



# Universidad Autónoma De Tlaxcala

---

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta

Posgrado En Ciencias Biológicas

Efecto de la sección del nervio dorsal del clítoris proximal y distal sobre la micción y actividad eléctrica del músculo bulboesponjoso en la coneja.

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Iliana Lizzet Islas Lazcano

Codirectoras

Dra. Margarita Martínez Gómez

Dra. Dora Luz Corona Quintanilla





# Universidad Autónoma De Tlaxcala

---

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta

Posgrado En Ciencias Biológicas

Efecto de la sección del nervio dorsal del clítoris proximal y distal sobre la micción y actividad eléctrica del músculo bulboesponjoso en la coneja.

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Iliana Lizzet Islas Lazcano

Comité tutorial

Dra. Margarita Martínez Gómez

Dra. Dora Luz Corona Quintanilla

Dr. René Zempoalteca Ramírez

Dr. Octavio Sánchez García

Tlaxcala, Tlax.

Octubre, 2024

## **Financiamiento**

El trabajo de la presente Tesis se efectuó en las instalaciones del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Para su realización se contó con el financiamiento del programa por CONACyT- Infraestructura 2022 (ID 322333), Ciencia de Frontera 2019, 1311312 y una beca de maestría del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (1232246 ILIL).

La Maestría en Ciencias Biológicas está registrada en el Sistema Nacional de Posgrados del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (SNP- CONAHCyT).



**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 **Iliana Lizzet Islas Lazcano** 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 de la sección del nervio dorsal del clítoris proximal y distal sobre la micción y actividad eléctrica del músculo bulboesponjoso en la coneja”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E  
TLAXCALA, TLAX., A 20 DE SEPTIEMBRE DEL 2024

DR. FRANCISCO CASTELÁN

DRA. DORA LUZ CORONA QUINTANILLA

DR. RENÉ ZEMPOALTECA RAMÍREZ

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DR. OCTAVIO SÁNCHEZ GARCÍA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado  
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas  
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta



**COMITÉ ACADÉMICO  
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por el estudiante **Iliana Lizzet Islas Lazcano** titulada “Efecto de la sección del nervio dorsal del clítoris proximal y distal sobre la micción y actividad eléctrica del músculo bulboesponjoso en la coneja.” para optar por su grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de Iliana Lizzet Islas Lazcano fue revisado por los co-directores de tesis antes de presentarse a cada examen tutorial y, posterior, a los exámenes tutorales, los miembros de su comité tutorial realizaron sus respectivas revisiones y observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de agosto, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin y se marcó texto con similitudes (28 %). Pero, los textos detectados con similitud fueron son subtítulos y temas generalizados como nervio, vejiga urinaria, médula espinal, ganglios, sistema nervioso autónomo y somático; etc. pero esas descripciones en el texto contienen las respectivas citas que indican de donde fue tomada la información. Pensamos que esas similitudes son debidas al lenguaje y/o conceptos comunes dentro del área de la Neurofisiología; por lo que esta similitud no podría ser considerada como plagio. Asimismo, todas las referencias mencionadas en el texto están incluidas en la sección de referencias.

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

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.

**A T E N T A M E N T E**  
**Tlaxcala, Tlax., a 14 de Octubre de 2024.**

**Dra. Dora Luz Corona Quintanilla**  
Co-directora

**Dra. Margarita Martínez Gómez**  
Co-directora



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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado  
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas  
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta



**Captura del análisis que se hizo en el programa Turnitin para determinar plagio de la tesis.**

The screenshot shows the Turnitin 'My Files' interface. On the left, there is a sidebar with 'Mis archivos', 'Papelera', and 'Configuración'. The main area is titled 'Mis archivos' and contains a search bar and a table of files. The table has columns for 'Titulo', 'Autor', 'Similitud', and 'Fecha de adición'. One file is listed: 'TESIS ILIANA ISLAS.docx' by 'Iliana Lizzet Islas La' with a similarity score of 28% and a date of 'oct 14, 2024'.

Titulo	Autor	Similitud	Fecha de adición
<input type="checkbox"/> TESIS ILIANA ISLAS.docx	Iliana Lizzet Islas La	28%	oct 14, 2024



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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado  
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas  
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta



Capturas del análisis con ejemplos de las similitudes, debido a que son términos generales de la Neurofisiología.

S

The screenshot shows a Turnitin similarity report for a document titled "TESIS ILIANA ISLAS-IBARRA" by Iliana Lizet Islas Lázcano. The overall similarity is 28%. The report highlights several matches with external sources, all with a similarity of less than 1%:

- cris.maastrichtuniversity.nl: 1 text block, 52 palabras coincidentes
- pure.bond.edu.au: 2 text blocks, 51 palabras coincidentes
- researchmap.jp: 1 text block, 51 palabras coincidentes
- deepblue.lib.umich.edu: 1 text block, 49 palabras coincidentes
- www.researchwithrutgers.com: 1 text block, 48 palabras coincidentes

The main content of the document is a list of abbreviations (Abreviaturas) related to neurophysiology:

- CMG'S: cistometrogramas.
- EMG'S: electromiogramas.
- Li: lumbar.
- mbs: músculo bulboesponjoso.
- mfs: músculo isquiosavernoso.
- NDCl: nervio dorsal del clitoris.
- NxNDCLd: sección del nervio dorsal del clitoris distal.
- NxNDCLp: sección del nervio dorsal del clitoris proximal.
- S: sacra.
- SNC: sistema nervioso central.
- SNP: sistema nervioso periférico.

At the bottom of the page, the word "crónimos" is partially visible, followed by "ebro.".



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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado  
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas  
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta



The screenshot shows a Turnitin report for a document titled "TEJES IJANA ILIAS.docx" by Diana Lizet Islas Lazzano. The overall similarity is 167%. The report includes a table of contents and a list of sources with their respective similarity percentages.

Section	Similarity
2.1. Como se relaciona la estructura de un animal con su comportamiento	16%
2.2. Estudios sobre la participación del nervio dorsal del rictorio (NDCI) durante la micción y efecto de su daño	19%
2.3. La coneja como modelo de estudio	20%
3. Justificación	24%
4. Hipótesis	25%
5. Objetivos	25%
5.1. Objetivo general	25%
5.2. Objetivos específicos	25%
6. Metodología y diseño experimental	26%
6.1. Animales	26%
6.2. Registro electrofisiológico	27%
6.3. Análisis estadístico	29%
7. Resultados	31%
7.1. Peso y edad de los animales	31%
7.2. Parámetros urodinámicos	31%
7.3. Actividad refleja de los músculos perineales en la micción	36%
8. Discusión	42%
9. Conclusión	46%

Source	Similarity
pure.bond.edu.au	<1%
researchmap.jp	<1%
deepblue.lib.umich.edu	<1%
www.researchwithrutgers.com	<1%
Edith Cowan University on 2022-10-07	<1%



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

## **Agradecimientos**

Al Posgrado en Ciencias Biológicas del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala.

Al apoyo recibo del programa Project partially granted by CONACyt- Infraestructura 2022 (ID 322333), Ciencia de Frontera 2019, 1311312 y una beca CONAHCyT (1232246 a ILIL).

A mis Codirectoras de tesis, las Dras. Margarita Martínez Gómez y Dora Luz Corona Quintanilla por permitirme realizar el proyecto de tesis bajo su dirección, por el apoyo y todos los conocimientos brindados durante su desarrollo.

Al comité tutorial los Dres. René Zempoalteca Ramírez y Octavio Sánchez García por sus acertados comentarios y sugerencias para el desarrollo de este trabajo.

## Resumen

El piso pélvico está inervado por el nervio pudendo y ramas provenientes de las raíces sacras. Esta inervación es susceptible a sufrir cambios en su función debidos a diferentes factores: hormonales, envejecimiento y daños mecánicos. Estos factores pueden afectar la fisiología del piso pélvico y como consecuencia el control de los músculos perineales (músculo bulboesponjoso, mBs, e Isquiocavernoso, mIs). El objetivo general de este estudio fue determinar el efecto de la sección distal y proximal del NDCI, durante la micción y sobre la actividad eléctrica del mBs. Para ello se utilizaron 16 conejas, divididas en tres grupos al azar: Sham (n=4), sección distal (n=6) y sección proximal (n=6) del NDCI, respectivamente. Los registros se realizaron 30 días después de la sección nerviosa. Posteriormente, se realizaron registros simultáneos de función vesical, como cistometrogramas (CMG), y actividad eléctrica o electromiogramas (EMG) de ambos músculos. Los resultados demostraron que la sección distal del NDCI incrementó la duración de la fase de expulsión y disminuyó el volumen expulsado. En contraste, la sección proximal tuvo efectos significativos, ya que redujo el volumen expulsado, la eficiencia vesical, las presiones umbral y máxima, además aumentó la duración de la fase de expulsión. También se observaron cambios en la actividad de los músculos perineales durante la micción. La sección distal al disminuir la eficiencia de la micción ocasiona una expulsión ineficiente y, posiblemente, síndrome de vejiga hipoactiva. Mientras, la sección proximal, afecta volúmenes y presiones, como la máxima, lo que conlleva a que el volumen expulsado se reduce, similar a signos de desencadenar incontinencia urinaria por esfuerzo.

**Palabras clave:** nervio dorsal del clítoris, músculos perineales, micción.

## **Abreviaturas**

**CMG'S:** cistometrogramas.

**EMG'S:** electromiogramas.

**L:** lumbar.

**mBs:** músculo bulboesponjoso.

**mIs:** músculo isquiocavernoso.

**NDCl:** nervio dorsal del clítoris.

**NxNDCLd:** sección del nervio dorsal del clítoris distal.

**NxNDCLp:** sección del nervio dorsal del clítoris proximal.

**S:** sacra.

**SNC:** sistema nervioso central.

**SNP:** sistema nervioso periférico.

## **Acrónimos**

**BDNF:** factor neurotrófico derivado del cerebro.

**GDNF:** factor neurotrófico derivado de la glía.

**IGF 1-2:** factores de crecimiento parecidos a la insulina 1-2.

**NGF:** factor de crecimiento nervioso.

**PTN:** Pleiotrofina.

# Índice

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>1.1. Componentes del sistema nervioso periférico</b> .....	4
<b>1.1.1. Ganglios nerviosos</b> .....	4
<b>1.1.2. Nervios</b> .....	7
<b>1.1.3. Tipo de nervios</b> .....	8
<b>1.1.4. Cambios en el nervio después de la sección</b> .....	9
<b>1.2. Generalidades del nervio dorsal del clítoris</b> .....	12
<b>1.3. Componentes y nervios del piso pélvico</b> .....	13
<b>1.4. Participación de los nervios del piso pélvico en la micción</b> .....	13
<b>2. Antecedentes</b> .....	16
<b>2.1. Cambios plásticos en el reflejo de micción después de la sección de nervios del piso pélvico.</b> .....	16
<b>2.2. Estudios sobre la participación del nervio dorsal del clítoris (NDCI) durante la micción y efecto de su daño</b> .....	19
<b>2.3. La coneja como modelo de estudio</b> .....	20
<b>3. Justificación</b> .....	24
<b>4. Hipótesis</b> .....	25
<b>5. Objetivos</b> .....	25
<b>5.1. Objetivo general</b> .....	25
<b>5.2. Objetivos específicos</b> .....	25
<b>6. Metodología y diseño experimental</b> .....	26
<b>6.1 Animales</b> .....	26
<b>6.2. Registro electrofisiológico</b> .....	27
<b>6.3. Análisis estadístico</b> .....	29
<b>7. Resultados</b> .....	31
<b>7.1 Peso y edad de los animales</b> .....	31
<b>7.2 Parámetros urodinámicos</b> .....	31
<b>7.3 Actividad refleja de los músculos perineales en la micción</b> .....	36
<b>8. Discusión</b> .....	42
<b>9. Conclusión</b> .....	46

10. Perspectivas .....	46
11. Referencias .....	47

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Esquema representativo de la distribución anatómica de los ganglios autonómicos paravertebrales y prevertebrales del cuerpo humano.....	7
<b>Figura 2.</b> Esquema representativo de los componentes anatómicos de los nervios periféricos.....	8
<b>Figura 3.</b> Representación esquemática de los procesos que suceden en el nervio con daño a sus axones.....	11
<b>Figura 4.</b> Esquema representativo de la inervación de la vejiga urinaria, uretra, piso pélvico durante la regulación de la micción.....	16
<b>Figura 5.</b> Esquema representativo del origen del nervio dorsal del clítoris (NDCI) y del nervio perineal.....	22
<b>Figura 6.</b> Representación de la sección de la región distal del NDCI.....	27
<b>Figura 7.</b> Representación de la sección de la región proximal NDCI.....	27
<b>Figura 8.</b> Representación del registro simultaneo de cistometrogramas y electromiogramas del músculo bulboesponjoso.....	29
<b>Figura 9.</b> Registros representativos de cistometrogramas (CMG's) y electromiogramas (EMG) de los músculos isquiocavernoso (mIs) y bulboesponjoso (mBs).....	40
<b>Figura 10.</b> Registros de cistometrogramas (CMG's) y electromiogramas (EMG) de los músculos isquiocavernoso (mIs) y bulboesponjoso (mBs) que fueron observados con bajo porcentaje durante lamicción.....	41

## Índice de tablas y gráficas

<b>Tabla 1.</b> Edad y peso corporal en conejas de los grupos Sham, con sección unilaterales del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (NxNDCld) y proximal (NxNDClp).....	31
<b>Gráfica 1.</b> Gráficas de cajas y bigotes que muestran los parámetros urodinámicos, en relación con los volúmenes umbral, expulsado y residual; así como eficiencia vesical.....	33
<b>Gráfica 2.</b> Gráficas de cajas y bigotes que representan los parámetros urodinámicos, en relación con la duración de la fase de expulsión, intervalo entre contracciones, presiones umbral y máxima.....	35
<b>Tabla 2.</b> Actividad refleja del músculo bulboesponjoso durante la micción.....	37
<b>Gráfica 3.</b> Porcentajes de actividad refleja del mBs durante la micción.....	37
<b>Tabla 3.</b> Actividad refleja del músculo isquiocavernoso durante la micción.....	39
<b>Gráfica 4.</b> Porcentajes de actividad refleja del músculo isquiocavernoso (mIs) durante la micción.....	39
<b>Gráfica 5.</b> Porcentaje de actividad refleja del mIs durante la fase de postexpulsión.....	40

## **1. Introducción**

El sistema nervioso es un conjunto de estructuras funcionalmente especializadas, mediante el cual un organismo responde adecuadamente a estímulos que recibe del medio externo e interno. Su correcto funcionamiento se debe a las células especializadas que lo constituyen, una de ellas son las neuronas. Las neuronas se caracterizan por ser células excitables y consideradas como la unidad funcional del sistema nervioso, otro tipo de células que conforman al sistema nervioso son las células glía, que nutren y proporcionan sostén a las neuronas (Kandel y cols. 2001).

Las neuronas son células excitables y constituyen la principal unidad de señalización del sistema nervioso; además de la función de procesar y transmitir la información, en forma de señales eléctricas. Para que esto se lleve a cabo de manera adecuada, la neurona debe tener tres características fundamentales: a) excitabilidad, b) conductividad y c) secreción.

La excitabilidad se refiere a la capacidad de las neuronas para responder a estímulos y cambios del medio interno y externo, lo que mantiene la homeostasis. La conductividad es la forma en que la neurona responde a los diferentes estímulos y emite una señalización, a través de la liberación de neurotransmisores entre neuronas o un órgano efector (Saladin. 2013). También, las neuronas se clasifican en tres grupos de acuerdo con su función: neuronas sensoriales, interneuronas y motoneuronas.

- 1) Neuronas sensoriales: son neuronas pseudounipolares (o aferentes), que a través de impulsos nerviosos envían información del exterior hacia sistema nervioso central.
- 2) Interneuronas: se ubican en el sistema nervioso central y regulan la comunicación entre las neuronas aferentes y las neuronas eferentes, su función consiste en integrar, procesar y hacer sinapsis con las motoneuronas.
- 3) Motoneuronas: procesan la información proveniente de las neuronas sensoriales o interneuronas para transmitir una respuesta, desde el sistema nervioso central hacia el efector (músculos y/o glándulas) (Basto y Almora. 2019).

El sistema nervioso se divide anatómicamente en: a) sistema nervioso central (SNC) y b) sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal, donde las neuronas tienen la función de recibir estímulos y procesarlos para enviar de regreso una respuesta hacia el efector. El SNP está constituido por ganglios, nervios periféricos y terminaciones nerviosas. La función del SNP es llevar estímulos desde la periferia hacia el SNC y de regreso, es

decir, enviar una respuesta hacia el efector (Geneser. 2000; Kandel y cols. 2001). Los nervios están formados por un gran número de axones que forman paquetes de fibras nerviosas y que permiten transportar las señales eléctricas y químicas desde el soma de la neurona hasta el extremo distal del axón. Sin embargo, los nervios son susceptibles a sufrir distintos tipos de daños patológicos o mecánicos. Los daños mecánicos del nervio incluyen su aplastamiento o ruptura, denominada sección. En la sección del nervio, se rompen los axones y se separan del efector. El rompimiento de los axones produce daño, y puede ser parcial o completo rompimiento (Gordon y Borschel. 2017).

Algunas regiones del cuerpo están más inervadas que otras, un ejemplo de ello es el piso pélvico. Sin embargo, por su extensa inervación este complejo de nervios es susceptible a sufrir algún daño, por distintos factores, como hormonales (Li y cols. 2023), envejecimiento (García. 2013) y mecánicos. Los daños mecánicos en los nervios del piso pélvico en las mujeres pueden ocurrir por distintas razones, algunos de los tipos más comunes incluyen: a) lesiones durante el parto esto puede causar un efecto sobre la inervación del piso pélvico, especialmente si hay un uso excesivo de fórceps o si se presenta un desgarro perineal, b) cirugías pélvicas, como la histerectomía o la reparación de prolapso, también pueden causar daños en la inervación, si este tipo de intervenciones no se realizan de manera adecuada, c) compresión nerviosa, por ejemplo, el síndrome del piriforme en el cual el músculo piriforme comprime al nervio ciático afectando la función de los nervios en el área pélvica y d) traumas físicos, causados por caídas y/o golpes en la región pélvica. Estos daños pueden resultar en síntomas como dolor, debilidad, incontinencia o disfunción sexual (DeLancey. 1997).

El piso pélvico es una estructura formada por los huesos de la pelvis, ligamentos, fascias, músculos estriados y nervios (DeLancey. 2001). Sus funciones son la de: brindar soporte, formar esfínteres y participar en la conducta reproductiva y sexual. La integridad de sus componentes coordina las funciones sexuales, de defecación y las urinarias (Grimes y Stratton. 2023). Pero, los procesos reproductivos, como la gestación, el parto y la lactancia en hembras de mamíferos afectan la integridad del piso pélvico y una de las adaptaciones son los cambios morfométricos de sus estructuras neuromusculares, por ejemplo, algunos nervios del piso pélvico presentan axones con disgregación e invaginación de la mielina, similar a los signos de daño después de un estiramiento, aplastamiento y/o sección de los axones (Catelán y cols. 2018; Li y cols. 2023). Daños que

desencadenan trastornos del piso pélvico, como prolapso de órganos pélvicos, disminución de la función sexual, por la baja de excitación sexual, menor frecuencia del orgasmo y presencia de dispareunia (Li-Yun-Fong y cols. 2017).

Uno de los nervios del piso pélvico de gran importancia para desencadenar reflejos sexuales, como el reflejo vaginocavernoso (Cruz y cols. 2017), es el nervio dorsal del clítoris (NDCI). De acuerdo con su distribución anatómica, en la rata, el NDCI se localiza a la altura del borde del arco isquiático y este se divide en distintas ramas para inervar a la uretra distal, el clítoris, la piel perigenital y la glándula prepucial (Pastelín y cols. 2012). En la coneja, el NDCI es un nervio compacto que se origina a partir del nervio pudendo, este nervio se origina en la región lumbar 7 (L7) a sacro 3 (S3), en la región dorsal del nervio pudendo se originan: el NDCI que es la vía aferente (rama sensorial) y discurre caudalmente emitiendo fibras nerviosas al clítoris, la vagina perineal, las glándulas prepuciales, el vestíbulo constrictor y la piel perigenital. Y el nervio perineal que es la vía eferente (rama motora) que se localiza a la altura del arco isquiático e inerva al músculo bulboesponjoso (Cruz y cols. 2017). Se ha descrito, que el NDCI está formado por axones motores y sensoriales, por lo que se considera un nervio mixto (Cruz y cols.2017). Principalmente, se ha propuesto que sus aferencias son vías nerviosas que participan en la regulación del cierre uretral durante la micción (Cruz y cols. 2016). Sin embargo, falta determinar la participación de la inervación proximal o distal a la bifurcación del NDCI; porque la región proximal, regula la actividad de músculos estriados, como la actividad eléctrica del músculo bulboesponjoso; mientras que, en la región distal, probablemente, a través de la información sensorial, además de llevar información para activar las motoneuronas del músculo mencionado, podría regular algunas funciones del aparato urinario inferior, como la micción.

Un primer acercamiento para determinar la participación del NDCI en la micción, es utilizar estrategias experimentales de la sección crónica de un nervio de interés; para ello se realiza el corte y la extracción, aproximadamente, más de 2 mm del nervio, para evitar la reinervación y mantener el efecto de la sección por un tiempo considerable, de semanas o meses, y posteriormente realizar las evaluaciones correspondientes sobre la participación del nervio de interés (Gordon y Borschel 2017). La sección crónica, también, produce atrofia en los órganos efectores, por ejemplo, glándulas o músculos. Sí el efector es un músculo estriado, las fibras musculares mostrarán procesos inflamatorios y de atrofia muscular; sin embargo, si no se aplican terapias

adecuadas para la regeneración nerviosa, la sección crónica resulta irreversible y el músculo estriado no estará en condiciones de recuperar su funcionamiento normal (Pérez-Porto y Merino. 2017). Para probar la hipótesis de si la sección unilateral de la región distal o proximal del NDCI afecta diferencialmente la micción, el modelo de la coneja doméstica resulta ser una especie adecuada, ya que se ha utilizado para el estudio de la fisiología del aparato urogenital inferior, incluida la participación de los músculos bulboesponjoso (mBs) e isquiocavernoso (mIs) durante el reflejo vaginocavernoso y expulsión de orina (Levin y cols. 1994; Cruz y cols. 2002; Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014; Martínez- Gómez y cols. 2011).

### **1.1. Componentes del sistema nervioso periférico**

El SNP está compuesto por las neuronas y axones que se encuentran fuera del SNC, células gliales (como las células de Schwann que envuelven a los axones) y glía periférica, que forma parte de los ganglios nerviosos autonómicos. La función principal del SNP es transmitir los estímulos que recibe el organismo: externos, internos y propioceptivos (sentir la disposición de los diferentes órganos), con el SNC, y éste a su vez con los órganos, aparatos o sistemas del organismo, a los cuales debe controlar (Ganong. 2006).

Desde el punto de vista funcional, el SNP se divide en aferente (sensorial) y eferente (motor). Respecto a la parte eferente constituye una parte somática y otra autonómica; la parte somática regula el movimiento voluntario de los músculos esqueléticos; mientras la autonómica controla los movimientos involuntarios de la musculatura lisa, que compone a los órganos (Guyton y Hall. 2001; Ganong. 2006).

#### **1.1.1. Ganglios nerviosos**

Un ganglio nervioso es un conjunto de cuerpos neurales que se ubica en el trayecto de los ramos nerviosos somáticos y autonómicos del SNP. Dependiendo del tipo de ganglio, se pueden considerar como estaciones de relevo entre neuronas. Los axones que llevan la información ingresan al ganglio y hacen sinapsis con la neurona denominada posganglionar (cuyo soma está en el ganglio) y luego sus axones emergen del ganglio para inervar el órgano efector.

Los ganglios se clasifican en: sensitivos y autonómicos (Ganong, 2006). Los ganglios poseen una estructura ovalada y contienen cuerpos o somas neuronales, células satélites y una capa de tejido conectivo. Los ganglios sensitivos y autonómicos son histológicamente similares; aunque, los autonómicos contienen neuronas multipolares y los sensitivos neuronas unipolares o pseudounipolares (Ganong, 2006).

Los somas de las neuronas sensitivas y viscerales se localizan en los ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales y en los ganglios de algunos nervios craneales; por lo tanto, son denominados ganglios sensitivos o ganglios de la raíz dorsal. Estos ganglios tienen grupos de neuronas sensitivas que conducen la información relacionada al dolor, al tacto, presión y temperatura desde el SNP hacia el SNC. Para los ganglios, la función de las células satélite es formar unidades funcionales distintas y la mayoría de las neuronas sensitivas son localizadas en estos ganglios (Guyton y Hall, 2001).

Respecto a los ganglios autonómicos se encuentran dos tipos: simpáticos y parasimpáticos. Los primeros se localizan adyacentes a la médula espinal, mientras que los segundos están proximales a la víscera que inervan. Los ganglios autonómicos se dividen en: a) simpáticos que forman la cadena paravertebral y prevertebral (o colaterales), también hay ganglios parasimpáticos.

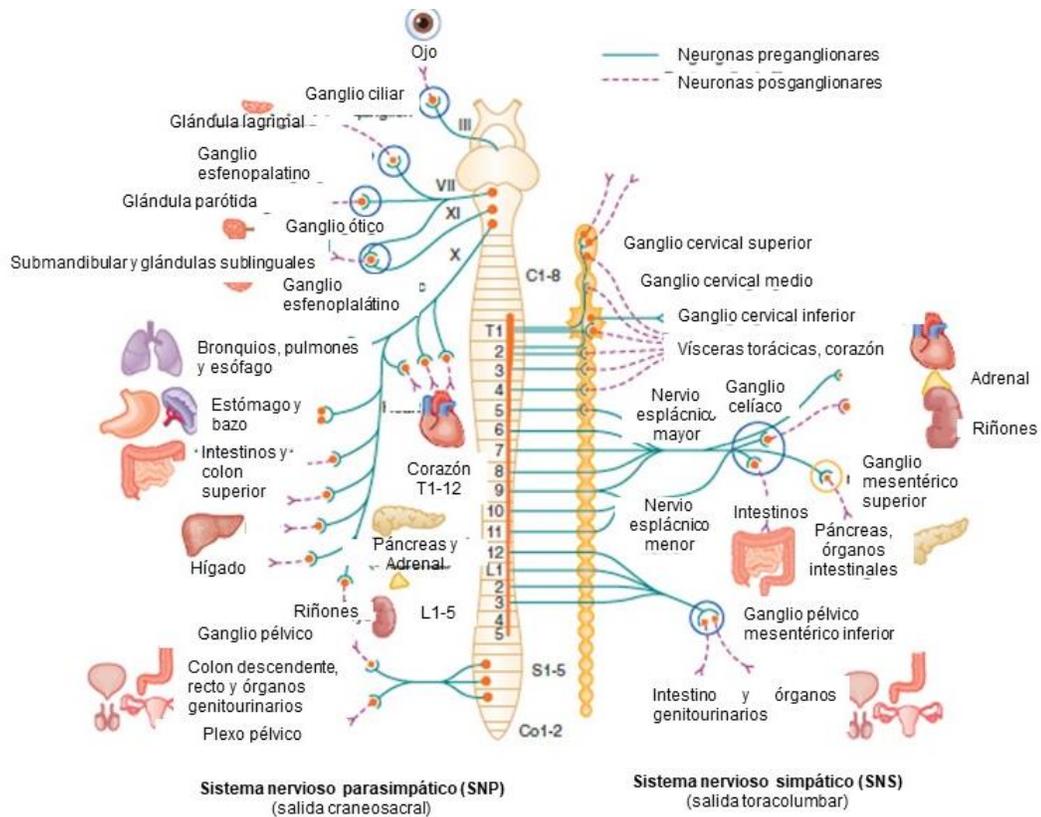
Las vías motoras del sistema nervioso autonómico están formadas por dos neuronas. La neurona preganglionar (localizada en el SNC), ésta a su vez hace sinapsis con una neurona posganglionar (localizada en los ganglios autonómicos). Los axones de la neurona posganglionar emergen de los ganglios para inervar a órganos o glándulas efectoras. Las neuronas del sistema nervioso autonómico se denominan neuronas pre o posganglionares. Dependiendo de la división simpática o parasimpática, sus componentes tienen diferencias y semejanzas:

**Neuronas simpáticas:** las neuronas preganglionares se caracterizan por tener axones cortos, mientras que las neuronas posganglionares tienen axones largos, así mismo los axones de neuronas preganglionares contienen poca mielina; mientras que los axones de las neuronas posganglionares son amielínicos. Sus neuronas preganglionares se originan en el asta lateral de la médula espinal, específicamente en la región torácica y lumbar superior (T1 a L2/L3). Las fibras nerviosas preganglionares son cortas, esto se debe a que la cadena de ganglios simpáticos (paravertebrales) se encuentra muy cerca de su punto de origen en la médula espinal.

**Neuronas parasimpáticas:** las neuronas preganglionares tienen axones largos; mientras las neuronas posganglionares tienen axones muy cortos, además de una delgada vaina de mielina; mientras los axones posganglionares son amielínicos. Las neuronas preganglionares parasimpáticas se originan en el tronco encefálico y en el asta lateral de la médula espinal sacra (S1-S4). Las fibras nerviosas preganglionares son largas, porque los ganglios parasimpáticos se localizan cerca de los órganos a inervar (Kandel y cols. 2001; Ganong 2006.)

**Ganglios paravertebrales:** son los ganglios autonómicos del sistema nervioso simpático, consisten en una cadena pareada de ganglios situados ventral y lateral a la médula espinal. Estos ganglios se extienden desde la parte superior del cuello hasta la región del cóccix, donde las dos cadenas se fusionan para formar un único ganglio conocido como el ganglio impar. Se pueden encontrar 23 pares de ganglios: 3 en la región cervical, 12 en la región torácica, 4 en la región lumbar, 4 en la región sacra y finalmente el ganglio impar antes mencionado. Estos ganglios reciben axones desde el asta lateral de la médula espinal torácica y lumbar superior (Figura 1).

**Ganglios prevertebrales:** se ubican entre los ganglios de la cadena simpática y los órganos diana, estos también tienen funciones simpáticas, pero no forman parte de la cadena paravertebral, sino están ubicados cerca de los nervios esplácnicos, junto con las ramas aórticas, continúan su distribución para inervar los órganos correspondientes a las cavidades abdominal y pélvica (Ahimsadasan y cols. 2020) (Figura 1).

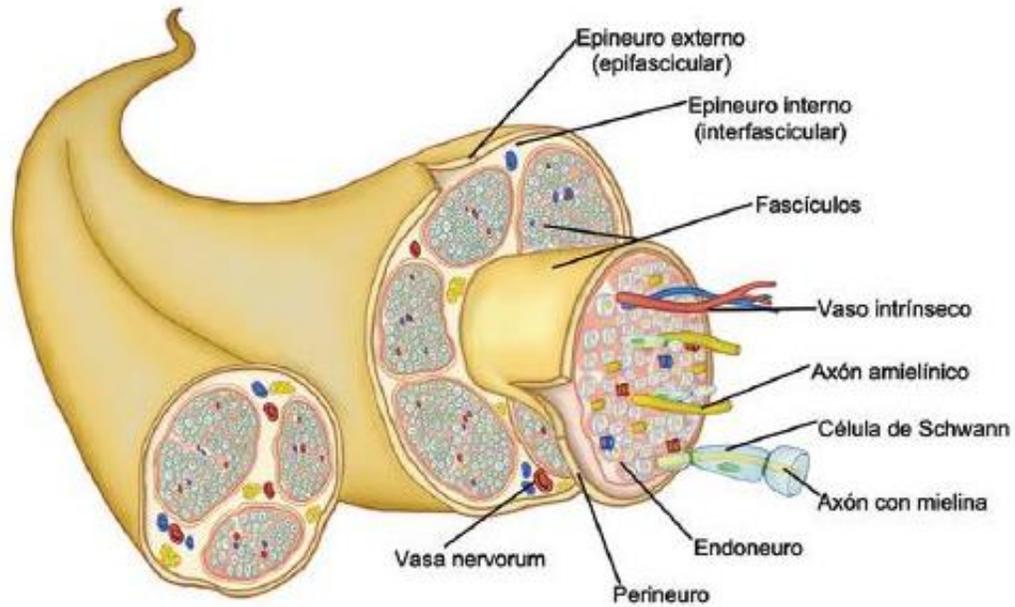


**Figura 1.** Esquema representativo de la distribución anatómica de los ganglios autonómicos paravertebrales y prevertebrales del cuerpo humano (tomado y modificado de Johnson. 2016).

### 1.1.2. Nervios

Los nervios son un conjunto de axones que comunican a centros nerviosos del SNC con órganos periféricos. Los axones eferentes hacia la periferia transmiten información motora. Mientras, los axones aferentes reciben información del medio interno y externo y la envían al SNC (Wavreille y cols. 2011).

Los nervios están recubiertos por tres capas por: el endoneuro, que rodea a los axones de forma individual y permite que éstos se agrupan en fascículos, lo que contribuye al mantenimiento del medio interno en el que se encuentran los axones. A su vez, el grupo de axones es rodeado por otra capa como el perineuro y mantiene la presión intrafascicular, además de proveer protección. Por último, la capa del epineuro, conjunto de fascículos que agrupan en su totalidad a los axones presentes en un nervio y su funciones son el amortiguamiento de compresión ejercida sobre un nervio (Brushart. 2011) (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema representativo de los componentes anatómicos de los nervios periféricos. Los axones están envueltos por el endoneuro, tejido conectivo que proporciona nutrición intrínseca a través de la *vasa nervorum*. Los empaquetamientos de axones forman fascículos rodeados por el perineuro, mientras que el epineuro constituye la capa más externa de tejido conectivo, que envuelven los fascículos y el espacio entre ellos (tomado de Muñoz y cols. 2022).

De acuerdo con la clasificación de Erlanger y Gasser. (1937), las fibras nerviosas se clasifican en A, B y C, clasificación que depende de su cantidad de mielina y velocidad de conducción. Las fibras tipo A están altamente mielinizadas y su conducción nerviosa es rápida, las fibras tipo B contienen menor cantidad de mielina y su conducción nerviosa suele ser menos rápida, en comparación con las fibras tipo A y finalmente, las fibras tipo C que suelen ser amielínicas. La conducción de impulsos es lenta por lo que en general este tipo de fibras son conductoras de dolor.

### 1.1.3. Tipo de nervios

Además de la clasificación de los nervios por el tipo de axones que los forman, es importante destacar que los nervios también se clasifican de acuerdo con su función en: sensoriales, motores y mixtos.

**Nervios sensoriales:** llevan la información mediante impulsos nerviosos desde los receptores hacia al SNC. Estos nervios están formados por axones aferentes.

**Nervios motores:** envían información mediante impulsos nerviosos desde el SNC hacia los efectores que ejecutan una respuesta. Estos nervios están formados por axones eferentes.

**Nervios mixtos:** están formados por axones que llevan información desde el SNC hacia los efectores y por axones que llevan información desde los receptores hacia el SNC. Estos nervios están formados por axones aferentes y eferentes (Guyton y Hall. 2001).

#### **1.1.4. Cambios en el nervio después de la sección**

Los nervios son susceptibles a sufrir daños mecánicos, como estiramiento, aplastamiento y sección de sus axones. Depende del tipo de daño que se ocasione al nervio se desencadenarán mecanismos de degeneración de la mielina y de los axones (Wang y cols. 2018).

Para el daño ocasionado por el rompimiento total de los axones o sección, uno de los efectos después de la desconexión de la inervación con su efector, específicamente, de un músculo estriado, será la disminución del área transversal de las fibras musculares, lo que conlleva a la atrofia muscular. Pero, si la sección es reparada, el músculo efector, posiblemente, recupera sus funciones. En cambio, si la sección es crónica, algunos meses después las fibras musculares se degeneran, y la regeneración puede resultar irreversible, porque el músculo ya no está en condiciones de recuperar su función (Pérez-Porto y Merino. 2017).

Para clasificar los tipos de daño y/o lesión de un nervio periférico se utiliza la clasificación de Seddon, utilizada en el ámbito clínico, y consta de tres términos, desde menos severa a más: 1) neuropraxia, 2) axonotmesis y 3) neurotmesis.

La neuropraxia es una lesión leve, con daño localizado en la mielina (a menudo por aplastamiento) y sin pérdida de la conductividad nerviosa. La axonotmesis resulta del estiramiento o compresión de los axones. Los axones junto con la mielina muestran disrupción, con epineuro indemne. La neurotmesis ocurre cuando todos los axones del nervio son totalmente interrumpidos y separados del soma de sus neuronas (Seddon. 1943).

En la neuropraxia, los axones se caracterizan por no presentar daño, ni degeneración distal. Sin embargo, la axonotmesis desencadena la degeneración Walleriana y se espera que con el tiempo se dé una recuperación completa del nervio. Sin embargo, en la neurotmesis, además de

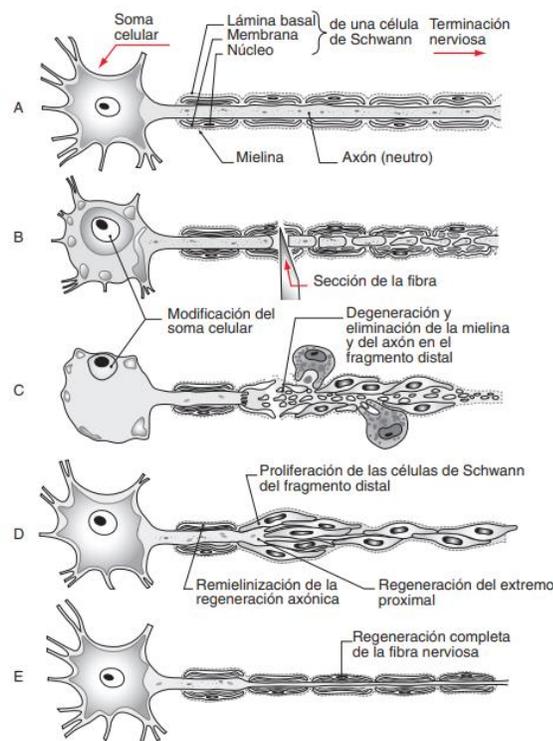
la degeneración Walleriana, se desencadenan los procesos de degeneración primaria, retrógrada, proximal a la lesión y en algunos casos regeneración.

Al romperse los axones, la comunicación se interrumpe en la porción distal y los somas de sus neuronas inician el proceso de degeneración Walleriana; mientras los axones son fragmentados; entonces, en la región distal de los axones lesionados después de la lesión, la mielina forma elipsoides y los axones están fragmentados, por tanto, la continuidad axonal se pierde y no hay continuidad en la conducción nerviosa.

La degradación mielínica y axonal se lleva a cabo por la liberación de proteasas activas, generadas por las células de Schwann; seguida de una división celular de las células de Schwann, que regulan la expresión de moléculas que llevan a cabo los procesos degenerativos y de regeneración. Las células de Schwann en conjunto con los macrófagos regulan la fagocitosis de los restos celulares; por lo que existe una colaboración entre ambos tipos celulares. Los macrófagos son mitogénicos para las células de Schwann, esto es posible debido a la liberación de factores tróficos y trópicos para la regeneración de los axones (Osbourne. 2007). En la parte distal de la lesión nerviosa, el incremento de los niveles de calcio, también, provoca una degeneración próximo-distal de los axones, seguido de la activación de la proteasa calpaína, que degenera los neurofilamentos del citoesqueleto (Yang y cols. 2013).

La mielina y los restos axonales son fagocitados en los primeros días por las células de Schwann; posteriormente, el papel de los macrófagos será fagocitar la mayor parte de los axones fragmentados (Gordon y Borschel 2017). En el proceso inflamatorio, los macrófagos continúan con el proceso a través de la fagocitosis de los *detritus* celulares, además desencadenar la producción de citosinas para favorecer la regeneración axonal (interleucina-1 (IL-1), y factor de crecimiento IGF tipo I) (Butterfield y cols. 2006). Después de 3 semanas, la mielina y los restos de axones se eliminan lentamente y los macrófagos se retiran de la parte distal del nervio dañado. En el transcurso de la degeneración Walleriana, las células de Schwann transitan a un estado amielinizante que es un estado de crecimiento, donde las células de Schwann tienen una forma alargada para inducir la división celular y recubrir las vainas endoneurales, como bandas de Bungner (Jessen y cols. 2015). En el estado de crecimiento permisivo las células nerviosas se encuentran en una fase en la que están en un ambiente que facilita el crecimiento y la extensión de los axones sensoriales, las células de Schwann denervadas expresan factores neurotróficos, que

incluyen las neurotrofinas NGF, BDNF y neurotrofina-4/5, así como los factores de crecimiento parecido a la insulina 1 y 2 (IGF-1,-2). Para los axones motores, las células de Schwann secretarán factor neurotrófico derivados de la glial (GNDF) y la pleiotrofina (PTN) (Boyd y Gordon, 2003; Hoke y cols. 2006). Mientras, las células de Schwann sólo expresan el receptor p75 y no así los receptores a tirosina kinasa (trk; receptor que se une a distintos factores de crecimiento o moléculas señalizadoras que promueven la división y supervivencia celular) para la secreción de neurotrofinas. Mientras, los receptores para otros factores neurotróficos como GNDF y EGF se expresan en las membranas de las células de Schwann (Boyd y Gordon, 2003; Hoke y cols. 2006). Sin embargo, estudios más recientes, describen que la expresión de estos factores es transitoria, después de su rápida regulación positiva; la expresión elevada disminuye durante los 30 días post-lesión del nervio, un ejemplo de ello es lo que sucede en el daño del nervio ciático (Brushart y cols. 2013; Hoke y cols. 2006; Gordon. 2020) (Figura 3).



**Figura 3.** Representación esquemática de los procesos que suceden en el nervio con daño a sus axones. A) Aspecto normal del nervio, B) La sección del nervio fragmenta la mielina y el axón, C) Después se origina la proliferación de las células de Schwann en el fragmento distal y proliferación de macrófagos para la fagocitosis de los desechos. D). Las células de Schwann en el segmento distal se alinean para guiar la formación de las bandas de Büngner, para que en la parte proximal del axón inicien los procesos de regeneración, lo que puede dar origen a varias ramificaciones. E) Los axones regenerados inician la conexión con el efector (tomado y modificado de Dumontier y cols. 2002, Navarro y cols. 2007).

Otro aspecto importante por considerar en la lesión de nervios periféricos no sólo afecta a los efectores del nervio, sino también a las señales que recibe la neurona con algún tipo de daño. Generalmente, los terminales sinápticos y dendritas se retraen de los cuerpos celulares y son remplazadas por prolongaciones de células gliales. Después de la lesión nerviosa, se ha descrito que la inervación de los músculos estriados controla la síntesis e incorporación de receptores de acetilcolina en las membranas contorneadas de las uniones neuromusculares y la conducción de potenciales de acción en las membranas musculares regula negativamente la síntesis e incorporación de los receptores en las membranas lejos de las placas terminales. Mientras, los receptores de acetilcolina se localizan a lo largo de las membranas, después de denervación muscular o cuando se bloquea la actividad del músculo inervado (Sanes y Lichtman. 2001).

## **1.2. Generalidades del nervio dorsal del clítoris**

En la mujer el NDCI es una rama terminal del nervio pudendo, este nervio es uno de los principales ramos derivados del plexo sacro. El nervio transita por la pelvis, cerca del borde superior del ligamento sacrotuberoso y del músculo coccígeo; caudalmente se dirige hacia el arco isquiático para pasar el foramen ciático mayor. Una vez fuera del foramen, el nervio atraviesa la región glútea, ubicándose detrás del ligamento sacrotuberoso y medial a los vasos pudendos internos. Junto a la arteria y vena pudendas internas, además del nervio del obturador interno, atraviesa el foramen ciático menor entra en el conducto pudendo (de Alcock). Al conjunto con los vasos pudendos internos se le conoce como el paquete vasculonervioso pudendo. Después de entrar al conducto pudendo, se origina el nervio anal inferior, que se encarga de proporcionar inervación al músculo esfínter del ano y a la piel perianal. Así, cuando se alcanza el extremo distal del conducto pudendo, el nervio se bifurca y da origen a dos nervios: el dorsal del clítoris y el perineal (Furtmüller y cols.2014).

El NDCI es considerado una rama terminal del nervio pudendo y corresponde al único nervio sensitivo de los genitales externos, por lo que es crucial en la función sexual. Este nervio inerva al cuerpo y glande del clítoris. Mientras que el nervio perineal se bifurca en nervios perineales profundos (musculares) y superficiales (cutáneos). El nervio perineal profundo inerva a los mBs, mIs y transverso superficial de periné, así como al esfínter externo de la uretra y las partes anteriores de los músculos anal externo y *Levator ani*. Por otra parte, el nervio perineal

superficial es la inervación sensorial de los labios menores, vestíbulo de la vagina, el quinto inferior del conducto vaginal y la parte posterior de los labios mayores (Grigorescu y cols. 2008).

### **1.3. Componentes y nervios del piso pélvico**

El piso pélvico es una estructura importante y tiene tres funciones importantes, como: soporte, esfintérico y procesos reproductivos. Asimismo, esta estructura es formada por los huesos de la pelvis, ligamentos, fascias y músculos estriados (DeLancey. 2001); y su integridad se mantiene mediante un sistema coordinado y dinámico entre las estructuras que participan en el proceso (Grimes y Stratton. 2023). Sin embargo, las alteraciones morfofisiológicas de alguno de estos componentes pueden producir los denominados trastornos del piso del piso pélvico. Los trastornos del piso pélvico afectan, principalmente, a las mujeres que tuvieron múltiples gestaciones y/o partos. Los nervios que inervan parte de las estructuras del aparato urinario inferior están formados por los sistemas autonómicos (simpático y parasimpático) y somático.

El sistema simpático, a través del nervio hipogástrico, inerva al músculo detrusor de la vejiga urinaria, el cuello vesical y la musculatura lisa de la uretra, sus terminales nerviosas liberan noradrenalina, como neurotransmisor. El sistema parasimpático, a través del nervio pélvico, también inerva al músculo detrusor, las terminales nerviosas liberan acetilcolina como neurotransmisor. El sistema somático, a través del nervio pudendo, inerva al esfínter externo de la uretra; sus terminales nerviosas liberan acetilcolina para producir la contracción muscular. Los sistemas simpático y somático favorecen el almacenamiento de orina en la vejiga urinaria; mientras, el parasimpático favorece el vaciamiento. Estos mismos nervios simpáticos, parasimpáticos o somáticos que inervan la zona con sus fibras eferentes, también llevan axones aferentes, que llevan información de receptores de tensión, propioceptivos y nociceptivos hacia el SNC. La lesión de las fibras propioceptivas del piso pélvico puede ser responsable de que algunas mujeres sean incapaces de realizar un adecuado entrenamiento de los músculos del piso pélvico (Leñero y cols. 2007).

### **1.4. Participación de los nervios del piso pélvico en la micción.**

La micción es un proceso mediante el cual la vejiga urinaria elimina la orina a través de la uretra. Este proceso comprende dos eventos fisiológicos: almacenamiento y expulsión de la orina, ambos procesos requieren de la activación coordinada del músculo detrusor, uretra, esfínter externo de la

uretra y músculos estriados pélvicos y perineales; además de las vías nerviosas que inervan las estructuras y comunican a las vísceras pélvicas y a la musculatura estriada con la médula espinal, el tallo cerebral, y la corteza cerebral.

El centro pontino coordina la contracción del músculo detrusor y la relajación del esfínter externo de la uretra durante el vaciamiento vesical. Los impulsos llegan a la vejiga urinaria para relajarse o contraerse son enviados a través de nervios que surgen del asta intermediolateral a nivel toracolumbar (nervios simpáticos) y los segmentos lumbosacros (nervios parasimpáticos). A nivel del asta ventral, en la sustancia gris se localiza un núcleo de motoneuronas, sus axones forman los nervios motores. Particularmente, la médula espinal funciona como un centro integrador de la información sensitiva, autonómica y somática que participan en el control de la vejiga urinaria, la uretra y los músculos del piso pélvico (Berkley y cols. 1988; Leñero y cols. 2007).

Las neuronas que inervan al rabdoesfínter y los músculos del piso pélvico se originan en el asta anterior de la región S2-S4, específicamente en el núcleo de Onuf. En el núcleo de Onuf hay una separación espacial entre las neuronas motoras relacionadas con el control del esfínter externo de la uretra y del ano. Las motoneuronas del esfínter externo de la uretra son de tamaño uniforme y más pequeñas comparadas con las motoneuronas alfa. Se distinguen porque tienen múltiples dendritas, que se proyectan a lo largo de los ejes transversal y longitudinal. Además, las neuronas aminoácidos, neuropéptidos, norepinefrina, serotonina y dopamina que representan el sustrato para las respuestas neurofarmacológicas distintivas de estas neuronas (Thor y cols. 1993). Las fibras motoras somáticas abandonan la médula espinal cuando las radículas ventrales que forman las raíces ventrales se fusionan con las raíces dorsales para constituir el nervio espinal. Después de pasar hasta el agujero intervertebral, el nervio se divide en una rama dorsal y una rama ventral (Bannister y cols. 1995).

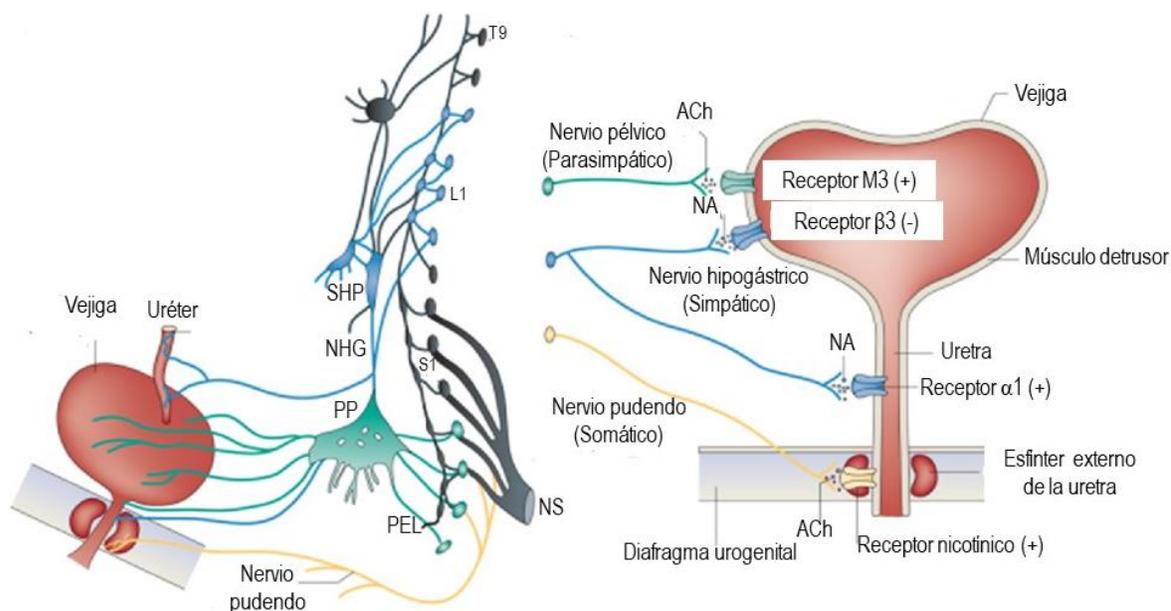
Las fibras autonómicas (parasimpáticas) constituyen el plexo pélvico y las fibras somáticas de las ramas ventrales (plexo sacro) forman el nervio pudendo. Algunas fibras somáticas de S2-S4 probablemente también acompañan a los nervios pélvicos (parasimpáticos), pero aún faltan estudios que lo determinen. Un estudio realizado por Borirakchanyavate y cols. (1997) demostró en cinco mujeres, una vía somática intrapélvica desde las raíces S2-S4, que inerva hasta el músculo *Levator ani* y el esfínter externo de la uretra. Se ha descrito que el nervio pudendo deriva de las ramas ventrales S2-S4, las ramas forman un tronco principal: el nervio pudendo, que

continúa a través de agujero ciático mayor y entra en dirección lateral a través del foramen ciático menor hacia la fosa isquiorrectal (canal de Alcock). Mientras, las vías aferentes de la región anogenital y la región pélvica comúnmente se dividen en somáticas y viscerales. Las aferencias viscerales van juntas a las fibras eferentes parasimpáticas como simpáticas, las somáticas van junto a los nervios pudendos y ramas somáticas que forman el plexo sacro. Los diferentes grupos de fibras aferentes participan en vías reflejas que lleven distinta información hacia la médula espinal. Sin embargo, en las neuronas aferentes tienen sus somas en los ganglios espinales los que acompañan a las vías somáticas y parasimpáticas en los segmentos sacros (S1-S4) y los que acompañan a las fibras simpáticas en los ganglios de la raíz dorsal T11-L2. Las neuronas sensoriales son bipolares y envían procesos largos a la periferia y el proceso central en el asta dorsal de la médula espinal o al tronco del encéfalo (Bannister y cols. 1995).

Las vías aferentes que van junto a los nervios simpáticos están formadas por neuronas sensoriales que residen en los ganglios de la raíz dorsal T11-L2 y terminan en el asta dorsal (lámina I a V) de la médula espinal. Asimismo, las aferentes simpáticas de alto umbral transmiten información nociceptiva. Entonces, las vías aferentes que acompañan a las vías motoras somáticas incluyen fibras sensoriales. Mientras que las aferencias somáticas del mecanismo del cierre uretral (donde participa el esfínter externo de la uretra), viajan en los nervios pudendos, tienen cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal S1-S4 y terminan en los segmentos sacros de la médula espinal; específicamente en regiones que se superponen con los de las aferencias que acompañan a las fibras parasimpáticas en el nervio pélvico que regula la contracción del músculo detrusor en la vejiga urinaria (Torrens. 1987).

Varias estructuras del cerebro, como corteza cerebral y centro pontino de la micción, así como la médula espinal están involucrados en la fisiología de la micción. En los humanos la corteza cerebral es el área que interviene tanto en la percepción y se hace conciencia de la necesidad de orinar, como de la decisión final de posponer o iniciar el vaciamiento; al regular la actividad del centro pontino de la micción y producir la contracción voluntaria del esfínter externo de la uretra y del músculo *Levator ani*. El centro pontino coordina la contracción del músculo detrusor y la relajación del esfínter externo de la uretra durante el vaciamiento vesical. Los impulsos nerviosos que llegan a la vejiga urinaria para contraerse o relajarse se transmiten a través de nervios que surgen desde el asta intermediolateral a nivel toracolumbar o simpático y los

segmentos lumbosacros parasimpáticos y a nivel de asta ventral en el núcleo de motoneuronas que se originan axones somáticos en la médula espinal sacra (Figura 4). Particularmente, la médula espinal funciona como un centro integrador de la información sensitiva, autonómica y somática que participan en el control de la vejiga urinaria, la uretra y los músculos del piso pélvico (Leñero y cols. 2007).



**Figura 4.** Esquema representativo de la inervación de la vejiga urinaria, uretra, piso pélvico durante la regulación de la micción (Tomado y modificado de Fowler y cols. 2008).

## 2. Antecedentes

### 2.1. Cambios plásticos en el reflejo de micción después de la sección de nervios del piso pélvico.

La plasticidad nerviosa se define como un mecanismo por el cual se produce un cambio en el número o la intensidad de las conexiones sinápticas como consecuencia de su uso. Si bien la plasticidad se ha asociado a la formación de memorias, no es su única función, debido a que todo aquel proceso que requiere modificar la forma en la que un estímulo es procesado, se requiere de un cambio de plasticidad neuronal, por lo que es fundamental para múltiples procesos como el desarrollo neuronal y la recuperación de ciertas funciones después de un daño causado (Jodar y cols. 1995). Para las funciones de almacenar y periódicamente expulsar la orina, los circuitos nerviosos a nivel de cerebro, médula espinal, ganglios y nervios, dependerán de su integridad funcional y estructural. Sin embargo, las vías nerviosas que contralan esas funciones resultan

susceptibles a distintos mecanismos de daño, incluida la sección de nervios del piso pélvico. Pero, se ha demostrado que, con algunas terapias de reparación nerviosa, la recuperación de nervios es factible y conlleva a una reorganización de vías nerviosas que controlan funciones del tracto urinario inferior (de Groat y Yoshimura, 2006).

En la rata macho se implementó el registro de cistometría, en la fase de expulsión se registran oscilaciones de alta frecuencia (Maggi y cols. 1986). Estas oscilaciones son producidas por la contracción de musculatura estriada, porque con la aplicación de un bloqueador neuromuscular (d-tubocurarine) fueron inhibidas y se produce aumento del volumen de orina residual (Maggi y cols. 1986; Conte y cols. 1991). En modelos, como la rata macho se evaluó la actividad de los músculos perineales durante la micción. Estudios donde se registraron simultáneamente cistometrogramas y electromiogramas de los músculos mIs y mBs, donde se encontró que la actividad de ambos músculos se presenta durante la contracción vesical. En otro grupo de animales se observó el efecto de seccionar bilateralmente la rama motora del plexo lumbosacro, rama que inerva dichos músculos, los resultados mostraron reducción en el tiempo que pasa entre contracciones vesicales y la presión umbral. Por otro lado, aumenta la duración de la contracción, elimina las oscilaciones de alta frecuencia y la eficiencia de la expulsión disminuye hasta un 45%, denotando que la musculatura perineal podría contribuir en la expulsión de orina (Cruz y Downie 2005).

En el estudio de Cruz y Downie (2005), en rata hembra, se evaluó la actividad del esfínter externo de la uretra, músculo que se activa durante las oscilaciones de alta frecuencia de la contracción vesical. Cuando la presión intravesical retorna a la basal se observa una menor actividad del esfínter externo de la uretra. En cambio, después de la sección bilateral de la rama motora del plexo lumbosacro se observó que hay un aumento en la capacidad vesical, reducción en la presión máxima y en la duración de la contracción vesical. Se concluyó que, durante la micción de la rata hembra, la actividad del esfínter externo de la uretra sostiene la contracción vesical y participa en el eficiente vaciamiento de la vejiga urinaria (Cruz y Downie, 2005).

Otros estudios en hembras de mamíferos, como en la perra, han evaluado el mecanismo de cierre de la uretra para compensar un aumento de presión vesical pasiva en respuesta al aumento de la presión intraabdominal. Para ello, se realizaron registros simultáneos de presión intravesical e intrauretral durante el estornudo y encontraron que existen dos mecanismos de cierre: proximal

(intrínseco) y distal (extrínseco). El mecanismo de cierre intrínseco se produce a través de la contracción de la musculatura lisa; su contracción mantiene el cierre de la uretra proximal durante el aumento de transmisión pasiva que ejerce la presión abdominal hacia la vejiga. Mientras, el mecanismo de cierre extrínseco sucede por la contracción refleja del esfínter externo y de músculos del piso pélvico. Este mecanismo mantiene el cierre de la uretra distal durante repentinos aumentos de presión vesical ocasionados por un esfuerzo como el toser o destornudar (Thüroff y cols. 1982).

Ali-El Dein y Ghoneim (2001), en el mismo modelo mostraron que la denervación autonómica de la uretra reduce la presión uretral hasta en un 50 %. También, determinaron que solamente el funcionamiento de la uretra es la adecuada para llevar a cabo el cierre uretral, siendo un mecanismo independiente de la vejiga urinaria. Después de la denervación del nervio pélvico, la región de la uretra proximal permanece sin fibrosis, no se produce orina residual y la sección bilateral del nervio pudiendo no bloqueó completamente la función de la uretra distal. Ellos sugieren que los componentes neuromusculares regulan la función de cierre uretral; mientras los no neuromusculares participan en menor porcentaje del cierre uretral.

Otros estudios en la rata hembra describen que la sección bilateral del nervio pudendo y de la rama motora del nervio pélvico (inervación del músculo pubococcígeo e iliococcígeo) reduce significativamente la presión intravesical e intrauretral, entonces se sugiere que la actividad del esfínter externo de la uretra, del pubococcígeo e iliococcígeo durante el mecanismo de cierre uretral evita escapes de orina cuando ocurre un aumento brusco de presión intraabdominal como en el estornudo (Kamo y cols. 2003). Los estudios realizados por Lee y cols (2004), en la rata hembra, muestran que la sección bilateral del nervio pudendo disminuye significativamente la presión a la que se expulsa la orina y la de cierre uretral; pero si se aplican tratamientos como la administración de células madre de músculos periuretrales mejora la contractilidad del esfínter externo de la uretra denervado y de la vejiga urinaria.

Estos estudios muestran el efecto de la sección de nervios autonómicos y motores que participan en la regulación de la micción. Sin embargo, estructuras del piso pélvico, también, están inervados por otros nervios, principalmente de composición mixta debido a que tienen aferentes y eferentes, que podrían participar en la regulación de la micción, como el NDC1.

## **2.2. Estudios sobre la participación del nervio dorsal del clítoris (NDCI) durante la micción y efecto de su daño.**

A pesar de la comorbilidad común de distintos trastornos sexuales y urinarios, las interrelaciones entre las vías del control nervioso faltan por determinarse; por ejemplo, en la estructura denominada formación reticular medular se regulan funciones sexuales y de micción, en rata hembra se ha determinado durante la estimulación eléctrica del NDCI se envía información a la formación reticular para el almacenamiento de la orina en la vejiga y la actividad se evoca justo antes de la expulsión de orina en un 43 % o simultáneo a ello en un 57 % de los animales. Los autores sugieren que neuroestimulación del NDCI produce distintas respuestas a la infusión vesical para la activación de esa área, que regula distintas funciones urogenitales (Hubscher y cols. 2013).

Estudios clínicos realizados por Oppiso y cols. (2011), en 12 pacientes con trastornos neurológicos fueron sometidos a dos evaluaciones de cistometría. En la primera intervención sólo se censo la presión vesical, sin llenado, y fue para determinar si los pacientes padecían disinergia del detrusor y esfínter externo de la uretra, o hiperactividad neurogénica del detrusor. En la segunda fue durante la cistometría, el NDCI fue estimulado y se determinó que su estimulación eléctrica reduce la hiperactividad del detrusor en pacientes con disinergia del detrusor-esfínter externo de la uretra.

Otro estudio fue el de Su y cols. (2012); en el modelo de la rata, donde estimularon eléctricamente a dos nervios: el tibial y el NDCI, al comparar el efecto de la estimulación de ambos nervios se determinó que la estimulación eléctrica del NDCI disminuyó los síntomas de vejiga hiperactiva, por lo que proponen que el NDCI es un nervio blanco (target en inglés), para determinar nuevos protocolos de estimulación eléctrica. Sin embargo, faltan estudios para determinar la participación del NDCI en el proceso de la micción.

Un primer estudio para determinar la función del NDCI fue realizado en el modelo de la rata por Cruz y cols. (2016), en el que realizaron una sección del NDCI, de manera bilateral, posteriormente se realizaron pruebas de conducta sexual y se determinó que el 67% de las ratas con sección del NDCI presentaron goteo de orina después de la penetración y eyaculación del macho. Esto sugiere que el NDCI tiene una importante vía nerviosa para mantener el cierre uretral durante la penetración peneana y la continencia urinaria durante dicho evento. Por ello, en este estudio se proporcionó la primera evidencia de que el daño o lesión del NDCI podría inducir trastornos del piso pélvico, como la incontinencia urinaria coital.

Recientemente, Klifto y Dellon. (2020), determinaron que la lesión del NDCI, posiblemente, produce dolor en la vulva, debido a la alteración que padecerían las aferencias del NDCI, desencadenándose alteraciones sensoriales, denominadas hiperestesia, igualmente Klifto y Dellon. (2020), publicaron un estudio de tipo clínico en el cual realizan una neurólisis en el NDCI; este procedimiento consiste en aplicar un agente físico o químico para bloquear la transducción de la señal nerviosa e inhibir el dolor vulvar. Esto respalda la propuesta de Tomalty y cols. (2023), en este estudio se determinó que al producirse un daño o lesión al NDCI es posible que se produzca una proliferación de fibras nociceptivas, las cuales producen dolor específicamente en el vestíbulo vulvar, zona que anatómicamente se encuentra entre los labios menores y el anillo himenal.

El estudio en modelos animales representa una etapa importante entre los estudios *in vivo* y las aplicaciones clínicas humanas. Los modelos animales son cruciales para la investigación biomédica y medicina regenerativa, han servido para identificar cambios histológicos y fisiológicos que están relacionados con problemas sexuales, reproductivos y del piso pélvico. Sin embargo, la mayoría de los estudios son realizados en el modelo de la rata, modelo en donde los músculos homólogos del isquiocavernoso (mIs) y bulboesponjoso (mBs) son extremadamente finos o vestigiales (McKenna & Nadelhaft, 1986). Por lo que resulta importante utilizar otro modelo de estudio, como es la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*).

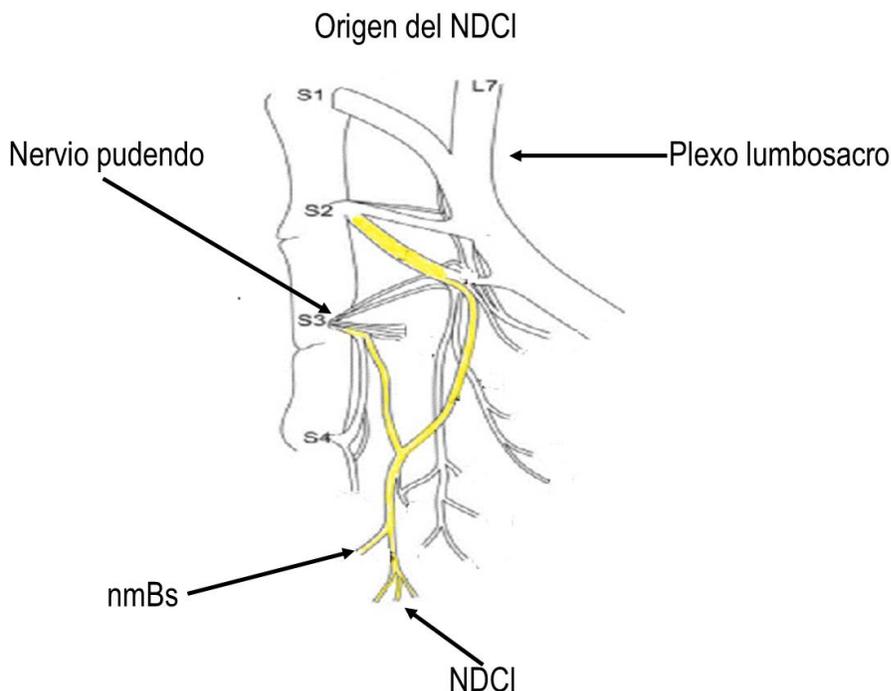
### **2.3. La coneja como modelo de estudio**

En diversos estudios se ha demostrado que la coneja es un modelo ideal para el estudio de los músculos pélvicos y perineales. Los músculos mIs y mBs se diferencian con facilidad, en la parte ventral de la vagina perineal (Martínez-Gómez y cols. 1997); concretamente, el mBs se origina en el arco isquiático de la pelvis y sus fibras se insertan mediante el ligamento suspensorio del clítoris en la parte ventral de la vagina perineal (Cruz y cols. 2002). Asimismo, el mBs y el mIs tienen una relevante participación durante el reflejo vaginocavernoso (Cruz y cols. 2002) y expulsión de orina (Corona- Quintanilla y cols. 2009; 2014). Así, como el estudio en donde se describe que la multiparidad puede afectar los patrones de actividad de los músculos pélvicos y perineales durante la micción (Martínez-Gómez y cols. 2011).

Para la coneja se describe que caudal a la cavidad pélvica y fuera del hueso pélvico se localiza la musculatura perineal, esta musculatura está formada por el mBs y mIs. En esta región

convergen o se unen la vagina y la uretra. Dentro del presente estudio se pretende abordar la participación del mBs debido a que diversos estudios sustentan la participación de este durante el proceso de la micción.

En la coneja, el nervio del mBs es una rama motora que se origina del NDCI. El NDCI es un nervio compacto que se origina a partir del nervio pudendo; este nervio tiene su origen en la región lumbar 7 (L7) a sacro 3 (S3), específicamente, en la parte dorsal del nervio pudendo se originan dos nervios: el NDCI que es la vía aferente (rama sensorial) el cual discurre caudalmente y emite fibras nerviosas al clítoris, la vagina perineal, las glándulas prepuciales, el vestíbulo constrictor y la piel perigenital. Y el nervio perineal que es la vía eferente (rama motora) el cual inerva al mBs (Cruz y cols. 2017) (Figura 5). También se ha descrito, que el tronco lumbosacro se origina en la región lumbosacra (L7 a S1); así mismo propusieron que de la región sacra (S2 a S3) se origina el nervio pudendo y sus ramas inervan a los esfínteres anal estriado y uretral. Además, se destaca que en general casi todos los nervios son mixtos porque que transportan información aferente y eferente.



**Figura 5.** Esquema representativo del origen del nervio dorsal del clítoris (NDCI) y del nervio perineal, que inerva al músculo bulboesponjoso en el modelo de la coneja (tomado y modificado de Cruz y cols. 2017).

En el modelo de la coneja, Cruz y cols. (2010), también, describieron el mecanismo del reflejo vaginocavernoso en la coneja y proponen que la estimulación de los receptores que se localizan en el glándulo del clítoris y en la vagina perineal induce la actividad refleja de los mIs y mBs. La principal vía aferente es el NDCI y activa las motoneuronas del mBs en los segmentos lumbosacros. Los segmentos que funcionan como centros de integración son L7 y S1, asimismo los axones de las motoneuronas eferentes viajan a través del nervio pudendo, que se bifurca en la vía eferente que inerva al mBs y el NDCI que inerva el clítoris.

Corona-Quintanilla y cols. (2014), demostraron que, la estimulación eléctrica de los músculos perineales, mIs y mBs, produce un aumento de la eficiencia vesical y la duración de la fase de expulsión, como de la presión máxima en la vejiga urinaria. Esto se complementa con la descripción realizada previamente, donde los músculos pélvicos y perineales tienen diferentes funciones para cerrar o relajar la contracción uretral durante la micción. Es decir, los músculos pubococcígeo ayudan en el cierre uretral y parece inhibir la contracción de la vejiga urinaria, mientras que los músculos perineales ayudan a prevenir la contracción uretral y promueven la contracción vesical.

López-Juárez y cols. (2018), caracterizaron la respuesta contráctil del mBs y del mIs en la génesis de la presión vaginal en conejas nulíparas y multíparas. En este estudio se determinó que la fuerza de contracción del mIs y mBs disminuye significativamente en las conejas multíparas, lo cual altera la presión vaginal, presión que se encuentra implicada en las funciones reproductivas. La reducción de fuerza podría explicarse a que el tejido conectivo y el tipo fibra cambian en los músculos. El mBs en conejas multíparas muestra una reducción en el cantidad de tipo de fibra rápida a expensas de un aumento en las intermedias (López-García y cols. 2016).

Castelán y cols. (2018), realizaron un estudio en donde se compararon los potenciales de acción del nervio del mBs y del nervio del músculo pubococcígeo. En este estudio se demostró que la multiparidad en conejas afecta la mielinización de estos dos nervios, esto a su vez tiene un efecto sobre la conducción nerviosa. Aunque, la multiparidad, en las conejas produce un daño mecánico similar al producido por el aplastamiento o sección selectiva aguda de los nervios del piso pélvico, al modificar la fase de expulsión de orina, al disminuir la eficiencia vesical y desorganizar la actividad refleja de los músculos durante la micción (López- Juárez, Tesis de Doctorado 2018).

El aplastamiento agudo de los nervios pubococcígeo o del mBs modifica el circuito neuronal que genera el reflejo de expulsión. Además, el aplastamiento de los nervios modifica la actividad eléctrica del mBs y pubococcígeo (López- Juárez, Tesis de Doctorado 2018). Los grupos con aplastamiento de los nervios bulboesponjoso o pubococcígeo *versus* conejas multíparas cambian sus variables urodinámicas. Además del daño causado por el aplastamiento de los nervios del piso pélvico, afecta el sustrato neuromuscular del piso pélvico. Es probable, que nervios como el NDCI también presente modificaciones morfofuncionales por factores como la multiparidad. Primero, hace falta determinar si el NDCI si la sección de la región distal o proximal del NDCI afecta diferencialmente la micción y cambia el patrón de actividad del mBs en el modelo de la coneja.

### **3. Justificación**

Estudios han demostrado que algún daño causado al nervio pudendo pueda desencadenar algún trastorno del piso pélvico; por lo que en los estudios previos se ha determinado que una lesión causada al NDCI ocasiona alteraciones en la regulación de las vías sensoriales, lo cual puede producir vaginismo, y a su vez la proliferación de fibras nociceptivas; además se ha demostrado que de la región proximal del NDCI surge el nervio del mBs. Nervio que, al sufrir un daño, como aplastamiento y la sección aguda, produce cambios en la expulsión de orina y sobre la actividad del mBs; aunque falta determinar los efectos de la sección crónica de las regiones proximal o distal, porque podrían modular la expulsión de orina.

#### **4. Hipótesis**

La sección unilateral de la región proximal del NDCI afecta los parámetros urodinámicos en la fase de expulsión mientras que la sección unilateral distal reduce la eficiencia vesical.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1. Objetivo general**

Determinar el efecto de la sección unilateral distal y proximal del NDCI, durante la micción y sobre la actividad eléctrica del mBs.

##### **5.2. Objetivos específicos**

30 días después de la a) cirugía simulada (Sham), b) sección del NDCI proximal (NxNDCLp) y c) sección del NDCI distal (NxNDCLd):

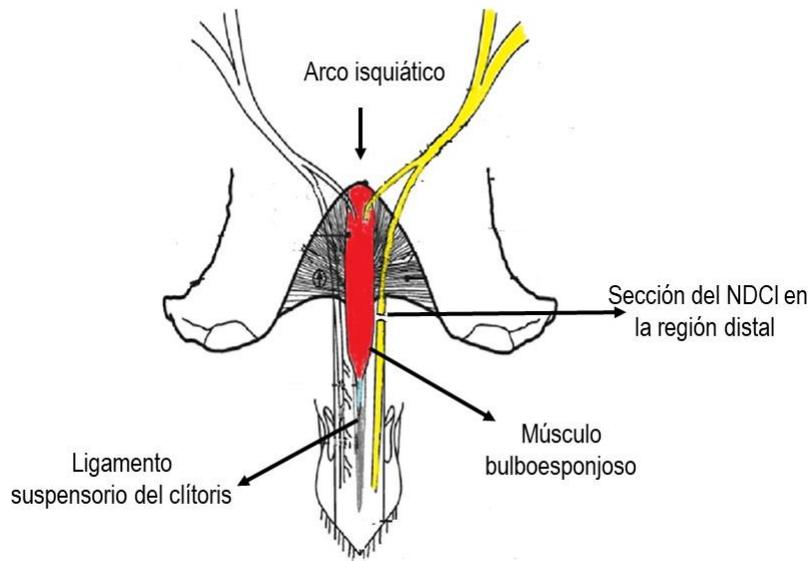
- Comparar los parámetros urodinámicos durante la micción.
- Determinar si hay cambios la presencia o ausencia de la actividad eléctrica del mBs durante el registro de cistometrogramas.

## 6. Metodología y diseño experimental

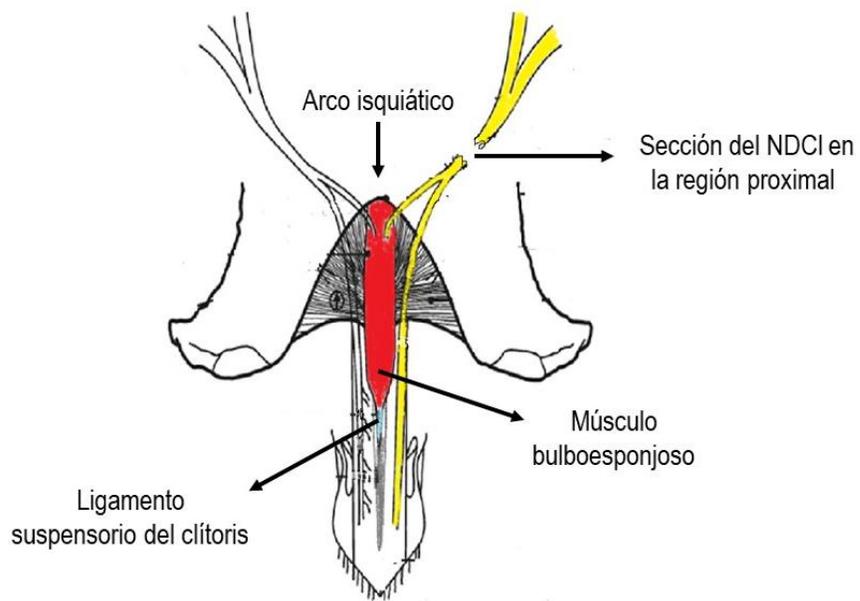
### 6.1 Animales

En el presente estudio se utilizaron 18 conejas nulíparas domésticas (*Oryctolagus cuniculus*) de la raza chinchilla con  $8\pm 2$  meses de edad, las cuales fueron alojadas en jaulas individuales de acero inoxidable, con agua ad libitum y alimento comercial (Conejia Purina), y estuvieron mantenidas en condiciones estándar de bioterio. Todos los procedimientos experimentales se realizaron en el Laboratorio de Fisiología de la Reproducción del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (Universidad Autónoma de Tlaxcala), Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas- UNAM, bajo los lineamientos del Consejo Mexicano de Cuidado de Animales de Laboratorio NOM-062-ZOO-1999.

Los animales fueron divididos en tres grupos al azar con una  $n= 6$  conejas para cada grupo. Los grupos son a) Sham o cirugía simulada, b) sección del NDCI proximal (NxNDCLp) y c) sección del NDCI distal (NxNDCLd). En estrictas condiciones de asepsia las conejas son preanestesiadas con xilazina (PROCIN®Xilazina, PiSA-Agropecuaria) y Ketamina (Ketamin®Pet de Aranda Manufactura) en relación 1:1 (1ml por vía intramuscular); posteriormente fueron rasuradas en la región perineal y, en estrictas condiciones de asepsia, se colocaron en una mesa de cirugía en una posición supino dorsal y se les colocó una mascarilla, para que vía respiratoria se les administré Isoflurano (ISOFLOR® Líquido) en una concentración de 1.0 al 2.5 %, con la administración simultánea de oxígeno, con el objetivo de mantenerlas anestesiadas durante la cirugía. Posteriormente, bajo un estereomicroscopio se realizó una incisión en la piel y fascias perineales; en el grupo Sham sólo se realizó la identificación del NDCI. En el grupo de sección distal del NDCI se realizó un corte la región más distal del mismo nervio (Figura 6). Mientras en el grupo de la sección de la región proximal del NDCI después de identificar el nervio, se realizó un corte proximal para ello se cortan el nervio que inervan al mBs y el NDCI (Figura 7). En todos los animales se verificó que no se presentaran signos de hemorragia y fueron suturados con catgut para la capa interna (fascia) y ácido poliglicólico para la capa externa (piel).



**Figura 6.** Representación de la sección de la región distal del NDCI. La sección distal implica quitar la vía aferente (Tomado y modificado de Cruz y cols. 2010).



**Figura 7.** Representación de la sección de la región proximal NDCI. La sección proximal implica quitar la vía aferente y eferente (Tomado y modificado de Cruz y cols. 2010)

## 6.2. Registro electrofisiológico

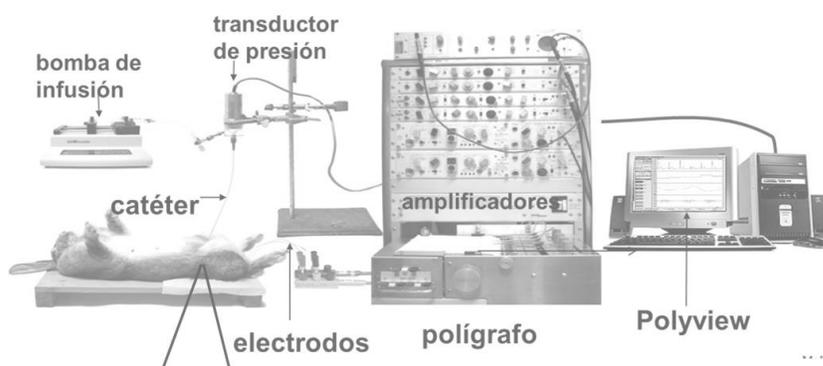
Las conejas correspondientes a cada grupo después de las cirugía se dejaron en recuperación, se les aplicó 10 mL de solución fisiológica (solución salina al 0.9%; i.p.) y una combinación de

antibiótico y antiinflamatorio (uniRapix®) 1ml (vía intramuscular por 3 días). Posteriormente, las conejas fueron colocadas en cajas de acrílico limpias, se dejaron cerca de un calefactor para su recuperación, cuando sus signos vitales se encontraban dentro de los parámetros normales fueron regresadas a sus jaulas bajo condiciones y cuidados de bioterio adecuadas. Las conejas se mantuvieron bajo vigilancia durante 3 días y se les aplicó terapia antibiótica para evitar infecciones postquirúrgicas. Las conejas se monitorearon cada 5 días durante 30 días. Al día 31 postcirugía las conejas fueron anestesiadas con uretano al (1.5mL/kg, diluido en agua destilada) administrado vía intraperitoneal. Una vez anestesiados los animales se colocaron en posición supino dorsal, posteriormente realizar los registros terminales de cistometrogramas (CMG's) y electromiogramas (EMG's) del mBs y mIs (EMG's mBs y mIs) con cuatro ciclos de vaciamiento (el primer ciclo se considera una adaptación al sistema de catéteres).

**Registro de CMG's y EMG's:** Para el registro de los CMG's se utilizó una modificación de la técnica descrita por Corona-Quintanilla y cols. (2009) (Figura 8). Para ello se realizó una incisión vertical abdominal tres dedos arriba del arco isquiático para localizar la vejiga urinaria y poder insertarle un catéter que suministro una infusión constante de 0.8mL/min de solución fisiológica (solución salina al 0.9%), con una temperatura de 39°C. El catéter se conectó a una bomba de infusión (Kd Scientific 210) y a un transductor de presión (Statham Hato Rey, P23BC), el cual censo las variaciones de presión intravesical. El transductor a su vez fue conectado a un amplificador (Grass 7P1 DC) y éste a un polígrafo (Grass 7DA) que envió las señales al programa Polyview 2.5 (Grass), el cual estaba instalado en una computadora de escritorio Pentium IV que capturó y almacenó la información.

Se obtuvieron cuatro ciclos de almacenamiento y expulsión, del segundo y tercer ciclo se midieron los parámetros urodinámicos: presión umbral (presión en cm H<sub>2</sub>O la cual da inicio a la fase de expulsión), presión máxima (medida desde la presión umbral hasta el punto más alto de la que alcanza la presión intravesical en la fase de expulsión, cm H<sub>2</sub>O), duración de la fase de expulsión (tiempo en segundos desde la presión umbral hasta que la presión vuelve a la basal y/o deja de disminuir), intervalo entre contracciones (periodo de tiempo entre una fase de expulsión y la siguiente, minutos), volumen umbral (cantidad de solución salina que desencadena la fase de expulsión, mililitros), volumen expulsado (cantidad de solución salina expulsada por el meato

urogenital durante la fase de expulsado, en mililitros) y eficiencia de la fase de expulsión volumen expulsado x 100% / volumen expulsado + volumen residual, en porcentaje, toma de (Cruz & Downie, 2005). Simultáneo a los registros de CMG's se localizaron ambos músculos perineales (mIs y mBs) para el registro de los EMG's (Figura 8).



**Figura 8.** Representación del registro simultáneo de cistometrogramas y electromiogramas del músculo bulboesponjoso.

**Disección de los músculos:** En las conejas previamente anestesiadas se identificó mediante una disección del mBs y, como músculo control se tomó al mIs, se les insertaron un par de electrodos bipolares de plata (0.1 mm de diámetro). Los electrodos fueron conectados a un amplificador Grass P511 AC y éste a otro canal del polígrafo y del programa Polyview 2.5 (Grass). Los EMG del mBs se registraron durante el proceso de micción.

Para los EMG del mBs y mIs se registró la fase donde fueron activos y donde el trazó de EMG no aumentó o permaneció sin cambios desde la línea de base. La actividad electromiográfica (EMG) registrada del mBs y del mIs fue determinada como presente (valor 1) o ausente (valor = 0) durante la fase almacenamiento y expulsión de los tres grupos.

### 6.3. Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como media  $\pm$  error estándar y se sometieron a la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks. Para determinar las diferencias significativas en las variables edad, peso y la actividad EMG se realizó una prueba de Kruskal-Wallis y una prueba pos hoc de Dunn's.

Para los parámetros urodinámicos solamente se tomaron los valores del segundo y tercer ciclo de micción. Para compararlos se realizó una U- Mann-Whitney. Para Para las pruebas el valor de  $P \leq 0.05$  fue considerado para determinar diferencias significativas. Los datos obtenidos se analizaron con el programa GraphPad (GraphPad Software, San Diego, CA) versión 5.00 para Windows.

## 7. Resultados

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de conejas de los grupos Sham, NxNDCld y NxNDClp. Para el grupo Sham se utilizó una n= 4 animales, porque en dos animales, un día después de la cirugía de simulación se tuvo que volver a colocar la sutura en la piel y fascia de la vagina perineal. Al día 31 en el registro se observó abundante tejido conectivo en esa región, por ello se decidió descartar esos dos animales. Para los dos grupos restantes la n fue de 6 c/g.

### 7.1 Peso y edad de los animales

Para el día 31 post-sección, respecto al peso corporal y la edad de las conejas no se encontraron diferencias significativas entre grupos (Kw= 5.21, P=0.07; Kw= 0.01, P= 0.99) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Edad y peso corporal en conejas de los grupos Sham, con sección unilaterales del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (NxNDCld) y proximal (NxNDClp) al día de los registros de cistometrogramas y electromiogramas.

	<b>Sham</b> <b>(n= 4)</b>	<b>NxNDCld</b> <b>(n= 6)</b>	<b>NxNDClp</b> <b>(n= 6)</b>
<b>Edad (meses)</b>	8.25 ± 0.25	8.66 ± 0.71	8.16 ± 0.40
<b>Peso (Kg)</b>	3.39 ± 0.05	3.47 ± 0.12	3.85 ± 0.14

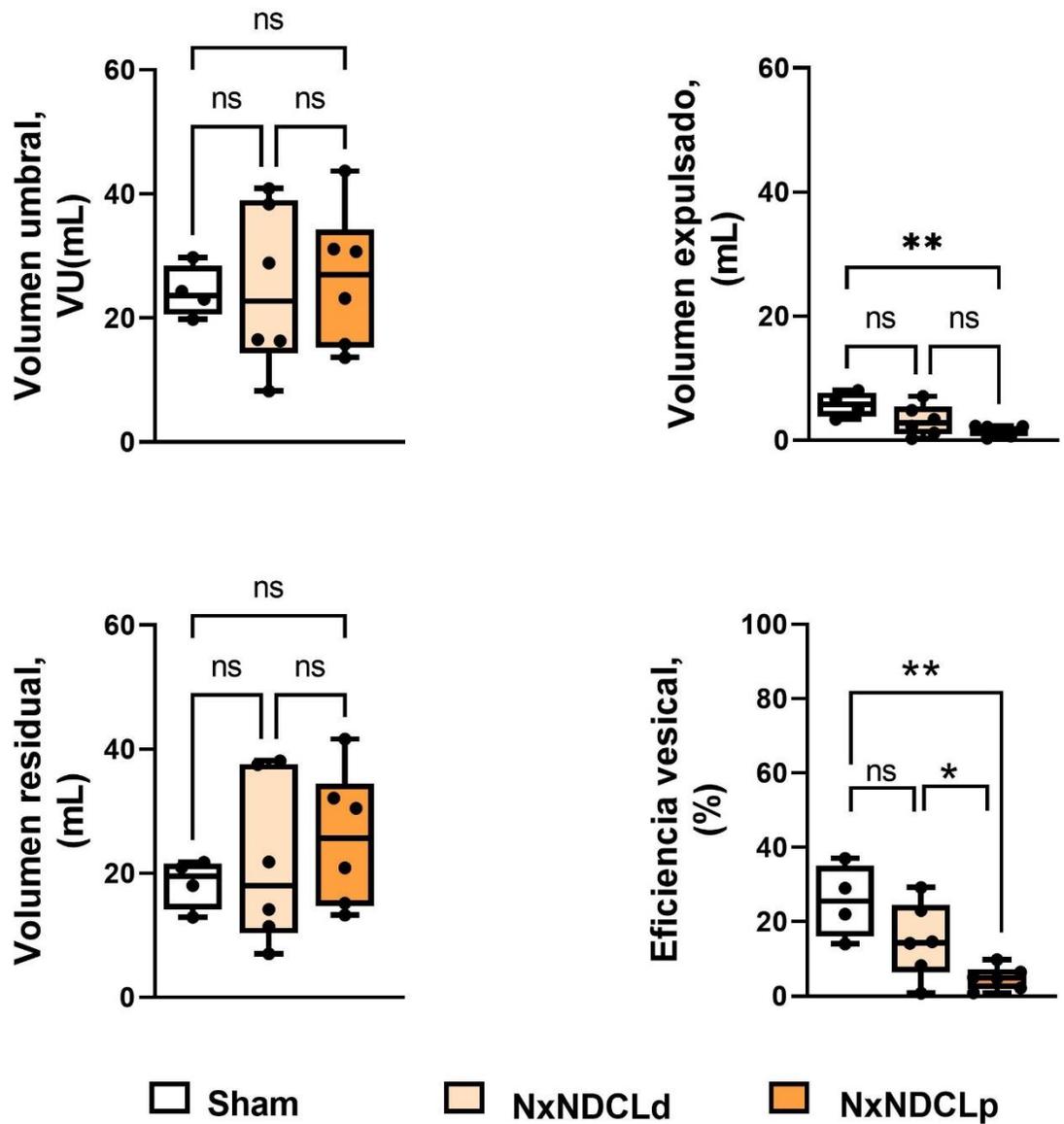
Media ± E.E., ANOVA de una vía. Para edad (Kw= 5.21; P=0.07; Kw= 0.01, P= 0.99).

### 7.2 Parámetros urodinámicos

En comparación con el grupo Sham, los CMG's y parámetros urodinámicos de los grupos NxNDCld y NxNDClp presentaron diferencias significativas.

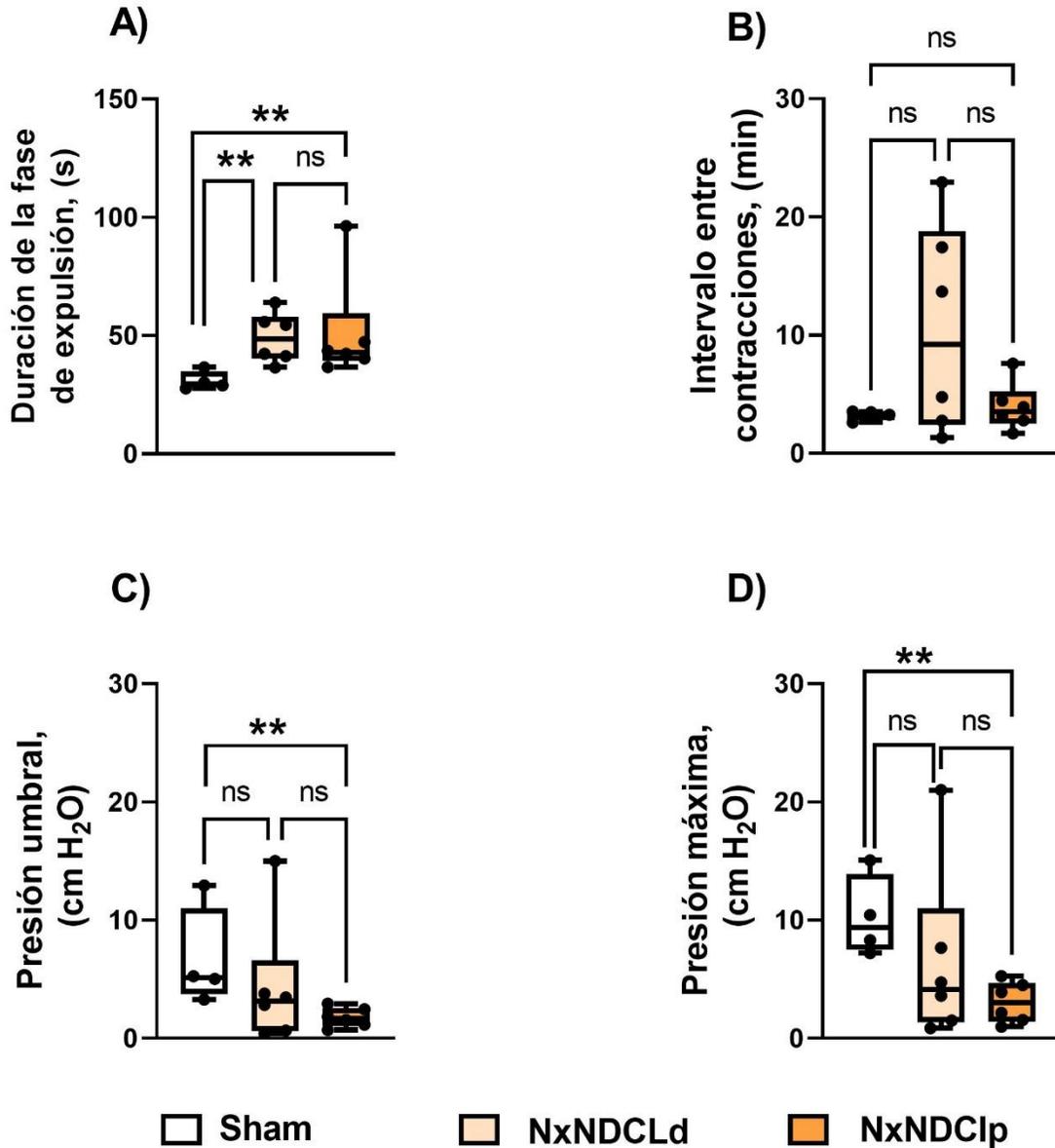
Los parámetros urodinámicos con respecto al volumen mostraron cambios entre los grupos. Los volúmenes umbral (VU) fueron similares después de la sección del NDCI en los grupos NxNDCld (24.9 ± 5.42 mL) y NxNDClp (25.5 ± 4.37 mL) en comparación con el grupo Sham (24.2 ± 2.09 mL) (U= 11, P= 0.45; U=10, P=0.38); pero, para los volúmenes residual (VR) aumentó después de la sección del NDCI en los grupos NxNDCld (21.7 ± 5.46 mL) y NxNDClp (23.9 ± 4.06 mL) en comparación con el grupo Sham (18.4 ± 2 mL); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas, respectivamente (U= 11, P= 0.45; U= 8, P= 0.23) (Gráfica 1A, C). La sección unilateral del NDCI si afectó significativamente el volumen expulsado. Específicamente, el VE fue menor en los animales en el grupo NxNDCld en comparación con el

grupo Sham ( $2.99 \pm 0.991$  mL vs.  $5.74 \pm 1$  mL,  $U= 4.5$   $P=0.06$ ), aunque el nivel de significancia es  $P= 0.06$  (Gráfica 1B). Pero si disminuyó significativamente para el grupo NxNDClp en comparación con el Sham ( $1.48 \pm 0.39$  mL vs.  $5.74 \pm 1$  mL,  $U=0$ ,  $P=0.004$ ). Después de la sección del NDCl, la eficiencia vesical (EV) disminuyó. Al comparar la EV del grupo de NxNDClId con el grupo Sham ( $15.8 \pm 3.98$  % vs.  $25.5 \pm 4.91$  %;  $U = 7$ ,  $P= 0.1$ ). Pero, se encontró una disminución significativa de la EV entre el grupo NxNDClp y la del grupo Sham ( $5.55 \pm 1.42$  vs.  $25.5 \pm 4.91$  %;  $U= 0$ ,  $P= 0.004$ ). Asimismo, se encontraron diferencias significativas de la EV entre los grupos del grupo de NxNDClId y NxNDClp ( $U= 7$ ,  $P= 0.04$ ) (Gráfica 1D).



**Gráfica 1.** Se presentan gráficas de cajas y bigotes que muestran los parámetros urodinámicos, en relación con los volúmenes umbral (A), expulsado (B) y residual (C); así como eficiencia vesical (D) en los grupos Sham, sección distal (NxNDCLd) y proximal (NxNDCLp) del nervio dorsal del clítoris en la coneja. En los grupos Sham vs. NxNDCLp el volumen expulsado disminuye de manera significativa ( $U= 0$ ,  $P= 0.004$ ). Al comparar los grupos Sham vs. NxNDCLd la volumen expulsado fue menor, pero la  $P= 0.06$  ( $U= 4.5$ ). La eficiencia vesical disminuyó de manera significativa al comparar los grupos Sham vs. NxNDCLp ( $U= 0$ ,  $P= 0.004$ ). Mientras, los parámetros de volúmenes umbral no se muestran diferencias entre los grupos.

Para la duración de la fase de expulsión se observan diferencias significativas en los grupos con sección del NDCl. Para el grupo NxNDCl<sub>d</sub> se observó un aumento en la duración de la fase de expulsión en comparación el grupo Sham ( $46.3 \pm 3.14$  vs.  $30.8 \pm 1.95$  s, U= 0, P= 0.004) (Gráfica 2A). Para el grupo NxNDCl<sub>p</sub> se encontró que la duración de la fase de expulsión aumentó significativamente al compararlo con el Sham ( $41.6 \pm 2.18$  vs.  $30.8 \pm 1.95$  s, U= 0, P= 0.004). De igual forma, se encontraron diferencias estadísticas en la presión máxima después de la sección del NDCl. pero, las diferencias estadísticas fueron entre el grupo de NxNDCl<sub>p</sub> y el grupo Sham ( $2.33 \pm 0.75$  vs.  $10.3 \pm 1.74$  cmH<sub>2</sub>O, U= 0, P= 0.004). De la misma forma al comparar el grupo NxNDCl<sub>d</sub> con el grupo Sham se observan diferencias, pero con una P= 0.08 ( $6.80 \pm 3.06$  vs.  $10.3 \pm 1.74$  cmH<sub>2</sub>O, U= 5, P= 0.08) (Gráfica 2D). En cuanto al intervalo entre contracciones no se observaron cambios significativos entre los grupos. Sin embargo, se puede observar un aumento en el tiempo que pasa entre una fase de expulsión y otra para el grupo de NxNDCl<sub>d</sub> ( $10.05 \pm 3.61$  min, U= 7, P= 0.17) al compararlo con el grupo Sham ( $3.22 \pm 0.20$  min) o NxNDCl<sub>p</sub> ( $4.18 \pm 0.97$  min, U= 10, P= 0.38) (Gráfica 2B). En cuanto a la presión umbral, tampoco, se encontraron diferencias entre los grupos con sección distal. Al comparar el grupo NxNDCl<sub>d</sub> con el grupo Sham no se observan diferencias ( $4.78 \pm 2.22$  vs.  $6.63 \pm 2.15$  cmH<sub>2</sub>O, U= 6, P= 0.12) en la presión umbral. Sin embargo, al comparar la presión umbral del grupo de NxNDCl<sub>p</sub> y Sham se observaron diferencias ( $1.51 \pm 0.29$  vs.  $6.63 \pm 2.15$  cmH<sub>2</sub>O, U= 0, P= 0.004) (Gráfica 2C).



**Gráfica 2.** Se presenta gráficas de cajas y bigotes que representan los parámetros urodinámicos, en relación con la duración de la fase de expulsión (A), intervalo entre contracciones (B), presiones umbral (C) y máxima (D) en los grupos Sham, sección distal (NxNDCLd) y proximal (NxNDClp) del nervio dorsal del clítoris en la coneja. Se observó que durante la fase de expulsión hay un incremento del tiempo de manera significativa al comparar el grupo Sham vs. NxNDCLd ( $U=0$ ,  $P=0.004$ ), así como en los grupos NxNDClp vs. Sham ( $U=0$ ,  $P=0.004$ ). En cuanto a la presión umbral se observa una disminución significativa entre los grupos NxNDClp vs. Sham ( $U=0$ ,  $P=0.004$ ). De la misma manera en la presión máxima se observa que hay una disminución en los grupos Sham vs. NxNDCLd ( $U=5$ ,  $P=0.08$ ), así como una disminución significativa al comparar el grupo Sham vs. NxNDClp ( $U=0$ ,  $P=0.004$ ).

### **7.3 Actividad refleja de los músculos perineales en la micción.**

Se determinó la actividad refleja del mBs y del mIs durante la fase de almacenamiento, expulsión y después de la expulsión (postexpulsión) de los tres grupos. Los datos son el porcentaje de la actividad refleja de ambos músculos durante 3 ciclos de micción por coneja por cada uno de los grupos (n=6 para NxNDCId y NxNDCIp; 18 registros c/g; n=4 para Sham; 12 registros).

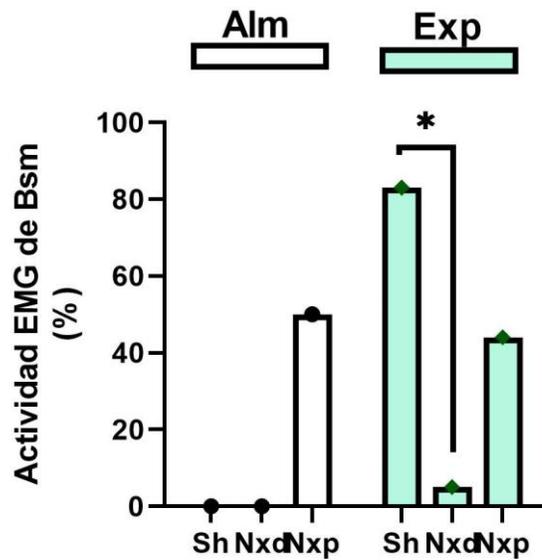
#### **A) Actividad del mBs.**

Durante la fase de almacenamiento, en el grupo Sham, el mBs estuvo inactivo en el 100% de los reflejos. En el grupo de NxNDCId, el 100% de los reflejos mostró inactividad del mBs. Sin embargo, para el grupo de NxNDCIp, el 50% de los reflejos mostró burst de actividad del mBs; mientras, que el otro 50% de los reflejos se mantuvo inactivo. En la fase de expulsión de orina en el grupo Sham se observó que en un 83.3% de los reflejos mostró actividad del mBs, mientras que para el 16.67% de los reflejos el músculo estuvo inactivo. Para el grupo de NxNDCId en el 94.4% de los reflejos el mBs se mantuvo inactivo y el otro 5.6% de los reflejos mostró actividad. En el grupo de NxNDCIp el 55.5% el mBs mostró inactividad y en el 44.5% de los reflejos se registraron burst de actividad. Para los tres grupos, durante la fase postexpulsión se observó el 100% de inactividad del mBs. (Tabla 2). Al comparar los porcentajes de actividad del mBs en los grupos Sham, NxNDCId y NxNDCIp no hubo diferencias estadísticas entre los grupos durante la fase de almacenamiento ( $K_w=5.76$ ,  $P=0.056$ ) (Gráfica 3). Para la fase de expulsión, la comparación de los tres grupos mostró diferencias significativas ( $K_w=7.89$ ,  $P=0.01$ ). Específicamente, entre los grupos Sham vs. NxNDCId ( $P<0.05$ ), (Gráfica 3).

## MÚSCULO BULBOESPONJOSO

	Almacenamiento		Expulsión		Post-expulsión	
	Activo	Inactivo	Activo	Inactivo	Activo	Inactivo
<b>Sham</b>	0%	100% (12)	83.33% (10)	16.67% (2)	0%	100% (12)
<b>NxNDCld</b>	0%	100% (18)	5.6% (1)	94.4% (17)	0%	100% (18)
<b>NxNDClp</b>	50% (9)	50% (9)	44.5% (8)	55.5% (10)	0%	100% (18)

**Tabla 2.** Actividad refleja del músculo bulboesponjoso (mBs) durante la micción en los grupos Sham, sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (NxNDCld) y proximal (NxNDClp). %= Porcentajes de la actividad refleja del mBs durante las fases de almacenamiento y expulsión micción (n=6 para NxNDCld y NxNDClp; 18 registros c/g; n=4 para Sham; 12 registros c/g).



**Gráfico 3.** Porcentajes de actividad refleja del mBs durante la micción en los grupos Sham, sección unilateral del nervio dorsal del clítoris distal (NxNd) y proximal (NxNp) durante las fases de almacenamiento (Alm) y expulsión (Exp). Durante la fase de almacenamiento no se observan diferencias significativas entre los grupos Sham, NxNd y NxNp (Kw= 5.76, P= 0.056). Para la fase de expulsión se observan diferencias significativas al comparar los tres grupos hubo diferencias significativas (Kw= 7.89, P=0.01); específicamente entre el grupo Sham vs. NxNd (P < 0.05).

## **B) Actividad del mIs:**

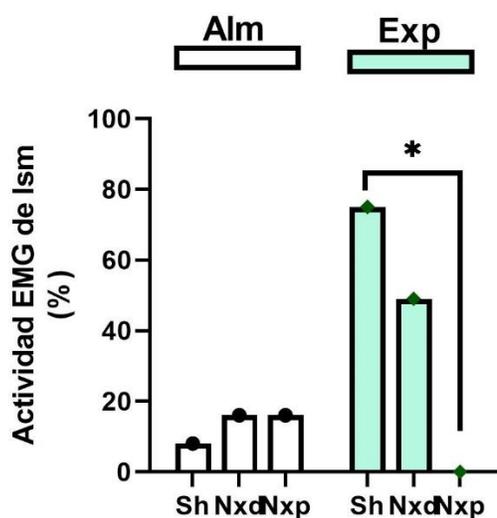
En la fase de almacenamiento, en el grupo Sham el 91.66% de los reflejos mostró inactividad del mIs, mientras que el 8.34% presentó actividad refleja del mIs. En los reflejos del grupo de NxNDCId en el 83.3% el músculo se mantuvo inactivo y en el 16.7% si se registró actividad refleja del mIs, en tanto que para el grupo de NxNDCIp se observaron estos mismos porcentajes durante el almacenamiento. En la fase de expulsión, para el grupo Sham el 75% de los reflejos se registró actividad del mIs; mientras que en el 25% de los reflejos el músculo se mantuvo inactivo durante la expulsión. En el grupo de NxNDCId en el 61.1% de los reflejos el mIs se mantuvo inactivo y el 38.9% de los reflejos el músculo tuvo actividad en la expulsión. Y en el grupo de NxNDCIp durante la fase de expulsión el mIs mostró inactividad para el 100%. Después de la expulsión o fase de postexpulsión el grupo Sham, mostró un 27.8% de actividad refleja del mIs y en el otro 72.2% de los registros el músculo estuvo inactivo. Para los grupos de NxNDCId y NxNDCIp no se registró actividad refleja del mIs después de la fase de expulsión. (Tabla 3). Para la actividad refleja del mIs durante la fase de almacenamiento en la comparación de los tres grupos no se encontraron diferencias significativas ( $K_w = 0.25$ ,  $P = 0.88$ ) respecto a la actividad del músculo (Gráfica 4).

Para la fase de expulsión se encontraron diferencias significativas entre los grupos Sham, NxNDCId y NxNDCIp respecto a la actividad del mIs ( $K_w = 8.31$ ,  $P = 0.01$ ). Específicamente, las diferencias significativas fueron entre los grupos Sham vs. NxNDCIp ( $P < 0.05$ ), (Gráfica 4). Con relación a la fase postexpulsión, en el grupo Sham se observó un porcentaje de actividad refleja del mIs; mientras que en los grupos NxNDCId y NxNDCIp no se registró actividad y hubo diferencias significativas entre los grupos ( $K_w = 6.40$ ,  $P = 0.05$ ) (Gráfica 5).

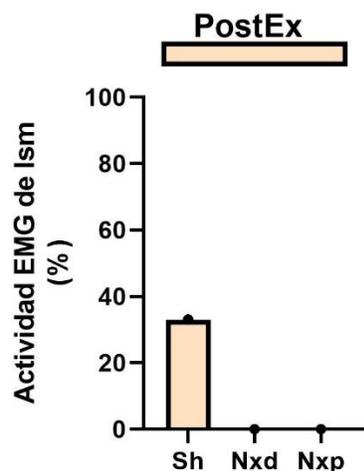
### Músculo isquiocavernoso

	Almacenamiento		Expulsión		Post-expulsión	
	Activo	Inactivo	Activo	Inactivo	Activo	Inactivo
<b>Sham</b>	8.34% (1)	91.66% (11)	75% (9)	25% (3)	33.34% (4)	66.66% (8)
<b>NxNDCld</b>	16.7% (3)	83.3% (15)	38.9% (7)	61.1% (11)	0%	100% (18)
<b>NxNDClp</b>	16.7% (3)	83.3% (15)	0%	100% (18)	0%	100% (18)

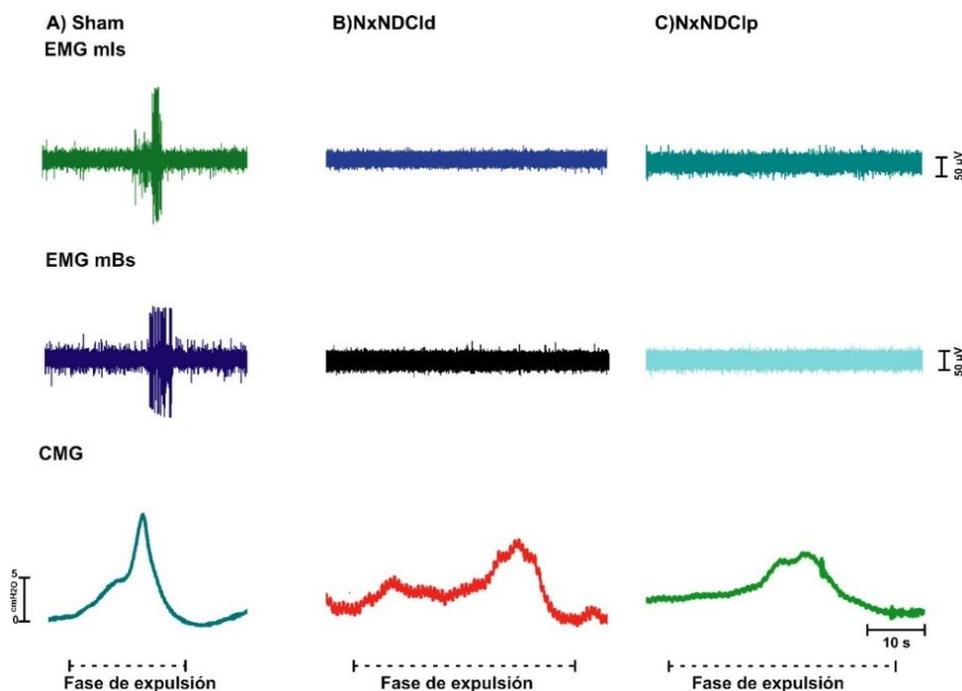
**Tabla 3.** Actividad refleja del músculo isquiocavernoso (mIs) durante la micción en los grupos Sham, sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (NxNDCld) y proximal (NxNDClp). %= Porcentajes de la actividad refleja del mIs durante la micción (n=6 para NxNDCld y NxNDClp; 18 registros c/g; n=4 para Sham; 12 registros c/g).



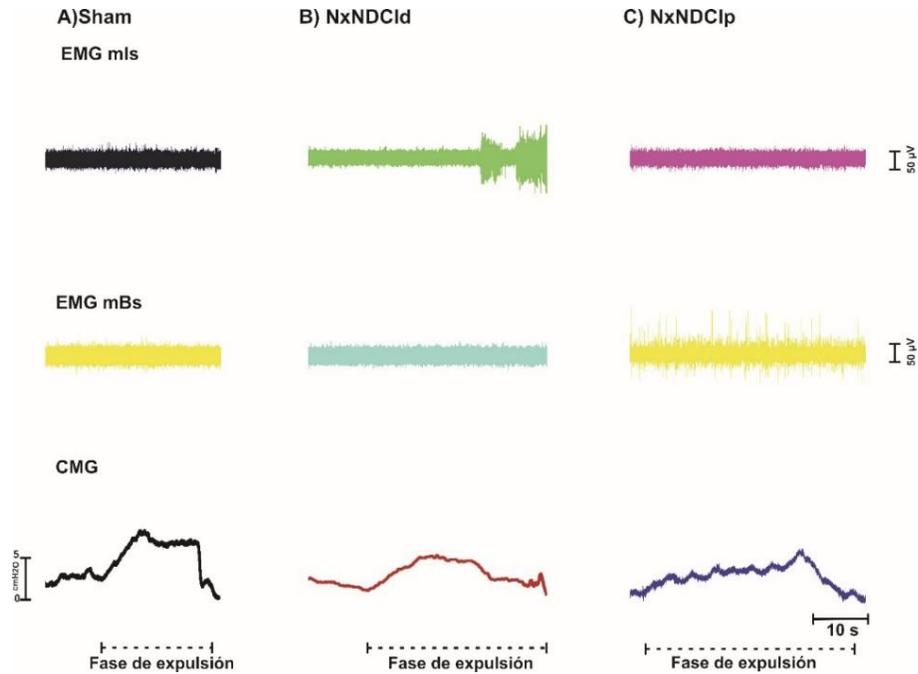
**Gráfica 4.** Porcentajes de actividad refleja del músculo isquiocavernoso (mIs) durante la micción en los grupos Sham, NxNd y NxNp; en las fases de almacenamiento y expulsión. Durante la fase de almacenamiento no se observan diferencias significativas entre los grupos ( $K_w = 0.25$ ,  $P = 0.88$ ). Mientras, en la fase de expulsión se observan diferencias significativas al comparar los tres grupos ( $K_w = 8.31$ ,  $P = 0.01$ ); específicamente al comparar Sham vs. NxNp ( $P < 0.05$ ).



**Gráfica 5.** Porcentaje de actividad refleja del músculo isquiocavernoso (mIs) durante la fase de postexpulsión en los grupos Sham, NxNDCId y NxNDCIp. Durante esta fase el grupo Sham mostró diferencias significativas ( $K_w = 6.40$ ,  $P = 0.05$ ), pues se observaron burst en el 33.34% de los reflejos al compararlo con los grupos NxNDCId y NxNDCIp.



**Figura 9.** Registros representativos de cistometrogramas (CMG's) y electromiogramas (EMG) de los músculos isquiocavernoso (mIs) y bulboesponjoso (mBs) en los grupos Sham, con sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (NxNDCId) y proximal (NxNDCIp). Observe que en el grupo Sham se registró actividad eléctrica de los músculos mIs y mBs durante la fase de expulsión en comparación a los grupos con sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en la región distal (NxNDCId) y proximal (NxNDCIp), donde no se registró actividad. Observe que la sección del nervio dorsal del clítoris suprime la actividad electromiográfica de ambos músculos; s=segundos.



**Figura 10.** Registros de cistometrogramas (CMG's) y electromiogramas (EMG) de los músculos isquiocavernoso (mIs) y bulboespongioso (mBs) que fueron observados con bajo porcentaje durante la micción en los grupos Sham, con sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (NxNDCld) y proximal (NxNDClp). Para el grupo Sham, en el 11 % de los reflejos ambos músculos fueron inactivos durante la fase expulsión. En el grupo NxNDCld el mBs fue inactivo y el mIs fue activo en la expulsión en el 38 % de los reflejos. Pero, en el grupo NxNDClp en el 44 % de los reflejos, el mBs mostró, solamente, bursts de actividad, pero el mIs estuvo silenciado. s=segundos.

## 8. Discusión

El presente estudio evaluó el efecto de la sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en las regiones distal (grupo NxNDCld) y proximal (grupo NxNDClp) sobre la micción y la actividad eléctrica del mBs y mIs. Nuestros resultados indican que, el grupo de NxNDCld mostró disminución significativa en la eficiencia vesical. En el grupo NxNDCld se observó disminución del volumen expulsado y aumento de la duración de la fase de expulsión, respectivamente. Mientras, el grupo de NxNDClp significativamente disminuyó el volumen expulsado, la eficiencia vesical y la presión máxima, pero aumentó la duración de la fase de expulsión. Después de la sección unilateral del nervio dorsal del clítoris en ambas regiones los EMG mostraron de manera predominante inactividad de los músculos mBs e mIs durante la expulsión; mientras en el grupo Sham ambos músculos mostraron actividad durante la expulsión. Sin embargo, el grupo NxNDCld, principalmente, mostró un alto porcentaje de inactividad EMG del mBs (94.4%) y mIs (61.1%), esto quiere decir que ambos músculos se mantuvieron silenciados durante la expulsión. Pero, un bajo porcentaje mostró algunos bursts de actividad del mBs (5.6%) y mIs (38.9%) durante la expulsión. Mientras, el grupo NxNDClp mostró dos porcentajes de actividad EMG durante la expulsión específicamente para el mBs, porque, en el 55.5% de los reflejos el músculo se mantuvo inactivo mientras que en el 44.5% mostró actividad. En tanto que, el mIs se mantuvo inactivo en el 100% de los reflejos. De acuerdo con estos datos, la sección del NxNDCld, posiblemente, desencadene una vejiga con un detrusor de contracción lenta, relacionada al síndrome de vejiga hipoactiva y, una de sus consecuencias, sería la salida involuntaria de orina por rebosamiento. Mientras, la sección NxNDClp provocaría incontinencia urinaria de esfuerzo.

La vejiga hipoactiva ha sido definida por la Sociedad Internacional de Continencia Urinaria como un complejo de síntomas caracterizados por un flujo lento, intermitente y de mayor esfuerzo para orinar, con o sin sensación de vaciamiento, lo que produce una menor eficiencia vesical. Nuestros resultados demostraron que la sección del NxNDCld tiene efectos similares a los de pacientes con vejiga hipoactiva; por lo que, la sección de la región distal disminuye la presión máxima durante la fase de expulsión. Estos hallazgos son apoyados con el trabajo de Jhang y cols. (2015), donde se propuso que el síndrome de vejiga hipoactiva es el resultado del daño causados a nivel de vías aferentes que participan durante la fase de expulsión de orina.

Nuestro estudio sugiere que las aferencias del NDCI modulan la contracción vesical, por lo que la sección unilateral de este nervio puede modificar la presión máxima durante la

contracción vesical; Sin embargo, si la sección se lleva a cabo en la región distal tiende a aumentar la duración de la fase de expulsión, tiempo que podría relacionarse con el tiempo de la contracción vesical. Este mecanismo podría ser explicado porque después de la sección unilateral del NDCI evitaría que sus vías aferentes activen a neuronas preganglionares parasimpáticas del nervio pélvico para mantener la contracción vesical durante la fase de expulsión. Esto es posible, porque en los humanos, los nervios pélvico y pudendo comparten el mismo origen medular S2 a S4; en esos mismos segmentos, las aferencias del NDCI llevarían a cabo la sinapsis con las neuronas preganglionares parasimpáticas y motoneuronas que regulan los músculos perineales. Estos datos se relacionan con los hallazgos de Vale y cols. (2019), quienes determinan que las vías aferentes son muy importantes para el control nervioso de la micción; ya que las aferencias son las responsables de censar el almacenamiento de la orina y la información que llevan a la médula espinal es crucial para la desencadenar la contracción vesical.

Previo a nuestro trabajo, un estudio con ratas hembra, Cruz y cols. (2016) determinaron que el daño ocasionado al NDCI desencadena signos de incontinencia urinaria coital porque las aferencias que conforman el NDCI son vías nerviosas importantes para mantener el cierre uretral. Mientras, nuestro hallazgos sugieren que el NDCI tiene una participación importante en el funcionamiento del tracto urinario inferior y las alteraciones producidas en los parámetros urodinámicos dependerán de la región del nervio donde se produzca la sección, distal o proximal.

En otro estudio para la coneja se ha sugerido que la activación de las motoneuronas (localizadas en los segmentos L7 y S1 de la médula espinal) regulan la actividad de los músculos perineales y que la sección unilateral y bilateral del NDCI, es la principal vía aferente para activar las motoneuronas de los músculos perineales, de forma ipsilateral y contralateral (Cruz y cols. 2010). Incluso, para activar los músculos perineales, la mayor información aferente se conduciría por rama distal (o sensorial) del NDCI y haría sinapsis en los segmentos lumbar 7 a sacro 2, porque en un trabajo donde se estimuló la rama distal del NDCI, solamente fueron registrados potenciales del dorso de la médula en esos segmentos lumbosacros (Acosta-Ortega, Tesis de Maestría 2019). Esto podría explicar, el por qué en el grupo NxNDCId, en el mayor porcentaje de reflejos se registró la inactividad de ambos músculos perineales después de la sección unilateral del NDCI.

En el grupo NxNDCIp se observó un porcentaje de reflejos en el que ambos músculos estaban inactivos. En el mBs, el 55.5% de los reflejos se mantuvo silenciado, mientras que el mIs

permaneció inactivo en el 100% de los reflejos, y en el porcentaje restante, se observó que el mBs, solamente, presenta algunos burst de actividad. Esto podría ser generado, porque los mecanismos plásticos que se desencadenan después de la sección unilateral de un nervio pueden ser compensados por tres mecanismos nerviosos: 1) la reinervación de efectores denervados, mediante la regeneración de axones lesionados; 2) la reinervación por ramificaciones de axones colaterales no dañados y 3) la plasticidad que se genera en los circuitos nerviosos (Navarro y cols. 2007). Después de las lesiones de nervios periféricos; los axones seccionados tienen la capacidad para regenerarse y recuperar conexiones depende de la edad del sujeto, el tipo de nervio, el sitio, tipo de lesión, el tipo y la distancia sobre la cual los axones deben volver a crecer para regenerarse. Además, se considera que secciones de menos de 2 cm se genera una recuperación moderada; sin embargo, secciones de más de 4 cm la recuperación es mínima e inexistente (Reyes y cols. 2005). Esto último, apoyaría la idea, que debido a que entre el sitio de lesión y la distancia sobre la cual los axones deben de regenerarse fue alrededor de 1 centímetro, porque la distancia de la región proximal del nervio NDCl con el mBs es menor. Entonces, después de la sección en la región proximal unilateral del NDCl, las ráfagas de actividad que registramos en el mBs sugerirían la reinervación parcial de algunos axones colaterales no dañados, pero se tienen que realizar algunos estudios sobre las características del nervio y mBs para determinar si hay signos de regeneración. También, cabe la posibilidad que esos bursts de actividad sean signo de una denervación parcial.

La actividad eléctrica del mBs durante la micción, también, se ha descrito para conejas jóvenes y con 4 partos, mediante patrones donde se ha sugerido que, durante los partos, el paso de las crías distiende el canal vaginal y se produce un daño a los nervios del piso pélvico (Martínez-Gómez y cols. 2011); estos nervios muestran modificaciones en la capa de mielina, algunos axones muestran signos de regeneración, pero la conducción nerviosa está disminuida (Castelán y cols. 2018). Por otro lado, la sección del NxNDCLp produjo un mayor porcentaje de inactividad en ambos músculos. Esto sugiere que la sección proximal daña la composición de axones sensoriales y motores del NDCl; porque la sección unilateral se realizó antes de su bifurcación. En el trabajo de Cruz y cols., (2017) determinaron que el nervio pudendo se origina en las vértebras, lumbar 7 y sacro 3 (L7, S3), y discurre caudalmente hasta llegar el arco isquiático, donde se bifurca en dos ramas: la sensorial, que se refiere al NDCl y la motora, que corresponde al nervio del mBs y estudios de nuestro grupo, han sugerido, que el NDCl es la principal vía aferente para activar a las motoneuronas del mBs y mIs (Cruz y cols. 2010). Entonces, la sección del NxNDCLp interrumpe

la información de los axones aferentes, así como de axones eferentes, que inervan al mBs, por ello su actividad eléctrica se inhibe.

Una explicación de la inactividad del mIs, es que su inervación esté constituido únicamente por axones motores los cuales sean mediados por la intervención de neuronas propioespinales susceptibles a las aferencias de otros nervios sensoriales, como las aferencias del NDCl, ya que existe evidencia de que en humanos, los músculos perineales tiene una cantidad, considerablemente, baja de husos musculares en comparación a otros músculos siendo incapaz de generar una gran cantidad de respuesta aferente e indicando una regulación motora simple en contraste con músculos con habilidades motoras finas o aquellos que mantienen la estabilidad postural (Peikert y cols. 2015).

Un efecto de la sección unilateral en el grupo NxNDCLp produce una disminución del perímetro de las fibras musculares. En estudios como el de Pérez-Porto y Merino (2017) se ha demostrado que la pérdida de la conexión neuromuscular afecta la morfología del músculo, causando una atrofia e impidiendo su correcta función. Por lo tanto, si el mBs sufre atrofia, en consecuencia, podría comprometer la fase de expulsión de orina, debido a que la sección en el grupo NxNDCLp en comparación con el grupo Sham produjo cambios significativos sobre los parámetros urodinámicos, porque, significativamente disminuyen el volumen expulsado, la eficiencia vesical y la presión máxima; además de aumentar la duración de la fase de expulsión. Es posible, que, la atrofia del mBs después de la sección de su inervación, también, produzca cambios en la regulación nerviosa de la vejiga y, posiblemente, en uretra, porque en algunos animales de este grupo mostraron obstrucción uretral, porque después de la sección proximal se necesitaría un mayor esfuerzo para orinar. Entonces, al ser denervado el mBs se inhibiría el mecanismo esfintérico secundario, ya que en el estudio de Hernández-Reynoso y cols. (2023), se determinó que la estimulación eléctrica unilateral (40-60 Hz) del nervio del mBs aumentó la presión uretral. Entonces, en el grupo NxNDCLp con la menor presión vesical sobrepasa el cierre uretral y, solamente se expulsan cantidades mínimas de orina. Por tanto, en el grupo NxNDCLp se modifica significativamente el volumen expulsado, que podrían considerarse signos de incontinencia urinaria por esfuerzo.

Nuestros resultados indican que la sección unilateral del NDCl en la región distal afecta la regulación de la micción a nivel de médula espinal, entre la interacción de las aferentes -

interneuronas - \_ neuronas preganglionares parasimpáticas y motoneuronas de los músculos perineales. Es decir, las aferentes del NDCI podrían contribuir a modular las neuronas preganglionares parasimpáticas para mantener la contracción vesical y generar una eficiencia vesical, ya que después de seccionar la parte distal disminuye ese parámetro urodinámico; además, se puede desencadenar el síndrome de vejiga hipoactiva; porque además de la sección de las aferentes, podría generarse la disminución de las fibras musculares del músculo detrusor. Nuestro estudio muestra resultados sobre el efecto diferencial de la sección unilateral del NDCI en las regiones distal y proximal durante la micción. Sin embargo, hace falta realizar más estudios donde se evaluaría las características histológicas del nervio y músculo denervado, incluso el caracterizar las vías neuroanatómicas de las aferentes del NDCI.

## **9. Conclusión**

En este estudio se evaluó la sección unilateral del NDCI en la coneja, para así poder determinar el efecto que esta manipulación experimental tiene sobre la micción y actividad eléctrica del mBs. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que los cambios en los parámetros urodinámicos son diferenciales, esto quiere decir que depende de la región en la que se realice la sección del NDCI. Porque, al realizar la sección en la región distal se produce una disminución en la eficiencia vesical durante la micción, lo que conlleva a un aumento en la duración de la contracción vesical, por tanto, es posible que la expulsión sea ineficiente y esto puede desencadenar el síndrome de vejiga hipoactiva. Mientras que al realizar la sección en la región proximal afecta los parámetros urodinámicos de volumen, tiempo y presión; porque, disminuyen el volumen expulsado, la eficiencia vesical y en la presión máxima, lo que conlleva a un aumento de la duración de la contracción vesical, por lo que el conjunto de todas estas alteraciones podría desencadenar trastornos del piso pélvico como la incontinencia urinaria por esfuerzo. Por otro lado, la sección unilateral distal y proximal del NDCI produce cambios en la actividad refleja de los músculos perineales (mBs y mIs) durante las fases de la micción.

## **10. Perspectivas**

Para complementar el presente estudio es necesario evaluar el daño causado al nervio dorsal del clítoris para ello se podrían realizar las siguientes técnicas:

- 1) Histología del nervio: tomando una muestra de tejido nervioso para su análisis, esto permitiría observar la estructura del nervio y detectar cambios patológicos, como desmielinización, degeneración axonal o infiltración de células inflamatorias.

Asimismo, es importante evaluar el daño causado al músculo bulboesponjoso después de perder su inervación, para ello se podrían realizar:

- 1) Medición de la conductividad nerviosa: la cual es útil para identificar el grado de daño a los nervios que inervan el músculo.
- 2) Histología muscular: la cual permitiría observar el daño estructural en el músculo cambios en la composición de tipos de fibras.

## 11. Referencias

- <sup>1</sup>Acosta-Ortega, C. (2019). Caracterización de los potenciales del dorso de la médula espinal por aferencias de los nervios perineales en la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*). [Tesis de maestría]. Universidad Autónoma de Tlaxcala.
- <sup>2</sup>Ahimsadasan, N., Reddy, V., Khan Suheb, M. Z., & Kumar, A. (2022). Neuroanatomy, Dorsal Root Ganglion. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- <sup>3</sup>Ali-El-Dein, B., & Ghoneim, M. A. (2001). Effects of selective autonomic and pudendal denervation on the urethral function and development of retention in female dogs. *The Journal of urology*, 166(4), 1549–1554.
- <sup>4</sup>Bannister, L.H. (1995) *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*, ed 38, Nueva York/Londres, Churchill-Livingstone.
- <sup>5</sup>Basto Suárez, E. & Almora Machado, A.E. (2019). Enfermedades de la motoneurona inferior y los trastornos de la comunicación. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación*. 10(2), 1-5.
- <sup>6</sup>Berkley, K.J., Robbins, A., & Sato, Y. (1988). Afferent fibres supplying the uterus in the rat. *J. Neurophysiol*, 59, 142- 163.
- <sup>7</sup>Borirakchanyavat, S., Aboseif, S. R., Carroll, P. R., Tanagho, E. A., & Lue, T. F. (1997). Continence mechanism of the isolated female urethra: an anatomical study of the intrapelvic somatic nerves. *The Journal of urology*, 158(3 Pt 1), 822–826. <https://doi.org/10.1097/00005392-199709000-00035>

- <sup>8</sup>Boyd, J. G., & Gordon, T. (2003). Glial cell line-derived neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor sustain the axonal regeneration of chronically axotomized motoneurons in vivo. *Experimental neurology*, 183(2), 610–619. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00183-3](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00183-3)
- <sup>9</sup>Brushart TM. (2011). *Peripheral Nerve Anatomy and Function. Nerve Repair*. Ed.Oxford University Press, 480:3-29
- <sup>10</sup>Brushart, T. M., Aspalter, M., Griffin, J. W., Redett, R., Hameed, H., Zhou, C., Wright, M., Vyas, A., & Höke, A. (2013). Schwann cell phenotype is regulated by axon modality and central-peripheral location, and persists in vitro. *Experimental neurology*, 247, 272–281. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.05.007>
- <sup>11</sup>Butterfield, T. A., Best, T. M., & Merrick, M. A. (2006). The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *Journal of athletic training*, 41(4), 457–465.
- <sup>12</sup>Castelán, F., López-García, K., Moreno-Pérez, S., Zempoalteca, R., Corona-Quintanilla, D. L., Romero-Ortega, M. I., Jiménez-Estrada, I. & Martínez-Gómez, M. (2018). Multiparity affects conduction properties of pelvic floor nerves in rabbits. *Brain Behav*, 8(10), e01105. <https://doi.org/10.1002/brb3.1105>
- <sup>13</sup>Conte, B., Maggi, C. A., Parlani, M., Lopez, G., Manzini, S., & Giachetti, A. (1991). Simultaneous recording of vesical and urethral pressure in urethane-anesthetized rats: effect of neuromuscular blocking agents on the activity of the external urethral sphincter. *Journal of pharmacological methods*, 26(3), 161–171. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(91\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0160-5402(91)90041-3)
- <sup>14</sup>Corona-Quintanilla, D. L., Castelán, F., Fajardo, V., Manzo, J., & Martínez-Gómez, M. (2009). Temporal coordination of pelvic and perineal striated muscle activity during micturition in female rabbits. *J Urol*, 181(3), 1452–1458. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.103>
- <sup>15</sup>Corona-Quintanilla, D. L., Zempoalteca, R., Arteaga, L., Castelán, F., & 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>
- <sup>16</sup>Cruz Y, Downie JW (2005) Sexually dimorphic micturition in rats: relationship of perineal muscle activity to voiding pattern. *American Journal of Physiology. Regul Int Comp Physiol* 289 (5): 1307-1318
- <sup>17</sup>Cruz, Y., Hernández-Plata, I., Lucio, R. A., Zempoalteca, R., Castelán, F., & Martínez-Gómez, M. (2017). Anatomical organization and somatic axonal components of the lumbosacral nerves in female rabbits. *Neurourology and urodynamics*, 36(7), 1749–1756. <https://doi.org/10.1002/nau.23209>
- <sup>18</sup>Cruz, Y., Hudson, R., Pacheco, P., Lucio, R.A., & Martínez, G.M. (2002). Anatomical and physiological characteristics of perineal muscles in the female rabbit. *Physiol Behav*, 74, 1-8.
- <sup>19</sup>Cruz, Y., Juárez, R., Medel, A., Corona-Quintanilla, D. L., Pacheco, P., & Juárez, M. (2016). Coital Urinary Incontinence Induced by Impairment of the Dorsal Nerve of the Clitoris in Rats. *The Journal of urology*, 195(2), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.105>

- <sup>20</sup>Cruz, Y., Rodríguez-Antolín, J., Nicolás, L., Martínez-Gómez, M., & Lucio, R. A. (2010). Components of the neural circuitry of the vaginocavernosus reflex in rabbits. *The Journal of comparative neurology*, 518(2), 199–210. <https://doi.org/10.1002/cne.22193>
- <sup>21</sup>de Groat, W. C., & Yoshimura, N. (2006). Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury. *Progress in brain research*, 152, 59–84. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)52005-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)52005-3)
- <sup>22</sup>DeLancey, J. O. . (1997). Anatomy and biomechanics of the pelvic floor. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 24(4), 707-724. doi:10.1016/S0889-8545(05)70063-5
- <sup>23</sup>DeLancey, J.O. (2001). Anatomy. En: Cardozo, L., Staskin, D. *Textbook of Female Urology and Urogynaecology*. (Eds.). Isis Medical Media Ltd. (pp. 112-123).
- <sup>24</sup>Dumontier, C., Froissart, M.T., Dauzac, C., Monet, J., & Sautet A. (2002). Tratamiento y rehabilitación de las lesiones de los nervios periféricos. *Emc-kinesiterapia- medicina física*. 23 (3), 1-5.
- <sup>25</sup>Erlanger J y Gasser HS (1937). *Electrical signs of nervous activity*. University Pennsylvania Press. Philadelphia
- <sup>26</sup>Fowler, C. J., Griffiths, D., & de Groat, W. C. (2008). The neural control of micturition. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(6), 453–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2401>
- <sup>27</sup>Furtmüller, G. J., McKenna, C. A., Ebmer, J., & Dellon, A. L. (2014). Pudendal nerve 3-dimensional illustration gives insight into surgical approaches. *Annals of plastic surgery*, 73(6), 670–678. <https://doi.org/10.1097/SAP.000000000000169>
- <sup>28</sup>Ganong, W. (2006). *Fisiología médica*. México: manual moderno
- <sup>29</sup>García, E.C. (2013). Disfunción del piso pelviano en el adulto mayor. *Revista médica clínica las condes*, 24(2), 196-201. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-disfuncion-del-piso-pelviano-el-S0716864013701500>
- <sup>30</sup>Gordon T. (2020). Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8652. <https://doi.org/10.3390/ijms21228652>
- <sup>31</sup>Gordon, T., & Borschel, G. H. (2017). The use of the rat as a model for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. *Experimental neurology*, 287(Pt 3), 331–347. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.01.014>
- <sup>32</sup>Grigorescu, B. A., Lazarou, G., Olson, T. R., Downie, S. A., Powers, K., Greston, W. M., & Mikhail, M. S. (2008). Innervation of the levator ani muscles: description of the nerve branches to the pubococcygeus, iliococcygeus, and puborectalis muscles. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*, 19(1), 107–116. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0395-8>
- <sup>33</sup>Grimes, W.R., & Stratton, M. (26 de junio 2023). *Disfunción del suelo pélvico*. National linraly of medicine. Recuperado 14 de agosto de 2024 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559246/>
- <sup>34</sup>Guyton, C. & Hall, E. (2001). *Tratado de Fisiología Medica*. 10a Ed. Mc Graw Hill Interamericana.
- <sup>35</sup>Hernandez-Reynoso, A. G., Rahman, F. S., Hedden, B., Castelán, F., Martínez-Gómez, M., Zimmern, P., & Romero-Ortega, M. I. (2023). Secondary urethral sphincter function of the rabbit pelvic and

perineal muscles. *Frontiers in neuroscience*, 17, 1111884.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1111884>

- <sup>36</sup>Höke, A., Redett, R., Hameed, H., Jari, R., Zhou, C., Li, Z. B., Griffin, J. W., & Brushart, T. M. (2006). Schwann cells express motor and sensory phenotypes that regulate axon regeneration. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(38), 9646–9655.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1620-06.2006>
- <sup>37</sup>Hubscher, CH, Gupta, DS y Brink, TS (2013). Convergencia y comunicación cruzada en circuitos neuronales urogenitales. *Journal of neurophysiology*, 110 (8), 1997–2005.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00297.2013>
- <sup>38</sup>Jessen, K. R., Mirsky, R., & Lloyd, A. C. (2015). Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(7), a020487.  
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020487>
- <sup>39</sup>Jhang, J.F., Jian, Y.H., Lee, C.L., & Kuo, H.C., Clinical presentation and underlying pathophysiology of an underactive bladder. *Tzu chi Medical Journal*, 27 (1), 1-6.
- <sup>40</sup>Jodar, L., & Kaneto, H. (1995). Synaptic plasticity: stairway to memory. *Japanese journal of pharmacology*, 68(4), 359–387. <https://doi.org/10.1254/jjp.68.359>
- <sup>41</sup>Johnson, J. (2019). *Pharmacology and physiology for anesthesia*. New Mexico: Elsevier
- <sup>42</sup>Kamo, I., Torimoto, K., Chancellor, M. B., de Groat, W. C., & Yoshimura, N. (2003). Urethral closure mechanisms under sneeze-induced stress condition in rats: a new animal model for evaluation of stress urinary incontinence. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 285(2), R356–R365. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00010.2003>
- <sup>43</sup>Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM (2001). *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill. pp. 82-84.
- <sup>44</sup>Klifton, K. M., & Dellon, A. L. (2020). Persistent Genital Arousal Disorder: Review of Pertinent Peripheral Nerves. *Sexual medicine reviews*, 8(2), 265–273.  
<https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.10.001>
- <sup>45</sup>Klifton, K., & Dellon, A. L. (2020). Persistent genital arousal disorder: Treatment by neurolysis of dorsal branch of pudendal nerve. *Microsurgery*, 40(2), 160–166. <https://doi.org/10.1002/micr.30464>
- <sup>46</sup>Lee, J. Y., Paik, S. Y., Yuk, S. H., Lee, J. H., Ghil, S. H., & Lee, S. S. (2004). Long term effects of muscle-derived stem cells on leak point pressure and closing pressure in rats with transected pudendal nerves. *Molecules and cells*, 18(3), 309–313.
- <sup>47</sup>Leñero, E., Castro, R., Viktrup, L., & Bump R.C. (2007). Neurofisiología del tracto urinario inferior y de la continencia urinaria, *Rev Mex Urol*, 67(3): 154-159.
- <sup>48</sup>Levin, M. F., & Feldman, A. G. (1994). The role of stretch reflex threshold regulation in normal and impaired motor control. *Brain research*, 657(1-2), 23–30. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90949-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90949-0)
- <sup>49</sup>Li, J., Chongpison, Y., Amornvit, J., Chaikittisilpa, S., Santibenchakul, S., & Jaisamrarn, U. (2023). Association of reproductive factors and exogenous hormone use with distal sensory

polyneuropathy among postmenopausal women in the United States: results from 1999 to 2004 NHANES. *Scientific reports*, 13(1), 9274. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35934-7>

- <sup>50</sup>Li-Yun-Fong, R. J., Larouche, M., Hyakutake, M., Koenig, N., Lovatt, C., Geoffrion, R., Brotto, L. A., Lee, T., & Cundiff, G. W. (2017). Is Pelvic Floor Dysfunction an Independent Threat to Sexual Function? A Cross-Sectional Study in Women With Pelvic Floor Dysfunction. *The journal of sexual medicine*, 14(2), 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.323>
- <sup>51</sup>López-Juárez, R. (2018). Papel del patrón de actividad de la musculatura del piso pélvico sobre la función urinaria en la coneja múltipara. [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Tlaxcala.
- <sup>52</sup>López-Juárez, R., Zempoalteca, R., Corona-Quintanilla, D. L., Jiménez-Estrada, I., Castelán, F., & Martínez-Gómez, M. (2018). Multiparity modifies contractile properties of pelvic muscles affecting the genesis of vaginal pressure in rabbits. *Neurourology and urodynamics*, 37(1), 106–114. <https://doi.org/10.1002/nau.23305>
- <sup>53</sup>Maggi, C. A., Santicioli, P., & Meli, A. (1986). Postnatal development of micturition reflex in rats. *The American journal of physiology*, 250(5 Pt 2), R926–R931. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1986.250.5.R926>
- <sup>54</sup>Martínez-Gómez, M., Mendoza-Martínez, G., Corona-Quintanilla, D. L., Fajardo, V., Rodríguez-Antolín, J., & Castelán, F. (2011). Multiparity causes uncoordinated activity of pelvic- and perineal-striated muscles and urodynamic changes in rabbits. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 18(12), 1246–1252. <https://doi.org/10.1177/1933719111411728>
- <sup>55</sup>McKenna, K. E., & Nadelhaft, I. (1986). The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *The Journal of comparative neurology*, 248(4), 532–549. <https://doi.org/10.1002/cne.902480406>.
- <sup>56</sup>Muñoz, S. R., Miranda, E. A., Giannini, E. J., Escobar, F. A., & Astudillo, C. A. (2022). Ultrasonido de nervios periféricos I (aspecto normal). *Revista chilena de radiología*, 28(3), 92-98. <https://dx.doi.org/10.24875/rchrad.22000033>
- <sup>57</sup>Navarro, X., Vivó, M., & Valero-Cabré, A. (2007). Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in neurobiology*, 82(4), 163–201. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.06.005>
- <sup>58</sup>Opisso, E., Borau, A., & Rijkhoff, N. J. (2011). Urethral sphincter EMG-controlled dorsal penile/clitoral nerve stimulation to treat neurogenic detrusor overactivity. *Journal of neural engineering*, 8(3), 036001. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/3/036001>
- <sup>59</sup>Osbourne, A. (2007). Lesión y reparación de nervios periféricos. *Trinity Student Medical Journal*, 8 (1). Recuperado de <https://www.tsmj.ie/index.php/tsmj/article/view/1837>
- <sup>60</sup>Pastelín, C. F., Juárez, R., Damaser, M. S., & Cruz, Y. (2012). Neural pathways of somatic and visceral reflexes of the external urethral sphincter in female rats. *The Journal of comparative neurology*, 520(14), 3120–3134. <https://doi.org/10.1002/cne.23079>
- <sup>61</sup>Peikert, K., Platzek, I., Bessède, T., & May, C. A. (2015). The male bulbospongiosus muscle and its relation to the external anal sphincter. *The Journal of urology*, 193(4), 1433–1440. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.050>

- <sup>62</sup>Pérez-Porto, J., Merino, M. (24 de marzo de 2017). Denervación - Qué es, definición y concepto. Definicion.de. Última actualización el 14 de marzo de 2019. Recuperado el 25 de junio de 2023 de <https://definicion.de/denervacion/>
- <sup>63</sup>Reyes, O., Sosa, I., & Kuffler, D. P. (2005). Promoting neurological recovery following a traumatic peripheral nerve injury. *Puerto Rico health sciences journal*, 24(3), 215–223.
- <sup>64</sup>Saladin, K. S. (2013). *Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función*. (6.a ed.) [Libro electrónico]. MCGRAW HILL EDUCATION. 439-442.
- <sup>65</sup>Sanes, J. R., & Lichtman, J. W. (2001). Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(11), 791–805. <https://doi.org/10.1038/35097557>
- <sup>66</sup>Seddon, H. J. (1943). Three types of nerve injury. *Brain*, 66(5), 237-288.
- <sup>67</sup>Su, X., Nickles, A., & Nelson, D. E. (2012). Comparison of neural targets for neuromodulation of bladder micturition reflex in the rat. *American journal of physiology. Renal physiology*, 303(8), F1196–F1206. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00343.2012>
- <sup>68</sup>Thor, K. B., Nickolaus, S., & Helke, C. J. (1993). Autoradiographic localization of 5-hydroxytryptamine1A, 5-hydroxytryptamine1B and 5-hydroxytryptamine1C/2 binding sites in the rat spinal cord. *Neuroscience*, 55(1), 235–252. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90469-v](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90469-v)
- <sup>69</sup>Thüroff, J. W., Bazeed, M. A., Schmidt, R. A., Luu, D. H., & Tanagho, E. A. (1982). Regional topography of spinal cord neurons innervating pelvic floor muscles and bladder neck in the dog: a study by combined horseradish peroxidase histochemistry and autoradiography. *Urologia internationalis*, 37(2), 110–120. <https://doi.org/10.1159/000280804>
- <sup>70</sup>Tomalty, D., Giovannetti, O., Magliocchetti, S., Williams, A., Hannan, J., Komisaruk, B., Goldstein, S., Goldstein, I., & Adams, M. A. (2023). Characterizing the innervation of the vulvar vestibule and the immunohistochemical features of neuroproliferative vestibulodynia. *The journal of sexual medicine*, 20(6), 716–731. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad040>
- <sup>71</sup>Torrens, M.J., & Morrison J.F.F. (1987). *The physiology of the lower urinary tract*. Berlin: Springer
- <sup>72</sup>Vale, L., Jesus, F., Marcelissen, T., Rieken, M., Geavlete, B., Rahnama'i, M. S., Martens, F., Cruz, F., Antunes-Lopes, T., & EAU Young Academic Urologists Functional Urology Working Group (2019). Pathophysiological mechanisms in detrusor underactivity: Novel experimental findings. *Lower urinary tract symptoms*, 11(3), 92–98. <https://doi.org/10.1111/luts.12257>
- <sup>73</sup>Wang, ML, Rivlin, M., Graham, JG y Beredjiklian, PK (2018). Lesión, cicatrización y recuperación de los nervios periféricos. *Connective Tissue Research* , 60 (1), 3–9. <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1489381>
- <sup>74</sup>Waverille, G., Baroncini, M., & Fontaine, C. (2011). *Anatomía, histología y fisiología del nervio periférico*. EMC- Aparato locomotor, 44 (1), 1-9
- <sup>75</sup>Yang, J., Weimer, R. M., Kallop, D., Olsen, O., Wu, Z., Renier, N., Uryu, K., & Tessier-Lavigne, M. (2013). Regulation of axon degeneration after injury and in development by the endogenous calpain inhibitor calpastatin. *Neuron*, 80(5), 1175–1189. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.034>

