterona ya no hubo signos de IU (Figura 1). La sola administración de 1 miligramo de estradiol resultó en hiperplasia del epitelio uretral, sugiriendo reducción del lumen uretral y, por tanto, la continencia urinaria (Figura 1). Estos hallazgos y la información aquí descrita nos permiten destacar la importancia de las hormonas ováricas en la fisiología femenina.

Ratas ovariectomizadas con terapia de reemplazo hormonal.

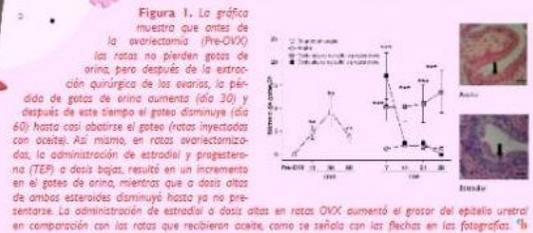


Figura 1. La gráfica muestra que antes de la ovariectomía (Pre-OVX) las ratas no pierden gotas de orina, pero después de la extracción quirúrgica de los ovarios, la pérdida de gotas de orina aumenta (día 30) y después de este tiempo el goteo disminuye (día 60) hasta casi abolirse el goteo (ratas inyectadas con aceite). Así mismo, en ratas ovariectomizadas, la administración de estradiol y progesterona (TRH) a dosis bajas, resultó en un incremento en el goteo de orina, mientras que a dosis altas de ambos esteroides disminuyó hasta ya no presentarse. La administración de estradiol a dosis altas en ratas OVX aumentó el grosor del epitelio uretral en comparación con las ratas que recibieron aceite, como se señala con las flechas en las fotografías. ¹⁶

Consulta la referencia y el material gráfico de este artículo Escanea el siguiente código QR



The Autonomous University of Tlaxcala and
the Mexican Society for Urogenital Sciences

Extends this certificate to:

Blanca Esthela Batana Reyes, Margarita Juárez Romero & Yolanda Cruz Gómez

For presenting the work:

**“Effect of hormone replacement therapy on urinary parameters and
histomorphometric characteristics of urethra in ovariectomized rat”**

During the 9th International Urogenital Science Meeting and the 1st National
Urogenital Sciences Meeting

Held in Tlaxcala City, Tlaxcala, Mexico
November 18th to 20th, 2021



Dr. Yolanda Cruz
President, Mexican Society for
Urogenital Sciences

Dr. Alvaro Muñoz
Vicepresident, Mexican Society for Urogenital
Sciences

Dr. María Elena Hernández
Secretary, Mexican Society for Urogenital
Sciences

Dr. Cesar Pastelin
Treasurer, Mexican Society for Urogenital
Sciences



The Autonomous University of Tlaxcala and
the Mexican Society for Urogenital Sciences

Extends this certificate to:



Blanca Esthela Batana Reyes, Margarita Juárez Romero & Yolanda Cruz Gómez

For presenting the work:

**“Effect of hormone replacement therapy on urinary parameters and
histomorphometric characteristics of urethra in ovariectomized rat”**



During the **9th International Urogenital Science Meeting and the 1st National
Urogenital Sciences Meeting**

Held in Tlaxcala City, Tlaxcala, Mexico
November 18th to 20th, 2021

Dr. Yolanda Cruz
President, Mexican Society for
Urogenital Sciences

Dr. Alvaro Muñoz
Vicepresident, Mexican Society for Urogenital
Sciences

Dr. María Elena Hernández
Secretary, Mexican Society for Urogenital
Sciences

Dr. Cesar Pastelin
Treasurer, Mexican Society for Urogenital
Sciences



La Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales, A.C.

Otorga la presente **CONSTANCIA** a:



Margarita Juárez Romero, Rosa Angélica Lucio Lucio,
Blanca Esthela Batana Reyes, María Isabel Pérez Cuapio,
Stephanie Cuatecontzi Rodríguez, Karla de la Rosa Sánchez,
Valeria Ocotitla Zapata, Aarón Pérez Gutiérrez y Yolanda Cruz Gómez



Por exponer el trabajo:



“Participación de la próstata ventral sobre la función urinaria y sexual en la rata macho”



Presentado durante el 2^{do} Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales

Llevado a cabo en Tlaxcala, Tlax. del 28 septiembre al 1 de octubre 2022

Dra. Yolanda Cruz
Presidenta, Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales

Dr. Álvaro Muñoz
Vicepresidente, Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales

Dra. María Elena Hernández
Secretaria, Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales

Dr. César F. Pastelín
Tesorero, Sociedad Mexicana de Ciencias Urogenitales