



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

“Efecto de la multiparidad sobre la organización histológica del clítoris en coneja”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO (A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Vargas Ruiz Omar

Directora

Margarita Martínez Gómez

Codirectora:

Nicte Xelhuantzi Arreguín

Tlaxcala, Tlax.

Agosto, 2021



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

“Efecto de la multiparidad sobre la organización histológica del clítoris en coneja”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO (A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Vargas Ruiz Omar

Directora

Margarita Martínez Gómez

Coodirectora:

Nicte Xelhuantzi Arreguín

Comité tutorial

Francisco Castelán

Jorge Rodríguez Antolín

Estela Cuevas Romero

María del Lourdes Arteaga Castañeda

Tlaxcala, Tlax.

Agosto, 2021

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 Foránea del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Para su realización se contó con el financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica IN211720 y una beca de maestría del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnologías (OVR924549).

La Maestría en Ciencias Biológicas está registrada en el Sistema Nacional de Posgrados del Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (PNPC- CONACyT).



Universidad
Autónoma de
Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado



COORDINACIÓN POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
PRESENTE

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Omar Vargas Ruiz** 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 multiparidad sobre la organización histológica del clítoris en coneja".

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE
TLAXCALA, TLAX., JULIO 28 DE 2021

DR. FRANCISCO CASTELÁN

DRA. MARGARITA MARTÍNEZ GÓMEZ

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DRA. ESTELA CUEVAS ROMERO

DRA. MARÍA DE LOURDES ARTEAGA CASTAÑEDA



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





1993 - 2023
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta
División de Ciencias Biológicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA

Coordinación de la División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado

COMITÉ ACADÉMICO POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por el estudiante Omar Vargas Ruiz, titulada “Efecto de la multiparidad sobre la organización histológica del clítoris en coneja” para optar por su grado de **Maestro en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de Omar Vargas Ruiz fue revisado por mí como directora de tesis antes de presentarse en cada examen tutorial y, posteriormente a los exámenes tutorales, los miembros de su comité tutorial realizaron también sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de Octubre, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin marcando poco texto con similitudes (13%). Los textos detectados con similitud fueron corregidos por el estudiante. Se volvió a procesar el documento y volvió a marcar 13%, sin embargo, examinando los detalles de la búsqueda se observó que las similitudes están marcadas en algunos pies de figuras, pero dicho texto contiene las respectivas citas que indican de donde fue tomada la información. Otras similitudes se observaron en la sección del índice y la metodología, correspondiendo a lenguaje común por lo que esta similitud no podría ser considerada como plagio. 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.

CORDIALMENTE
Tlaxcala, Tlax., a 19 de febrero del 2025

Dra. Margarita Martínez Gómez
Directora de tesis

c.c.p Archivo.



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. por su destacado programa que ofrece y por el apoyo para la realización de este proyecto.

A mis codirectoras de tesis, las Dras. Margarita Martínez Gómez y Nicté Xelhuantzi Arreguín. A mis tutores los Dres. Estela Cuevas Romero y Jorge Rodríguez Antolín, a los cuales agradezco sus aportaciones en conocimiento y su participación para la realización de este proyecto

Al comité revisor, los Dres. Francisco Castelán y María de Lourdes Arteaga Castañeda.

Al Dr. Iván Bravo, al cual agradezco su tiempo, asesoría e interés en aportar sus conocimientos y apoyo para la realización de este proyecto.

A la Dra. Dora Luz Corona Quintanilla por confiar en mis aptitudes y alentarme a culminar este proyecto, por su apoyo sincero e incondicional en el desarrollo y finalización de este proyecto. A la QFB. Laura García por su apoyo técnico.

Sin lugar a duda el trabajo colaborativo de administrativos del CTBC: Mtra. Socorro Carmen Romero Patiño, Rebeca Sánchez, Xóchitl Vázquez, Obdulia y Judith Galicia.

Agradecimientos personales

De manera muy especial agradezco a las Dras. Margarita Martínez Gómez y Nicté Xelhuantzi Arrengún por su apoyo incondicional, paciencia, tiempo y noches de desvelos que me brindaron para la realización de este proyecto, pero sobre todo la confianza que depositaron en mí para llevar a cabo dicho proyecto y hacerme parte del equipo del laboratorio. Infinitas gracias por esta experiencia tan satisfactoria que me permitieron emprender y que sin duda alguna ha sido de suma importancia para mi desarrollo personal y profesional.

De manera muy especial agradezco:

A Dios por estar siempre en mi vida y brindarme el conocimiento necesario para realizar este proyecto de vida.

A mis padres Cervellón Vargas Castellanos y Dora Del Carmen Ruiz Palma, por ser ese motor que día a día me impulsan a seguir mis objetivos planteados, por su apoyo incondicional, amor, cariño y fortaleza que me han acompañado en los momentos de felicidad y de malos ratos, sin ese apoyo los días difíciles a pesar de la distancia serían más pesados.

A mi hermano Irvis Vargas Ruiz, que siempre me ha apoyado incondicionalmente pero que sobre todo con cariño y respeto siempre me alentó a superarlo.

A mis abuelos Salomón Ruiz y Francisca Palma, porque han sido un pilar importante en mi vida y siempre me han alentado a seguir adelante.

A Javier Lozano por su apoyo incondicional para no decaer en los momentos difíciles y alentarme a ir por más.

A mi amigo y persona favorita Miguel Armando Quijano Nieblas, por alentarme a concluir este sueño, apoyándome siempre con sus palabras y cariño incondicional.

Con mucho cariño agradezco a mis amigos y compañeros, Adriana Blanquel Gómez, Verónica Velázquez Orozco, Guadalupe Citlaly Hernández Hernández, Sharet Y. Jaime Rodríguez, Gabriela Córdoba Sosa por su apoyo y tiempo para intercambiar conocimiento y generar un ambiente apropiado para el trabajo.

Resumen

En mujeres la disfunción sexual femenina se presenta en un porcentaje considerable, como veremos a lo largo de este trabajo, lo que significa un problema que requiere atención médica. Si bien, alteraciones durante el proceso de excitación se relacionan con variables como la edad, multiparidad, menopausia, niveles hormonales, diabetes, entre otros, el dar a conocer las características histológicas y observar las alteraciones que provocan tales variables, podría ser de gran utilidad para desarrollar terapias que contribuyan a contrarrestar patologías como la disfunción sexual.

El clítoris es órgano que juega un papel importante en el proceso de cópula durante la excitación, el orgasmo y la resolución. Durante la fase de excitación ocurre tumescencia (erección) de la vagina, la vulva y el clítoris debido al incremento en la vasodilatación. La tumescencia es mediada por la activación de sistema parasimpático (nervio pélvico) y neuromoduladores, (óxido nítrico y el péptido intestinal vaso activo) que inducen la relajación del músculo liso vascular facilitando la afluencia sanguínea. Si la excitación es prolongada, el clítoris se erecta y el glande, los labios y la pared vaginal se inflaman promoviendo el orgasmo, el cual genera contracciones en la musculatura lisa de los órganos genitales y esquelética, es acompañado de secreciones uretrales y para uretrales.

Resulta muy importante el análisis de las características histológicas del clítoris en hembras porque permitirá el entendimiento fisiológico y patológico en mamífero de procesos como la disfunción sexual. El presente estudio permite contribuir con información de las características tisulares del clítoris e información sobre si estas características se ven alteradas o modificadas por la multiparidad. Tal información permitiría entender la diversidad funcional y conductual asociada a este órgano y su relación con la vida reproductiva.

La presente tesis describe la organización morfológica del clítoris sobre las características histológicas de la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*) por ser considerada una especie idónea para el estudio de funciones reproductivas en mamíferos debido a que su musculatura del área pélvica y perineal es funcional y con muchas semejanzas anatómicas a la de la mujer.

Para describir la organización morfológica del clítoris en conejas jóvenes nulíparas y multíparas se utilizó conejas de raza chichilla (n= 6 , 3 nulíparas y 3 multíparas); para describir la morfología del clítoris, se obtuvo la vagina perineal y posteriormente se sumergió en fijador Bouin Dubucq por 24 hr; posteriormente se deshidrató, se infiltró y se incluyó en Paraplast para después obtener cortes a 7 μ m que fueron teñidos con hematoxilina y eosina (h-e), tricómica de Masson e inmunohistoquímica de beta-tubulina. Para determinar el área del cuerpo cavernoso, la proporción de músculo, tejido conectivo y background de los cuerpos cavernosos, el número de fascículos y vasos, se tomaron fotomicrografías con un microscopio de luz, centrando la arteria cavernosa y posteriormente se procesaron y se realizó el análisis histomorfométrico. De acuerdo con los resultados obtenidos, se pudo determinar que el clítoris de la coneja es similar al de la mujer en cuanto a organización, se observó glánde, cuerpos cavernosos y cruras. El área del cuerpo cavernosos es mayor en las conejas jóvenes nulíparas vs multíparas. La proporción de músculo y background (infiltración de matriz extracelular y tejido adiposo) mostró diferencias significativas con respecto a las jóvenes nulíparas. En cuanto al área de los fascículos nerviosos y vasos no hubo diferencias significativas al comparar grupos, y en el número de vasos hubo diferencias significativas al comparar grupos. En conclusión, la multiparidad afecta la organización histológica del clítoris.

Palabras clave: nervio dorsal del clítoris, multiparidad

Índice

1. Introducción
 - 1.1 Respuesta sexual femenina
 - 1.2 Función del clítoris
 - 1.3 Anatomía del clítoris
 - 1.4 Innervación
2. Antecedentes
 - 2.1 Alteraciones histológicas
 - 2.2 La coneja como modelo de estudio
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Objetivos
 - 5.1 Objetivo general
 - 5.2 Objetivos específicos
6. Metodología
 - 6.1 Animales
 - 6.2 Disección del clítoris
 - 6.3 Histología
 - 6.4 Análisis
 - 6.4.1 Análisis cualitativo
 - 6.4.2 Análisis cuantitativo
7. Resultados
 - 7.1 Análisis cualitativo
 - 7.1.2 Ubicación anatómica del clítoris
 - 7.1.3 Cuerpo cavernoso
 - 7.1.4 Inmunohistoquímica
 - 7.2 Análisis cuantitativo
 - 7.2.1 Región media
 - 7.2.1.1 Área del cuerpo cavernoso
 - 7.2.1.2 Proporción de colágeno, músculo y background
 - 7.2.1.3 Fascículos nerviosos

7.2.1.4 Vascularización

- 8 Discusión
- 9 Conclusiones
- 10 Perspectivas
- 11 Referencias bibliográficas

1. Introducción

La sexualidad representa un componente importante en la vida de una mujer; lo que implica la reacción ante estímulos visuales, auditivos o táctiles que promueve bienestar físico, emocional, mental y social (OMS 2002). La respuesta sexual está regulada por la participación coordinada de vasos, músculos y nervios a través de la liberación de neurotransmisores u hormonas como los estrógenos que regulan el tono vascular induciendo vasodilatación (Gragasin y cols. 2004). En las mujeres la respuesta sexual es generada por una serie de procesos vasculares y neuromusculares, que permiten el aumento del lumen vaginal y lubricación, así como un aumento en la longitud y diámetro del clítoris (Velázquez y cols. 2015). Durante la respuesta sexual, el clítoris tiene un papel importante por su sensibilidad, por ejemplo, durante la actividad sexual en el clítoris se estimulan los nervios somáticos-sensoriales, permitiendo la tumescencia del clítoris e incrementando la sensibilidad en la mujer (Velázquez y cols. 2015). En mujeres en la fase menstrual peri-ovulación con niveles altos de estrógenos se observa un incremento en el volumen del clítoris y espesor de los labios menores, así como una disminución en la resistencia hemodinámica de la vascularización de la vulva y clítoris, dichos cambios se asocian con un aumento significativo del interés sexual, excitación, placer y orgasmos (Battaglia y cols. 2013, 2018).

1.1 Respuesta sexual femenina

La respuesta sexual femenina se describe como un proceso lineal asociado a cambios neurológicos y vasculares que se divide en cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución (Masters y Johnson 1960, Velázquez y cols. 2015, Battaglia 2018).

- **Excitación:** representa el inicio del proceso sexual, ya que se desarrolla a partir de una situación estimulante de contacto, visión o imaginación, puede durar minutos a varias horas. Durante esta fase se presentan cambios en el sistema nervioso central que inducen vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo en la región genital, que modifican la lubricación, ciñen los labios, expanden la vagina y abren el introito. Dichas modificaciones permiten la lubricación y elongación del canal vaginal aumentando la fricción durante el coito. El clítoris

aumenta en longitud y diámetro y el útero se eleva sobre el músculo elevador, efecto conocido como plataforma orgásmica.

- Meseta: En esta fase la tensión sexual llega a su límite máximo y después de ella aparece el orgasmo. En esta fase se produce el engrosamiento de la zona más extensa de las paredes de la vagina, los labios menores cambian y muestran un color rojizo intenso con mayor ensanchamiento de los labios mayores por un aumento de la vascularización y flujo sanguíneo, promoviendo su tumefacción. Además, en la mujer el clítoris se retrae bajo su capuchón, las glándulas de Bartholin liberan su secreción y se induce congestión del tercio inferior de la vagina, lo que reduce el tamaño del introito. Esta etapa es de menor duración que la excitación.

El orgasmo es la culminación de la meseta y dura de 3 a 10 segundos, se produce una relajación masiva de la tensión muscular. La información ocasionada por la estimulación sensorial del clítoris, labios, vagina y glándulas se envía a la médula espinal y a centros superiores, para activar los centros del placer a nivel cortical.

- La fase final es la resolución, donde gradualmente disminuye la tensión sexual, la relajación muscular y la presión sanguínea. Esta fase tiene una duración proporcional a la fase de excitación. Puede retornar a la fase de meseta si se da la estimulación sexual, generando múltiples orgasmos.

Las mujeres que no experimentan orgasmos tienen fases de resolución que inducen frustración y en algunas la estimulación continua puede resultar dolorosa (Masters y Johnson, 1960, Velázquez y cols. 2015). El aumento de la sensación durante la actividad sexual se produce por la estimulación de los nervios somáticos-sensoriales, especialmente en el clítoris, labios menores y vagina; mientras que la regulación del sistema nervioso central se inicia en el área preóptica medial, región anterior hipotalámica y estructuras límbicas del hipocampo, pasos regulados por los centros nerviosos superiores, responsables de los aspectos psicoconductuales, intelectuales y emocionales.

1.2 Función del clítoris

En la cópula, el clítoris juega un papel importante durante la excitación, el orgasmo y la resolución (Puppo 2015). Durante la fase de excitación ocurre tumescencia (erección) de la vagina, la vulva y el clítoris debido a incremento en la vasodilatación. La tumescencia es regulada por la activación de sistema parasimpático (nervio pélvico) y neuromoduladores, como el óxido nítrico y el péptido intestinal vaso activo, que inducen la relajación del músculo liso vascular facilitando la afluencia sanguínea (Mas 2007). Si la excitación es prolongada, el clítoris se erecta, mientras el glándulo, los labios y la pared vaginal se inflaman promoviendo el orgasmo, el cual genera contracciones de la musculatura lisa de los órganos genitales y de la musculatura esquelética implicada; seguida de secreciones uretrales y para uretrales (Mas 2007).

La fase de resolución induce a la contracción simpática y lleva a la detumescencia clitoral (Puppo 2015). La estimulación del clítoris, promueve dilatación vaginal y cambios bioquímicos esenciales que ayudarán a la activación de los espermatozoides, regulando el paso de espermatozoides prematuros o no capacitados (Levin 2018, 2019).

Durante el orgasmo femenino se requiere de la estimulación del clítoris, esta estimulación permite preparar el tracto reproductivo de la hembra para la posible entrada del semen y asegurar la capacitación de los espermatozoides. Cabe mencionar que la estimulación del clítoris genera la activación de diferentes procesos fisiológicos como: aumento del O₂ por aumento del flujo sanguíneo en la vagina el cual facilita la motilidad de los espermatozoides; el cambio del pH en la superficie vaginal que neutraliza la acidez basal de su fluido; promueve la lubricación vaginal, la cual permite el acceso del pene por el canal vaginal durante el coito, evitando que este pueda ser traumático y doloroso (Levin 2015, 2018, 2019).

1.3 Anatomía del clítoris

El clítoris es un órgano eréctil femenino homólogo al pene masculino. En mujeres el clítoris aproximadamente mide de 2- 4 cm de longitud y tiene forma de V invertida (Mas 2007) y es una estructura que se proyecta por debajo de la grasa del monte de Venus y continúa con el glándulo del clítoris. Se encuentra profundo a los labios menores, la grasa y vasculatura labial, así como a los músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso. Tiene una amplia unión al arco

púbico y a través de tejido conectivo se une al monte de Venus. Hay tejido graso que se encuentra encima del hueso púbico de las mujeres adultas, anterior a la sínfisis púbica y labios (Bekker y cols. 2012). En mujeres el clítoris es un órgano pequeño sensitivo de estructura multiplanar, muy vascularizado, relacionado con la parte distal de la uretra y vagina, y consiste en tres partes: una punta no eréctil o capuchón, glande y cuerpo eréctil, a su vez constituido por un par de bulbos, crura y cuerpo (O'Connell y cols. 1998, 2005) (Figura 1).

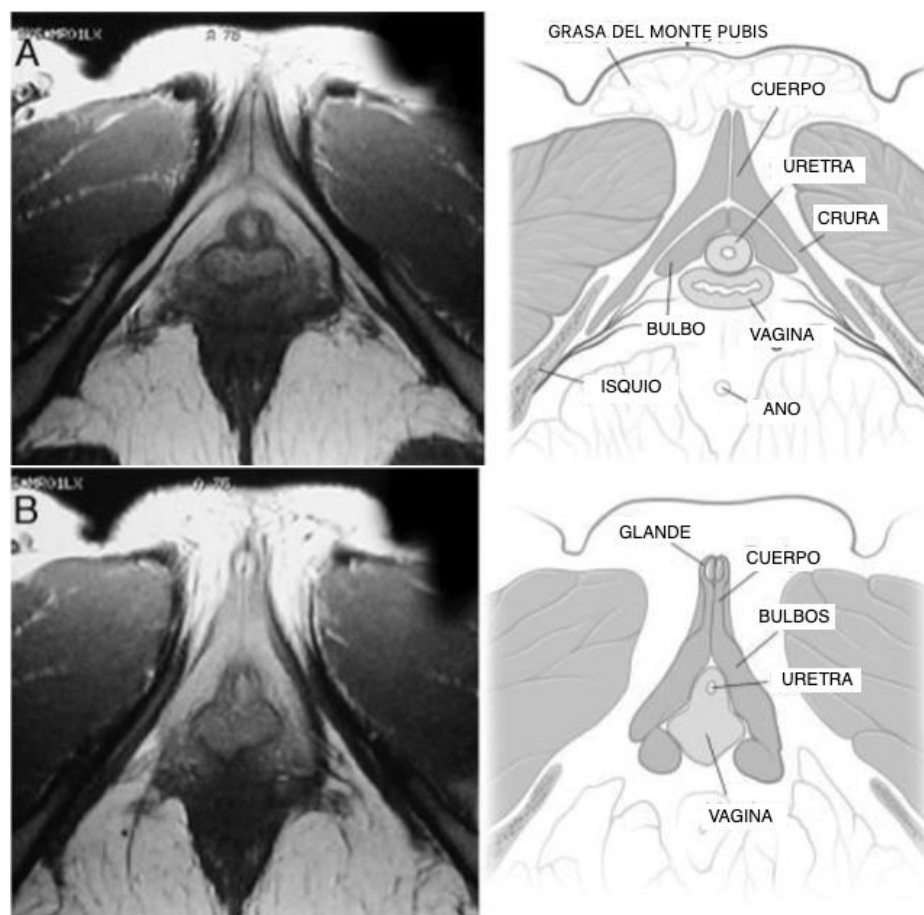


Figura 1. Fotografías y esquemas de estructuras del clítoris en mujeres, donde se ilustran sus componentes glande, cuerpo, cruras y bulbos **A) Región axial y (B) Región caudal.** (Modificado de O'Connell y cols. 2005).

El clítoris está formado por dos cuerpos cavernosos adosados a la pared vaginal. Cada cuerpo está envuelto en una túnica albugínea fibrosa que se fusiona en la línea media formando un septo (tabique pectiniforme). En la región dorsal de los cuerpos cavernosos, corren nervios dorsales del clítoris, y las ramas terminales del nervio pudendo interno, terminando muchas de ellas, en el interior del glande. En su extremo posterior, bajo la sínfisis púbica, los cuerpos cavernosos se separan lateralmente y continúan en las dos raíces o crura, de 5-9 cm de longitud aproximadamente, fijados al borde inferior de las ramas isquiopúbicas y cubiertos por los músculos isquiocavernosos. Cada cuerpo cavernoso está formado por un tejido trabecular (eréctil) envuelto en una túnica albugínea fibro-elástica relativamente gruesa (Mas 2007).

En especies como la hiena manchada (*Crocuta crocuta*) y el lémur de cola anillada (*Lemur catta*), el clítoris tiene el tamaño similar a un pene del macho. En particular en la hiena manchada rodea el tracto urogenital cuyo conducto cubre funciones urinarias y reproductivas (Cunha y cols. 2003) y está formado por pequeños cuerpos eréctiles ubicados dorsalmente a la uretra que carecen de túnica albugínea (Cunha y cols. 2014). En el lémur de cola anillada la uretra se abre en la superficie ventral del glande y está formado por un cuerpo alargado de tejido conectivo y dos cuerpos cavernosos. Los cuerpos cavernosos se extienden hasta la parte distal del clítoris y se encuentran rodeados por el músculo isquiocavernoso. El glande del clítoris, está bien definido y se logra distinguir por su coloración y diámetro (Drea y cols. 2008).

Sin embargo, en la mayoría de las hembras de mamíferos el clítoris es un órgano definido de menor tamaño que el pene del macho. Por ejemplo, en la rata el clítoris está definido por una lámina epitelial en forma de “U” que forma el cuerpo del clítoris. Presenta vasos sanguíneos pequeños en su interior, y se observa un vaso sanguíneo prominente cerca de la línea media (vena dorsal). Los vasos sanguíneos no se encuentran organizados en cuerpos eréctiles, sino que presentan un patrón difuso de organización (Martin y cols. 2008, Figura 2).

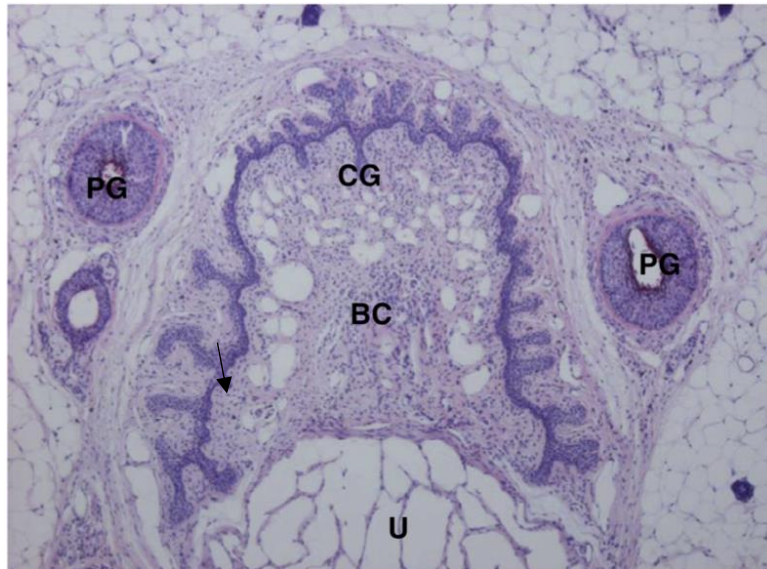


Figura 2. Microfotografía que ilustra la sección transversal del clítoris en rata se observa, flecha, lámina epitelial, U, uretra, BC, cuerpo del clítoris, CG, glande del clítoris, GP, glándulas prepuciales (Modificado de Martin y cols. 2008).

En ratones, el clítoris presenta un *os clítoris*, el cual es un pequeño hueso delgado de aproximadamente 581 μm de longitud, este *os clítoris* se encuentra presente en tres cepas de ratones (Yang y cols. 2010; Weiss y cols. 2012). Para el topo de patas anchas (*Scapanus latimanus*) el clítoris es un órgano definido por una lámina epitelial en forma de "U" al igual que la rata, que se ubica proximalmente al espacio prepucial, este tiene presencia de cuerpo cavernoso y posee una red difusa de vasos sanguíneos (Sinclair y cols. 2016, Figura 3).

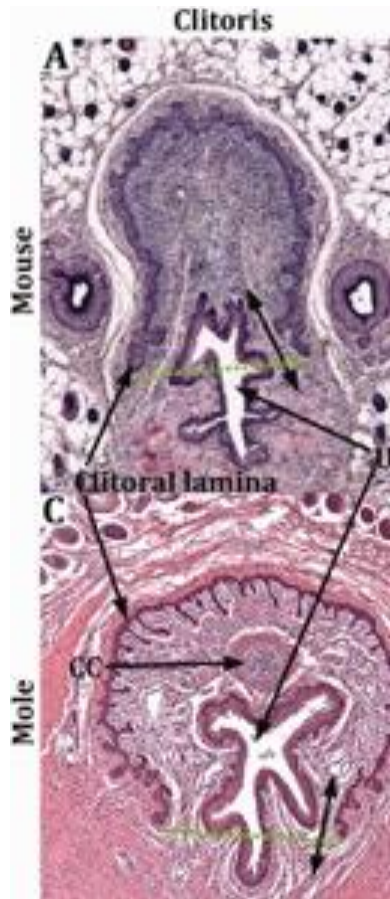


Figura 3. Microfotografía que ilustra la sección transversal del clítoris en ratón (A) y topos (C), se observa una lámina clitoral en ambas especies, U, uretra y CC, cuerpo cavernoso en topos (Sinclair y cols. 2016).

En otras especies como la mona capuchina (*Sapajus apella*), el clítoris es muy desarrollado y consta de un glande y cuerpo; Histológicamente tiene una formación ósea intramembranosa conectada con el cuerpo cavernoso rodeado por tejido conectivo altamente vascularizado con melanocitos y al exterior está recubierto de epitelio escamoso estratificado (Lima y cols. 2014). En la zorra cangrejera (*Cerdocyon Thous*), el clítoris mide de 2 a 3 cm y es relativamente pronunciado para esta especie, internamente está recubierto por un epitelio estratificado con una fina capa de células queratinizadas en la base (Machado y cols. 2017). En especies marinas como lobo marino (*Actocephalus australis*), el clítoris se encuentra ubicado en la fosa clitoral cubierta por un delgado pliegue de la mucosa vestibular y piel del perineo. Se observa un epitelio escamoso estratificado queratinizado que cubre la superficie

de la mucosa. Presenta un estroma muy vascularizado y con numerosas venas parecidas a un tejido eréctil o cuerpo cavernoso (Katz 2017).

En especies domésticas como la perra (*Cannis familiaris*), el clítoris es un órgano que está formado por los bulbos vestibulares, los cuales se unen en la parte media para formar un solo cuerpo eréctil y distalmente para formar el glande del clítoris. Asimismo, se observa otro par de cuerpos eréctiles o raíces que se encuentran cranealmente a la membrana perineal y corren dorsalmente a lo largo de las paredes de los bulbos vestibulares, distalmente este par de raíces formarán el cuerpo del clítoris y los bulbos el glande y serán recubiertos por tejido epitelial (Halls y cols. 2019, Figura 4).

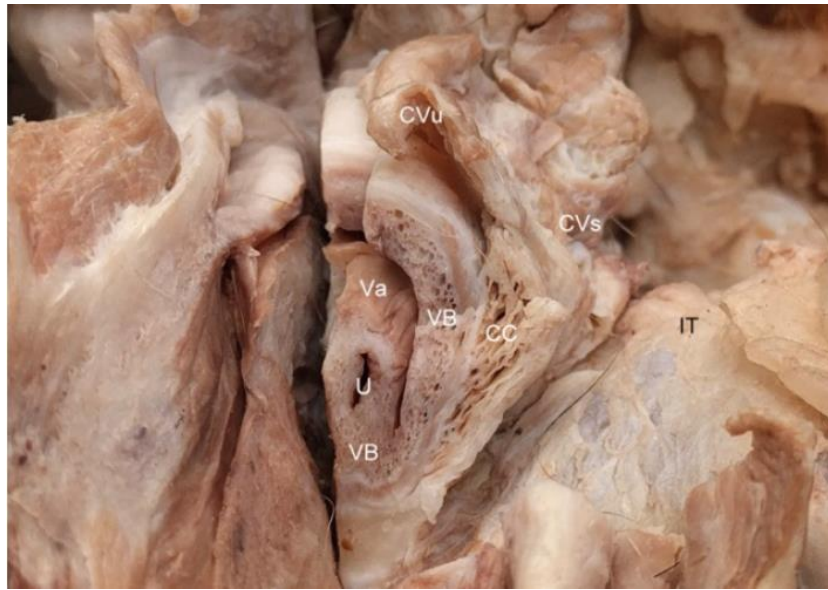


Figura 4. Fotografía que ilustra la sección transversal del vestíbulo en perra se observa CC, cuerpo cavernoso; CV, constrictor vestibular, CVu, constrictor vulvar; IT, tuberosidad isquiática; U, uretra; Va, vagina; VB, bulbo vestibular (Halls y cols. 2019).

1.4 Inervación

La inervación del área pélvica es muy compleja (McKenna 2002, Barber y cols. 2002; Yucel y cols. 2004). Uno de los principales nervios que inervan a genitales internos como el clítoris, es el nervio pudendo, el cual da origen al nervio perineal que inerva la región posterior de la vulva, los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso, y la piel perineal. También origina al nervio dorsal del clítoris, que inerva la cara superior del cuerpo clitoral (Barber y cols. 2002, Yucel y cols. 2004).

El nervio dorsal del clítoris (DNC) viaja por la membrana perineal y debajo de la rama púbica inferior para unirse al clítoris. El DNC entra en el componente profundo del ligamento suspensorio y une el cuerpo del clítoris a la sínfisis del pubis. Es un nervio de aproximadamente 2 mm de diámetro y está compuesto por fascículos nerviosos cuyo calibre es variable y disminuye gradualmente a medida que se ramifica (Ginger y cols. 2011, Lepidi 2014).

En el cuerpo del clítoris, el DNC se encuentra separado de 5 a 10 mm, en tronco nervioso derecho e izquierdo, y sus fibras se encuentran por encima de la túnica. El DNC viaja al glánde, y a medida que se acerca se ramifica, sigue distalmente al glánde y las fibras nerviosas entran por debajo de la corona (Ginger y cols. 2011, Pauls 2015). El **NDCl** es considerado una rama del nervio pudendo y se considera un nervio sensorial para los genitales externos, por lo que es crucial en la función sexual. Específicamente, el **NDCl** inerva al cuerpo y glánde del clítoris (Grigorescu y cols. 2008).

2. Antecedentes

2.1 Alteraciones histológicas

En mujeres la disfunción sexual femenina se presenta en un 43 %, aunque un bajo porcentaje busca ayuda médica. Sin embargo, algunos desórdenes en la fase de excitación se relacionan con factores de riesgo como la edad, menopausia, niveles hormonales, diabetes entre otros (Park y cols. 2001, 2002). Por ejemplo, la edad se asocia con cambios estructurales en el tejido cavernoso del clítoris, como fibrosis y pérdida de la musculatura lisa, afectando la relajación y dilatación del tejido cavernoso del clítoris (Tarcán y cols. 1999). Durante el embarazo se producen diferentes cambios anatómicos y funcionales, que generan neoangiogénesis y vasodilatación de arterias uterinas que tiene un papel importante en la redistribución del flujo sanguíneo de los órganos pélvicos. Asimismo, experimentan cambios fisiológicos (cardiovasculares, hematológicos, metabólicos, hormonales, respiratorios) y anatómicos que pueden generar un impacto en su comportamiento sexual (Battaglia y cols. 2018)

En modelos animales como la coneja de la raza Nueva Zelanda se describió que la disminución de las hormonas (estrógenos) causa cambios hemodinámicos e histológicos en la vagina y el clítoris de esta especie; por ejemplo, el flujo sanguíneo clítoris disminuye, se

induce fibrosis cavernosa y disminución de la musculatura lisa (Park y cols. 2001). En conejas inducidas para diabetes se produjo disminución en la excitación sexual y fue asociada a la disminución del flujo sanguíneo del cuerpo cavernoso del clítoris, además de fibrosis difusa y disminución de la musculatura lisa (Park y cols. 2002). En conejas con deficiencia de estrógenos se produjo menor vascularización del clítoris con atrofia y pérdida de tejido del pliegue de la mucosa vaginal (Yoon y cols.2001). Además, se ha reportado que la insuficiencia arterial crónica inducida por aterosclerosis provoca cambios en el tejido conectivo del clítoris, reportando que esta enfermedad afecta la arteria cavernosa del clítoris, así mismo el cuerpo del clítoris muestra una fibrosis y engrosamiento del tejido conectivo y disminución significativa de la musculatura lisa (Park y cols. 2000).

En mujeres de 29 a 45 durante la fase periovulatoria del ciclo menstrual se presenta un incremento en la receptividad femenina, asociada con aumento en el volumen del clítoris y una disminución en la resistencia vascular en la arteria dorsal del clítoris-(Morotti y cols. 2013). Mientras, en el primer trimestre de la gestación en mujeres de 25 a 35 años se observó que el volumen corporal del clítoris aumenta progresivamente (Fig. 5), (Battaglia y cols. 2018).

Table 2 Ultrasonographic and Doppler flow parameters in 18 healthy pregnant subjects

	First trimester	Second trimester	Third trimester	<i>p</i> value ^a			
				Overall	Second versus first	Third versus first	Third versus second
<i>Ultrasonography</i>							
Clitoral volume (mL)	0.79 ± 0.31	0.81 ± 0.24 (Δ-0.05 ± 0.24)	0.99 ± 0.30 (Δ-0.13 ± 0.24)	.072	.401	.046	.025
Labium minus thickness (mm)	0.42 ± 0.09	0.44 ± 0.06 (Δ-0.01 ± 0.10)	0.49 ± 0.11 (Δ-0.05 ± 0.12)	.056	.241	.023	.055
<i>Doppler flow</i>							
Clitoral artery (PI)	1.56 ± 0.28	1.31 ± 0.19 (Δ-0.26 ± 0.17)	1.22 ± 0.19 (Δ-0.08 ± 0.26)	.001	.001	<.001	.163
Labium minus artery (PI)	1.51 ± 0.12	1.43 ± 0.14 (Δ-0.07 ± 0.17)	1.25 ± 0.13 (Δ-0.19 ± 0.26)	<.001	.081	<.001	.003

The differences versus the previous trimester are also reported

PI pulsatility index. The results in bold are the significant values

^aRepeated-measure mixed linear models (the Bonferroni correction was applied for adjusting for pairwise multiple comparisons)

Figura 5. En esta tabla se observa el aumento del volumen del clítoris con respecto a los otros órganos (Battaglia y cols. 2018).

2.2 La coneja como modelo de estudio

La coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*) es una especie importante para el estudio de funciones reproductivas en mamíferos. Por ejemplo, su musculatura del área pélvica y perineal es funcional y anatómicamente similar a la mujer (Martínez y cols. 1997). La coneja es una especie que necesita del coito para inducir la ovulación, considerándola así especie de ovulación refleja; esto le permite ser un modelo de estudio interesante desde el punto reproductivo y neuronal, diferenciándola de las demás hembras de mamíferos que poseen un ciclo. Esta diferencia de las conejas de no tener una ovulación cíclica como en las otras hembras, permite saber cuándo ocurrirá la ovulación y así poder estudiar todos los cambios moleculares, celulares y hormonales que permitirán la cópula (Caba y cols 2002). En la coneja se observa que el tracto vaginal se divide en tres regiones pélvica, abdominal y perineal (Figura 6).

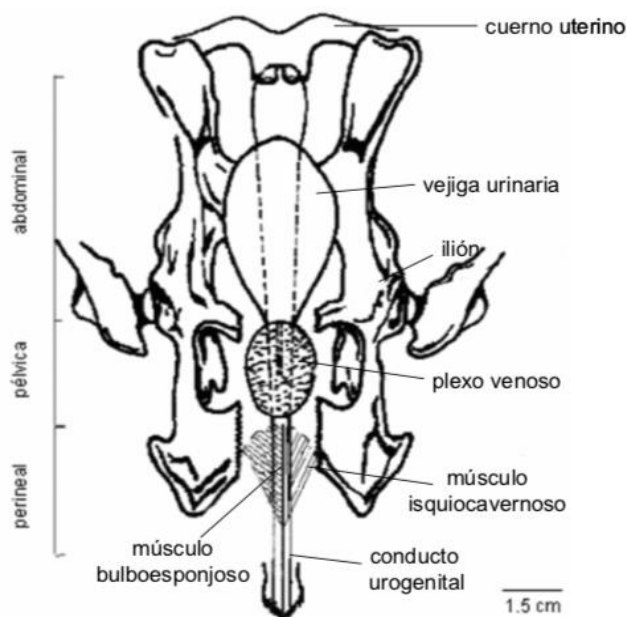


Figura 6. Esquema de la vagina y sus regiones (modificado de Martínez y cols 1997).

En la región craneal de la vagina perineal de la coneja nulípara o virgen se observó un par de cuerpos cavernosos que se encuentran a lo largo de toda la región craneal, dichos cuerpos están formados por tejido conectivo denso y tienen su propia irrigación y se observó

que su diámetro disminuye en sentido cráneo-caudal, adosados a su pared se encuentran dos arterias y dos nervios (Bravo 2006).

Durante su época reproductiva, puede copular después del parto y estar gestante y en período de lactancia, permitiendo ser un modelo eficaz para estudiar la multiparidad. La multiparidad o experiencia reproductiva en la coneja produce alteraciones en diferentes componentes del piso pélvico, incluyendo elementos del sistema nervioso. En cuanto a las alteraciones que genera la multiparidad en los componentes del piso pélvico, se observó que los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo son más ligeros, pero de mayor tamaño y el área transversal de la fibra es más pequeña, cambios asociados con una menor fuerza o contractibilidad (Fajardo y cols. 2008). Además, la multiparidad genera una actividad descoordinada en los músculos pubococcígeo, isquiocavernoso y bulboesponjoso y a su vez modifica los parámetros urodinámicos durante la fase de almacenamiento y vaciado durante la micción (Martínez y cols. 2011). La multiparidad genera un aumento del área transversal de la fibra y cambios morfométricos, los cuales podrían ser indicadores histomorfológicos del daño muscular (López y cols. 2013)

La multiparidad modifica la composición de las fibras en los músculos pubococcígeo y bulboesponjoso y se sugiere que está cambio puede alterar la fuerza de contractibilidad y la fisiología de dichos músculos (López y cols. 2017). En cuanto a la fuerza de contractibilidad de los músculos pubococcígeo, isquiocavernoso y bulboesponjoso se observó que hay cambios por efecto de la multiparidad y estos cambios generan una modificación en la presión vaginal (López y cols. 2018). En el tracto vaginal se ha reportado que la multiparidad genera cambios en la organización tisular de la vagina pélvica y perineal; por ejemplo, la multiparidad modifica la cantidad de colágeno en la vagina y aumenta la duración del parto en cabras. Asimismo, altera la morfometría de los ganglios paravaginales (Castelán y cols. 2013), y se ha demostrado que genera atrofia epitelial y muscular de la pared uretral y vaginal de las conejas (Xelhuanzint y cols. 2014).

La ovariectomía produce una disminución en los niveles de estrógenos, esta baja provoca descenso de la lubricación vaginal pero no modifica la hemodinámica vaginal (Kim y cols. 2004). Además, la ovariectomía causa atrofia vaginal y disminución de la lubricación vaginal en estado basal y de excitación (Min y cols. 2003). La privación de estrógenos causa

una disminución del flujo sanguíneo pélvico, generando una baja en la lubricación vaginal, fibrosis del clítoris, adelgazamiento de la pared vaginal y disminución de la musculatura submucosa vaginal (Levin, 1980). De la misma, esta deficiencia, genera atrofia de los órganos genitales afectando negativamente la producción de mucina cervical, endocervical y glandular (Sarrell, 1988).

Durante el embarazo se producen cambios anatómicos y funcionales en la mujer, estos cambios se pueden dar a nivel de los tejidos, órganos del piso pélvico y tracto reproductivo, permitiendo así el crecimiento fetal y posteriormente el parto (Battaglia y cols. 2018; Dhital y cols. 2016). El embarazo es considerado un desencadenante inicial en la modificación del tejido conectivo del tracto reproductivo, este genera una disminución en el comportamiento de la pared vaginal y aumento del tamaño del hiato genital, cuerpo perineal y longitud de la vagina (Çetindag˘ y cols. 2021). También, el embarazo promueve adaptaciones en la vagina y los tejidos de soporte, permitiendo una distensibilidad vaginal provocando una alteración en sus tejidos y modificando su respuesta mecánica generando un deterioro en el tejido que llevaría al prolapso de los órganos pélvicos (Alperin y cols. 2010). La gestación altera el contenido de colágeno de la vagina, cuello uterino y útero, esta alteración está relacionada con la modificación tisular del tracto durante este periodo (Dhital y cols. 2016). Los cambios que se generan durante el embarazo en los tejidos del tracto reproductivo modifican las proteínas de la matriz extracelular que forma parte del útero, encontrando un aumento de las fibras elásticas y de colágeno de este órgano (Dhital y cols. 2019)

3. Justificación

En mujeres la respuesta sexual es generada por la participación del sistema neuronal, vascular y muscular a través de la producción de sustancias neuroendocrinológicas y se basa en cuatro etapas o fases (excitación, meseta, orgasmo y resolución). La respuesta sexual femenina implica de aspectos físicos, emocionales y cognitivos, que genera procesos hemodinámicos, que permiten el aumento del lumen vaginal y lubricación, así como un aumento en la longitud y diámetro del clítoris. Particularmente la estimulación del clítoris es importante en la respuesta sexual femenina, debido a una buena estimulación clitoral, que permite preparar el tracto vaginal para la entrada del semen y capacitación de los espermatozoides, a su vez promueve lubricación vaginal que permite el acceso del pene durante el coito de manera fácil para evitar que este sea doloroso y traumático. Si bien hay factores que pueden tener repercusiones sobre la respuesta sexual femenina, un ejemplo, el embarazo que provoca modificaciones en las características del tejido conectivo del tracto genital, a su vez se menciona que el parto también repercute en los órganos genitales que tienen interacción en la respuesta sexual. Además, el déficit de estrógenos genera alteraciones a nivel de la lubricación vaginal y fibrosis del clítoris, que llevaran a una modificación en la respuesta sexual femenina, por otro lado, la multiparidad es otro factor que tiene repercusiones en los músculos pélvicos y perineales, así como en las características histológicas de la vagina. Por ello, en el presente estudio permite contribuir con información de las características tisulares del clítoris e información sobre si estas características se ven alteradas o modificadas por la multiparidad.

4. Hipótesis

La multiparidad modifica la organización histológica (cuerpo cavernosos, tejido conectivo, fibras musculares de las cruras y nervios) del clítoris de las conejas jóvenes.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir la organización morfológica del clítoris en conejas jóvenes nulíparas y múltiparas.

5.2 Objetivos Específicos

En conejas de raza chichilla europea, nulíparas y múltiparas:

1. Describir morfología del clítoris.
2. Determinar la proporción de músculo, tejido conectivo y background de los cuerpos cavernosos.
3. Determinar proporción de nervios y vasos.

6. Metodología

6.1 Animales

Se utilizaron conejas domésticas (n=6) de la raza Chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*) de 12 \pm 2 meses de edad alojadas en jaulas individuales de acero inoxidable (50 x 60 x 40 cm) con agua y alimento (Conejina, Purina) *ad libitum*, mantenidas a 22 \pm 2 °C, en condiciones de iluminación 16 h / 8 h de luz / oscuridad. Todos los procedimientos experimentales fueron realizados en la Unidad Periférica Tlaxcala del Instituto de Investigaciones Biomédicas, ubicada en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (Universidad Autónoma de Tlaxcala) bajo los lineamientos del Consejo Mexicano de Cuidado de Animales de Laboratorio NOM-062-ZOO-1999. Las conejas fueron divididas aleatoriamente en dos grupos con un n=3 para cada uno: nulíparas (intacta) y multíparas (con cuatro partos consecutivos). Considerando que las conejas son sexualmente maduras a los seis meses, las cópulas se iniciaron en este periodo. Las hembras multíparas se aparearon al día siguiente de cada parto, de tal manera que permanecían gestantes y lactantes simultáneamente. Después del cuarto parto el grupo de las multíparas se sacrificaron.

6.2 Disección del clítoris

Las conejas de ambos grupos se sacrificaron a través de la aplicación de una sobredosis de pentobarbital sódico (60mg/Kg, ip; Pisa) y se colocaron en posición supina para hacer una incisión sobre la línea media, a partir de la cavidad abdominal hasta la vaina clitoral, removiendo músculos abdominales y tejido adiposo del área. Posteriormente, se quitó la sínfisis púbica y los músculos obturador externo e interno para obtener la vagina pélvica y perineal.

6.3 Histología

La vagina perineal se sumergió en fijador Bouin Dubucq-por 24 hr. Posteriormente, el tejido se deshidrató en series de alcoholes graduales (70%, 80%, 90% y 100%), se aclaró con xileno, se infiltró e incluyó en paraplast X-tra. Para obtener cortes transversales seriados con un micrótopo (Leica RM 2135) de 7 μ m de espesor. Los cortes fueron colectados en portaobjetos gelatinizados, para el análisis morfométricos, los cortes fueron teñidos con

hematoxilina y eosina (h-e), tricómica de Masson y para determinar la proporción de nervios se utilizó la inmunohistoquímica de beta-tubulina (Figura 8).

6.4 Análisis

De los cortes teñidos se obtuvieron fotomicrografías a 2.5x, 4x y 10x utilizando una cámara digital (AxioCam HRc; Carl Zeiss, Alemania) conectada a un microscopio de luz (Axioskop; Carl Zeiss, Alemania). Y fotografías a 2x de la arteria del cuerpo cavernoso clítoris utilizando una cámara digital (Cannon) conectada a un estereomicroscopio (Stemi 305).

6.4.1 Análisis cualitativo

En la descripción morfológica del clítoris en hembras se consideró la ubicación anatómica del clítoris con respecto a la vagina perineal y las características tisulares del clítoris.

6.4.2 Análisis cuantitativo

El análisis morfométricos implicó la proporción de músculo liso, tejido conectivo y nervios en los cuerpos cavernosos, tomando como punto de referencia la arteria principal de los cuerpos cavernosos y centrándose con una cuadrícula.

6.4.2 Análisis estadístico

Los datos obtenidos de ambos grupos (nulíparas y multíparas) fueron sometidos a una prueba de normalidad de F de Fisher con una $P= 0.05$. La proporción de músculo liso y tejido conectivo de los cuerpos cavernosos se comparó con una prueba t de Student y la proporción de nervios con una prueba de U de Mann-Whitney de acuerdo con la normalidad de los datos. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el programa Prism 6 (GraphPad) considerando las diferencias con una $P= 0.05$. Los resultados se muestran como media \pm error estándar (EE).

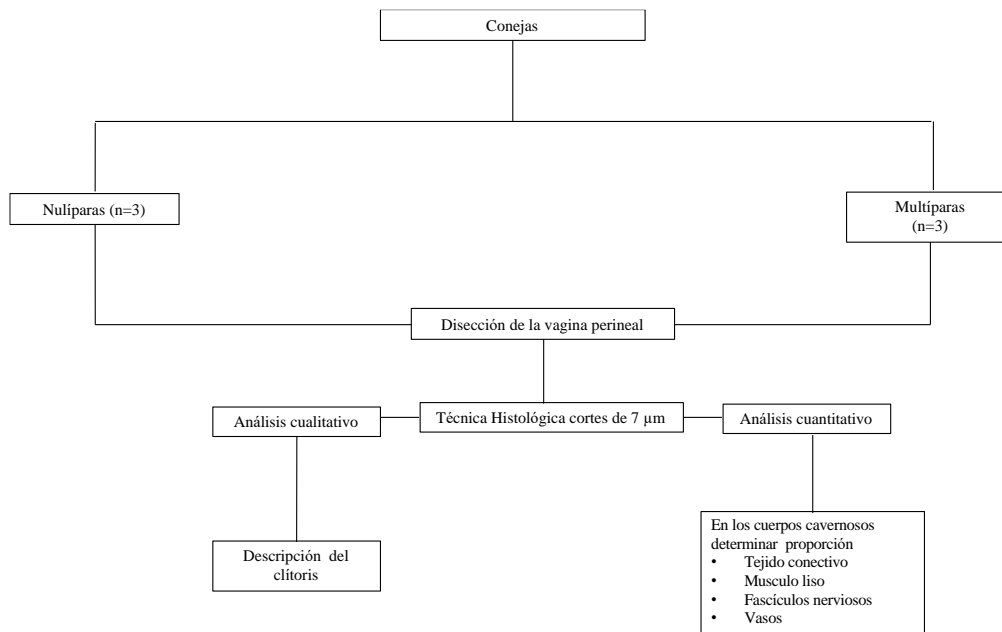


Figura 7. Protocolo experimental para el procesamiento de los tejidos.

7. RESULTADOS

La edad y el peso de las conejas nulíparas y múltiparas fue similar entre ellas ($t= 2.50$, $P= 0.0648$; $t =1.956$, $P=0.0611$).

7.1 Análisis cualitativo.

En esta sección se describen las características morfométricas como la ubicación anatómica del clítoris y su organización tisular en conejas nulíparas y múltiparas.

7.1.1 En conejas nulíparas y múltiparas

El clítoris se ubica en la región ventral de la vagina perineal. Su descripción se realizó en dirección anterior - posterior.

El clítoris se ubica en la región ventral de la vagina perineal. Su descripción se realizó en tres regiones en dirección anterior - posterior.

- En la **región anterior** de la vagina perineal sobre la línea media se aprecia los cuerpos cavernosos delimitados por la túnica albugínea de tejido conectivo fibro-elástico que se fusiona con el epimisio del músculo bulboesponjoso y en los laterales con el músculo isquiocavernoso para formar las cruras. Adosado al tejido conectivo se observan paquetes nerviosos, arteriolas, vénulas y las glándulas inguinales (Fig. 8A).
- En la **región media** de la vagina perineal el cuerpo cavernoso se inserta a la pared de la vagina y ventral al cuerpo cavernoso se observa el ligamento suspensorio del clítoris, nervios, arteriolas y vénulas. En los laterales de la pared vaginal se encuentran las cruras que se encuentran rodeando a la pared vaginas y están cubiertas por las fibras musculares del músculo isquiocavernoso, el plexo venoso y glándulas inguinales (Fig. 8B).
- En la **región posterior y apertura vaginal** el cuerpo cavernoso forma parte de la pared vaginal. Hacia la apertura vaginal, se observa la vaina clitoral en forma de C invertida de tejido cartilaginosa (Fig. 8C y D).

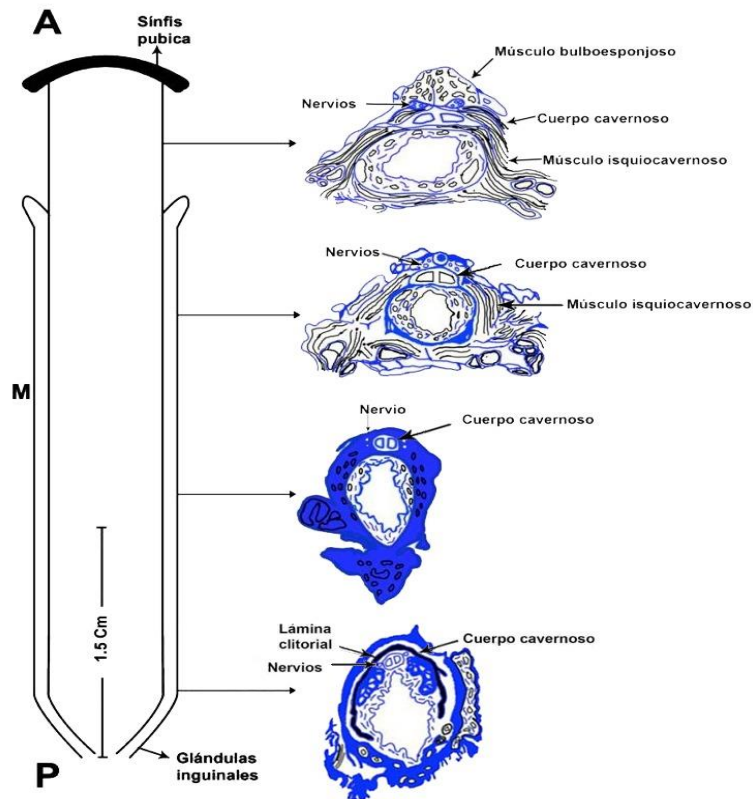


Figura 8. Fotomicrografías de las regiones del clítoris. Región anterior (A) media (B) y posterior (C; D). Muestras teñidas con Tricromía de Masson donde aprecia la luz (L); plexo venoso (+); cuerpo cavernoso (CC); nervio (*); músculo bulboesponjoso (MB); músculo isquiocavernoso (MI) y las glándulas inguinales (G).

7.1.2 Cuerpo cavernoso

En conejas nulíparas y multíparas, los cuerpos cavernosos están delimitados por la túnica albugínea de tejido fibroelástico. Y son divididos entre sí por el tabique pectiniforme derivado de la túnica albugínea. Este tabique es discontinuo, de modo que permite la comunicación entre los dos cuerpos cavernosos. Los cuerpos cavernosos están formados por abundantes espacios vasculares de forma irregular revestidos de endotelio vascular y una capa delgada de músculo liso que forman cordones dentro de una túnica albugínea que interconecta y entrecruzan los cuerpos cavernosos. Los espacios vasculares aumentan de tamaño y brindan rigidez al clítoris al llenarse de sangre, que proviene principalmente de la arteria clitoral. En el tejido conjuntivo intersticial observamos nervios y vasos linfáticos. Los

espacios vasculares aumentan de tamaño y adquieren una rigidez al llenarse de sangre proveniente de la arteria del clítoris. En las conejas multíparas se aprecia que el tejido fibroelástico de la túnica albugínea que delimita los cuerpos cavernosos tiene una apariencia laxa (Fig. 4).

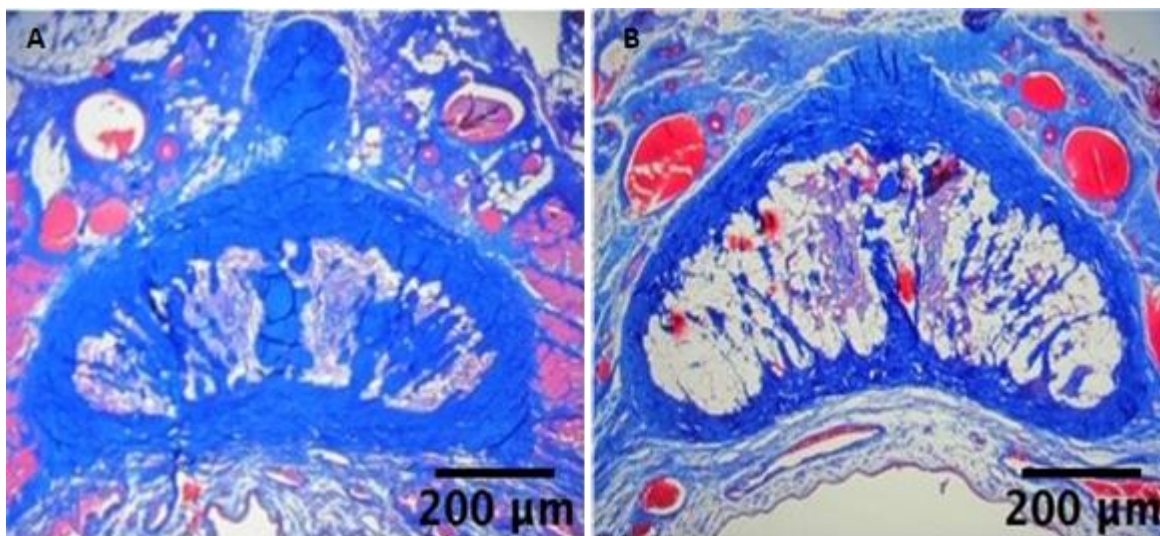


Figura 9. Fotomicrografía del cuerpo cavernoso a 20 aumentos totales, teñida con Tricrómica de Masson. Conejas nulíparas (A) y multíparas (B). Donde se aprecia la túnica albugínea (ta); vénulas (v); pared vaginal (pv).

Las trabéculas del tejido eréctil están formadas por fibras de colágeno, fibras elásticas y de músculo liso, y tienen una cubierta endotelial. En la sección transversal del cuerpo cavernoso del clítoris en hembras nulíparas, se encontró una proporción normal de colágeno y músculo liso (Fig. 5A). Sin embargo, en las hembras multíparas se observó mayor proporción de colágeno con respecto al músculo liso (Fig.5).

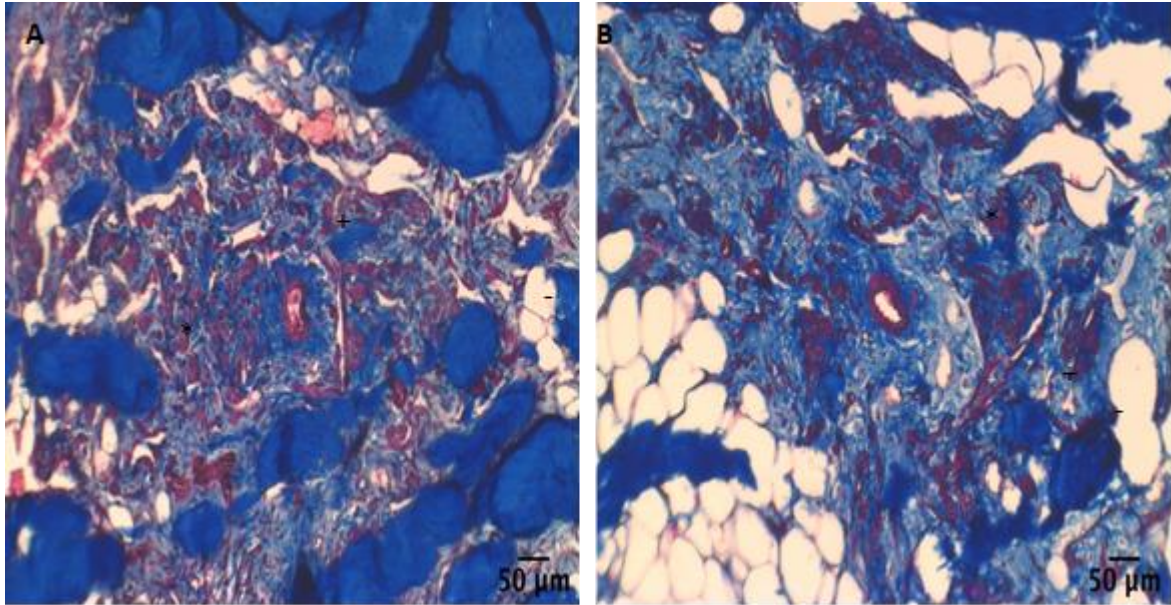


Figura 10. Fotomicrografía de la arteria cavernosa clítoris a 40 aumentos totales, teñida con Tricorómica de Masson. Coneja nulípara (A); coneja múltipara (B). Donde se observa el colágeno (+), músculo (*) y el tejido adiposo (-).

7.1.3 Inmunohistoquímica.

En ambos grupos se ha encontrado inmunoreactividad del anticuerpo B-Tubulina, el cual marca fascículos del nervio. Histológicamente se puede observar el perineuro, endoneuro y los fascículos de los axones. Así como, menor proporción de nervios en las hembras múltiparas.

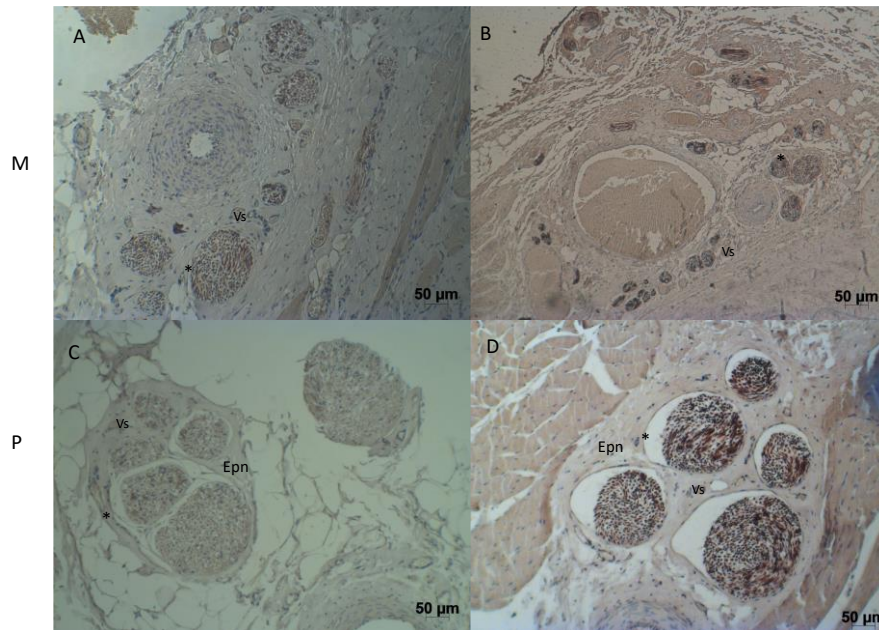


Figura 11. Fotomicrografía a 40 aumentos totales del fascículo del nervio dorsal del clítoris de coneja nulípara (A,B) y múltipara (C,D) (corte transversal, inmunoreactividad B-Tubulina). En la M región media, A y B (*) perineuro, (Vs) vaso sanguíneo, la P región posterior, C y D (*) perineuro, (Epn) epineuro, (Vs) vaso sanguíneo

7.2 Análisis Cuantitativo

La medición en micrómetros (μm) del área del cuerpo cavernoso, proporción de colágeno y musculatura y background (tejido adiposo y fondo) del interior del cuerpo cavernoso y el área de los fascículos nerviosos, número de fascículos y números en la región media se presenta en esta sección. Se calculó el promedio de por grupo y se grafican las medias \pm error estándar de los promedios por grupo. Las barras de cuadros más chicos representan a las conejas nulíparas y las de cuadros más grandes las conejas múltiparas.

7.2.1 Región media

7.2.1.1 Área del cuerpo cavernoso

El área del cuerpo cavernoso mostró diferencias significativas entre condiciones en las conejas múltiparas con una ($P=0.0001$; ($t=11.96$) ($df=29$) (Fig. 12).

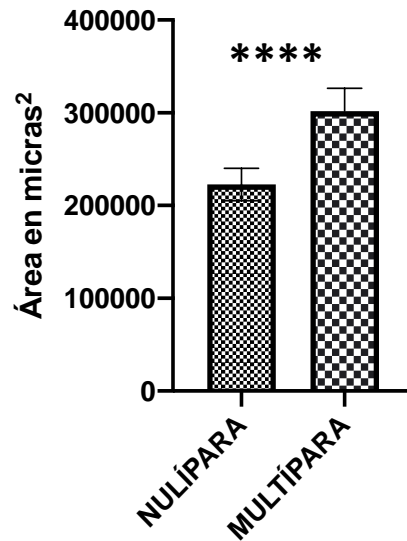


Figura 12. Gráfica de área del cuerpo cavernoso en conejas nulíparas vs múltíparas. Se muestra la media \pm error estándar del área del cuerpo cavernoso. Diferencia significativa ****($P=0.0001$).

7.2.1.2 Proporción de colágeno, músculo y background.

En las conejas múltíparas hay una disminución significativa en las fibras de musculatura lisa ($t= 3.322$, $P= 0.0031$) la proporción de colágeno no se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos ($t= 1.733$, $P= 0.0937$) y la proporción del background (infiltración de la matriz extracelular y el tejido adiposo) incrementa con respecto a las conejas nulíparas ($t=2.384$, $P= 0.0083$) (Fig.13).

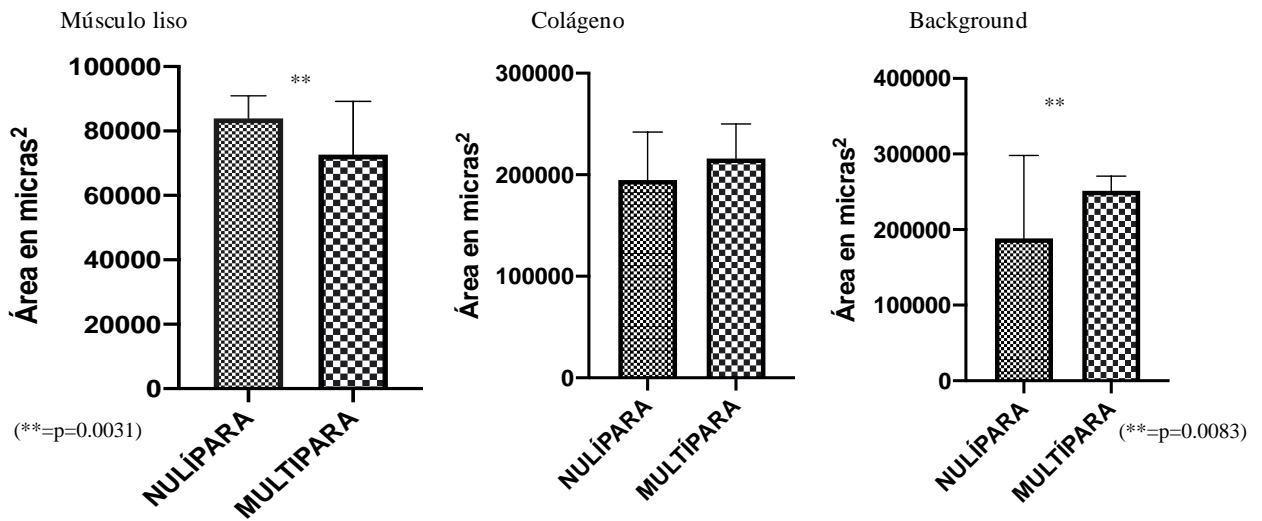


Figura 13. Gráfica de la proporción de músculo, colágeno y background. Se muestra la media \pm error estándar del músculo Diferencia significativa ** (P=0.0031), colágeno no hay diferencias significativas (P >0.05), pero para el background se muestra diferencias significativas ** (P=0.0083).

7.2.1.3 Fascículos nerviosos.

En el análisis entre condiciones del número de los fascículos nerviosos y el área no se encontraron diferencias significativas entre técnicas ($t=0.4665$, $P= 0.6454$) (Fig.14-15); sin embargo, al analizar la distribución de los fascículos se observó que en las hembras múltiparas se presenta un desfase en su distribución (Fig. 16).

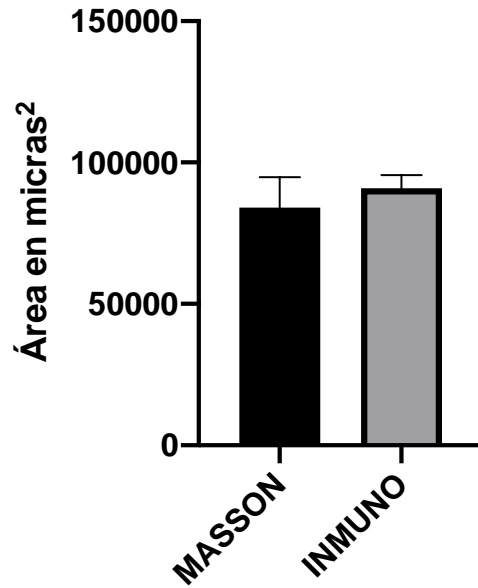


Figura 14. Gráfica de área de los fascículos nerviosos comparando dos tipos de preparaciones, masson vs. immuno. Se muestra la media \pm error estándar. No hay diferencias significativas $p > 0.05$

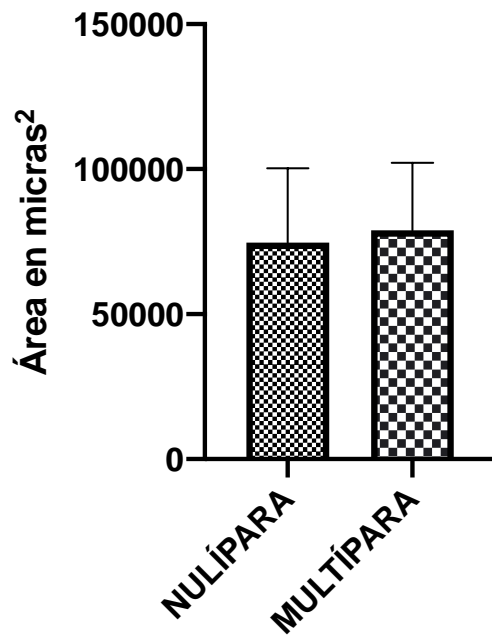


Figura 15. Gráfica de área de los fascículos nerviosos en nulíparas vs múltíparas. Se muestra la media \pm error estándar del área del cuerpo cavernoso. No hay diferencias significativas $P > 0.05$.

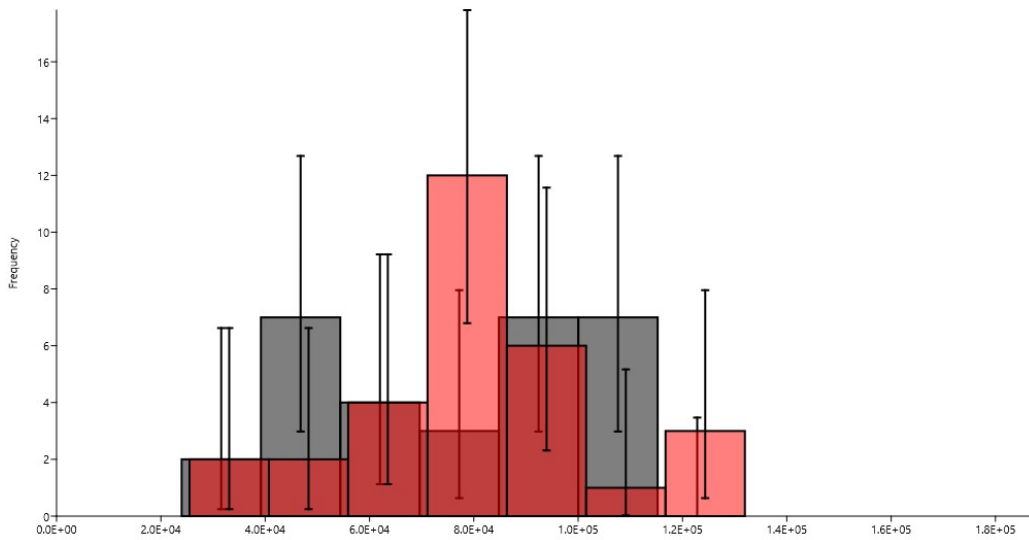


Figura 16. Gráfica de distribución del área de los fascículos nerviosos en conejas múltiparas vs nulíparas. En conejas múltiparas los fascículos solamente se agruparon en tres tamaños, a diferencia de las nulíparas.

En las gráficas se observa que no hay diferencias significativas entre conejas múltiparas vs nulíparas respecto al número de fascículos nerviosos ($t= 1.029$, $P= 0.3122$) (Fig.17).

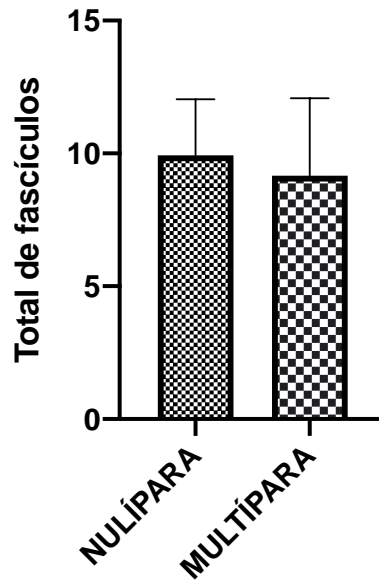


Figura 17. Gráfica del número de fascículos en conejas nulíparas vs múltiparas. Se muestra la media \pm error estándar. Observe que para el número de fascículos no se encontraron diferencias significativas $P > 0.05$

7.2.1.6 Vascularización

En hembras multíparas el número de vasos sanguíneos disminuye significativamente ($t=5.266$; $P=0.0001$) (Fig.18).

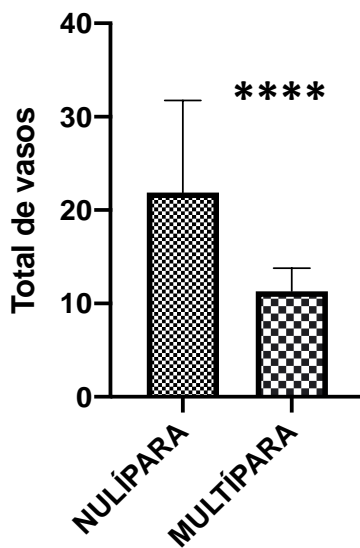


Figura 18. Gráfica del número de vasos en conejas nulíparas vs multíparas. Se muestra la media \pm error estándar del número de vasos. Observe que existen diferencias significativas entre nulíparas y multíparas ****($P=0.0001$)

En el área de los vasos no se observaron diferencias significativas ($t=1.992$, $P=0.0559$) (Fig.19). Sin embargo la distribución del área de los vasos en las hembras multíparas se desplaza hacia la derecha de la curva (Fig.20).

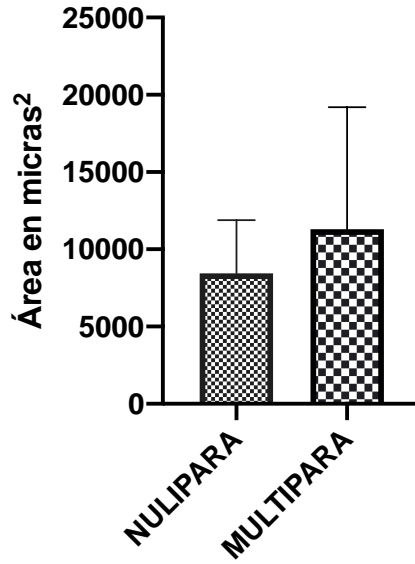


Figura 19. Gráfica de área de los vasos en conejas múltiparas vs nulíparas. Se muestra la media \pm error estándar del área de los vasos; no se encontraron diferencias significativas $p > 0.05$

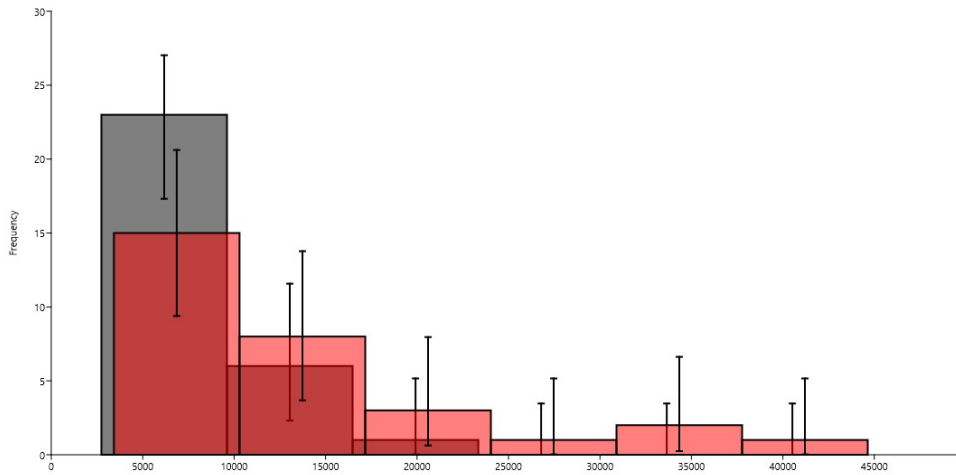


Figura 20. Gráfica de distribución del área de los vasos en conejas múltiparas vs nulíparas.

8. Discusión

Nuestro grupo de trabajo se ubica dentro de la directriz de la hipótesis sobre la modificación que tiene la multiparidad sobre el tracto urogenital. Hasta el momento se ha determinado que la multiparidad o experiencia reproductiva en la coneja produce alteraciones en diferentes componentes del piso pélvico (Fajardo y cols. 2008; Martínez y cols. 2011; Castelán y cols. 2013; López y cols. 2017; López y cols. 2018), incluyendo elementos del sistema nervioso. En este trabajo encontramos cambios en el arreglo morfológico de algunos componentes del clítoris de conejas multíparas en comparación con las nulíparas.

En cuanto al conocimiento de la organización del clítoris se tiene poca información, debido a que hasta el siglo XX, toda vía se consideraba un tabú hablar de ese tema, pero en la actualidad con los estudios que se han ido realizando en mujeres y algunas hembras de mamíferos se tiene mayor conocimiento sobre las características del clítoris. Sin embargo, hace falta más por conocer, porque aún falta determinar específicamente su función. De las propuestas que se tiene sobre su funcionamiento, destacan los estudios de Levin 2018 mencionando que su papel estaría implicado en la reproducción por su alta capacidad para generar excitación, por otro lado, Pacliveciv y Warner 2016 difieren que la función del clítoris pudiera surgir a partir de los ovuladores reflejos. Es por ello que los hallazgos de este trabajo son importantes porque aportamos información reciente de la organización del clítoris, en un modelo ovulador reflejo teniendo en cuenta de acuerdo a algunos autores, que a partir de las hembras ovuladoras se puede hablar de la función del clítoris.

A nivel de estudios anatómicos, para la mujer se ha descrito que el cuerpo del clítoris se extiende a cada lado sobre los labios mayores, se localizan ligamentos suspensorios y se definió el haz neurovascular debajo de la grasa suprayacente (Yilmaz y cols. 2004). La inervación somática del glande del clítoris es por el nervio dorsal del clítoris, una rama proveniente del nervio pudendo. En el estudio de Jackson y cols. (2019), describieron que a partir de la membrana perineal, la distancia desde que emerge hasta el arco medio del pubis fue de 34 mm (rango, 20-48 mm) y a la superficie posterior de la membrana fue 20 mm (rango, 8-31 mm). Entonces, el nervio dorsal y la arteria del clítoris están adyacente a la superficie media de la rama púbica inferior rodeada por una cápsula fibrosa densa adherente al periostio. Mientras, el análisis histológico de la densidad nerviosa reveló una mayor densidad en la mitad dorsal en comparación con la ventral del cuerpo del clítoris. Aunque no

fue estadísticamente significativo, porque hubo un aumento de la densidad nerviosa para la parte distal en comparación con la proximal de los labios menores. Nosotros, en este estudio, encontramos que a nivel de la región anterior de la vagina perineal en la coneja se localizaron los cuerpos cavernosos delimitados por la túnica albugínea de tejido conectivo fibro-elástico, fusionado con músculos perineales. Asimismo, se observaron el mayor número de paquetes nerviosos. Sin embargo, los paquetes nerviosos o fascículos nerviosos son más complejos en la región anterior, que en las regiones media y posterior de la vagina perineal. Esto podría indicar una compleja regulación nerviosa de las funciones del aparato urogenital inferior y de la musculatura estriada perineal, como el control voluntario de los músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso en la coneja.

De acuerdo con nuestros resultados sobre la distribución de los nervios en las regiones de la vagina perineal. El estudio de Oakley y cols. (2013) en la mujer mostró que el glánde es el órgano inervado por nervios muy finos y pequeños, a medida que los cortes de cada muestra se movían caudalmente hacia la uretra, el número de nervios pequeños disminuye drásticamente, es decir cerca de la uretra casi no se localizaron nervios pequeños. Aunque la variación en los nervios pequeños fue mayor. Pero, los nervios grandes fueron uniformes y constituían una minoría de la cantidad total. Esto sugiere, que la región anterior o lo más cercano a la uretra, denominado complejo uretra-clítoral está inervado por nervios de mayor diámetro, posiblemente, para regular procesos como la continencia urinaria. Mientras, la parte más caudal a la uretra habrá inervaciones muy finas. Entonces, la región distal de la vagina perineal su principal función es para modular la sensación durante la cópula.

Esa explicación es posible, porque en la mujer después de los nervios sensoriales, de mayor diámetro, se ramifican para inervar el glánde del clítoris, donde se localizan numerosos receptores corpusculares en el tejido subepitelial (Shih y cols. 2013). Los receptores del epitelio consistente con los corpúsculos de Meissner. Morfológicamente, los receptores corpusculares localizados en el glánde del clítoris son muy similares a los receptores del glánde del pene. Un segundo tipo de receptor corpuscular, el corpúsculo de Paccini, Sin embargo hay discrepancias, porque en los estudios de O'Connell y cols. (2004) se encontraron corpúsculos de Pacini en el glánde del clítoris, mientras que Shih y cols (2013) describió que los corpúsculos de Pacini están en el ligamento suspensorio y a lo largo del nervio dorsal del clítoris. Las discrepancias entre los estudios pueden deberse a la

variabilidad natural entre los especímenes estudiado, pero creemos que estamos haciendo más descripciones específicas de las ubicaciones de los receptores. Mientras, en la coneja, la distribución de nervios será mayor para la región anterior de la vagina perineal, donde hay un complejo muscular (formado por la, parte distal de la vagina pélvica, los músculos perineales, cuerpos cavernosos), que en las otras dos regiones.

Es importante mencionar que las ramas del nervio pudendo o el nervio dorsal del clítoris son susceptibles a sufrir algún daño a en cualquier de la longitud de su trayecto hacia el perineo para la mujer o en la región posterior de la vagina perineal en la coneja. Y las lesiones de la inervación o a la morfología del cuerpo perineal pueden provocar la pérdida de sensación en el glande y piel vulvar, síndrome de dolor crónico; así como disfunción sexual y urinaria (Woodman y cols. 2002; Olveira y cols. 2019).

Existen factores de riesgo, como la multiparidad y edad, que están relacionados con disfunciones del piso pélvico y podrían influir en las características funcionales y anatómicas del clítoris y su inervación; como lo sugiere el estudio de Verkau y cols. (1992) encontraron que las mujeres con partos, tienen sus clítoris fueron de mayor tamaño; mientras la edad, la altura, el peso o experiencia no influyeron en su tamaño. Es decir, la paridad influye en el tamaño del clítoris. Estos resultados son similares a lo que encontramos en este estudio; el tamaño del cuerpo cavernoso y la infiltración de matriz extracelular y tejido adiposo aumentaron en las conejas multíparas. La multiparidad, también, tiene efectos sobre las características de la musculatura lisa y vascularización de las estructuras. Sin embargo, esto no se ha evaluado en otras especies, por ejemplo en monos Rhesus normales (*Macaca mulatta*) se ha determinado el tamaño del clítoris los posibles efectos de la edad y la herencia. Pero, la longitud del clítoris fue muy variable y no hubo relación con la fertilidad. La evaluación estadística no reveló asociación en la distribución de hijas con y sin clítoris entre madres con y sin clítoris. Sin embargo, incluso cuando se aparearon con varias hembras, algunos macacos machos produjeron principalmente hijas sin clítoris (Kaya y cols. 2020).

Las disfunciones del piso pélvico en las mujeres están relacionales con el deterioro de nervio pudendo (Lowenstein y cols. 2011; North y cols. 2013; Tetzschner y cols. 1997). Uno de los factores más importante en el desarrollo de la lesión del nervio motor pudendo es el parto. Las investigaciones realizadas hasta la fecha han descrito. Es probable que los nervios sensoriales también se lesionen junto con los nervios motores durante el parto, ya que siguen

la misma vía anatómica a través de la pelvis. Aunque, hacen falta más estudios en distintos modelos animales que determinen los efectos que tiene la multiparidad en el trato urogenital y más específico en el clítoris, pero debemos considerar con los estudios se deben continuar para conocer si estas alteraciones están correlacionadas con otros factores que están involucrados en el proceso del multiparidad como las hormonas, esto debido a que los diferentes antecedentes que se conocen por gestación y otras enfermedades que alteran la organización y función del clítoris y sus componentes, como la inervación, relaciona diferentes aspecto por eso sería importante tomar en cuenta esos aspecto, sobre todo porque en el caso de la coneja múltipara que durante esta condición está expuesta a diferentes condiciones (cópula, gestación, parto, lactancia inclusive cuatro partos consecutivos) y estas pudieran tener una influencia sobre las alteraciones que se presentan o ser un buen modelo para determinar las causas de las disfunciones sexuales y urinarias.

9. Conclusiones

La organización histológica de la vaina clitoral se modifica en conejas multíparas vs nulíparas. Así mismo, el clítoris de las conejas es similar en estructura general al de mujeres y otras especies. En cuanto al cuerpo cavernoso del clítoris, se observó que está presente a todo lo largo de la vaina clitoral en ambas condiciones, teniendo en cuenta que de acuerdo a la regionalización realizada en este trabajo, el cuerpo cavernoso puede estar como parte de la pared vaginal o por encima de ésta. Por otra parte, en las conejas multíparas vs nulípara disminuyen las fibras musculares y el *background* (tejido adiposo) del interior del cuerpo cavernoso.

10. Perspectivas

- De acuerdo con los resultados obtenidos:
 1. Determinar el tipo de colágeno del cuerpo cavernoso
 2. Medir la sensibilidad del clítoris y comparar si hay cambios entre grupos
 3. Realizar un registro de los cambios en las conejas multíparas con relación a duración del parto y número de crías entre los periodos de gestación.
 4. Determinar si la sensibilidad del clítoris genera un cambio en el número de montas para la cópula
 5. Determinar si las hormonas tienen una correlación entre los efectos de la multiparidad en la organización histológica del clítoris.

11. Referencias bibliográficas

1. Alperin, M, Feola, A, Duerr, R, Moalli, P, Abramowitch, S. (2010). Pregnancy- and delivery-induced biomechanical changes in rat vagina persist postpartum. *International urogynecology journal*, 21(9), 1169–1174.
2. Bekker MD, Hogewoning CR, Wallner C, Elzevier HW, DeRuiter MC. (2012) The somatic and autonomic innervation of the clitoris; preliminary evidence of sexual dysfunction after minimally invasive slings. *J Sex Med.* 9(6):1566-7
3. Barber, M.D., Bremer, R.E., Thor, K.B., Dolber, P.C., Kuehl, T.J., Coates, K.W. (2002). Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol* 187(1):64-71.
4. Bravo, Castillo I (2006) *Histología de la vagina perineal en cojenas domesticas jóvenes multíparas y nulíparas. Tesis de maestría.*
5. Battaglia C, Persico N, Zanetti I, Guasina F, Mattioli M, Casadio P, Moroti E (2018) Morphometric and vascular modifications of the clitoris during pregnancy: A longitudinal, pilot study. *Arch Sex Behav.*
6. Castelán F, Xelhuanzi N, Hernández-Aragón LG, Rodríguez-Antolín J, Cuevas E, Martínez-Gómez M (2013) Morphometric of paravaginal ganglia from the pelvis plexus: impact of multiparity, primiparity, and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170: 286-292.
7. Çetindağ EN, Dökmeci F, Çetinkaya ŞE, Seval MM (2016) Changes of pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction throughout pregnancy in singleton primigravidas: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 264:141-149.
8. Cunha GR, Wang Y, Place NJ, Liu W, Baskin L, Glickman SE (2003) Urogenital system of the spotted hyena (*Crocuta crocuta* Erxleben): A functional histological study. *J Morphol*; 256:205–218.
9. Cunha GR, Risbridger G, Wang H, Place NJ, Grumbach M, Cunha TJ, Wedele M, Al JC, Barcellos D, Agarwal S, Bhargava A, Drea C, Hammond GL, Coscia EL, McPhaul MJ, Baskin LS, Glickman SE (2014) Development of the external genitalia: Perspectives from the spotted hyena (*Crocuta crocuta*), *Differentiation*, 87(1-2):4-22.

10. Dhital, B, Gul-E-Noor, F, Downing, KT, Hirsch, S, Boutis, GS. (2016). Pregnancy-Induced Dynamical and Structural Changes of Reproductive Tract Collagen. *Biophysical journal*, 111(1), 57–68.
11. Dhital, B, Downing, KT, Gul-E-Noor, F, Landau, Y, Rathod, P, Hirsch, S, Chang, EJ, Boutis, GS. (2019). Alterations of elastin in female reproductive tissues arising from advancing parity. *Archives of biochemistry and biophysics*, 666, 127–137.
12. Drea CM, Weil A, (2008) External Genital Morphology of the Ring-Tailed Lemur (*Lemur catta*): Females Are Naturally “Masculinized” *Journal Of Morphology* 269:451–463
13. Fajardo V, Pacheco P, Hudson R, Jiménez I, Martínez-Gómez M. (2008) Differences in morphology and contractility of the bulbospongiosus and pubococcygeus muscles in nulliparous and multiparous rabbits. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19(6):843-9.
14. Gragasin FS, Michelakis ED, Hogan A, Mougdil R, Hashimoto K, Wu X, Archer SL (2004) The neurovascular mechanism of clitoral erection: Nitric oxide and cGMP-stimulated activation of BKCa channels. *FASEB Journal*, 18, 1382–1391.
15. Ginger VA, Cold CJ, Yang CC. (2011). Surgical anatomy of the dorsal nerve of the clitoris. *Neurourol Urodynam* 30:412–416.
16. Grigorescu BA, Lazarou G, Olson TR, Downie SA, Powers K, Greston WM, Mikhail MS. (2008) Innervation of the levator ani muscles: description of the nerve branches to the pubococcygeus, iliococcygeus, and puborectalis muscles. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 19(1):107-16.
17. Hall MI, Plochocki JH, Rodriguez-Sosa JR. (2019) Male and female anatomical homologies in the perineum of the dog (*Canis familiaris*). *Vet Med Sci.*5(1):39-47.
18. Jackson LA, Hare AM, Carrick KS, Ramirez DMO, Hamner JJ, Corton MM. (2019). Anatomy, histology, and nerve density of clitoris and associated structures: clinical applications to vulvar surgery. *Am J Obstet Gynecol* 221(5):519.e1-519.e9.
19. Katz H, Johansson O (2017) Reproductive Tract Histology in South American Fur Seal Pups (*Arctophoca australis*). *Anat Rec (Hoboken)*. 2(3):600-613.

20. Kim NN, Min K, Pessina MA, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM. (2004) Effects of ovariectomy and steroid hormones on vaginal smooth muscle contractility. *Int J Impot Res.* 16(1):43-50.
21. . Lowenstein, L., Gruenwald, I., Itskovitz-eldor, J., Gartman, I. & Vardi, Y. (2011). Is there an association between female urinary incontinence and decreased genital sensation *Neurourol. Urodyn.* 30(7), 1291–1294.
22. Levin. R. J. (1980). The physiology of sexual function in women. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 7, 213–252.
23. Levin RJ. (2018) The clitoral activation paradox- claimed outcomes from different methods of its stimulation. *Clin Anat* 31:650–660.
24. Levin RJ. (2019) The Clitoris—An Appraisal of its Reproductive Function During the Fertile Years: Why Was It, and Still Is, Overlooked in Accounts of Female Sexual Arousal. *Clin Anat*.
25. Lima AR, Guimarães SB, Branco É, Giese EG, Muniz JA, Pereira WL, da Cunha PK, Ricci RE, Miglino MA. (2015) Morphological and Morphometric Description of Female Reproductive Tract of *Sapajus apella* (Capuchin monkey). *Anat Histol Embryol.* 44(4):262-8.
26. López-García K, Cuevas E, Corona-Quintanilla DL, Jiménez I, Martínez-Gómez M, Castelán F (2013) Effect of multiparity on morphometry and estrogen receptor expression of pelvic- and perineal-striated muscles in rabbits: is serum estradiol relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 169: 113-120.
27. López-García K, Mariscal-Tovar S, Serrano-Meneses MA, Castelán F, Martínez-Gómez M, Jiménez-Estrada I. (2017). Fiber type composition of pubococcygeus and bulbospongiosus striated muscles is modified by multiparity in the rabbit. *Neurourol Urodyn* 36(6):1456-1463.
28. López-Juárez R, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL, Estrada-Jiménez I, Castelán F, Martínez-Gómez M. (2018) Multiparity-altered contractile properties of skeletal pelvic muscles affect the vaginal pressure of rabbits. *Neurourol Urodyn.* 37(1):106-114.
29. McKenna, K. E. (2002). The neurophysiology of female sexual function. *World Journal of Urology*, 20, 93–100.

30. Machado LC, Roballo KCS, Cury FS, Ambrósio CE. (2017) Female reproductive system morphology of crab-eating fox (*Cerdocyon thous*) and cryopreservation of genetic material for animal germplasm bank enrichment. *Anat Histol Embryol*;46(6):539-546.
31. Mas, M. (2007) Fisiología de la respuesta sexual *Revista Internacional de Andrología*, 5(1), 11-12.
32. Master EH, Johnson VE. 1966 *Human sexual response*. Boston: Little, Brown.
33. Martin-Alguacil N, Pfaff DW, Shelley DN, Schober JM. 2008 Clitoral sexual arousal: an immunocytochemical and innervation study of the clitoris. *BJU Int* 101(11):1407-13.
34. Martínez-Gómez M, Lucio RA, Carro M, Pacheco P y Hudson R. 1997. Striated muscles and scent glands associated with the vaginal tract of the rabbit. *Anat Rec* 247:486-493
35. Martínez-Gómez M, Mendoza G, Corona-Quintanilla DL, 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* 18:1246-1252.
36. Min K, Munarriz R, Kim NN, Choi S, O'Connell L, Goldstein I, Traish AM. (2003) Effects of ovariectomy and estrogen replacement on basal and pelvic nerve stimulated vaginal lubrication in an animal model. *J Sex Marital Ther.*1:77-84
37. North, C. E., Creighton, S. M. & Smith, A. (2013). A comparison of genital sensory and motor innervation in women with pelvic organ prolapse and normal controls including a pilot study on the effect of vaginal prolapse surgery on genital sensation: A prospective study. *BJOG* 120(2), 193–199.
38. O'Connell, E., Hutson, J., Anderson, C., Plenter, R. (1998) Anatomical between urethra and clitoris. *J Urol* 159:1892-1897.
39. O'Connell, E., Sanjeevan, K., Hutson, J. (2005) Anatomy of clitoris. *J Urol* 174:1189-1195.

40. Oakley S, Mutema G, Crisp C, Estano V, Kleeman S, Fellner A, Pauls R. (2013). Innervation and Histology of the Clitoral–Urethral Complex: A Cross-Sectional Cadaver Study. *J Sex Med* 10:2211–2218.
41. Oliveira GB, de Araújo Júnior HN, Dos Santos Sousa R, Bezerra FVF, Dos Santos AC, de Moura CEB, Silva AR, de Oliveira Rocha HA, de Oliveira MF. (2019) Morphology of the genital organs of the female red-rumped agouti (*Dasyprocta leporina*, Linnaeus, 1758) during estrous cycle phases and in advanced pregnancy. *J Morphol.* 8):1232-1245.
42. Park K, Tarcan T, Goldsten I, Siroky MB, Krane RJ, Azadzoï KM (2000) Atherosclerosis-induced chronic arterial insufficiency causes clitoral cavernosal fibrosis in the rabbit. *Int J of Impotence Research* 12, 111- 116.
43. Park K, Ahn K, Lee S, Park Y, Azadzoï KM. (2001) Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in rabbit. *Int J of Impotence Research* 13, 116-124.
44. Park K, Ahn K, Chaan JS, Lee S, Ruy S, Park Y (2002) Diabetes induced alteration of clitoral hemodynamic and structure in the rabbit. *J Urol.* 168,1269-1272.
45. Pauls RN (2015) Anatomy of the clitoris and the female sexual response. *Clin. Anat* 28: 376-384.
46. Puppo V, Puppo G (2015) Anatomy of sex: Revision of the new anatomical terms used for the clitoris and the female orgasm by sexologists. *Clinical Anatomy* 28:293-304.
47. Pavlic`ev M, Wgner G. 2016. The evolutionary origin of female orgasm. *J Exp Zool B (Mol Devl Evol)* 32:326–337.
48. Sarrell, P. M. (1998). Ovarian hormones and vaginal blood flow: Using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *International Journal of Impotence Research*, 10 (Suppl, 2), S91–S93.
49. Sinclair A, Glickman S, Baskin L, Cunha GR (2016) Anatomy of mole external genitalia: Setting the record straight. *Anat Rec* 299 (3):385-399.
50. Shih C, Cold C, Yang C. (2013). Cutaneous Corpuscular Receptors of the Human Glans Clitoris: Descriptive Characteristics and Comparison with the Glans Penis. *J Sex Med* 10:1783–1789.

51. Tarcan T, Park K, Goldstein I, Maio G, Fassina A, Krane RJ (1999) Histomorphometric analysis of age-related structural changes in human clitoral cavernosal tissue. *J Urol*, 161: 940.
52. Tetzschner, T., Sørensen, M., Lose, G. & Christiansen, J. (1997). Pudendal nerve function during pregnancy and after delivery. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 8(2), 66–68.
53. Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF. (1992). Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1):41-4.
54. Velásquez N, Delgado R, Briñez N. (2015). Clítoris: aspectos anatomofisiológicos y patológicos *Rev Obstet Ginecol Venez* 75(2), 105-121
55. Weiss DA, Rodriguez E, Cunha T, Menshenina J, Barcellos D, Cha LY, Risbrige G, Basking L, Cunha G (2012) Morphology of the external genitalia of the adult male and female mice as an endpoint of sex differentiation. *Mol Cell Endocrinol &* **354**(0): 94-102.
56. Xelhuanzi N. (2006). Estudio histológico de la uretra distal y la vagina pélvica en conejas jóvenes nulíparas y multíparas. Tesis de Maestría en Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Tlaxcala.
57. Yang JA, Menshenina J, Cunha GR, Place N, Baskin LS. (2010) Morphology of mouse external genitalia: Implication for a role of estrogen in sexual dimorphism of the mouse genital tubercle. *J Urol.* 184(4) 1604-1609. Yilmaz U, Kromm BG, Yang CC. (2004) Evaluation of autonomic innervation of the clitoris and bulb. *J Urol.* 172(5 Pt 1):1930-4; discussion 1934.
58. Yoon HN, Chung WS, Park YY, Kwon SW (2001) Effects of estrogen on nitric oxide synthase and histological composition in the rabbit clitoris and vagina. *Int J Impot Res* 13: 205– 211.
59. Yucel S, De Souza A Jr, Baskin LS. (2004) Neuroanatomy of the human female lower urogenital tract. *J Urol* 17(1):191-5.