



**Universidad Autónoma De Tlaxcala**

---

**Centro Tlaxcala De Biología De La Conducta**

**Posgrado En Ciencias Biológicas**

**EFFECTO DE LA MULTIPARIDAD SOBRE EL  
POTENCIAL DE ACCIÓN COMPUESTO EN LOS  
NERVIOS QUE INERVAN AL MÚSCULO  
BULBOESPONJOSO, PUBOCOCCÍGEO Y AL CLÍTORIS  
EN LA CONEJA DOMESTICA (*Oryctolagus cuniculus*)**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

**Suelem Moreno Pérez**

Co-Directores de Tesis

Dr. René Zempoalteca Ramírez

Dra. Margarita Martínez Gómez

Tlaxcala, Tlax.

Septiembre, 2017.





**Universidad Autónoma De Tlaxcala**

---

**Centro Tlaxcala De Biología De La Conducta**

**Posgrado En Ciencias Biológicas**

**EFFECTO DE LA MULTIPARIDAD SOBRE EL  
POTENCIAL DE ACCIÓN COMPUESTO EN LOS  
NERVIOS QUE INERVAN AL MÚSCULO  
BULBOESPONJOSO, PUBOCOCCÍGEO Y AL CLÍTORIS  
EN LA CONEJA DOMESTICA (*Oryctolagus cuniculus*)**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**P r e s e n t a**

**Suelem Moreno Pérez**

**Comité Tutotal**

Dr. Ismael Jimenez Estrada

Dr. Francisco Castelán

Dr. René Zempoalteca Ramírez

Dra. Margarita Martínez-Gómez

Tlaxcala, Tlax.

Septiembre, 2017.



**Universidad Autónoma de Tlaxcala**  
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado  
Posgrado en Ciencias Biológicas



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

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del Proyecto de tesis que **Suelem Moreno Pérez** 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 el potencial de acción compuesto en los nervios que inervan al músculo bulboesponjoso, pubococígeo y el clitoris en la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*)".

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
TLAXCALA, TLAX., SEPTIEMBRE 7 DE 2017

DR. RENÉ ZEMOPALTECA RAMÍREZ

DR. ISMAEL JIMÉNEZ ESTRADA

DR. FRANCISCO CASTELAN

DRA. DORA LUZ CORONA QUINTANILLA

DRA. KENIA LÓPEZ GARCÍA



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



Km. 1.5 Carretera Tlaxcala-Puebla CP 90070, Tlaxcala, Tlax. Tel/Fax: 01(246)462-15-57 e-mail: [posgradoctbeuat@gmail.com](mailto:posgradoctbeuat@gmail.com)

## **FINANCIAMIENTO**

El trabajo de 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 desarrollo y realización se contó con el financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación de la Universidad Nacional Autónoma de México (IN 212916 a MMG) y una Beca de CONACYT (709056 a SMP).

La Maestría en Ciencias Biológicas está registrada en el Programa para el Fortalecimiento del Posgrado Nacional. Padrón Nacional de Posgrado de Calidad (PNPC).

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Posgrado del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

Al apoyo recibido por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación de la Universidad Nacional Autónoma de México (IN212916 a MMG) y una Beca de CONACYT (709056 a SMP).

A mis Co-Directores de tesis, los Dres. René Zempoalteca Ramírez y Margarita Martínez Gómez por permitirme realizar este proyecto bajo su dirección, por su apoyo y los conocimientos brindados para mi formación académica.

Al comité tutorial por sus comentarios y sugerencias para la realización de la presente tesis. Gracias a los Dres. Ismael Jiménez Estrada, Francisco Castelán, Dora Luz Corona Quintanilla, Kenia López García y al Dr. Pablo Pacheco Cabrera.

A mis compañeras y amigas de laboratorio; gracias a la M. en C. Rhode López Juárez y M. en C. Cecilia Hernández Bonilla, Biol. Marisol Medel Minor, por su amistad, su apoyo durante todo el trascurso de la maestría y en los respectivos registros para esta tesis.

## **DEDICATORIA**

Dedicado a mis padres Florina Pérez Juárez y Silvio Moreno Terán que me ha apoyado en cada una de las decisiones que he tomado, y dejarme seguir mis sueños.

A mis hermanos, cuñadas y sobrinos...

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Sistema nervioso periférico .....	2
1.1.1 Composición de los nervios periféricos .....	2
1.1.2 Estructura de axones mielínicos y amielínicos.....	6
1.1.3 Potencial de acción .....	9
1.2 Descripción anatómica del piso pélvico y aparato urogenital inferior femenino. ....	13
1.3 La coneja doméstica como modelo de estudio: musculatura estriada pélvica y perineal del aparato urogenital.....	17
2. ANTECEDENTES .....	19
2.1 Efecto de la gestación y parto sobre la musculatura pélvica asociados a la multiparidad.....	19
2.2 Daños en la inervación por multiparidad.....	24
2.3 Modelos de daño a nervios del piso pélvico.....	26
2.4 Potenciales de acción compuesto en nervios periféricos .....	27
2.5 Efectos de procesos reproductivos y no reproductivos en la coneja doméstica .....	31
3. JUSTIFICACIÓN .....	35
4. HIPOTESÍS .....	36
5. PREDICCIONES .....	36
6. OBJETIVOS.....	37
6.1 Objetivo General .....	37
6.2 Objetivos Específicos.....	37
7. METODOLOGÍA .....	38
7.1 Población y muestra .....	38
7.2 Registro electrofisiológico <i>in vitro</i> de los nervios.....	38
7.3 Diseño experimental y análisis estadístico.....	42
8. RESULTADOS.....	43
8.1 Peso corporal .....	43
8.2 Características electrofisiológicas del potencial de acción compuesto en el nervio del bulboesponjoso (nBe), pubococcígeo (nPC), nervio clitoral (nClT) y extensor <i>digitorum longus</i> (nEdl) de conejas nulíparas y múltíparas .....	43
8.2.1 Umbral eléctrico de activación.....	43
8.2.2 Amplitud y área del potencial de acción compuesto .....	45



8.2.3	Duración del potencial de acción compuesto .....	55
8.2.4	Velocidad de Conducción del potencial de acción compuesto.....	58
9.	DISCUSIÓN.....	61
10.	CONCLUSIONES.....	68
11.	PERSPECTIVAS .....	68
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	69
13.	ANEXO 1 .....	79
14.	ANEXO 2 .....	80
15.	ANEXO 3 .....	81
16.	ANEXO 4 .....	82

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Esquema de las capas que recubren los nervios periféricos.....	4
FIGURA 2. Esquema de la estructura anatómica del axón periférico.....	8
FIGURA 3. Forma del potencial de acción de una fibra nerviosa.....	10
FIGURA 4. Componentes A y C del potencial de acción compuesto.....	12
FIGURA 5. Representación esquemática de la vista inferior del suelo pélvico.....	14
FIGURA 6. Representación esquemática de la vista inferior del suelo pélvico.....	16
FIGURA 7. Vista ventral del aparato urogenital de la coneja adulta.....	18
FIGURA 8. Registro de actividad eléctrica registrada en el nervio dorsal del clítoris en una rata.....	23
FIGURA 9. Representación de la amplitud del potencial de acción compuesto en el nervio tibial de cobayo hembra.....	29
FIGURA 10. Registros simultáneos de cistométogramas y electromiogramas de los músculos pélvicos y perineales durante la micción.....	31
FIGURA 11. Registro de la fuerza contráctil y presión intravaginal perineal y pélvica en hembras nulíparas y múltiparas.....	33
FIGURA 12. Representación de la inervación de la coneja doméstica.....	39
FIGURA 13. Representación del nervio <i>extensor digitorum longus</i> en coneja doméstica.....	40
FIGURA 14. Representación del registro electrofisiológico in vitro de los nervios pélvicos y perineales .....	41
FIGURA 15. Registro representativo del potencial de acción del nervio bulboesponjoso en coneja nulípara y múltipara.....	49
FIGURA 16. Registro representativo del potencial de acción del nervio pubococcígeo en coneja nulípara y múltipara.....	49
FIGURA 17. Registro representativo del potencial de acción del nervio clitoral en coneja nulípara y múltipara.....	50
FIGURA 18. Registro representativo del potencial de acción del nervio <i>extensor digitorum longus</i> en coneja nulípara y múltipara.....	50

## INDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA 1. Peso corporal en conejas nulíparas y múltíparas.....	43
GRAFICA 1. Umbral eléctrico de activación ( $\mu\text{A}$ ), 1xU del PAC en nervio bulboesponjoso (nBe), pubococcígeo (nPc), clitoral (Clt) y <i>extensor digitorum longus</i> (nEdl) en conejas nulíparas y múltíparas.....	44
GRAFICA 2. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio del bulboesponjoso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	49
GRAFICA 3. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio del pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	49
GRAFICA 4. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio clitoral (nClT) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	50
GRAFICA 5. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio <i>extensor digitorum longus</i> (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas....	50
GRAFICA 6. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio del bulboesponjoso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	52
GRAFICA 7. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio del pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	53
GRAFICA 8. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio clitoral (nClT) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	53
GRAFICA 9. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio <i>extensor digitorum longus</i> (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas....	54
GRAFICA 10. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio del bulboesponjoso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	56
GRAFICA 11. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio del pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	56
GRAFICA 12. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio clitoral (nClT) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	57
GRAFICA 13. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio <i>extensor digitorum longus</i> (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas....	57
GRAFICA 14. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio del bulboesponjoso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y múltíparas.....	59

GRAFICA 15. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio del pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y multíparas.....59

GRAFICA 16. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio clítoral (nClt) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y multíparas...60

GRAFICA 17. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio *extensor digitorum longus* (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas y multíparas.....60

## RESUMEN

Los músculos del piso pélvico y su inervación desempeñan un papel transcendental en el soporte y funcionamiento del aparato urogenital de las hembras de mamíferos. Se ha mostrado que los múltiples partos alteran a la musculatura del suelo pélvico como su inervación, ya sea por mecanismos de compresión, estiramiento y/o hasta ocasionar la ruptura de las fibras nerviosas que propician la aparición de disfunciones del piso pélvico.

En la coneja domestica (*Oryctolagus cuniculus*) con cuatro partos consecutivos han mostrado efectos dañinos tanto en los músculos pélvicos y perineales disminuyendo la fuerza contráctil para generar presión sobre algunas víceras, como uretra y/o vagina, así como una disminución en el área de las fibras musculares del músculo pubococigeo y bulboesponjoso. Incluso las paredes de la vagina y ganglios paraaginales muestran efectos en la disminución de las capas de epitelio y el aumento del lumen vaginal, además de disminución en el número de neuronas paravaginales en conejas multíparas.

Debido a que se han encontrado estos efectos en los músculos del suelo pélvico, es indispensable conocer si la trasmisión nerviosa en los nervios que inervan a estos músculos también es afectada por los múltiples eventos reproductivos. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la multiparidad sobre el potencial de acción compuesto (PAC) en los nervios del bulboesponjoso (Be), pubococcígeo (Pc); y al clitoral (Cl) en la coneja doméstica.

Se diseccionaron los nervios antes mencionados en conejas nulíparas y multíparas (n=6 por grupo), cabe mencionar que también se realizó el registro de un nervio que se encuentra fuera de la cavidad pélvica el nervio *extensor digitorum longus* como control de control. Posteriormente se realizó el registro electrofisiológico *in vitro*, aplicando estímulos eléctricos de intensidad variable ( $\mu\text{A}$ ), frecuencia (Hz) y duración (0.05 ms) fija.

Los resultados mostraron que el umbral eléctrico de activación, es decir, la cantidad mínima de corriente para visualizar la respuesta (umbral eléctrico de activación) no difiere entre condiciones ni entre los nervios. Para el nervio Be ( $16.167 \pm 9.283$  vs  $14.000 \pm 3.899 \mu\text{A}$ ), para el Pc ( $11.167 \pm 6.735$  vs  $15.833 \pm 3.430 \mu\text{A}$ ), para el Clitoral ( $12.500 \pm 4.637$  vs  $12.167 \pm 4.355 \mu\text{A}$ ) y para el nervio extensor ( $11.833 \pm 2.926$  vs  $13.500 \pm 13.232 \mu\text{A}$ ). Sin embargo, la amplitud

y área del PAC en la respuesta máxima disminuye significativamente en el nervio Be ( $3193.000 \pm 191.949$  vs  $1760.000 \pm 391.373 \mu\text{V}$ ) y área ( $2928.533 \pm 217.533$  vs  $1318.933 \pm 267.660 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) respectivamente para cada grupo. En el nervio del pubococcígeo la amplitud disminuyó de  $3213.333 \pm 641.387$  vs  $1260.000 \pm 127.227 \mu\text{V}$  y la área final fue de  $3001.333 \pm 902.567$  vs  $785.066 \pm 100.904 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  en cada grupo. Para el nervio clítoral la amplitud máxima fue de  $4286.666 \pm 568.921$  para el grupo control y para el grupo experimental se obtuvo una amplitud de  $3033.333 \pm 212.519 \mu\text{V}$ , en el área del PAC no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $3693.867 \pm 658.748$  vs  $2721.600 \pm 549.394 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). Por otra parte, tanto la duración como la velocidad de conducción del PAC en estos mismos nervios (Be, Pc y Clt) no mostraron diferencias significativas. Respecto al nervio *extensor digitorium longus* la cuantificación de los parámetros no mostró diferencias en ningún parámetro.

Por lo anterior es evidente que el la multiparidad solo afectó se encontró en los nervios que se encuentran en el área pélvica, por lo que estos efectos son atribuidos probablemente a una reducción de la excitabilidad en los axones, provocando una deficiencia en la conducción del PAC en estos nervios. Probablemente también se deba a alteraciones en las propiedades biomecánicas de los nervios así como a modificaciones en la vaina de mielina indispensable para producir una transmisión adecuada del PAC. En conclusión, la multiparidad modifica algunas características del PAC en nervios pélvicos y perineales de la coneja doméstica, esto quizá sea por soportar tensión mayor de estiramiento y/o compresión durante el paso de las crías por el canal vaginal en los múltiples partos.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la cavidad abdominal se encuentran parte de los órganos de distintos sistemas, tanto del sistema urinario, sistema genital o reproductivo, y sistema digestivo. Estas estructuras se anclan en el piso pélvico, que proporciona sostén a las vísceras y a la musculatura presente en el área. Los músculos pélvicos (Enck y Vodusek 2006) y perineales (Amarenco y cols. 2002) localizados en esta región desempeñan un papel importante en el soporte y funcionamiento del aparato urogenital de las hembras de mamíferos (Singh y cols. 2002).

Los músculos del piso pélvico comprenden el iliococcígeo, el puborectalis y el pubococcígeo (Ashton-Miller y DeLancey 2007). Los músculos perineales los conforman el esfínter uretral o rabdoesfínter uretral, el compresor uretral, el esfínter uretrovaginal, el isquiocavernoso y el bulboesponjoso (Ashton-Miller y DeLancey 2007). Estos músculos están inervados principalmente por el nervio pudendo. La integridad de los nervios somáticos tiene gran importancia para el control nervioso de los reflejos sexuales y procesos no reproductivos que se llevan a cabo en la región pélvica y perineal.

La reproducción en hembras de mamíferos incluye procesos fisiológicos y conductuales como la cópula, la gestación, y fluctuaciones hormonales durante el ciclo de vida (Lukacz y cols. 2006) que contribuyen a generar cambios anatómicos y fisiológicos del aparato urogenital, los cuales pueden dañar el conjunto de músculos estriados, ligamentos e inervación involucrados en el sostén y funcionamiento de la vejiga urinaria, uretra y vagina.

Las múltiples gestaciones y partos se han descrito como factores principales que ocasionan la reducción de fuerza muscular y alteraciones en la inervación del área pélvica (Abdool y cols. 2010). La multiparidad definida como proceso que incluye al menos dos episodios de gestación y parto, está estrechamente relacionado con la aparición de prolapsos en los órganos pélvicos, disfunciones sexuales y urinarias como la incontinencia urinaria por esfuerzo o incontinencia fecal (Lien y cols.2004, Bø 2012). Las alteraciones en este proceso, posiblemente tengan que ver con un daño al sistema nervioso, específicamente, el periférico, como los nervios del piso pélvico.

## **1.1 Sistema nervioso periférico**

El sistema nervioso periférico se encuentra formado por un conjunto de nervios que a su vez están formados por extensiones axonales de neuronas en los ganglios de la raíz dorsal y la columna vertebral (nervios espinales), tronco cerebral (nervios craneales) o ganglios simpáticos y parasimpáticos denominados nervios autónomos que conectan el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) con todas las partes del cuerpo para mantener la homeostasis, mediar la sensación, el movimiento y la coordinación por medio de respuestas motoras, secretoras o vegetativas que se originen a partir de cualquier estímulo procedente del medio externo e interno del organismo.

Los nervios periféricos también se clasifican de acuerdo a la función principal que desempeñan, ya sea como motores, sensoriales o autónomos. Los nervios motores están compuestos por fibras que se alargan de las neuronas motoras en la médula espinal, e inerva al músculo esquelético, músculo liso visceral, músculo cardíaco o las glándulas. En cambio, los nervios sensoriales, poseen axones que se extienden desde el ganglio de la raíz dorsal hasta inervar los receptores sensoriales en la piel, músculo y articulaciones.

Las fibras sensoriales transducen estímulos mecánicos, químicos o térmicos de receptores en la piel y el músculo convirtiéndolos en señales eléctricas para la percepción y elaboración de una respuesta apropiada. Las neuronas sensoriales se clasifican en: (I) propioceptores para la posición del cuerpo; (II) mecanorreceptores para el tacto, la presión y las vibraciones; (III) termorreceptores para temperaturas inofensivas frías o cálidas; (IV) nociceptores para el umbral alto inductor del dolor; y (V) puriceptores que responden a compuestos inductores de picazón (Romero-Ortega 2014).

### **1.1.1 Composición de los nervios periféricos**

Los nervios periféricos se encuentran rodeados por tejido conectivo (figura 1), fibroblastos, mastocitos, macrófagos, fibras de colágeno agrupadas en haces, fibras elásticas y fibras de reticulina. La capa más externa de tejido conectivo del nervio que rodea y agrupa todos los fascículos de las fibras nerviosas se llama epineuro. Su principal componente son las fibras de colágeno que presentan una disposición longitudinal respecto al eje del nervio, también se



encuentran escasas fibras elásticas, fibroblastos, mastocitos y vasos sanguíneos. Esta capa de tejido aporta cierta movilidad al nervio al separarlo de sus estructuras vecinas, además de propiciarle protección durante la elongación o compresión nerviosa (Reina y cols 2000, Brushart 2011).

La capa intermedia se conoce como perineuro esta envuelve de forma individual cada uno de los fascículos que agrupan a los axones, formando un conjunto de láminas celulares con fibras de colágeno interpuestas entre dichas láminas continuas y concéntricas a cada fascículo. Cada lámina contiene proteoglicanos, heparinsulfato, fibronectina y laminina. La función de esta capa de tejido radica en mantener una presión interfascicular que transmita presión al endoneuro y a la vez transmita una presión intracelular dentro del axón para garantizar un efecto barrera entre estas dos regiones.

La capa más interna es el endoneuro, se encuentra como una lámina tubular que rodea directamente a las células de Schwann y que contribuye a mantener el medio interno en que se encuentran estas células y los axones. Se compone de dos láminas diferentes: una externa con fibras de colágeno tipo IV agrupadas en una dirección longitudinal, y otra interna donde las fibras de colágeno tienen una dirección desorganizada que funciona como un mecanismo de aislamiento que evita interferencias entre la conducción del impulso nervioso de los axones adyacentes.

Por otro lado, también los nervios cuentan con dos sistemas vasculares independientes: el extrínseco y el intrínseco, que se anastomosan entre sí. El primero está formado por arterias, arteriolas y vénulas que se encuentran en el epineuro, y el segundo se forma por el conjunto de capilares longitudinales que se encuentran dentro de los fascículos y en relación con el endoneuro (Reina y cols. 2000).

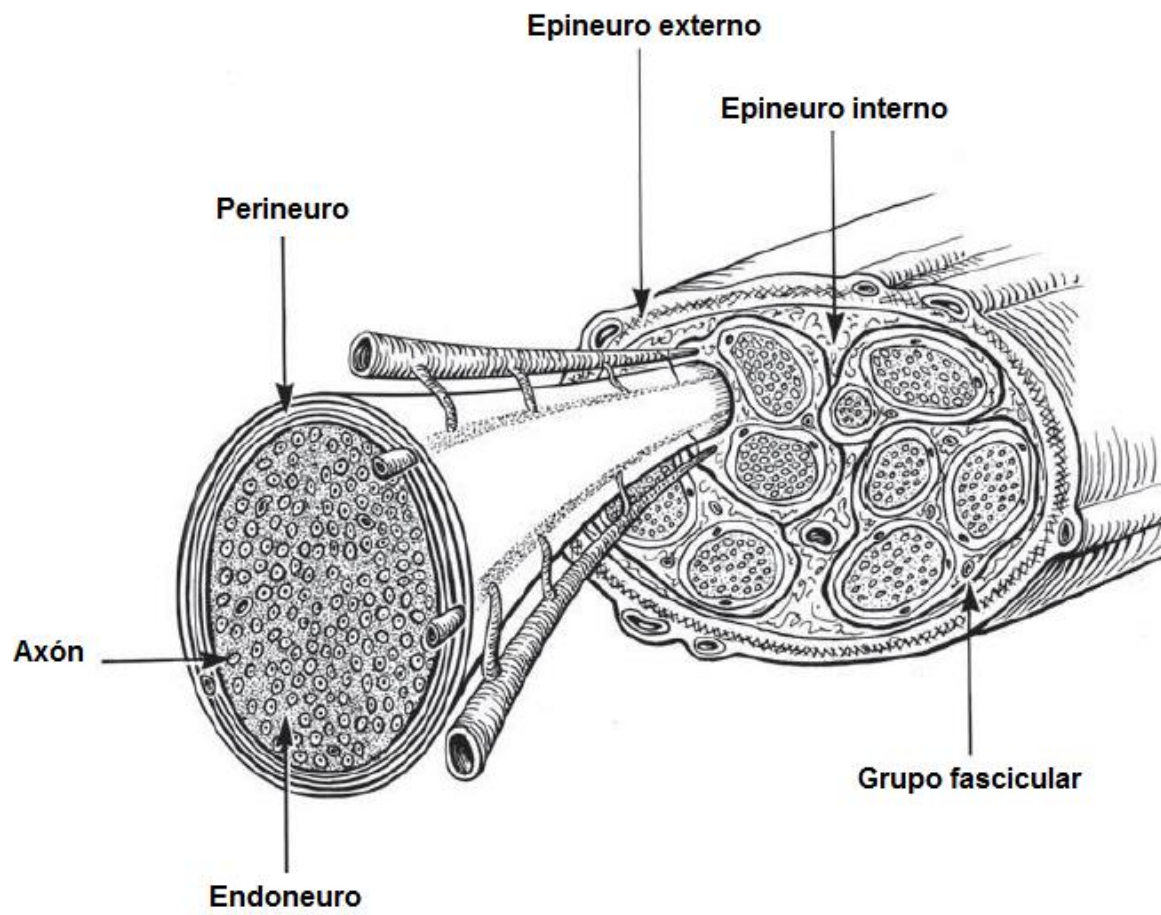


Figura 1. Esquema de las capas que recubren a los nervios periféricos (Modificado Brushart 2011).

Otro componente celular de los nervios periféricos son las células de Schwann que forman la mielina. Los nervios periféricos se encuentran formados por axones de diámetro variado. Cada axón está envuelto por una membrana plasmática, llamada axolema que tiene una estructura trilaminar y en su interior se encuentra ubicado el citoplasma del axón, denominado axoplasma, el cual contiene los organelos celulares: mitocondrias, retículo endoplásmico liso y varias estructuras filamentosas como los microfilamentos, los neurofilamentos y los neurotúbulos.

Los microfilamentos se encuentran en el subaxolema del citoesqueleto, mientras que los neurofilamentos y microtúbulos se distribuyen a lo largo del axón. Entre el axolema y la célula de Schwann hay un espacio llamado región periaxonal. La porción del citoplasma de la célula de Schwann adyacente al axón constituye la región adaxonal, la región más superficial o externa es la abaxonal. Entre estas dos regiones se localiza en la vaina de mielina.

Las células de Schwann rodean a todos los axones de manera individual en el nervio, estas células están cubiertas externamente por una delgada lámina basal, continua aún hasta llegar a los nodos de Ranvier. Se han identificado cuatro fenotipos de células de Schwann sobre bases morfológicas. En primer lugar las formadoras de mielina, que envuelven solamente axones de más de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, en segundo lugar las células no mielinizantes, que rodean múltiples axones pequeños. En tercer lugar las células satélites que rodean los pericariones neuronales en los ganglios y los agregados tubulares de células de Schwann (Bandas de Büngner) en los nervios que ha seccionados.

Durante la diferenciación celular, las células de Schwann son reguladas por el contacto axonal, esto es porque los axones influyen en el número de células de Schwann, la entrada de ellas en el ciclo celular, su supervivencia, la expresión de una variedad de marcadores fenotípicos, su producción de lámina basal, formación de nodos de Ranvier, perineuro, mielina y en el mantenimiento de ésta. Estas células cumplen múltiples funciones relacionadas con la protección y el soporte metabólico axonal. Además contribuyen en los procesos de conducción nerviosa, agrupando a los canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) en la membrana del axón, así como en los mecanismos de regeneración de los axones lesionados participando en la liberación de factores de crecimiento (IGF, neurotrifinas-3) (Bhatheja y Field 2006).

Asimismo la vaina de mielina consiste en una membrana multilamelar lipídica, formada por la extensión de la membrana plasmática de las células gliales del sistema nervioso, que se enrolla sobre el axón y esta es sintetizado por células de Schwann, que se adhieren en forma de espiral alrededor de los axones formando así vainas o lamelas. El número de láminas está en función del diámetro del axón. En general, esta estructura se compone de aproximadamente 70% de lípidos y 30% de proteínas que comprenden glicoproteínas como la proteína P0, que es una proteína transmembranal, que provee una estructura compacta y estable a la mielina. Otras glicoproteínas presentes en la mielina son: la PMP-22, la conexina, la glicoproteína asociada a la mielina (MAG por sus siglas en ingles) y la proteína básica de la mielina (MBP) (Pereira y cols. 2012).

La producción de mielina por la célula de Schwann reduce la capacitancia de la membrana celular facilitando la conducción eléctrica de forma más rápida y eficiente, ya que esta actúa como aislante de alta resistencia y baja capacitancia, de manera que la corriente iónica se mueve desde un nodo de Ranvier al siguiente nodo (conducción saltatoria) aumentando considerablemente la velocidad de conducción y disminuyendo el gasto de energía asegurando la continuidad de la conducción del impulso nervioso (Jessen y cols. 2005).

### **1.1.2 Estructura de axones mielínicos y amielínicos.**

Las fibras mielinizadas están recubiertas por mielina, pero en ciertos puntos de contacto entre células contiguas esa cubierta queda interrumpida, lo que permite que la conducción nerviosa se propague de forma saltatoria, por lo que en este tipo de fibras pueden distinguirse diferentes estructuras como el nodo de Ranvier, el paranodo, el yuxtaparanodo y el internodo, siendo este último la zona realmente recubierta por mielina (figura 2).

El nodo de Ranvier es una región de 1-5 $\mu$ m de la membrana axonal (axolema) localizada entre dos vainas de mielina adyacentes. Los nodos están separados unas 100 veces el diámetro en del axón. Se caracterizan por estar enriquecidos en canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje. Los canales de sodio (Nav1.6) predominan en los nodos de las fibras mielínicas (Salzer y cols.

2008, Rosso 2011), ya que son esenciales para la generación del potencial de acción durante la conducción saltatoria a lo largo del axón (Poliak y Peles 2003).

La zona paranodal se encuentra en los extremos laterales del internodo miélinico. Se identifica por el citoplasma de la célula de Schwann en forma de espiral que se encuentra adherido al axón (Salzer 2003). Las uniones paranodales axo-gliales juegan un rol clave en la separación espacial y en la distribución de canales  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en el nodo de Ranvier, los componentes principales de esta región son : moléculas de contactina y Caspr (paranodina y NCP1), estas moléculas funcionan como ensamble antes de la inserción en el axolema (Salzer y cols. 2008).

La región juxtapanodal se localiza adyacente al dominio paranodal y se caracteriza por la presencia de canales de potasio del tipo  $\text{Kv}1.1$  y  $\text{Kv}1.2$  (Salzer 2003 y Salzer y cols. 2008). También, en esta región se encuentra presente una molécula homóloga de Caspr denominada Caspr2, además la Glicoproteína transitoria axonal (TAG-1 por su sigla en inglés) (Poliak y Peles 2003). A nivel del juxtapanodo, en la membrana glial también se encuentran presentes hemicanales de Conexina-29 que ayudan en la remoción de iones  $\text{K}^+$  en exceso hacia el espacio periaxonal, amortiguando la excitación reentrante para mantener el potencial de reposo internodal (Poliak y Peles 2003, Salzer y cols 2008).

Por último la región internodal es el segmento mielinizado únicamente por una célula de Schwann entre dos juxtapanodos, contiene complejos Caspr/contactina flanqueados por complejos  $\text{Kv}1.1/1.2/2/\text{Caspr}2$ . También incluye moléculas de adhesión celular de tipo nectina (Necl), una familia de inmunoglobulina (Ig) como CAM, moléculas de adhesión celular (Cadm) y la adhesión celular sináptica (SynCAMs) (Salzer y cols. 2008).

Por otro lado, los axones no mielinizados pueden ser envueltos por una sola célula de Schwann, llamado paquete de Remak carecen de una densa vaina de mielina. Por lo que la transmisión del impulso nervioso tiene que desplazarse a lo largo de todo el axón y esto hace que la conducción nerviosa sea lenta.

Los axones periféricos pueden clasificarse de acuerdo a su velocidad de conducción, su tamaño y al órgano blanco al que llegan. Erlanger y Gasser, (1968), clasificaron a los axones

dividiéndolos en tres grupos con base en sus propiedades de conducción. En primer lugar a los axones del grupo A, que consiste en fibras somáticas y aferentes que conducción rápida, subdividido en el grupo alfa (70-120 m / s), beta (30-70 m / s), gamma (15-30 m / s) y delta (12-30 m / s), en segundo lugar el grupo de B que abarca a las fibras autonómicas preganglionares, y por ultimo al Grupo C, que contiene a las fibras más lentas. Posteriormente Boyd y Perl (1975), las clasificaron conforme a su tamaño: Tipo I - mielínicas grandes; Tipo II – mielínicas intermedias; Tipo III – mielínicas pequeñas; Tipo IV – amielínicas (Brushart 2011).

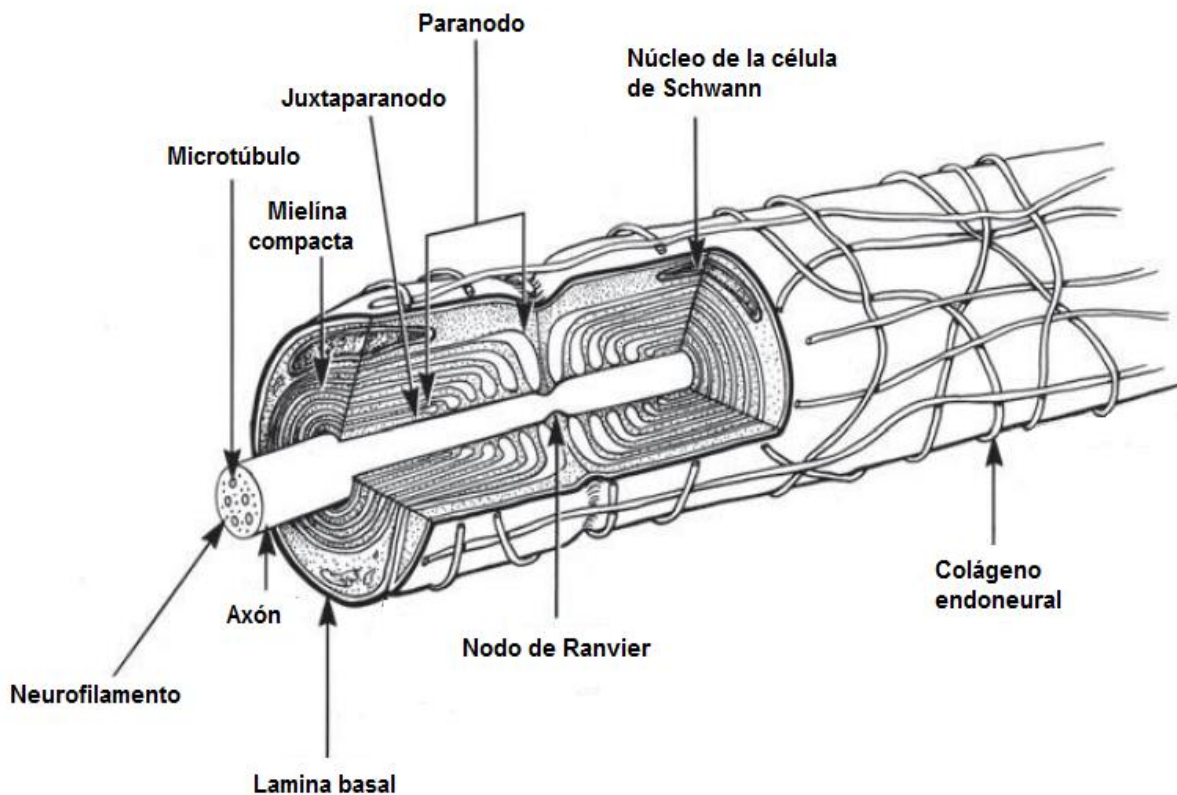


Fig. 2. Esquema de la estructura anatómica de un axón mielínico (Modificado Brushart 2011).

### 1.1.3 Potencial de acción

La transmisión y el procesamiento de la información en el sistema nervioso dependen de la presencia y distribución de diferentes canales iónicos en las neuronas y axones. El sistema nervioso funciona mediante la propagación de señales eléctricas a través de cambios en el potencial de la membrana celular. Este está determinado por la diferencia de cargas provocada por la distribución asimétrica de las concentraciones iónicas de  $\text{Na}^+$  y el cloro ( $\text{Cl}^-$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), los fosfatos orgánicos ( $\text{PO}_4 + \text{ATP}$ ) y proteínas de carga negativa en el interior y el exterior celular, así como el influjo de  $\text{K}^+$  a través de canales abiertos en estado de reposo.

Cuando el sistema nervioso recibe un estímulo, las neuronas generan un cambio de voltaje o diferencia del potencial eléctrico entre la cara interna y externa de la membrana celular que se conoce como potencial de acción (PA). Este proceso presenta varias fases (figura 3) en las que el potencial de membrana se desplaza hacia un valor más positivo (+60 mV) que el potencial de reposo (-70mV). La primera fase (despolarización) se caracteriza por el influjo de iones de  $\text{Na}^+$  al interior de la membrana celular, lo que genera un incremento en la concentración de cargas positivas, esta despolarización es momentánea debido a que la entrada de iones  $\text{Na}^+$  es rápidamente seguida por la salida de iones  $\text{K}^+$ , que restablecen el equilibrio entre las cargas del medio externo e interno a esta fase se le conoce como repolarización.

La repolarización es el resultado de la saturación de los canales de  $\text{Na}^+$  y la apertura de los canales de  $\text{K}^+$  que disminuye la excitabilidad neuronal. Por su parte, la hiperpolarización se presenta cuando sucede una acumulación excesiva de cargas negativas en el interior de la membrana, de forma que al restablecer el potencial de reposo de la membrana es necesario la participación de la bomba de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , encargada de distribuir los iones a través de la membrana (Kandel 2000).

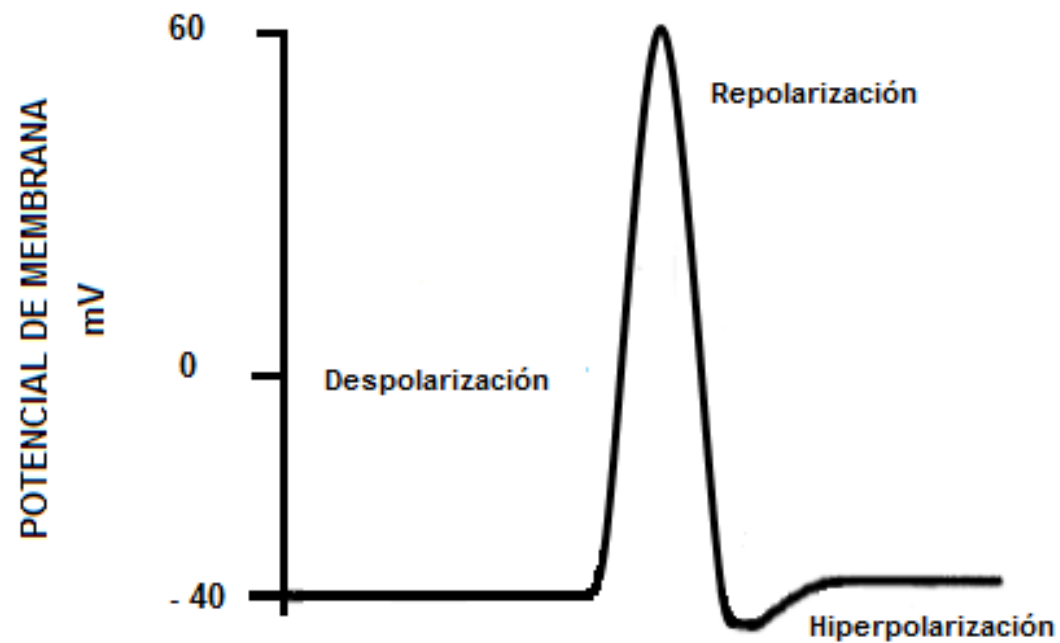


Figura 3. Forma del potencial de acción de una fibra nerviosa, donde se muestran las diferentes fases de un impulso nervioso (Modificado de Kandel 2000).

Los axones de los nervios periféricos son excitables y presentan ciertas propiedades funcionales que les permite generar y transmitir los potenciales de acción. Tales como el umbral eléctrico de activación que se define como la cantidad mínima de corriente, capaz para generar un potencial de acción. Ese umbral es diferente para cada nervio, ya que por ejemplo las fibras  $A\alpha$  y  $A\beta$  poseen un umbral de activación menor que el tienen las fibras C (Segura, 2003).

Otra propiedad importante es la velocidad de conducción, que está en función del diámetro del axón, la presencia de mielina, la longitud internodal y de la amplitud del nodo (Kandel 2000, King 2013). Esto porque la corriente eléctrica se desliza con mayor rapidez por las fibras de mayor diámetro contrario a lo que sucede en las fibras con diámetro pequeño, lo que favorece la conducción saltatoria del potencial de acción (Segura, 2003, Kiernan y Kaji 2013).



El periodo refractario es otra más de las características que se encuentra en los axones y depende de la capacidad que tienen los axones para regresar a su estado basal o de membrana en reposo, después de un potencial de acción. En el potencial de acción se presentan algunos intervalos de tiempo los cuales se denominan periodo refractario absoluto y relativo. El primero se presenta cuando la membrana de la neurona no puede generar otro potencial de acción aun cuando la intensidad del estímulo sea alto, el segundo se presenta cuando algunos canales de  $\text{Na}^+$  ya han vuelto a su estado cerrado, por lo que nuevamente estos canales son capaces de abrirse y generar un segundo potencial de acción con una estímulo de gran intensidad (Kandel 2000).

No obstante, en los nervios periféricos el potencial de acción no es únicamente de una sola fibra axónica sino que es la suma de cada uno de los potenciales de acción individuales de cada una de las fibras que conforman el nervio al cual se le conoce como potencial de acción compuesto (PAC) (Zigmon y cols. 1999; Kandel 2000, Ramirez -Aristeguieta 2010).

La presencia de distintos umbrales de excitación eléctrica en los nervios hace que estos presenten distintos umbrales de excitación eléctrica y distintas velocidades de conducción. Así pues, durante el registro electrofisiológico de los nervios es posible identificar dos componentes denominados A y C. El componente A se observa como consecuencia de la activación de axones con bajo umbral de excitación y con latencia de aparición breve (figura 4). El componente C es el resultado de la activación de las fibras mielínicas de alto umbral ( $\text{A}\delta$ ) o por fibras amielínicas (fibras C), para el que se necesita una corriente de estimulación entre 10 a 20 veces mayor que la de las fibras más excitables del primer componente, además de que muestran una mayor latencia de aparición, con una velocidad de conducción menor que las del componente A (Gutiérrez 2000, Segura 2003).

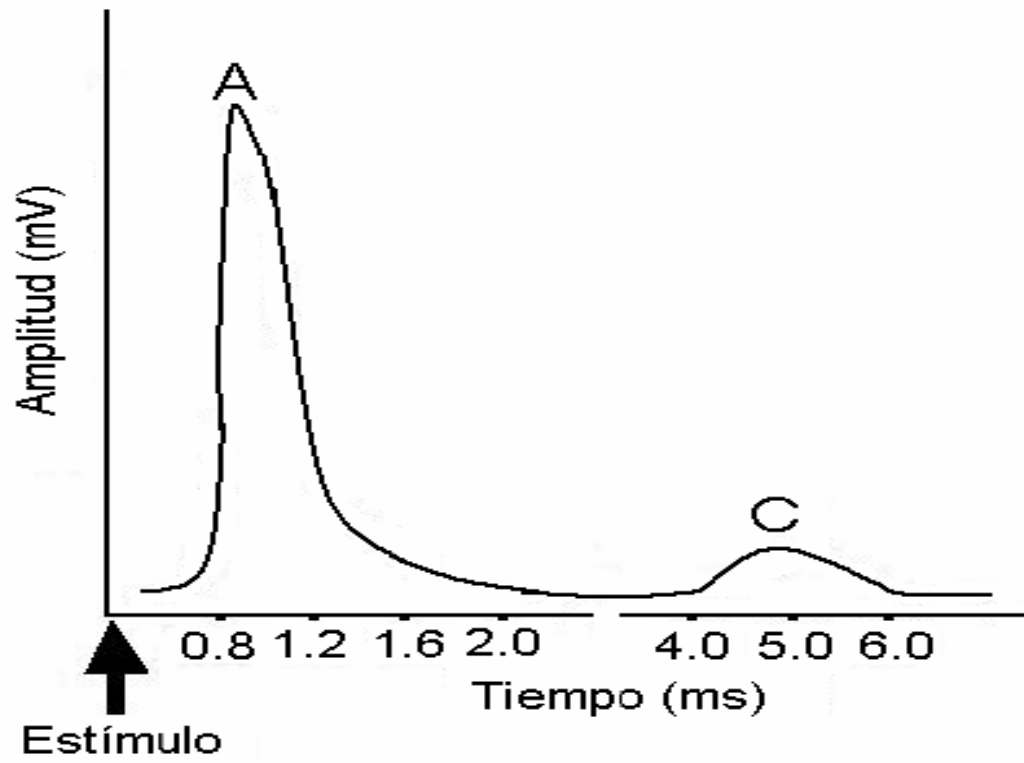


Figura 4. Componentes A y C del potencial de acción compuesto (Modificado de Segura 2003).

## 1.2 Descripción anatómica del piso pélvico y aparato urogenital inferior femenino.

El piso pélvico en la mujer, está formado principalmente por el elevador de ano o *levator ani* (figura 5), siendo el músculo más extenso de la pelvis y está compuesto por fascículos o haces: el haz puborrectalis, pubococcígeo e ilíococcígeo que corresponde a un grupo de músculos estriados dependientes del control voluntario, que forman una estructura de soporte similar a una "U o hamaca" para los órganos de la pelvis (Carrillo y Sanguineti 2013).

El haz puborrectal se origina desde la cara posterior de ambos lados de la sínfisis del pubis, este es un fascículo muscular grueso que avanza hacia la región posterior e inferior hasta detrás del recto a nivel de la unión anorrectal donde sus fibras se cruzan para tomar su forma característica. El haz pubococcígeo se origina lateral al origen del haz puborrectal, en la sínfisis del pubis, sobrepasando el recto e insertándose a nivel del cóccix (Gray 1995). Por su parte el haz iliococcígeo se inserta en las regiones laterales a la sínfisis del pubis y en el arco tendinoso del músculo elevador del ano (un engrosamiento ancho curvo y cóncavo de la fascia obturadora) y se inserta en el ligamento anococcígeo lateral a las dos últimas vértebras coccígeas (Carrillo y Sanguineti 2013). Estas estructuras proveen el sostén para las vísceras como el útero, vejiga urinaria, vagina y recto. También ayudan a contrarrestar la tendencia del cuello vesical a desplazarse hacia abajo en determinadas actividades (correr, toser o estornudar) que producen un incremento de la presión abdominal, lo que permite que se lleven a cabo funciones tales como la cópula, el parto, la micción y la defecación (Birder y cols. 2010).

El aparato urogenital inferior femenino (AUF) comprende los genitales y órganos urinarios, entre los que se encuentra la vejiga y la uretra adaptados para una función de almacenamiento y para la expulsión de orina (González-Hidalgo 1998). Los genitales se dividen en internos y externos, dentro de los genitales internos se tiene a los ovarios, las trompas uterinas, útero y vagina que se localizan en la cavidad pélvica y abdominal. Los externos tales como el monte de Venus, los labios menores, labios mayores, glándulas vestibulares y parauretrales de Skene's; y el clítoris que se encuentran en la región perineal (Quiroz 2004) donde desembocan la vagina, la uretra y el ano, además de los músculos perineales (el

isquiocavernoso y el bulboesponjoso), que participan como sostén de la parte distal de la vagina y la uretra (Herschorn y cols. 2004).

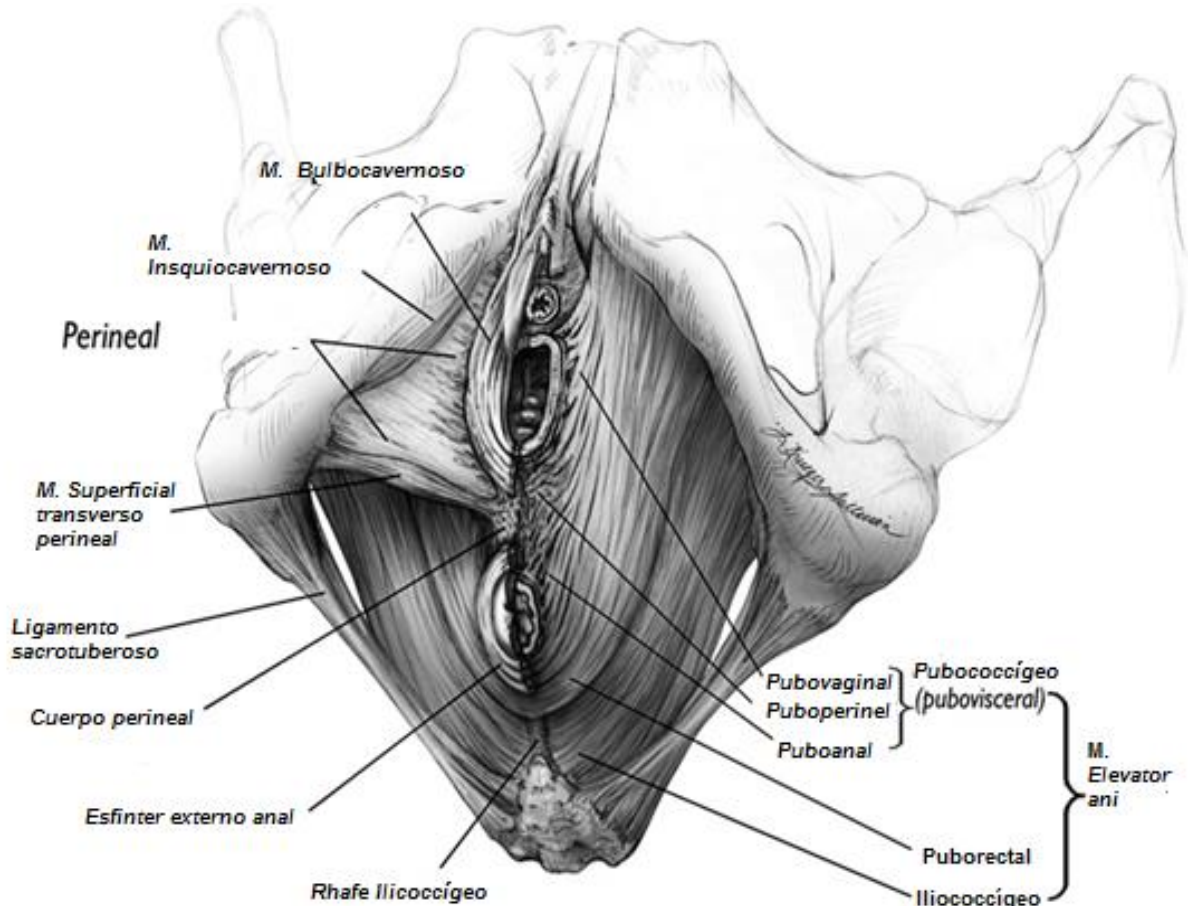


Figura 5. Representación esquemática de la vista inferior del suelo pélvico en mujer. Posición anatómica de los músculos del *levator ani*, músculos distales de la vagina, el ano, el cuerpo perineal, y la membrana perineal (Modificado de Corton, 2009).

En la mujer, el músculo isquiocavernoso se origina en la tuberosidad y rama isquiática, y se inserta en el clítoris. El músculo bulboesponjoso tiene su origen en el centro tendinoso del periné. Se inserta en el bulbo del vestíbulo, membrana perineal, cuerpo del clítoris y cuerpo cavernoso (Drake 2007). El músculo isquiocavernoso rodea al clítoris y el músculo bulboesponjoso rodea la entrada de la vagina (Shafik 1993, Herschorn y cols. 2004). El aparato urogenital femenino tiene como soporte mecánico la musculatura estriada, la cual juega un papel

importante en la fisiología de la micción, además de procesos reproductivos (la cúpula y el parto) (Shafik 1993).

La inervación del tracto urinario inferior está constituido por inervación periférica del sistema nervioso autonómico simpático y parasimpático y del sistema nervioso somático. Por un lado las neuronas aferentes del sistema nervioso autonómico simpático provienen de los ganglios de la raíz dorsal toraco-lumbar (T11-L2) y llegan a la cadena simpática paravertebral, en los ganglios mesentéricos y al plexo pélvico que van a inervar la vejiga urinaria y la uretra. El sistema nervioso parasimpático proviene de los segmentos S2-S4 que también inervan a la vejiga y uretra.

La inervación somática de la región pélvica, proviene del plexo lumbar anterior en la porción final de las dos ramas ventrales de los nervios lumbares (L4 y L5) que se unen para formar el tronco lumbosacro. Este tronco entra en la cuenca de la pelvis y pasa sobre el ala del hueso sacro yuxtapuesto con el borde lateral del disco L5 / S1. Una vez dentro, el tronco lumbosacro se une con las ramas ventrales de S1 a S3. Estas anastomosis dan lugar a los nervios superior e inferior de los glúteos, el nervio ciático, así como el nervio pudendo el cual proporciona inervación motora y sensorial a la región pélvica y perineal. Este nervio recibe contribuciones de las ramas ventrales de S2- S4, que pasan por los músculos piriformis y coccígeo, para salir de la pelvis a través del foramen ciático mayor, siguiendo su curso posterolateral a la superficie del ligamento sacrospinoso, y entra en el perineo a través del foramen ciático menor y posteriormente entra al canal de Alcock's (Maldonado y cols. 2015) para dividirse en sus ramas terminales que llegan a la piel en el vestíbulo y sobre los labios mayores, además de inervar a los músculos del *levator ani* (Willard 2013). En el aspecto posterior la rama terminal alcanza el perineo a través del canal de Alcock's y el nervio pudendo emite una rama al nervio rectal inferior luego ésta se ramifica en el nervio perineal y el nervio dorsal del clítoris (Munarriz y cols. 2002, Bekker y cols. 2012). Por su ubicación, el nervio pudendo es susceptible de sufrir lesiones durante el parto y en cirugía (figura 6). El nervio dorsal del clítoris se encuentra a lo largo de la rama púbica inferior, hasta alcanzar al clítoris.

Por su parte la vagina y la uretra presentan inervación autonómica proveniente de la cadena ganglionar simpática a través de los ganglios mesentéricos superior, suprarrenal y de ganglios pélvicos mixtos (Keast 2006).

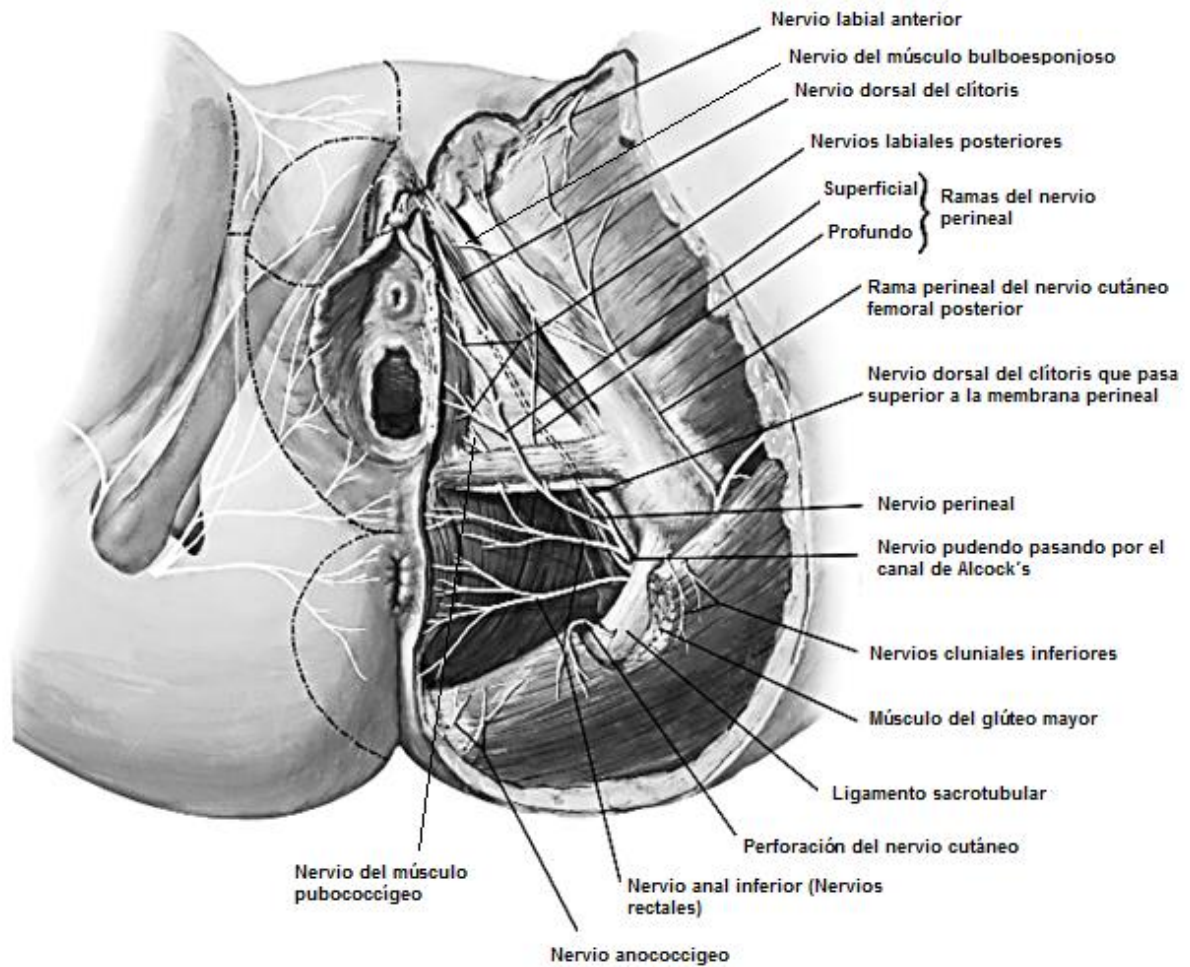


Figura 6. Representación esquemática de la vista inferior del suelo pélvico. Inervación de los músculos que componen el *levator ani* (Modificado de Corton, 2009).

### **1.3 La coneja doméstica como modelo de estudio: musculatura estriada pélvica y perineal del aparato urogenital.**

El conejo europeo (*Oryctolagus Cuniculus*) juega un papel importante en los estudios relacionados con procesos fisiológicos como la cópula, la gestación, el parto y la lactancia (Hudson 1995; Miller 1998), además de estar relacionados con procesos no reproductivos como la micción y defecación. Esto se debe principalmente a la facilidad que ofrece como animal de laboratorio y por su capacidad reproductiva, ya que el parto de la coneja es breve (10 min en promedio) expulsando como máximo 14 crías (Hudson 1995, Miller 1998).

La musculatura pélvica está integrada por los músculos estriados: coccígeo, iliococcígeo y pubococcígeo que se encuentran bien desarrollados y en su conjunto forman el músculo *levator ani* (figura 7) (Cruz y cols. 2002). El músculo pubococcígeo se encuentra debajo del tracto urogenital dorso-lateral al músculo iliococcígeo y se origina en un tendón adosado a la espina ciática del hueso iliaco y sus fibras se insertan en las vértebras coccígeas 6; otras de sus fibras se insertan mediante tendón en las vértebras 7 y 8. Su estimulación eléctrica unilateral produce una abducción unilateral de la cola y movimientos ligeros de la vagina y el recto; su estimulación bilateral produce un desplazamiento lateral de la cola, así como rigidez (Martínez-Gómez y cols. 1997, Cruz y cols. 2002).

El músculo bulboesponjoso es compacto y se origina en la cara interna del pubis, y en la parte media del arco isquiático insertándose en el ligamento cartilaginoso suspensorio del clítoris de la vagina perineal. La contracción bilateral produce retracción y rigidez de la vaina clitoral y de los labios que exponen a la vagina. El músculo bulboesponjoso envía un tendón sobre la superficie ventral vaginal para fusionarse con los tendones de los músculos isquiocavernosos (Martínez-Gómez y cols. 1997).

Éste último tiene un origen similar en la superficie del hueso púbico en la porción lateral del arco isquiático. Caudalmente sus tendones se fusionan lateralmente a la cruz clitoral en la porción media de la vaina clitoral. Durante la estimulación eléctrica del músculo se producen movimientos hacia los lados y una rigidez en la vaina clitoral. (Martínez-Gómez y cols. 1997, Cruz y cols. 2002).

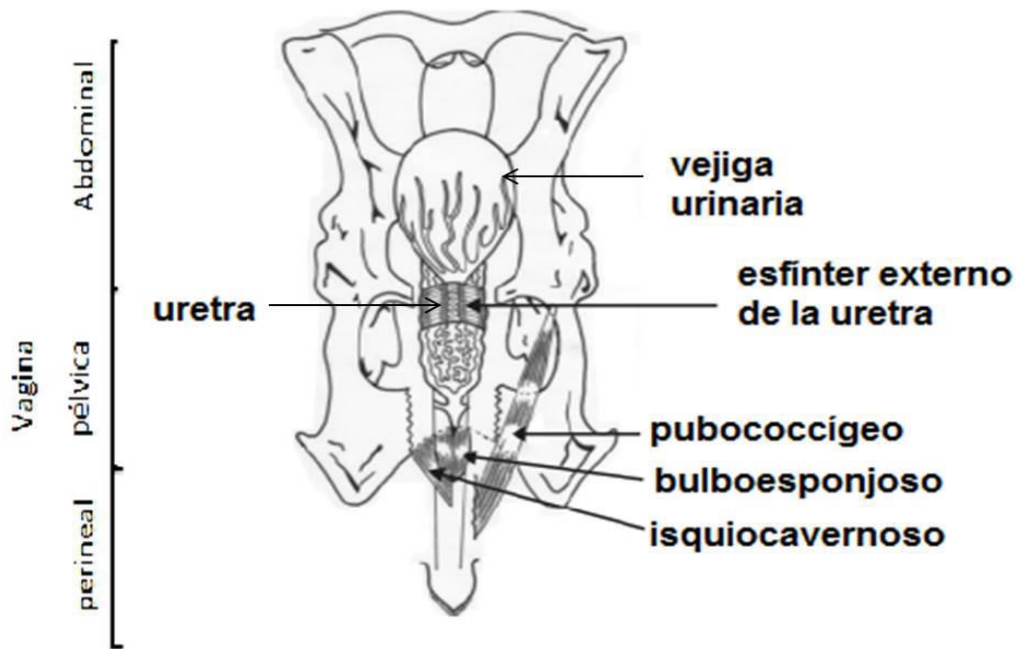


Figura 7. Vista ventral del aparato urogenital inferior de una coneja adulta. Se observan las tres regiones de la vagina y la musculatura adyacente a la uretra y a la vagina. (Modificado de Martínez-Gómez y cols. 2011).

El conducto urogenital en la coneja se caracteriza por ser un conducto donde se expulsan a las crías al momento del parto, además de que es proporcionalmente larga y en la última porción del conducto se llevan a cabo los procesos no reproductivos, como la expulsión de orina.

En este modelo, la vagina se caracteriza por presentar tres regiones: la vagina abdominal, pélvica y perineal que están asociadas a musculatura estriada compleja que al estimular mecánicamente el conducto vaginal está se activa reflejamente (Cruz y cols. 2002). En relación con la uretra, está mide en promedio 30 mm de longitud y presenta tres regiones: la proximal que se encuentra unida al cuello de la vejiga urinaria, la media se encuentra próxima a la vagina y por último la distal donde desemboca a la vagina pélvica (Xelhuantzi 2006).

Cabe mencionar que en la coneja, la inervación proviene principalmente del tronco lumbosacro, las fibras que salen de L7, S1, S2 y S3 este último es el mayor contribuyente en un 50 %, de esta anastomosis, surge la rama del nervio pudiendo que pasa dorsalmente al coccígeo y corre caudalmente a la fosa isquiorectal, en este nivel emerge una segunda rama sensorial del



nervio pudendo en dirección ventromedial que se une a la rama sensorial del nervio pudendo y da origen a dos ramas una que se extiende al rabdoesfinter y la otra sigue caudal al hueso púbico donde se divide en la rama que se inserta al músculo bulboespongoso y al nervio dorsal del clítoris. Este último corre caudalmente y desprende fibras al clítoris, vagina perineal, glándulas prepuciales, vestíbulo constrictor y piel perigenital. De la anastomosis de S3 y S4 surge la inervación del nervio pubococcígeo e iliococcígeo (Cruz y cols. 2002, 2010, 2017).

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 Efecto de la gestación y parto sobre la musculatura pélvica asociados a la multiparidad.**

La maternidad se ha considerado como el principal factor que ha llevado a producir diferentes disfunciones sexuales y urinarias o la aparición de prolapsos de los órganos pélvicos así como alteraciones en la musculatura del suelo pélvico tales como la continencia urinaria en mujeres. Por consiguiente, el parto vaginal es el mayor contribuyente al daño de los tejidos musculares y nerviosos del área circundante. Además de que el embarazo por si solo también puede causar cambios mecánicos, cambios hormonales y ambos que pueden generar trastornos en el piso pélvico (Naser y cols. 2012).

En el proceso de gestación, específicamente al término del embarazo, el feto tiende a incrementar considerablemente de peso y tamaño. Así mismo, durante el proceso de parto, la pared vaginal, los músculos, ligamentos, tejido conectivo, fibras estriadas y/o nervios del suelo pélvico pueden ser comprimidos y sobre distendidos en algunos casos hasta llegar a su ruptura. Aunado a esto, si se prolonga la segunda etapa del parto que se caracteriza por un aumento de contracciones y el descenso progresivo de la cabeza del feto a través del cérvix, se ha mostrado que la presión intrabdominal tiende a incrementarse y esto podría provocar necrosis isquémica o microcirculatoria de los tejidos muscular y nervioso (Memon y Hanna 2012) alcanzando

valores de 240 cmH<sub>2</sub>O durante el pico de contracciones mantenidas durante un tiempo mayor de 30 minutos.

La experiencia reproductiva (multiparidad), se define como el proceso que implica al menos dos periodos de gestación y parto. Se ha descrito que este proceso tiene un efecto acumulativo sobre la función neuromuscular del piso pélvico, además de proponer que la exposición repetida al trauma durante cada parto vaginal puede promover la aparición de disfunciones uretrales (Tapp y cols. 1988, Allen y cols. 1990, Memon y Hanna 2012), incluso afecciones en los mecanismos de continencia al generar daños en la inervación de la musculatura pélvica y periuretral. Por lo que el daño ocasionado en las fibras nerviosas se asocia directamente con la compresión de los nervios durante la expulsión del feto, induciendo parcial denervación del área y consecuentemente disfunciones de los mecanismos de continencia (Snooks y cols. 1984, 1985 y 1990, Allen y cols. 1990).

El daño a los músculos del *levator ani* puede dar lugar al incremento en el área del hiato urogenital, y por lo tanto provocar descenso de los órganos pélvicos. Dentro de estos estudios, Toozs-Hobson y colaboradores (2008) exponen los efectos que tiene el parto sobre la uretra, el volumen uretral, la movilidad del cuello vesical y cambios en el hiato del elevador. Utilizando imagen de ultrasonido trasvaginal en mujeres, se mostró que el esfínter uretral fue menor en área después del parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo, que se sugiere que es debido a la retención de líquidos y posiblemente esto lleva a desarrollar una hipertrofia muscular. Sin embargo, un incremento significativo en la movilidad del cuello vesical y el área del hiato del elevador se asocian a la distensibilidad provocada por los partos vaginales.

Otro estudio relacionado muestra el efecto de una lesión en el *levator ani*, las dimensiones del hiato urogenital y su funcionalidad (tensión muscular). En este estudio se evaluaron a 4114 mujeres con un examen de ecografía del suelo pélvico. A partir de ello obtuvieron que el 21.1% de las mujeres que habían tenido parto vaginal registraron una avulsión del músculo y el daño bilateral fue en un 8.6% de las pacientes. Con un aumento en la distensibilidad anormal de 3.5% y la reducción de la contractibilidad del mismo. Por lo que se sugiere que dichos efectos están relacionados con alteraciones biomecánicas del músculo además de ser un efecto causal para la aparición de disfunciones del suelo pélvico (Abdool y cols. 2010); como lo reportado por Hansen y colaboradores (2012), quienes investigaron el

impacto que causa el embarazo, parto y el daño acumulado después de un año realizando un cuestionario a mujeres nulíparas y primíparas. Sus resultados mostraron que la incontinencia urinaria se presentó en una proporción tres veces mayor con 32.1% en las mujeres primíparas en comparación con las mujeres nulíparas que representan un 13.8%; diferencia que después de un año se redujo ligeramente (29.3% y 16.6%). Lo que demuestra que existe una prevalencia de incontinencia urinaria causada por el embarazo aun en un periodo prolongado.

En modelos animales como la rata, estudios en los que se evalúan el efecto del parto vaginal sobre los mecanismos de continencia urinaria se han enfocado en la evaluación del aumento en la distensión vaginal por un tiempo prolongado demostrando alteraciones en el proceso de micción. Pruebas de punto de presión de fuga e histología en ratas sometidas a la simulación de partos distócicos a los 4, 10 días y después de 6 semanas postparto muestran que a corto plazo la resistencia uretral así como la capacidad de la vejiga para expulsar la orina disminuyen, provocando disfunciones a largo plazo, además de una remodelación en los tejidos blandos (Pan y cols. 2007). También se han evaluado las lesiones que causa un parto simulado en ratas hembra, en las que se encontró un incremento del hiato urogenital significativamente mayor a las ratas control, aunado a esto se observó una disminución marcada de las células ganglionares en el plexo neuronal posterolateral a la vagina, y cuatro semanas después, había una degeneración en el tamaño y forma de las fibras musculares; así como necrosis muscular en el músculo del *levator ani* (Lin y cols. 1998).

Damaser y colaboradores (2005) realizaron un estudio con el objetivo de mostrar el efecto de la distensión vaginal sobre el flujo sanguíneo y la hipoxia de los órganos urogenitales de la rata hembra. Por medio de técnicas de microesferas y técnicas inmunohistoquímicas se determinó el flujo sanguíneo y la hipoxia en vejiga, uretra y vagina. Los resultados obtenidos mostraron una disminución significativa en el flujo sanguíneo, hipoxia epitelial en la vagina y la uretrae hembras con distensión vaginal. Lo anterior estaría conduciendo a generar una incontinencia urinaria de esfuerzo. Además de lesiones en las fibras musculares del esfínter externo de la uretra y del nervio pudendo (Song y cols. 2015).

Otro de los efectos de la distensión vaginal (1y 4 hr) y la transección del nervio pudiendo son las secuelas temporales sobre la presión del punto de fuga (LPP por sus siglas en ingles) y los componentes musculares y nerviosos de la uretra. Por una parte, se demostró que la distensión vaginal disminuye la LPP después de 0, 4 y 10 días, sin embargo, no hubo cambios 20 días después de la distensión. Por otro lado la transeccion del nervio pudiendo provoco una creciente disminución de la LPP hasta el día 20, asimismo el músculo estriado de la uretra se observó interrumpido y con ondulaciones que permitían identificar la disminución de la densidad de los neurofilamentos, junto con la reducción del nervio uretral a los 4 y 10 días después de la distensión vaginal. Por lo anterior, Lin y colaboradores (2010), concluyen que la distención vaginal causa incontinencia urinaria de esfuerzo reversible en ratones hembra además de que existe una recuperación de la función de la continencia después del trauma.

En otro estudio realizado por Griffin y colaboradores (2012) muestran que la unidad sensorial del canal anal y oxigenación del esfínter anal externo se ven afectados por la simulación de parto vaginal, esto se realizó en ratas Wistar colocadas en tres grupos: el primero sometidas a distención vaginal por una hora (con un globo), el segundo (sham) no se infló el globo y en el tercer grupo se midió los valores de PO<sub>2</sub> del tejido del esfínter anal externo y el flujo sanguíneo durante el llenado del globo, simultáneamente se registraron potenciales corticales somatosensoriales evocados. Los resultados mostraron que la amplitud de los potenciales corticales evocados se redujo de  $11.8 \pm 1.5 \mu\text{V}$  a  $3.1 \pm 1.1 \mu\text{V}$  durante la compresión de la pelvis y el flujo de sangre arterial en extremidades y la PO<sub>2</sub> del tejido del esfínter anal externo disminuyó en un 20% y en un 60% respectivamente, por lo que ellos sugieren que la compresión pélvica mediante la simulación del parto vaginal se asocia con la disminución de la unidad cortical.

Recientemente Palacios y colaboradores (2016), también realizaron un estudio en el cual su objetivo fue utilizar el modelo de distención vaginal para determinar el daño de las estructuras genitourinarias y los signos de disfunción en el comportamiento urinario en ratas hembras, a través de electroneurogramas del nervio dorsal del clítoris, la caracterización histológica de la vejiga y de ganglios pélvicos en dos grupos el grupo sham control y el grupo que sufrió distención vaginal. Los resultados mostraron que la distención vaginal aumentó

significativamente el ancho de la vagina distal, además de la longitud de la rama motora del plexo sacro, nervio dorsal del clítoris y nervios vesicales. También se encontró que la frecuencia y amplitud de nervio dorsal del clítoris disminuyó (figura 8). La distensión vaginal indujo retención urinaria, hematomas, disminución en las capas del epitelio y del músculo detrusor de la vejiga. Por lo que ellos concluyen que las lesiones por distensión vaginal ocurren junto con los signos conductuales de incontinencia urinaria, asociados al deterioro fisiológico inducido por la distensión vaginal que puede resultar en daño en las fibras musculares del esfínter externo uretral, músculos y su inervación lo que contribuye a generar incontinencia urinaria.

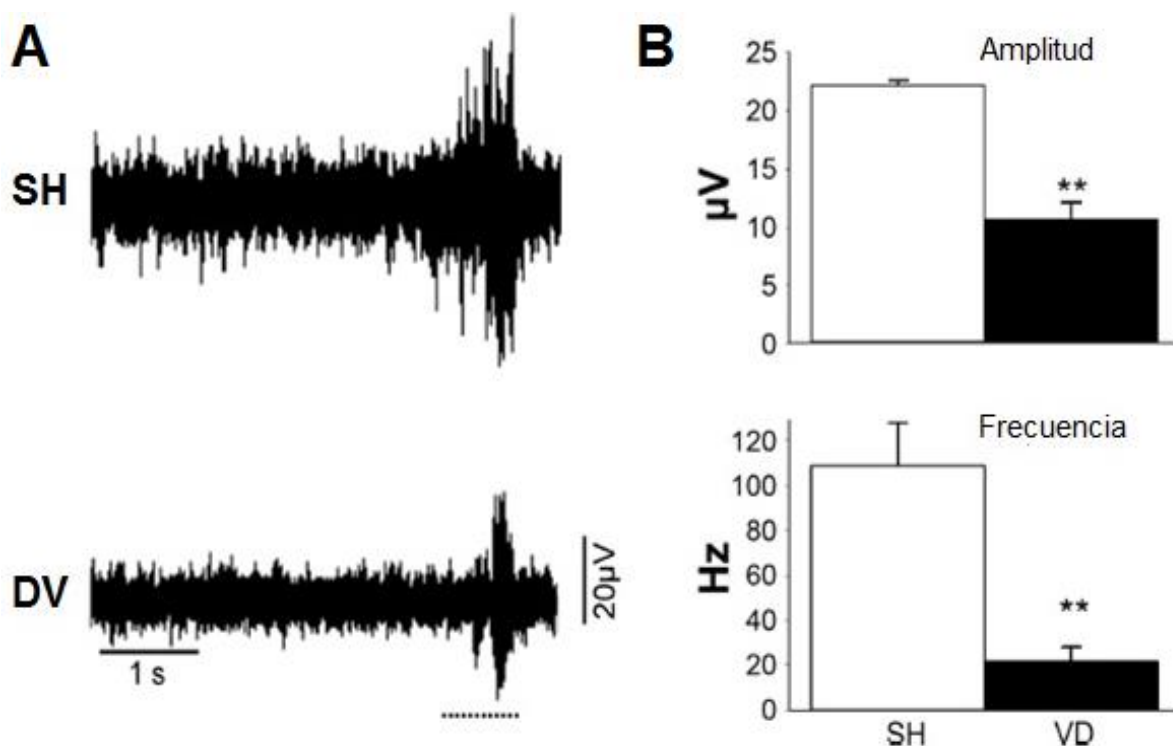


Figura 8. Registro de la actividad eléctrica registrada en el nervio dorsal del clítoris en una rata Sham (SH) y una con distensión vaginal (DV) antes o mientras el clítoris estaba siendo estimulado (A). Graficas de amplitud y frecuencia registrada en el nervio NDC (B) (modificado de Palacios y cols. 2016).

## 2.2 Daños en la inervación por multiparidad.

El daño a los nervios del área pélvica y perineal, ya se ha descrito previamente. Se ha mostrado que existe una fuerte asociación entre las neuropatías pudendas y las disfunciones del piso pélvico. Múltiples estudios demuestran que el daño que causa la denervación de los músculos del *levator ani*, conllevan a la aparición y padecimiento de incontinencia urinaria por estrés o prolapsos de órganos pélvicos. En la mujer, la multiparidad daña a la inervación quienes han analizado este daño después de la sexta y octava semana posterior al parto vaginal, cesárea aguda o después de un parto obstruido (Sultan y cols. 1994).

Fitzpatrick y colaboradores (2003), han evaluado la función del nervio pudendo en mujeres con incontinencia fecal después del parto. Durante 12 meses a 83 mujeres se les realizó una evaluación neurofisiológica que consistió en medir el reflejo bulbocavernoso, a través de electromiografía cuantitativa del esfínter anal, ecografía endoanal y manometría anal. Los resultados mostraron que el 38 % de las mujeres con incontinencia fecal presentaban 4 diferentes patrones de anormalidad, el 17 % de mujeres presentaba desmielinización del nervio pudendo con un umbral sensorial alto al reflejo clítoris-anal ( $>5.2$  mA), el 27 % presentaron una electromiografía anormal que es consistente con la presencia de neuropatía axonal con o sin reinervación, el 43% mostró una neuropatía axonal con reinervación y el 13% presentó anormalidades no atribuibles al traumatismo. Con esos resultados ellos sugieren que se pueden presentar 3 patrones de anormalidad en el nervio pudendo debidos a partos vaginales.

Así mismo, en otro estudio realizado en mujeres nulíparas a través de resonancia magnética se desarrolló un modelo de distensión para predecir el estiramiento del músculo *levator ani* (pubococcígeo, iliococcígeo y puborrectal) simulando la segunda etapa del parto vaginal. Este modelo se utilizó para cuantificar el grado de estiramiento, observando que el estiramiento máximo fue 2.37, 2.50 y 2.28 cm respectivamente para cada músculo y éste era proporcional con el tamaño de la cabeza del feto durante el parto. Por lo que se sugiere que el músculo pubococcígeo, el cual se encuentra en mayor riesgo de lesión, está relacionado con el estiramiento durante la segunda etapa del trabajo de parto (Lien y cols. 2004).

Por otra parte, en un estudio realizado post mortem realizado en mujeres a través de un modelo en computadora en 3D, se determinó el grado de ensanchamiento de la rama del nervio pudendo durante el parto vaginal. Los resultados mostraron que el nervio que inerva al esfínter anal se estira más allá de su umbral hasta un 15 %, causando daño permanente en el área pedicular del nervio que directamente recaería en la tensión generada en el nervio pudendo y sus ramas que van al nervio rectal y al nervio perineal al esfínter anal, los cuales por su disposición anatómica son más propensos a sufrir daño durante la segunda etapa del parto (Lien y cols. 2005).

Los nervios del piso pélvico, los músculos y el tejido conectivo durante el embarazo y el parto vaginal pueden presentar fuertes niveles de estiramiento. En roedores se ha demostrado que el nervio pudendo en el canal de Alcock es vulnerable al trauma durante el parto, especialmente con el aumento de la duración de la segunda etapa de este proceso o por el gran peso de las crías al nacer. Esto causa ensanchamiento de los axones en la rama pudenda y degeneración walleriana que aparece como grupos de restos de mielina que resultan en disfunciones como la incontinencia urinaria (Song y cols. 2015).

Además, debido a los múltiples partos se ha observado que se pueden presentar lesiones traumáticas en los nervios periféricos que inervan a estos músculos. Esto causa una pérdida de las funciones del control neural y se manifiestan con un déficit de la fuerza muscular, disminución de la sensibilidad y alteraciones en la regulación autónoma de los músculos denervados (Morral 2001). Se ha reportado que el trauma que sufre el nervio pudendo durante el parto incrementa el tiempo en que tarda en activarse la respuesta eléctrica, pero no durante la gestación. Sugiriendo que la compresión durante el parto es la principal causa del trauma (Sultán y cols. 1994, Tetzschner y cols. 1997). Así mismo Snooks y cols. 1990 han reportado que

En modelos animales como la rata, Rocha y colaboradores (2007) han evaluado el efecto de la gestación y parto vaginal sobre las fibras nerviosas de la uretra. Las ratas fueron sometidas a simulación de parto vaginal y con análisis inmunohistoquímicos, se determinó que disminuye el número de fibras nerviosas presentes en la uretra en aquellas ratas que sufrieron la simulación de parto vaginal comparadas con hembras control, hembras gestantes y en aquellas que se les realizó cesárea. Induciendo a una desorganización histológica del rabdoesfínter uretral y su inervación, esto debido al daño ocasionado por la distensión muscular durante estos procesos. Las diferentes estructuras del aparato urogenital y su inervación son sensibles a sufrir un daño mecánico causados por la distensión vaginal durante el parto, además de que se atribuyen también estos efectos a factores hormonales durante la gestación, el parto y la lactancia. Los cuales son característicos de la multiparidad que disminuyen la plasticidad neuronal del canal urogenital (Xelhuantzi 2014).

### **2.3 Modelos de daño a nervios del piso pélvico**

Un estudio realizado por Kamo y colaboradores 2003, 2007 donde el objetivo fue evaluar el daño al nervio pudendo, y a través de registros de cistometogramas y electromiogramas evalúan la presión uretral y vesical además de la actividad del esfínter externo de la uretra en ratas control y ratas con corte bilateral del nervio pudendo. Ellos encontraron que se presenta una reducción significativa de la presión uretral en aquellos animales que sufrieron el corte bilateral comparado con ratas sham-control. Hasta en un 25% tanto en la vejiga como en uretra, además de que la actividad del esfínter externo después del corte bilateral desaparece por completo. Estos resultados sugieren que si la inervación se encuentra dañada, la función de estas estructuras se modifica o desaparece y pueden llevar a desarrollar síntomas de incontinencia urinaria.

Así mismo, otro estudio donde se muestra el daño en el aparato urogenital producto de lesiones en los nervios fue realizado por Damaser y colaboradores (2003,2007) donde evaluaron el tiempo en que tardaría en recuperarse la función y neuroanatomía después de una lesión en el nervio pudendo por aplastamiento. En este estudio se midió el LPP (punto máximo de presión de fuga resistencia uretral) y se realizaron cortes histológicos del nervio después de 4 días, 2 semanas y 6 semanas del aplastamiento del nervio pudendo. Los resultados mostraron que a los



4 días de la lesión se reduce significativamente el LPP pero que a las 2 semanas después del aplastamiento no se encuentran diferencias significativas respecto al control. Por lo que ellos concluyen que la función de la uretra regresa a sus valores normales, y se presenta una recuperación. Pero que la recuperación del nervio es lenta y progresiva y necesita de un tiempo mayor para regresar a su estado normal.

También otro nervio que puede ser dañado por parto o cirugías pélvicas es el nervio dorsal del clítoris, por lo que Cruz y colaboradores (2016) realizaron un estudio donde determinaron el efecto de la neurectomía crónica bilateral del nervio dorsal del clítoris y observaron los parámetros urodinámicos y el comportamiento sexual de ratas hembras sham y con neurectomía. Posteriormente se determinaron los parámetros urodinámicos 3 y 10 días después de la cirugía, después se realizó el registro la actividad electromiográfica del esfínter uretral en respuesta a la estimulación del clítoris, vagina y piel perigenital. Los resultados mostraron que en ratas sham los parámetros urodinámicos no se modificaron significativamente, sin embargo la neurectomía del nervio dorsal del clítoris aumentó la frecuencia de micción y duración de la misma. Pero no afectó la tasa de flujo, el volumen ni el intervalo entre contracciones. Por lo que estos resultados sugieren que el nervio pudendo es un importante circuito neuronal en la convergencia y diafonía de los circuitos neuronales de las neuronas urogenitales y la denervación de nervios aferentes genitales puede causar incontinencia urinaria coital.

#### **2.4 Potenciales de acción compuesto en nervios periféricos**

El sistema nervioso periférico está compuesto por nervios que a su vez están formados por un conjunto de axones que permiten llevar a cabo la transmisión de información de manera rápida y adecuada, generando potenciales de acción. Estos nervios periféricos están estructurados para soportar ciertos niveles de estiramiento ya que los axones se encuentran rodeados por axolema que ofrece un mecanismo de protección contra las lesiones de estiramiento (Sunderland y cols 1990). Sin embargo, ante cualquier cambio morfológico permanente o el rompimiento de las fibras durante un estiramiento excesivo puede producir un daño funcional.

De acuerdo con esto, Ochs y colaboradores (2000), examinaron los efectos del estiramiento en nervios periféricos sobre el potencial de acción compuesto (PAC) y descartan el efecto que pudiera estar ocasionando el aporte vascular al nervio. Ellos registraron el PAC *in vitro* en nervios de rata (ciático) y de perro (peroné). Los resultados mostraron que el grupo de nervios intactos presentó una amplia variación en amplitud del PAC pero generalmente se encontraban entre 3-12 mV para el nervio ciático y para el peroné entre 4-8 mV con una velocidad de conducción de 60 m/s y 40-70 m/s respectivamente. En otro grupo, los nervios fueron sometidos a tensión (13- 65g) registrando una disminución de la amplitud del PAC, por lo que ellos mencionan que esta disminución podría deberse a una reducción del diámetro de las fibras hasta el punto de aumentar la resistividad longitudinal y la aparición de los axones los cuales provocarían constricciones que disminuirían las corrientes locales de iones, con el fin de bloquear la conducción del PAC.

Otro estudio similar apoya la idea de que se presentan consecuencias en las propiedades electrofisiológicas del PAC causadas por el estiramiento (Li y Shi 2006). En este estudio se realizaron registros del PAC *in vitro* en nervios tibiales de hembras de cobayo. En un primer grupo, aplicaron estiramiento de 0.072 a 0.11mm/s, durante 2.5 minutos, un segundo grupo se le aplicó estiramiento y se dejó reposar por 5 minutos a una velocidad de 0.199 mm/s y un tercer grupo para contrastar la naturaleza de la lesión, se aplicó en la cámara de registro una mezcla de 95% de N<sup>2</sup> y 5% de CO<sup>2</sup> en una solución Krebs libre de glucosa para simular condiciones de isquemia. Con los resultados obtenidos, ellos mostraron que la amplitud del PAC se reduce en un 50% después de un alargamiento del 17.5% comparados con aquellos nervios que sufrieron estiramiento pero se les dejó reposar, por otra parte, en el tercer grupo el PAC se mantuvo estable durante 10-15 minutos, pero después comienza a disminuir gradualmente ante la falta de glucosa. Por lo que sugieren que el alargamiento reduce considerablemente la amplitud del PAC pero que no es el único factor involucrado en su reducción y que podría estar relacionado con presencia de hipoxia del nervio.

Asimismo otro estudio realizado por estos mismos autores (Li y Shi 2007) muestran que al aplicar un porcentaje de estiramiento proporcional a la longitud del nervio tibial y peroneo de hembras de cobayo de 5, 10 y 20%. Los resultados mostraron que un porcentaje menor de 1:05

causó una reducción del 16% de la amplitud del PAC, pero después de la relación se observó una recuperación completa en el PAC. Sin embargo, a un porcentaje de estiramiento de 1:10, la respuesta disminuyó en un 50 % con una recuperación del 88% después de la relajación, por ultimo al incrementar el porcentaje de estiramiento al 1:20 se presentó un bloqueo de conducción total del PAC, tras la relajación se observó una recuperación mínima aguda, además de que las latencias aumentaron durante los períodos de estiramiento (figura 9).

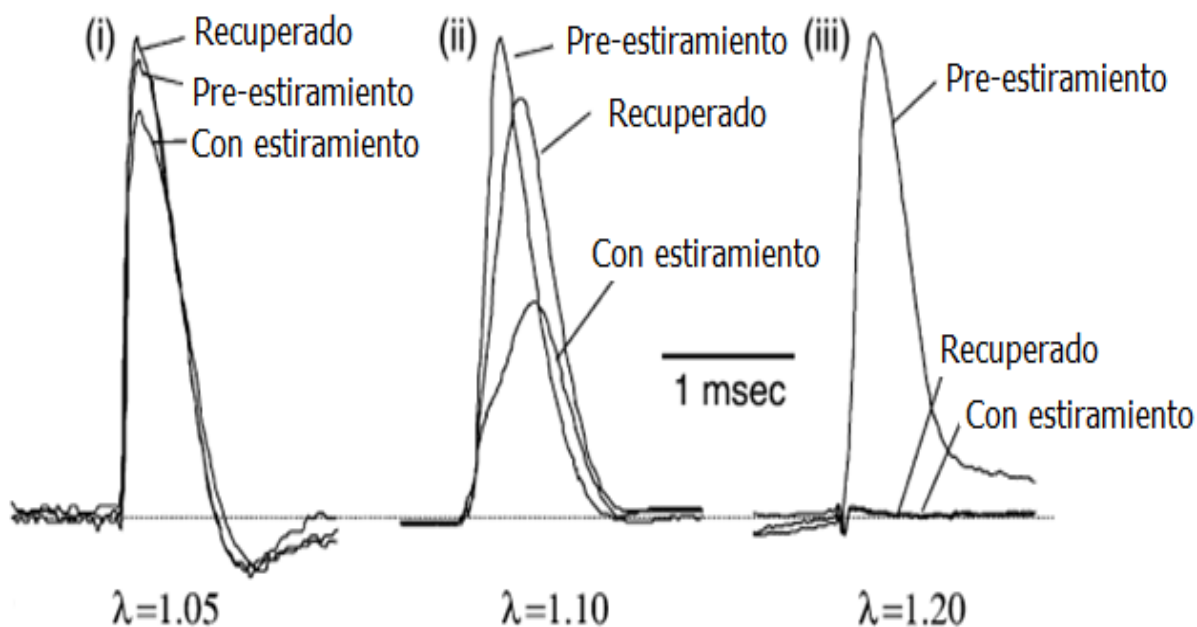


Figura 9. Representación de la amplitud del Potencial de acción compuesto en el nervio tibial de hembras de cobayo sometido a diferentes porcentajes de estiramiento 1.05, 1.10 y 1.20 en tres grupos diferentes. Se observa que a un porcentaje menor de estiramiento (1.05) no hay diferencias significativas. Pero a 1.10 y 1.20 % en la amplitud del PAC disminuye significativamente (modificado de Li y Shi, 2007).

El estiramiento de los nervios está asociado con un cambio en la función (conducción nerviosa) y esto podría ser evidente en la excitación de los axones que se activan para generar el PAC provocando cambios en sus características electrofisiológicas. La compresión es otro factor involucrado en los daños y/o alteraciones sobre los nervios periféricos ocasionando la

interrupción de la información de las fibras axónicas que puede resultar en la incapacidad de conducir el impulso nervioso y generar una transmisión intermitente del PAC.

De Lucca y colaboradores (1987), muestra en conejo el efecto que genera la compresión de los nervios tibial y peroneo sobre sus características electrofisiológicas. Ellos realizaron mediante registro *in vivo* mostrando que la fuerza de compresión aplicada (10 y 20 gr) directamente a los nervios, produce cambios en la forma del PAC, disminuyendo la amplitud significativamente e incrementando las latencias de duración. Así mismo en el nervio ciático de conejo, la compresión repetitiva induce cambios en la amplitud del PAC y disminución del flujo sanguíneo con aparición de edemas endoneuriales. Por lo que ellos sugieren que la compresión repetitiva puede aumentar el riesgo de desintegrar la barrera nerviosa de la sangre conduciendo a una isquemia local que propicia una respuesta intermitente del PAC (Yayama y cols. 2010, Yoshii y cols 2010).

Las lesiones por aplastamiento provocan cambios en la vaina de mielina que son importantes para la actividad de los canales iónicos. Se ha examinado la relación entre la histología y los parámetros electrofisiológicos en nervios que sufrieron aplastamiento. En el nervio ciático de ratas hembra Wistar que fueron aplastados, se encontró que el número de fibras nerviosas mielinizadas dañadas fue de  $750 \pm 3.5$ . Además se observó separación laminar e interrupción de la vaina de mielina. La velocidad de conducción fue de  $19 \pm 2$  m/s para los nervios que fueron aplastados lo cual significa una reducción del 50% comparado con los valores obtenidos de los nervios de animales intactos. Las amplitudes de los PACs mostraron diferencias significativas con valores de  $49.33 \pm 3.2$  mV para los nervios aplastados y de  $76.4 \pm 2.4$  mV para los nervios intactos, el tiempo de latencia fue de  $0.98 \pm 0.02$  ms y  $0.67 \pm 0.01$  ms respectivamente para cada grupo. Estos resultados hacen evidente que las fibras mielínicas se dañan en un 20 % al aplicar la compresión y esta pérdida de mielina puede afectar la excitabilidad de cada axón y provocar alteraciones en el patrón de actividad de potencial de acción (Mert y cols. 2005).

## 2.5 Efectos de procesos reproductivos y no reproductivos en la coneja doméstica

El modelo de la coneja doméstica ha sido de gran aporte para dilucidar diferentes cuestiones anatómicas y funcionales del tracto urogenital. Se ha mostrado que los músculos estriados del área pélvica y perineal se activan reflejamente durante la estimulación del tracto vaginal (Cruz y cols. 2002), y que los múltiples partos vaginales afectan los músculos perineales como el isquiocavernoso, bulboesponjoso y al músculo pubococcígeo (López Juárez y cols. 2017).

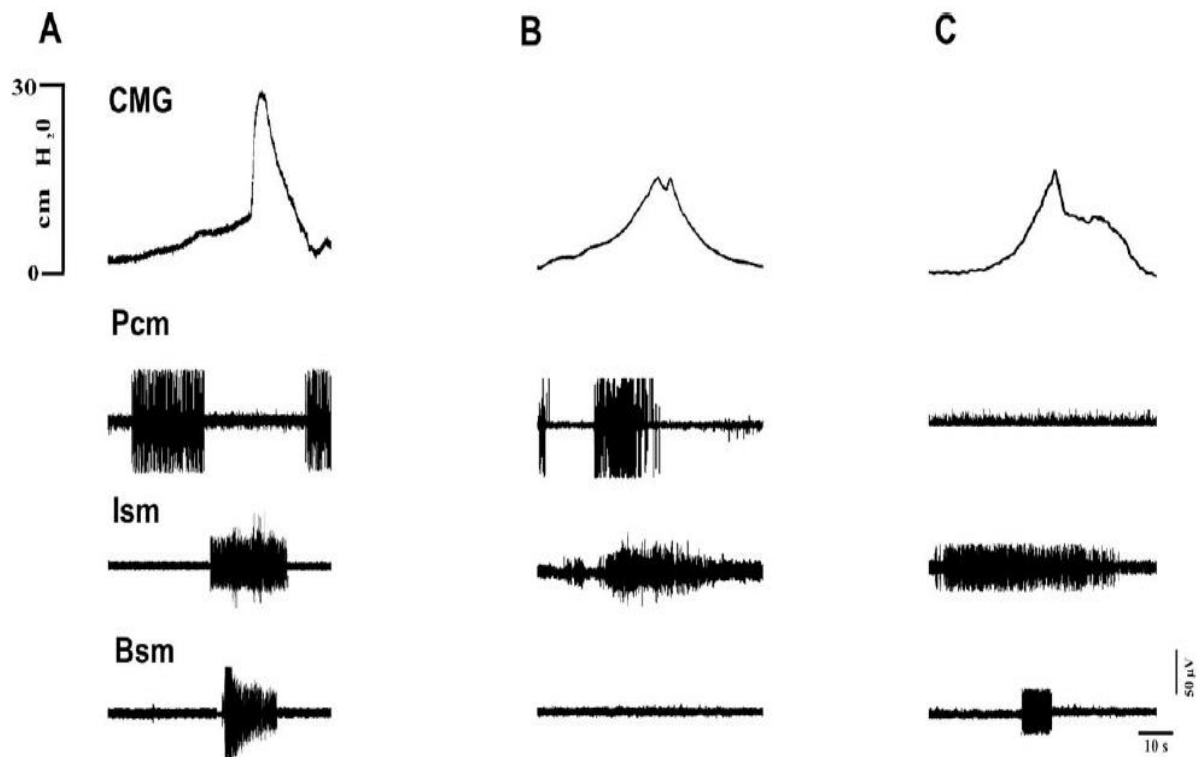


Figura 10. Registros simultáneos de cistometrogramas y electromiogramas de los músculos pubococcígeo, isquicavernoso y bulboesponjoso durante la micción en conejas jóvenes nulíparas (A) y conejas jóvenes múltíparas (B y C). Se observa la actividad poco coordinada de los músculos en las conejas múltíparas durante la micción (tomado de Martínez-Gómez y cols. 2011).

La actividad del músculo pélvico (pubococcígeo) y músculos perineales (isquiocavernoso y bulboesponjoso) durante la micción, ha sido evaluada a través de registros simultáneos de electromiogramas y cistometogramas. Los cuales mostraron que la actividad refleja se ve modificada con la multiparidad, junto con algunos parámetros urodinámicos. Esto indica que la multiparidad causa alteraciones en la urodinamia, es decir, que los músculos pubococcígeo, bulboesponjoso e isquiocavernoso presentan un decremento en su actividad y poca coordinación durante la micción (Martínez Gómez y cols. 2011) (figura.10).

La multiparidad también ha modificado las características morfológicas y las propiedades contráctiles de los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo. Por medio de técnicas histológicas, se encontró que el tipo de fibras presentes en los músculos de interés en conejas nulíparas difiere, ya que el músculo bulboesponjoso contiene más fibras de tipo I, y el músculo pubococcígeo presenta más fibras de tipo II. Esta misma composición también se encontró en las conejas múltiparas, además de una reducción en el área de las fibras de estos músculos, y se determinó que la fuerza que ejercen los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo ante un estímulo simple y otro tetánico, generan menor fuerza comparado con las nulíparas reduciéndose casi en un 50 % la fuerza generada en estos músculos (Fajardo y cols. 2008).

Otro estudio de esta índole fue realizado por López Juárez (2017), donde muestra que la multiparidad provoca cambios en la presión ejercida por los músculos bulboesponjoso, isquiocavernoso y pubococcígeo sobre la vagina y sobre las propiedades contráctiles de los músculos, bulboesponjoso, isquiocavernoso y pubococcígeo. Los resultados obtenidos mostraron una disminución en la presión generada por los músculos pélvicos y perineales sobre la vagina, así como una disminución de la fuerza contráctil desarrollada por dichos músculos (figura 11). Estas alteraciones en la función muscular pueden propiciar cambios o alteraciones en la regulación de la micción, la cópula y/o el parto.

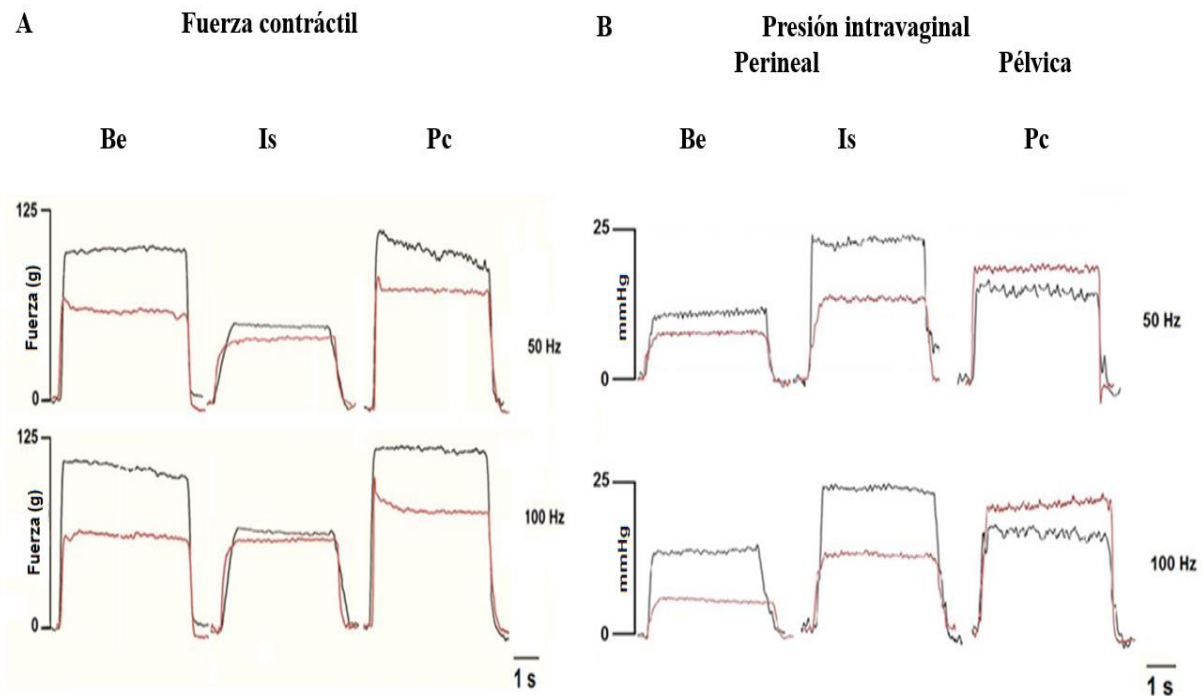


Figura 11. Registro de la fuerza contráctil expresada en gramos (A) y la presión intravaginal perineal y pélvica (B) expresado en mmHg a 50 y 100 Hz cuando se estimulan los músculos Be, Is y Pc en hembras nulíparas (trazo negro) y hembras múltiparas (trazo rojo). Se muestra que la multiparidad disminuye la fuerza contráctil por estos músculos estriados, así como la presión generada por el músculo Be sobre la vagina perineal (Modificado de López-Juárez y cols. 2017).

Por otro lado, López-García y colaboradores (2014) realizan un estudio para determinar los cambios en la morfometría, la expresión de receptores de estrógenos y la concentración de estradiol sérico en los músculos pubococígeo y bulboesponjoso relacionados con la multiparidad. Este estudio demostró que se presenta un aumento significativo del área transversal de las fibras y el número de núcleos periféricos por fibra en el músculo pubococígeo pero no en el músculo bulboesponjoso. Además, la expresión del receptor de estrógenos  $\beta$  fue significativamente mayor en ambos músculos; y el  $\alpha$  sólo en el pubococígeo de conejas múltiparas. Sin embargo, la concentración de estradiol en sangre fue similar en conejas nulíparas y múltiparas al día 20 después del cuarto parto. Estos resultados muestran que la multiparidad causa modificaciones morfométricas en el músculo pubococígeo pero no en el músculo

bulboesponjoso lo que pudiera estar relacionado con el estiramiento muscular causado por embarazos y partos vaginales.

Asimismo, en este mismo modelo, se realizó un estudio sobre la morfometría de la uretra y vagina en la coneja doméstica. Los resultados obtenidos mostraron una reducción en el espesor de las capas de epitelio y también una reducción en el área cubierta por músculo estriado, colágeno y vasos sanguíneos, en comparación con las conejas jóvenes nulíparas. Lo que demuestra que la multiparidad y la edad pueden estar asociados con alteraciones en el epitelio y las paredes musculares tanto en la uretra como de vagina y estar en estrecha relación con el desarrollo de disfunciones urinarias o sexuales (Xelhuantzi y cols., 2014).

También Castelán y colaboradores (2013) han descrito la morfología de los ganglios paravaginales y el patrón neuroquímico de las neuronas ganglionares en hembras primíparas, múltiparas, y en la última etapa del embarazo. Ellos encontraron que el área de las neuronas de los ganglios paravaginales era más grande en las múltiparas, sin embargo, disminuye el número de neuronas en estos ganglios comparado con las conejas primíparas o al final de la gestación, y que el tipo de neuronas predominantes en los ganglios son de tipo colinérgicas. Este hallazgo podría estar estrechamente relacionado con modificaciones en el tejido nervioso del tracto urogenital y además se sugiere que el plexo pélvico es remodelado por la reproducción.

Teniendo en cuenta que la multiparidad produce varios cambios en los músculos pélvicos es de suma importancia realizar estudios enfocados en la neurotransmisión del impulso nervioso. Ya que la transmisión del impulso nervioso a través de los nervios periféricos se lleva a cabo por medio de potenciales de acción, estos se encargan de conducir la información percibida desde receptores sensoriales hasta llegar al centro de integración (medula espinal) y posteriormente a zonas específicas del sistema nervioso central con el fin de elaborar una respuesta ante un estímulo. Los nervios de la región pélvica son importantes ya que están involucrados en la respuesta que generan los músculos en conductas reproductivas y no reproductivas que propician una sensación propioceptiva resultante de la contracción muscular (de los músculos adyacentes), de las paredes vaginales y uterinas que podrían ser modificados por los múltiples partos.



### 3. JUSTIFICACIÓN

La experiencia reproductiva de una hembra implica claras ventajas en su adecuación y ciertas desventajas para la fisiología y anatomía del tracto urogenital asociadas con el sustrato anatómico que subyacen a la reproducción y micción.

Hasta el momento se conocen diferentes estudios en modelos animales que han mostrado la importancia que tiene la musculatura pélvica y perineal, lo susceptible a sufrir diversas patologías como el vaginismo, la incontinencia urinaria y prolapsos genitales como consecuencia de su disfunción. Por lo que debido a las diferentes alteraciones en la musculatura, urodinamia e inervación autonómica del aparato urogenital provocados por la multiparidad, resulta trascendental esclarecer si el daño que ocurre en los músculos altera su inervación o si los nervios ya se encuentran dañados de tal manera que una modificación de la transmisión del impulso nervioso impacta en la actividad de los músculos pélvicos y perineales.

Por lo tanto, este estudio contribuirá al conocimiento sobre las características electrofisiológicas del potencial de acción compuesto que se genera en los nervios que inervan a los músculos del piso pélvico para ofrecer mayor información sobre los efectos asociados con la multiparidad en la coneja doméstica *Oryctolagus cuniculus*.

#### 4. HIPOTESÍS

- ❖ La multiparidad induce alteraciones en las características electrofisiológicas del potencial de acción compuesto que se genera en los nervios pélvicos y perineales de la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*).

#### 5. PREDICCIONES

- ❖ El umbral eléctrico de activación aumentará en el nervio de músculo bulboesponjoso (Be), pubococcígeo (Pc) y clítoral (Cl) en conejas multíparas.
- ❖ La amplitud y área del potencial de acción disminuirá en los nervios de los músculos Be, Pc, y Clt en conejas multíparas.
- ❖ La duración del PAC se reducirá en los nervio de músculo Be, Pc, y Clt en conejas multíparas.
- ❖ La velocidad de conducción disminuirá en los nervios de los músculos Be, Pc, y Clt en conejas multíparas.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de la multiparidad sobre el potencial de acción compuesto en los nervios de los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo y del nervio clítoral en conejas domésticas.

### 6.2 Objetivos Específicos

- ❖ Registrar los componentes del potencial de acción compuesto (PAC) (umbral de activación, amplitud, área, duración y velocidad de conducción) en los nervios de los músculos bulboesponjoso, pubococcígeo y del nervio clítoral en conejas *Oryctolagus cuniculus* nulíparas.
- ❖ Registrar los componentes del PAC (umbral de activación, amplitud, área, duración y velocidad de conducción) en los nervios de los músculos bulboesponjoso, pubococcígeo y del nervio clítoral en conejas *Oryctolagus cuniculus* multíparas.
- ❖ Comparar las características electrofisiológicas del PAC registrado en los nervios de los músculos bulboesponjoso, pubococcígeo y del nervio clítoral en conejas nulíparas y multíparas *Oryctolagus cuniculus*.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 Población y muestra

Se utilizaron conejas domésticas de la raza Chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*) de (4 a 4.5 kilogramos) de entre 10 a 12 meses de edad. Las hembras se mantuvieron alojadas en jaulas individuales de acero inoxidable (50 x 60 x 40 cm), bajo condiciones de bioterio en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (Universidad Autónoma de Tlaxcala) con ciclo luz-oscuridad de 16:8 h (la luz se enciende a las 6 a m) a temperatura de  $24 \pm 2$  °C, con 200 gramos de alimento (Purina Coneja Chow) y *agua ad libitum*. Estas fueron divididas en dos grupos: 1) nulíparas (n = 6) y el grupo 2) múltiparas (n = 6).

Para tener la condición de multiparidad, se aparearon las conejas a partir de los seis meses de edad e inmediatamente después de cada parto hasta obtener cuatro partos consecutivos. Después del último parto se dejaron transcurrir 20 días para realizar los registros electrofisiológicos.

### 7.2 Registro electrofisiológico *in vitro* de los nervios

*Disección de los nervios de los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo, nervio dorsal del clítoris y extensor digitorus longus.*

Las hembras se anestesiaron con uretano (Sigma Chemical, EUA; 0.9 g/kg diluido al 20 % en agua destilada), administrado por vía intraperitoneal. Para la localización de los nervios de interés, las hembras se colocaron en posición decúbito dorsal, se hizo una incisión en la región ventral del área pélvica y se descubrió primero al músculo bulboesponjoso bilateralmente, una vez identificado se procedió a profundizar entre este músculo para identificar a su respectivo nervio, después se procedió a disecar el nervio clitoral que proviene de la misma rama anastomótica, próximo al hueso púbico de acuerdo a Cruz y cols. 2002 (figura 12 B y C) una vez identificados fueron disecados 7mm de longitud para cada nervio. Por otro lado, para disecar al nervio del músculo pubococcígeo se realizó una incisión más lateral en la zona pélvica

identificando al músculo de interés y junto a él al músculo iliococcígeo, una vez identificados se procedió a profundizar en medio de estos músculos para localizar su inervación (Cruz y cols. 2010). Un vez que fue identificado el nervio próximo al músculo Pc se procedió a disecar alrededor de 7mm de longitud (figura 12 D). Posteriormente los nervios fueron trasferidos a una cámara que contiene solución Krebs normal, con la siguiente composición: (mM) NaCl, 128; KCl, 3; CaCl<sub>2</sub>, 2; MgSO<sub>4</sub>, 1; NaHCO<sub>3</sub>, 21; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.5; D-glucosa, 30, saturada con carbógeno (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>), a pH de 7 y temperatura de 37 °C.

Cabe señalar que el nervio *extensor digitorum longus* (Edl) (figura 13) se encuentra fuera de la cavidad pélvica, siendo un nervio motor que se encuentra en la región poplíteo de la pierna de la coneja, su registro se realizó con el fin de ser un control de control, es decir, que se realizó con el fin corroborar que el efecto causado por la multiparidad en el PAC solo está afectando a la inervación de área pélvica. Su disección se realizó haciendo una incisión en la región media de la pierna y de manera lateral se profundizó entre los gastrocnemios hasta encontrar el nervio.

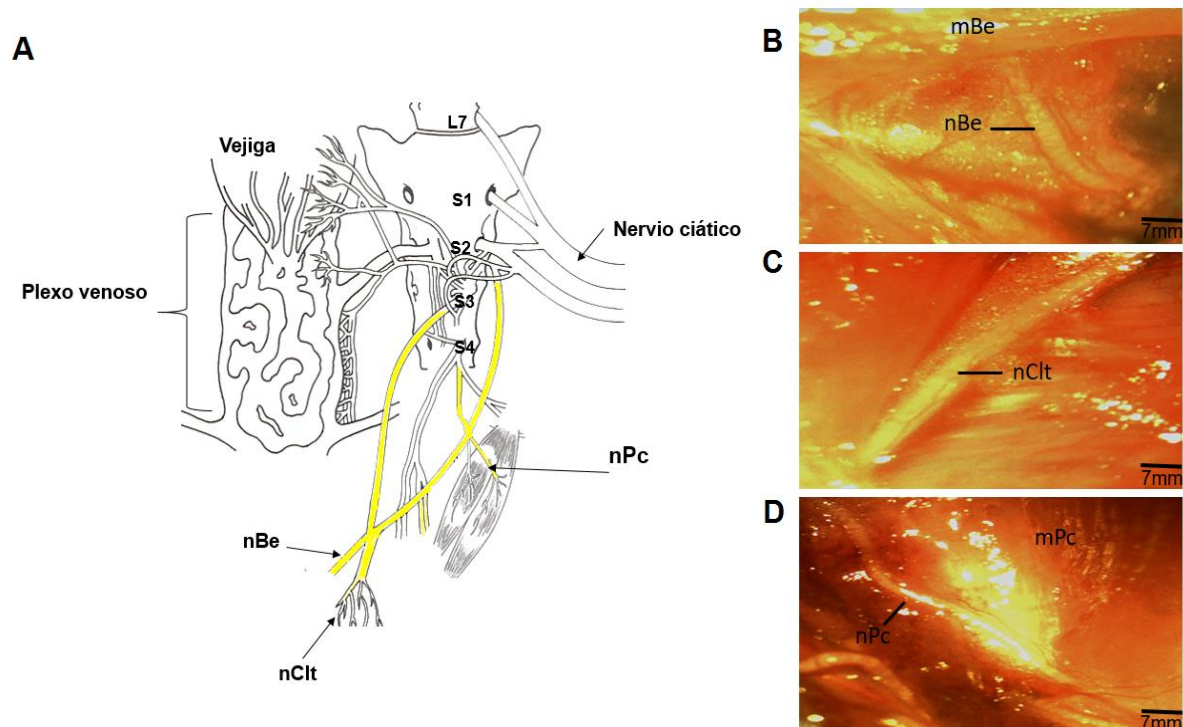


Figura 12. Representación de la inervación de la coneja doméstica (A). Fotografía del nervio bulboesponjoso (nBe) (B), nervio clitoral (C) y nervio del músculo pubococcígeo (nPc) (D).

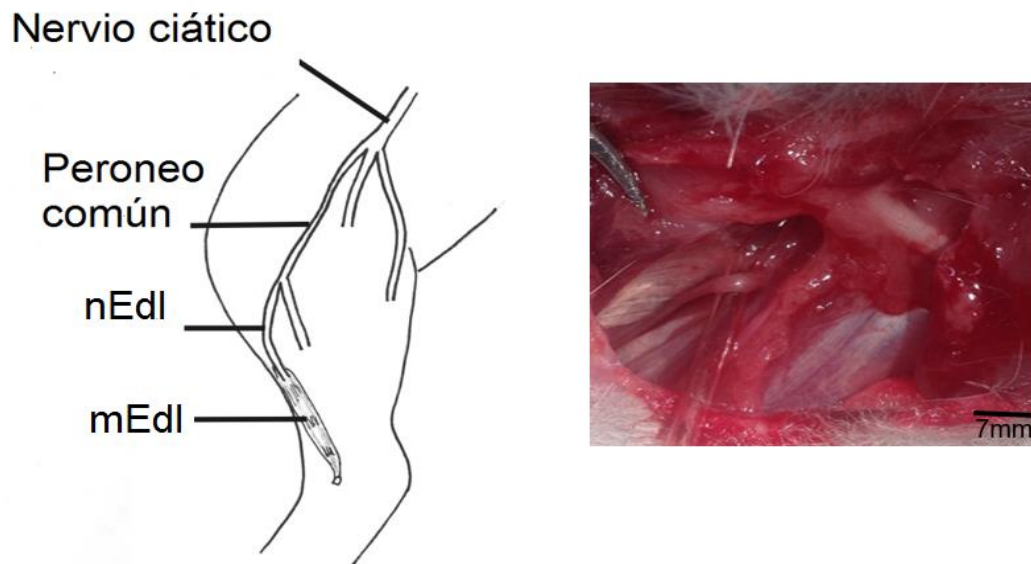


Figura 13. Representación y fotografía del nervio *extensor digitorum longus* en la coneja domestica

*Registro del PAC de los nervios de los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo, nervio clitoral y extensor digitorum longus.*

La estimulación y registro de cada uno de los nervios se realizó a partir de un dispositivo que consiste en un par de electrodos de succión, contruidos a partir de tubos capilares de vidrio con puntas que se ajustan a los nervios. El electrodo de estimulación contiene en su interior un alambre de plata y rodeado en el exterior con otro alambre de plata con aislante y descubierto solo en la punta. Cuando el nervio fue succionado quedó en contacto con la punta de plata que se encuentra en el interior de tubo capilar y el electrodo externo tocó también al nervio, formando así un electrodo bipolar (Stys *et al.*, 1995).

Este electrodo se conectó a un estimulador de corriente constante (Digitimer DS3) con el que se aplicaron pulsos cuadrados de corriente (Amperes) y de intensidad variable el cual fue disparado por un estimulador Grass (S48). El otro extremo del nervio fue succionado con el electrodo de registro, el cual también es un capilar de vidrio con un alambre de plata en su

interior quedando un circuito cerrado. Este electrodo se conectó a un amplificador (Grass 7P511) con pasa bajas en 3 y 1000 pasa altas, sensibilidad 50  $\mu\text{V}/\text{MM}$  y este a un osciloscopio (Tektronix TDS2024C) en el cual se capturó y se almacenó la información (figura 14).

Se aplicaron pulsos únicos de corriente de intensidad graduada ( $\mu\text{V}$ ), con duración de 0.05 ms y una frecuencia fija (Hz). En cada experimento se determinó el umbral eléctrico de activación ( $1xU$ ) que es la mínima corriente necesaria para activar las fibras menos excitables del nervio y generar el PAC. Posteriormente, esta se incrementó hasta alcanzar la máxima respuesta del PAC, hasta 6 veces umbral ( $6xU$ ). Se determinó la amplitud (A), latencia inicio ( $L_i$ ) y latencia al pico ( $L_p$ ) área del componente A del PAC, duración (D) y velocidad de conducción de las fibras del nervio.

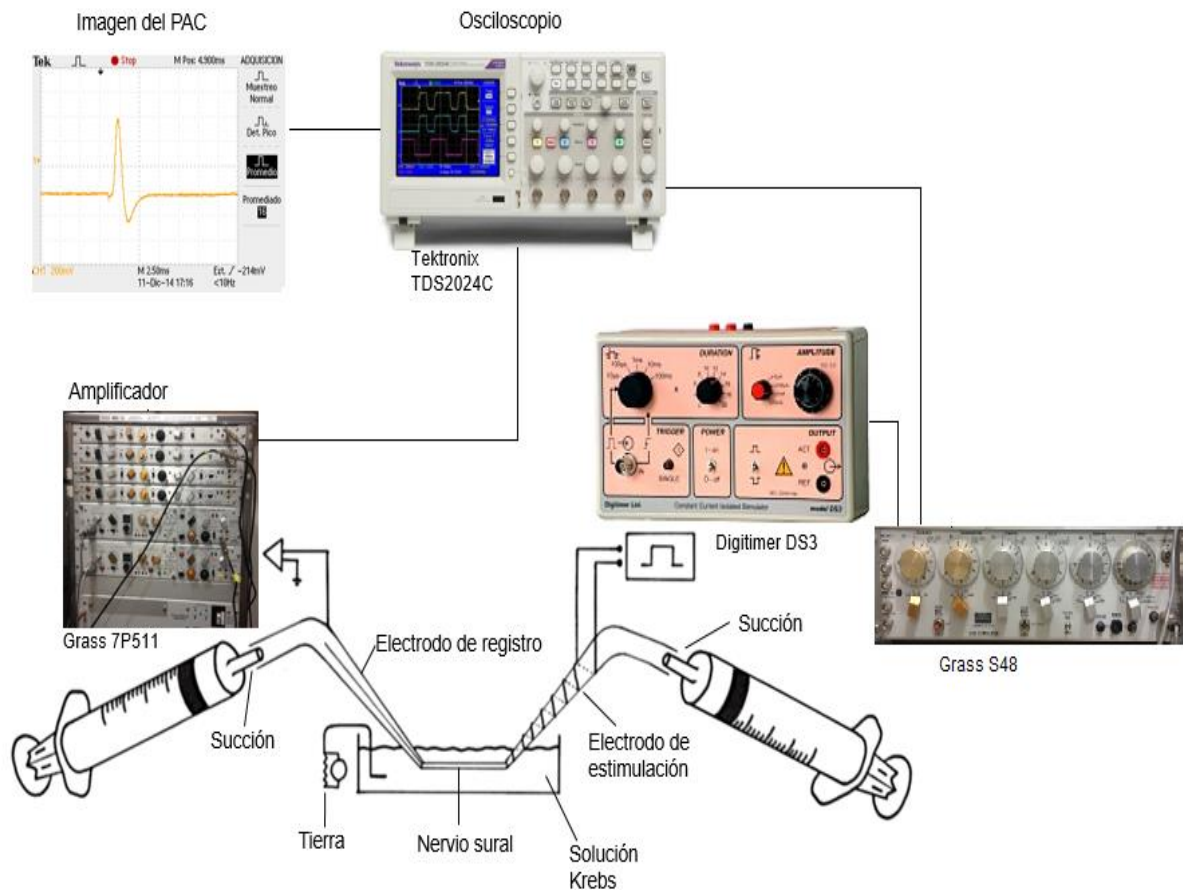


Figura 14. Representación del registro electrofisiológico *in vitro* del nervio del bulboesponjoso (nBe), pubococcígeo (nPc), clitoral (nCl) y nervio *extensor digitorum longus* (nEdl) en conejas.

La amplitud del potencial de acción compuesto de cada uno de los nervios, se determina por la magnitud de la respuesta que alcanza el pico máximo, que está en función del número de fibras que se activan en un tiempo determinado, cuando se aplica corriente. En lo que se refiere al área esta característica indica la densidad poblacional de fibras axónicas que se activan después de recibir un estímulo.

Otro de los parámetros es la duración la cual muestra el tiempo que pasa desde el inicio hasta el fin del potencial de acción compuesto, es decir hasta que la respuesta regresa a la línea basal. Los resultados se muestran promedio  $\pm$  error estándar de cada nervio de las conejas nulíparas y múltiparas (anexo 3).

Por último, la velocidad de conducción a la que se conduce un potencial de acción en un axón depende de su grosor y de la cantidad de mielina que se encuentra a su alrededor, estas características permiten clasificar a las fibras en fibras mielínicas y amielínicas que presentan diferentes velocidades de conducción.

### **7.3 Diseño experimental y análisis estadístico**

Fue un diseño de un solo factor (Multiparidad) completamente aleatorizados con dos tratamientos. Una vez que se obtuvieron los registros del PAC de los nervios del músculo bulboesponjoso y pubococcígeo, el nervio clitoral y del nervio *extensor digitorum longus* fueron almacenados para su posterior análisis. Los datos fueron sometidos a la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk's y los datos que no fueron normales se normalizaron con logaritmo natural, posteriormente para determinar diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre conejas nulíparas y múltiparas se realizó una prueba de *t de Student* para datos independientes. Los datos se analizaron con la ayuda del paquete de análisis estadístico SPSS (versión 19.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).



## 8. RESULTADOS

### 8.1 Peso corporal

El peso corporal de las conejas nulíparas y múltiparas no muestra diferencias significativas (Tabla 1).

Tabla 1. Peso corporal en conejas nulíparas (N) y múltiparas (M).

	N	M	P
Peso (Kg)	3.781 ± 0.181	3.472 ± 0.135	0.201

Promedio ± E.E., n=6, prueba t de Student para datos independiente,  $p < 0.05$ .

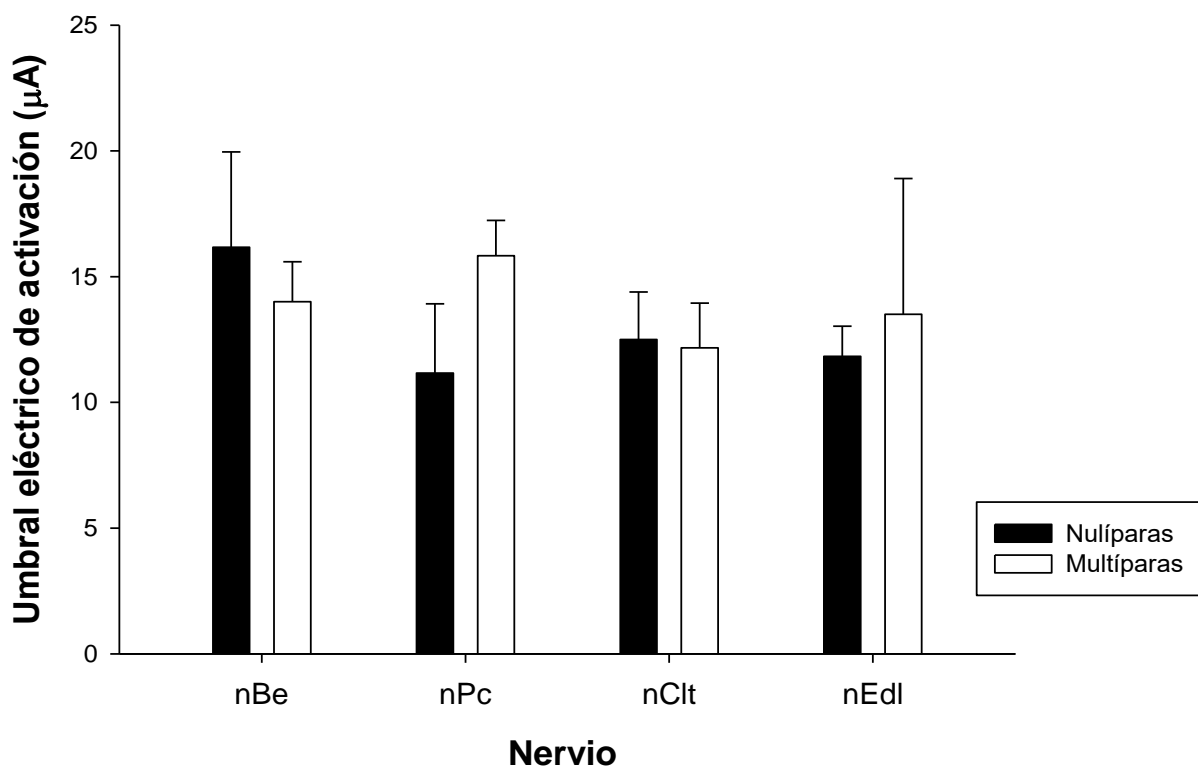
### 8.2 Características electrofisiológicas del potencial de acción compuesto en el nervio del bulboesponjoso (nBe), pubococcígeo (nPc), nervio clitoral (nClit) y extensor *digitorum longus* (nEdl) de conejas nulíparas y múltiparas

#### 8.2.1 Umbral eléctrico de activación

Los resultados obtenidos en este estudio se reportan en medias ± error estándar. Estos datos mostraron que para determinar el umbral eléctrico de activación en el nervio que inerva al músculo Be se requiere una cantidad mínima de corriente de  $16.167 \pm 9.283 \mu\text{A}$  para desencadenar la primera respuesta del PAC en el grupo de conejas nulíparas y en el grupo de las conejas múltiparas en promedio se necesita de una estimulación de  $14.000 \pm 3.899 \mu\text{A}$  (gráfica 1), no se encontraron diferencias significativas ( $t_{10} = 0.527$ ,  $P = 0.610$ ).

En relación con el nervio que inerva al músculo Pc para desencadenar la respuesta se encontró que los valores promedio oscilan entre  $11.167 \pm 6.735 \mu\text{A}$  para las conejas nulíparas y  $15.833 \pm 3.430 \mu\text{A}$  para el grupo de las conejas múltiparas (gráfica 1) sin encontrar diferencias significativas ( $t_{10} = -1.52$ ,  $P = 0.161$ ). En cuanto al nervio clitoral, la respuesta es visible aplicando corriente de  $12.500 \pm 4.637 \mu\text{A}$  en las conejas nulíparas y en las conejas múltiparas

$12.167 \pm 4.355 \mu\text{A}$  (gráfica 1). Estos resultados tampoco mostraron diferencias significativas ( $t_{10} = 0.128$ ,  $p = 0.900$ ). Por otro lado, el nervio *extensor digitorum longus* necesitó de  $11.833 \pm 2.926 \mu\text{A}$  para que se muestre una respuesta del PAC en conejas nulíparas y  $13.500 \pm 13.232 \mu\text{A}$  en el grupo de las multíparas (gráfica 1), sin mostrar diferencias significativas entre los dos grupos ( $t_{10} = -0.301$ ,  $P = 0.769$ ).



Gráfica 1. Umbral eléctrico de activación ( $\mu\text{A}$ ), 1xU del PAC en nervio Bulboesponjoso (nBe), Pubococcígeo (nPc), Clitoral (nClt) y *Extensor digitorum longus* (nEdl) en conejas nulíparas ( $n=6$ ) y multíparas ( $n=6$ ). Líneas verticales representan error estándar.

### 8.2.2 Amplitud y área del potencial de acción compuesto

Los resultados obtenidos mostraron claramente que a 6 veces umbral se alcanzó la máxima respuesta del PAC en cada uno de los nervios (anexo 1). En la figura 15 se puede observar el registro representativo del PAC entre condiciones del nervio Be. La amplitud registrada a uno veces umbral (1xU) en el nervio que inerva al músculo Be, fue de  $186.667 \pm 16.865 \mu\text{V}$  en las conejas nulíparas, y para el grupo de conejas múltíparas se obtuvo un valor promedio de  $137.333 \pm 10.414 \mu\text{V}$  estos resultados mostraron diferencias significativas al 1xU ( $t_{10}= 2.489$ ,  $P=0.032$ ), conforme se incrementaba la corriente, la máxima respuesta del PAC en el nervio alcanzó en promedio  $3193.000 \pm 191.949 \mu\text{V}$  en el grupo de conejas nulíparas y para las conejas múltíparas los resultados indicaron una disminución de la respuesta con un valor promedio de  $1760.000 \pm 391.373 \mu\text{V}$ , estos resultados mostraron diferencias significativas entre el grupo control y el experimental ( $t_{10}= 3.288$ ,  $p= 0.008$ ) (gráfica 2), lo que corresponde a un 44.879 % de daño en los axones excitables que conforman al nervio Be (figura 15).

En cuanto a la amplitud registrada en el nervio que inerva al músculo Pc, la primera respuesta mostró valores de  $160.000 \pm 10.328 \mu\text{V}$  en las conejas nulíparas, mientras que para las conejas múltíparas fue de  $146.667 \pm 8.433 \mu\text{V}$ , sin mostrar diferencias significativas ( $t_{10}= 1.000$ ,  $P= 0.341$ ). Al seguir incrementando la intensidad de corriente se observó que la respuesta difiere a partir del dos veces umbral (2xU) entre las condiciones, hasta alcanzar una respuesta máxima a seis veces umbral (6xU) en las conejas nulíparas de  $3213.333 \pm 641.387 \mu\text{V}$ , por el contrario, la máxima respuesta de amplitud en las conejas múltíparas fue de  $1260.000 \pm 127.227 \mu\text{V}$ , mostrando diferencias significativas entre ambos grupos ( $t_{10}= 2.987$ ,  $P= 0.014$ ) (tabla 2) (gráfica 2), estos resultados indicaron un 60.788 % de daño en la amplitud del PAC en el nervio por la multiparidad (figura 16),

Por otro lado, en el nervio clítoral en el 1xU no se mostraron diferencias significativas entre la amplitud registrada en el grupo de conejas nulíparas y múltíparas ( $173.333 \pm 13.333 \mu\text{V}$  vs  $166.667 \pm 12.292 \mu\text{V}$ ) ( $t_{10}= 0.368$ ,  $P= 0.721$ ). Conforme se fue incrementando la intensidad del estímulo, los resultados mostraron que a partir de cinco veces umbral disminuye significativamente la amplitud en las conejas múltíparas, y esta disminución es más evidente a

seis veces umbral ya que en el grupo control se obtuvo una máxima respuesta que fue de  $4286.666 \pm 568.921$  y de  $3033.333 \pm 212.519$   $\mu\text{V}$  para el grupo experimental ( $t_{10}= 2.437$ ,  $P= 0.035$ ), lo cual representó el 29.237% de daño en la amplitud del PAC del nervio Clt (gráfica 3). En la figura 17 se muestra el registro representativo del PAC entre grupos.

Por último, la amplitud al uno veces umbral en el nervio *extensor digitorum longus* (gráfica 4) en las conejas nulíparas fue de  $166.666 \pm 6.666$   $\mu\text{V}$  y para el grupo de conejas múltiparas fue de  $180.000 \pm 8.944$   $\mu\text{V}$  ( $t_{10}=-1.195$   $P= 0.260$ ) no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, así mismo la máxima amplitud del grupo de conejas nulíparas fue de  $3273.333 \pm 465.952$   $\mu\text{V}$  y de  $3720.000 \pm 130.639$   $\mu\text{V}$  para las conejas múltiparas, por lo que estos resultados no mostraron diferencias significativas entre ambas condiciones ( $t_{10}=-0.932$   $P= 0.378$ ), como se observa el registro representativo del PAC del nervio puede observarse en la figura 18.

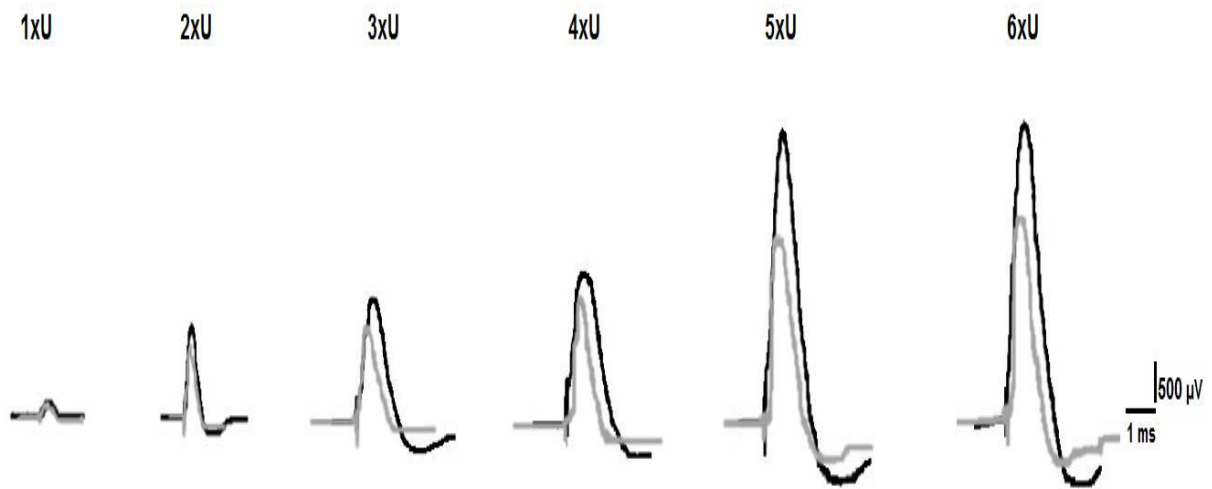


Figura 15. Registros representativos del PAC (1-6 xU) de nervio del Bulboespongioso (nBe), en una coneja nulípara (trazo negro) y una múltípara (trazo gris).

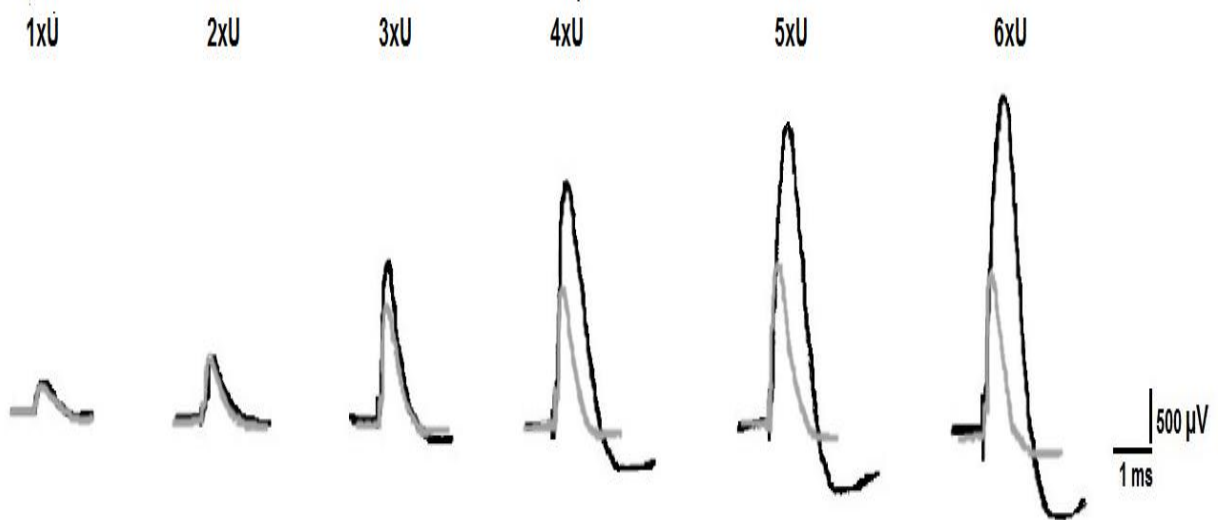


Figura 16. Registros representativos del PAC (1-6 xU) de nervio del Pubococcígeo (nPc) de una coneja nulípara (trazo negro) y una múltípara (trazo gris).

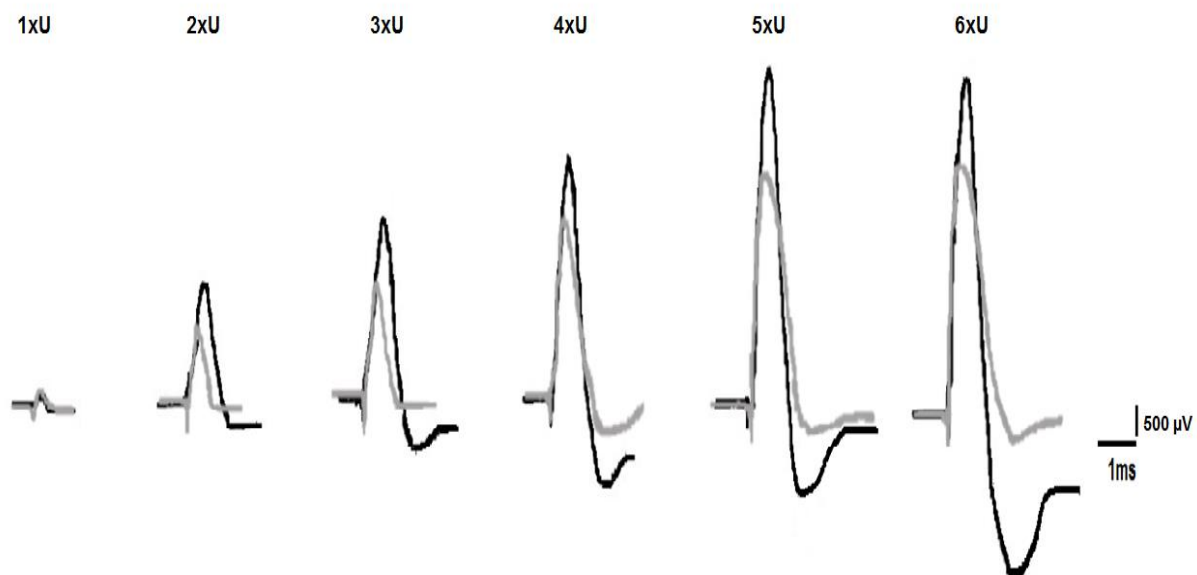


Figura 17. Registros representativos del PAC (1-6 xU) de nervio Clitoral (nClt) de una coneja nulípara (trazo negro) y una múltipara (trazo gris).

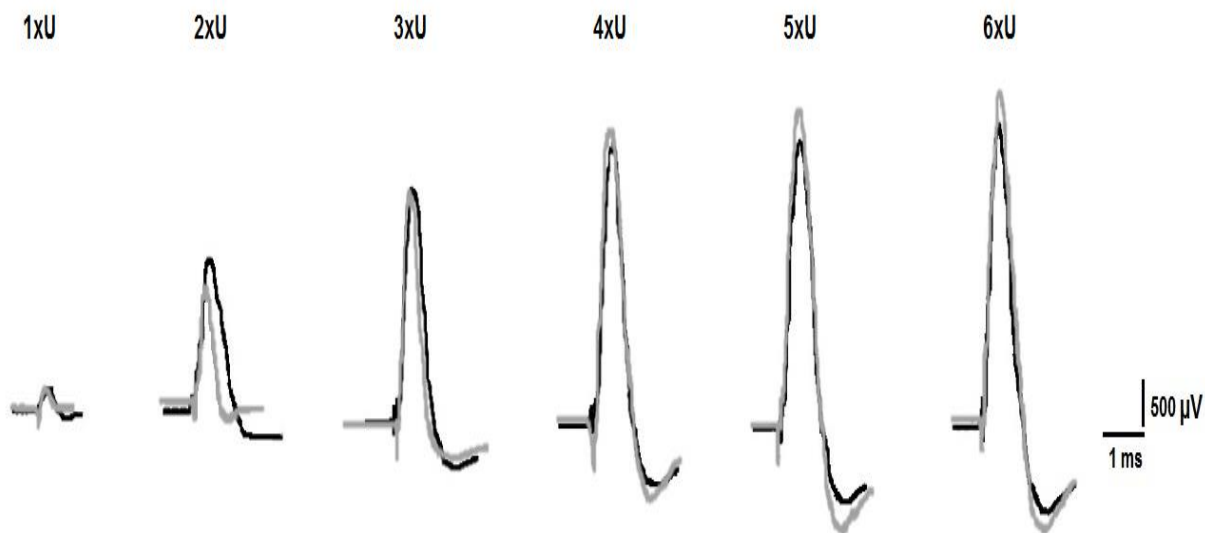
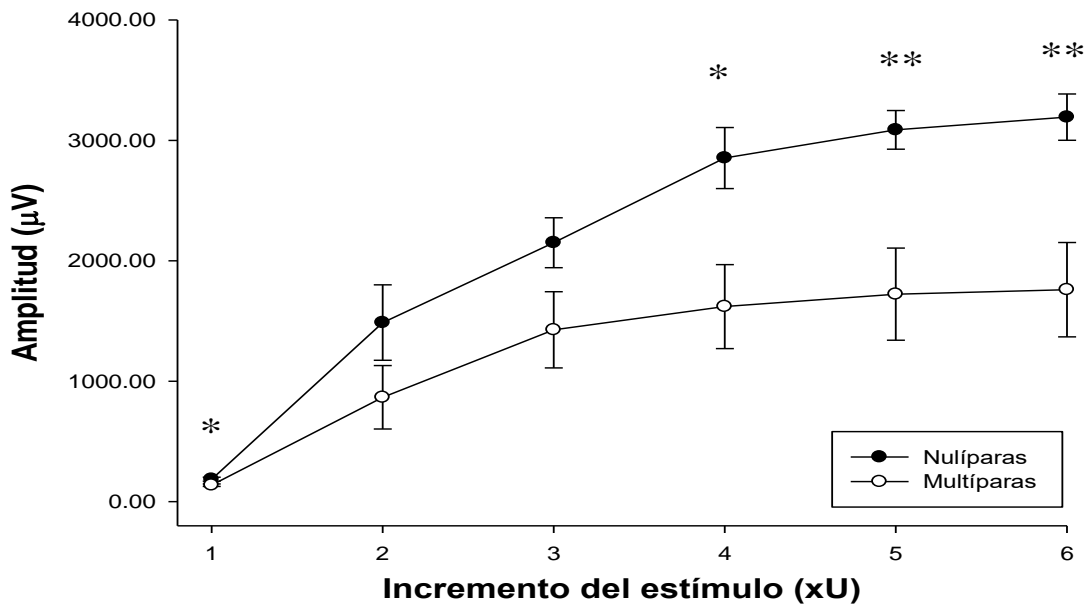
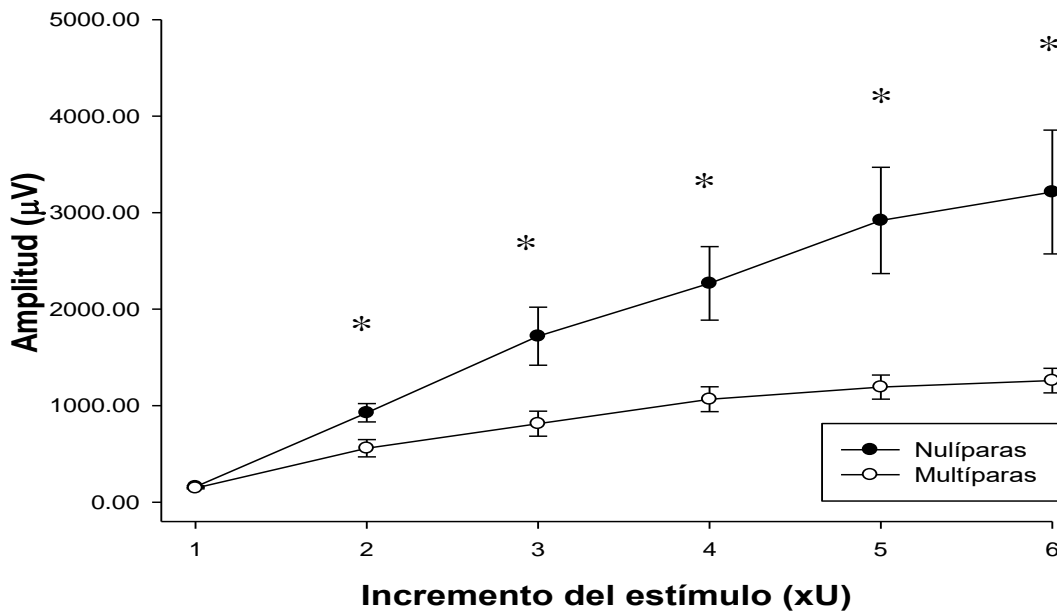


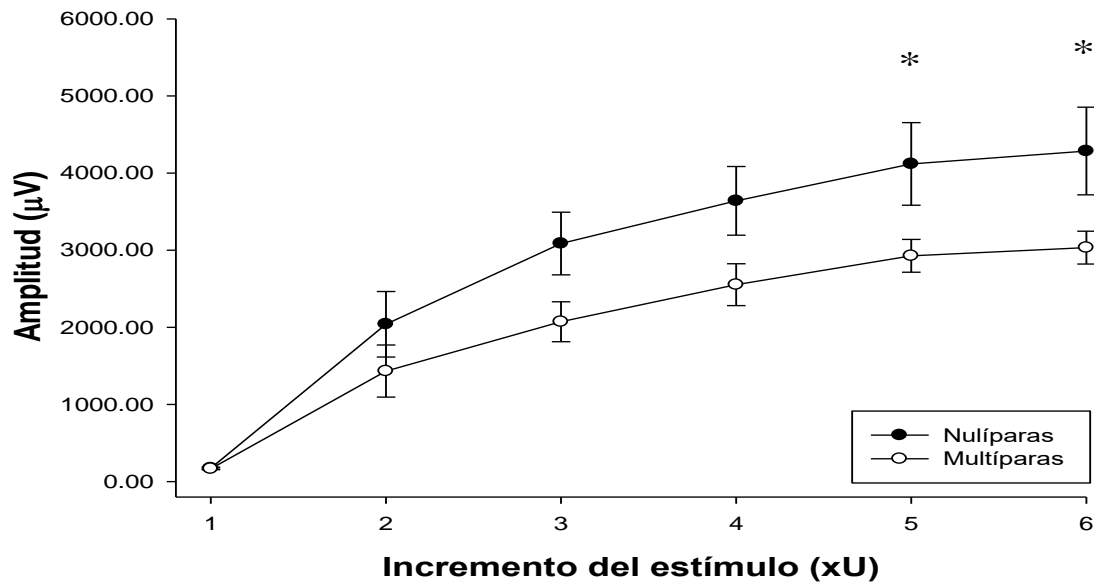
Figura 18. Registros representativos del PAC (1-6 xU) de *Extensor digitorum longus* (nEdl) de una coneja nulípara (trazo negro) y una múltipara (trazo gris).



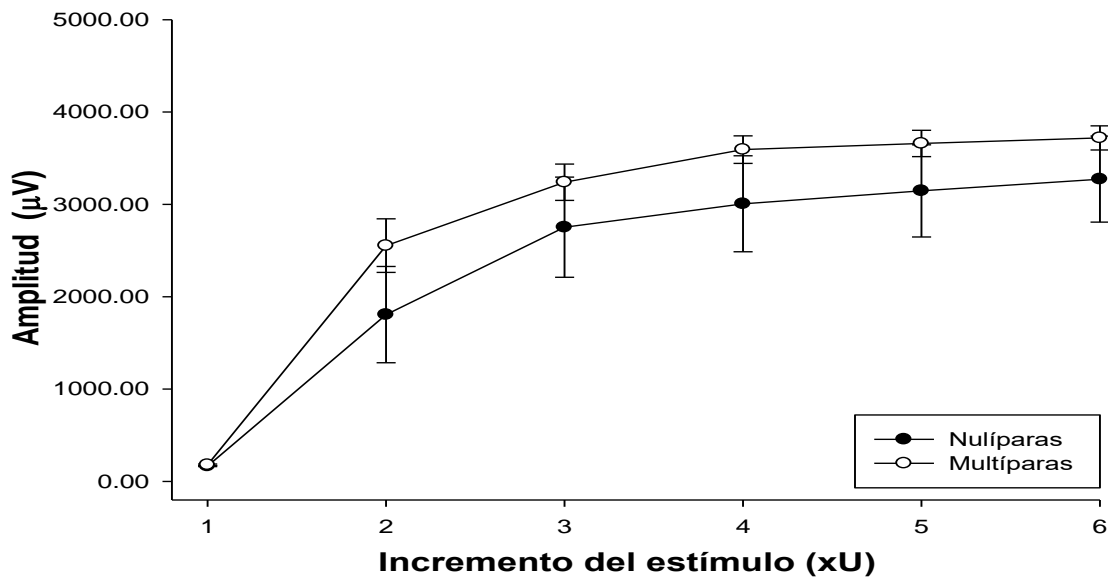
Gráfica 2. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio del Bulboesponjoso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$  y (\*\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.01$ .



Gráfica 3. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio del Pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representa diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$ .



Gráfica 4. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio Clitoral (nClT) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas múltiparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representa diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$ .



Gráfica 5. Amplitud del PAC ( $\mu\text{V}$ ), registrado en el nervio Extensor *digitorum longus* (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y en conejas múltiparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representa diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$ .



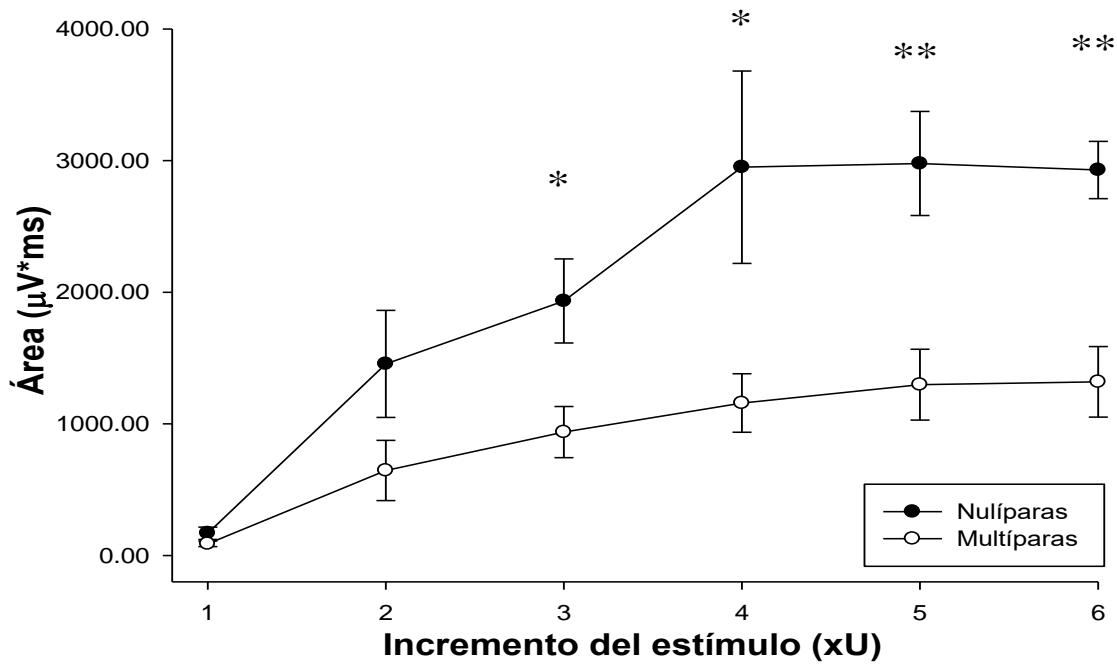
Respecto al área del potencial de acción compuesto se reportan los valores promedio  $\pm$  error estándar registrado en los diferentes nervios entre condiciones hasta seis veces umbral (anexo 2). Los resultados mostraron que el área del PAC en el nBe en el uno umbral no muestra diferencias significativas en las conejas nulíparas ( $168.800 \pm 46.618 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) comparados con el área de las conejas múltiparas ( $168.800 \pm 46.618 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) ( $t_{10}= 1.564$ ,  $P= 0.149$ ). Sin embargo, a seis veces umbral se mostró una reducción del área en las conejas múltiparas, estos datos difieren a partir del tres veces umbral y se mantuvo hasta el seis veces umbral con un valor promedio final de  $1318.933 \pm 267.660 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ , comparado con el de las conejas nulíparas que fue de  $2928.533 \pm 217.533 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ( $t_{10}=4.667$ ,  $P= 0.001$ ) (gráfica 6), esto indicó un porcentaje de daño en un 54.962 % en el PAC de conejas múltiparas.

Así mismo el área del nPc (gráfica 7) sigue la misma tendencia que la amplitud al no mostrar diferencias significativas en uno veces umbral para el grupo de conejas nulíparas y múltiparas ( $1389.600 \pm 530.957$  vs  $502.933 \pm 103.462 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) ( $t_{10}=1.639$ ,  $P= 0.132$ ). Sin embargo, la cantidad de fibras activadas comenzó a disminuir significativamente en el cuatro veces umbral y así sucesivamente hasta alcanzar un área máxima en el seis veces umbral que es de  $785.066 \pm 100.904 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  en las hembras múltiparas comparado con las nulíparas que alcanzó un valor máximo de  $3001.333 \pm 902.567 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ( $t_{10}=2.44$ ,  $P=0.035$ ), estos datos sugieren un porcentaje de afectación en la densidad poblacional de axones activados en el nervio de 73.842 % en las conejas múltiparas.

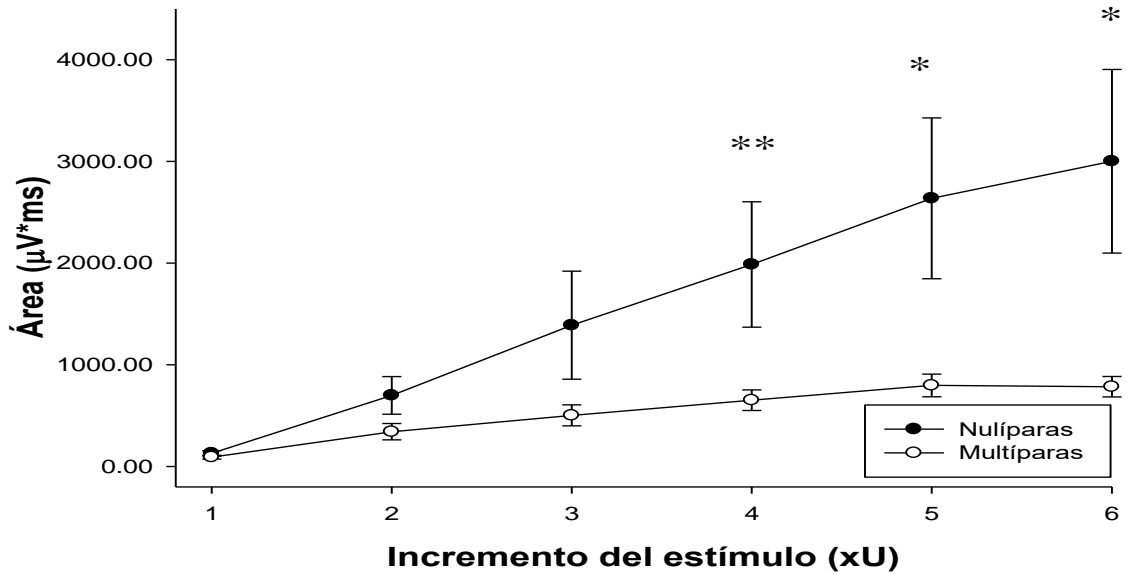
Por otra parte, los resultados obtenidos del área en el nClf al uno umbral los valores fueron similares entre grupos ( $156.000 \pm 90.474$  vs  $171.466 \pm 64.940 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) ( $t_{10}=-0.207$ ,  $P=0.840$ ) (gráfica 8), esta misma tendencia se pudo observar en las demás veces umbral (2xU a 6xU) al no encontrar diferencias significativas en ambos grupos al seis veces umbral ( $3693.867 \pm 658.748$  vs  $2721.600 \pm 549.394 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) ( $t_{10}=1.133$ ,  $P=0.283$ ).

Por último, en la gráfica 9 se muestra la tendencia que sigue el área del potencial de acción compuesto del nEdl desde el uno umbral hasta el seis veces umbral en los dos grupos. El área en el 1xU fue  $161.600 \pm 21.126 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  para el grupo de conejas nulíparas y  $178.667 \pm 21.233 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  para las conejas múltiparas ( $t_{10}=-0.057$ ,  $P= 0.581$ ), en el último veces umbral

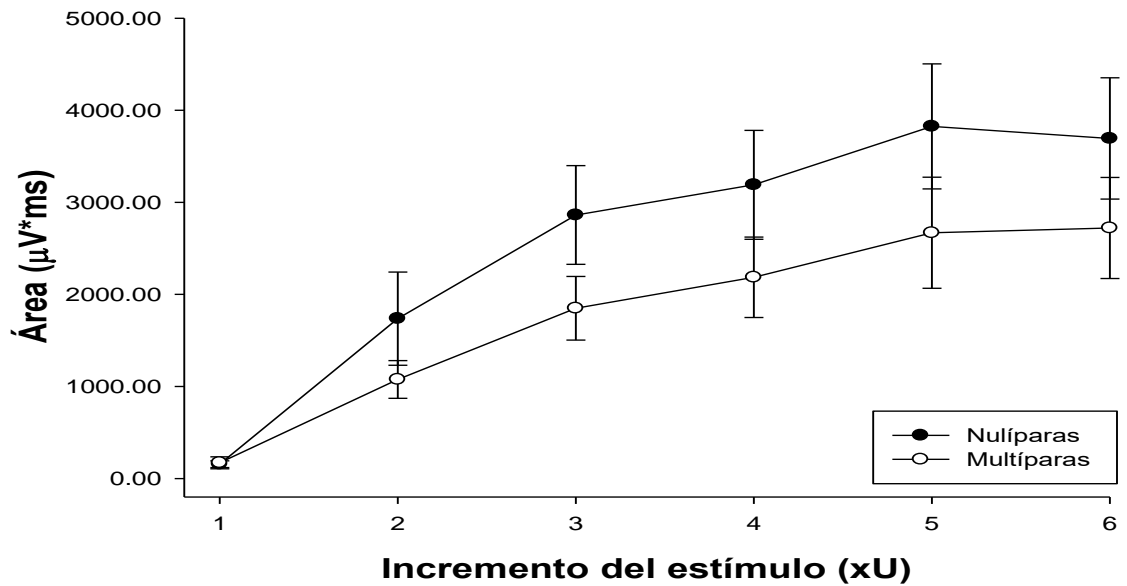
(6xU) se alcanzó una respuesta de  $3228.266 \pm 928.264$  vs  $3253.333 \pm 190.792 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ( $t_{10} = -0.026$ ,  $P = 0.979$ ) respectivamente para conejas nulíparas y multíparas. Por lo que no se obtuvieron diferencias significativas en la cantidad de fibras que se activan ante un estímulo determinado.



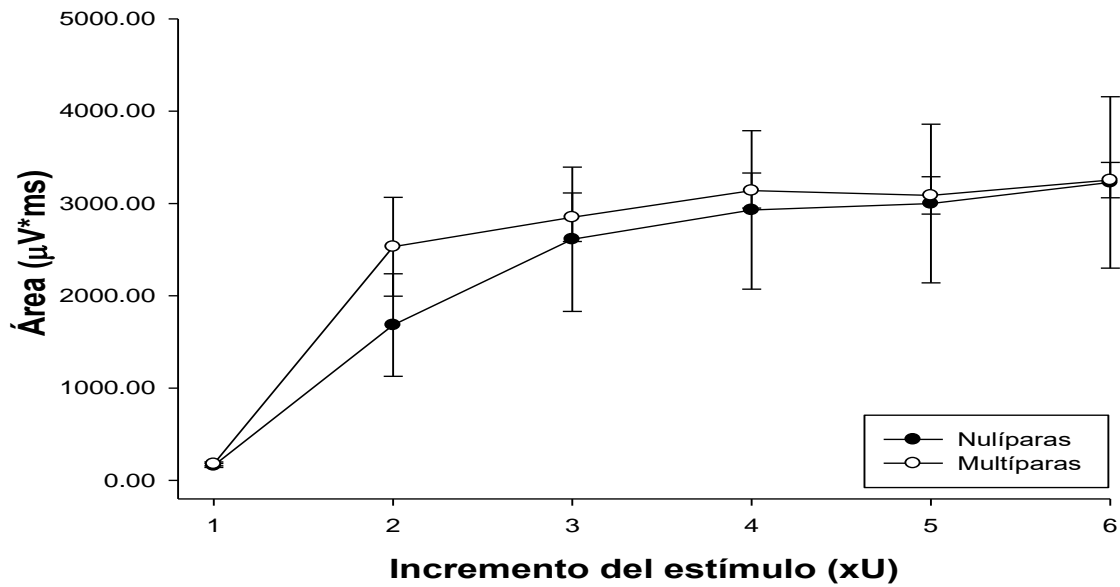
Grafica 6. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio del Bulboesponjoso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y en conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$  y (\*\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.01$ .



Grafica 7. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio del Pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y en conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$  y (\*\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.01$ .



Grafica 8. Área del PAC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), registrado en el nervio Clítoral (nCl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y en conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 9. Área del PAC ( $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$ ), registrado en el nervio *Extensor digitorum longus* (nEd) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y en conejas múltiparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar y (\*) representan diferencias significativas entre grupos,  $P < 0.05$ .

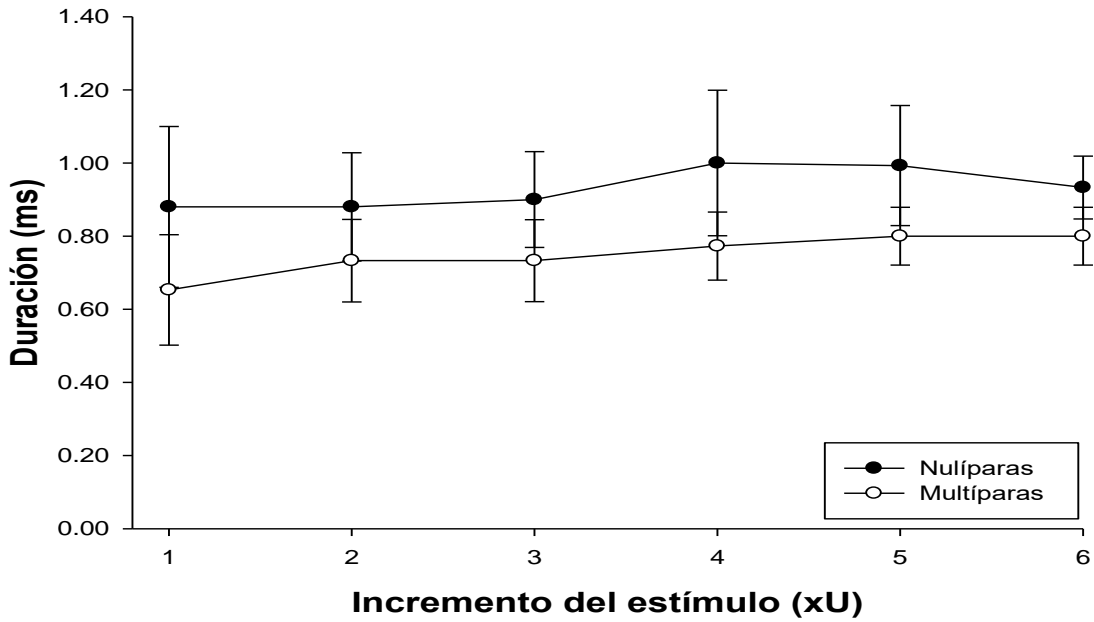
### 8.2.3 Duración del potencial de acción compuesto

Respecto a los resultados en la duración en el nBe mostraron que la duración al 1xU fue de  $0.880 \pm 0.220$  ms, comparado con el grupo de las conejas multíparas que fue de  $0.653 \pm 0.151$  ms ( $t_{10}=0.848$ ,  $P= 0.416$ ), posteriormente en las demás veces umbral no se observaron diferencias, hasta alcanzar una duración máxima en el 6xU de  $0.933 \pm 0.086$  ms en las conejas nulíparas y en las conejas multíparas un valor máximo de  $0.800 \pm 0.079$  ms presentándose una ligera disminución de la duración pero que no difiere significativamente entre ambas condiciones ( $t_{10}=1.134$ ,  $P= 0.283$ ) (gráfica 10).

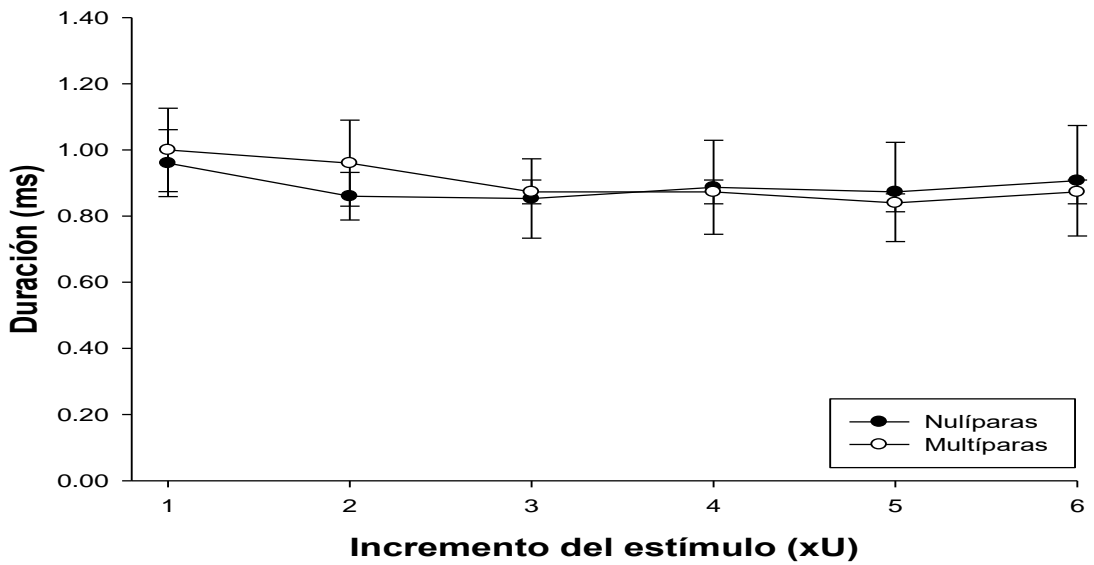
En cuanto al nPc se obtuvo una duración de  $0.800 \pm 0.146$  ms a uno veces umbral en conejas nulíparas y  $0.620 \pm 0.108$  ms en las conejas multíparas sin mostrar diferencias significativas ( $t_{10}= 0.990$ ,  $P= 0.345$ ). Así pues, la duración en el nPc a 6xU en las conejas nulíparas fue de  $0.900 \pm 0.124$  ms y de  $0.633 \pm 0.082$  ms para el grupo de conejas multíparas, aunque se observó una ligera disminución de la duración en el grupo experimental, estadísticamente los resultados no difieren entre sí ( $t_{10}= 1.790$ ,  $P= 0.104$ ) (gráfica 11).

En relación con la duración promedio en el nervio clítoral, en conejas nulíparas se obtuvo un valor promedio de  $0.880 \pm 0.168$  ms al 1xU, mientras que en grupo de conejas multíparas la duración fue de  $0.980 \pm 0.311$  ms, estos resultados no mostraron diferencias significativas entre condiciones ( $t_{10}= -0.283$   $p= 0.783$ ) (gráfica 12). De la misma manera, la duración al 6xU, tanto en conejas nulíparas y multíparas fueron similares ( $0.853 \pm 0.092$  vs  $0.900 \pm 0.173$  ms) ( $t_{10}= -0.42$   $P= 0.816$ ).

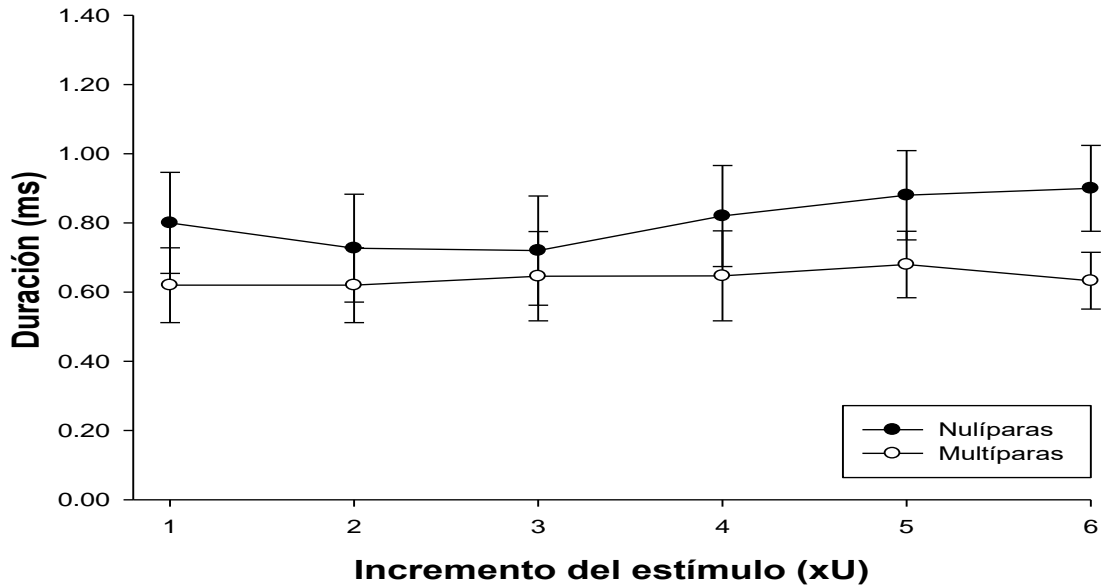
Finalmente, la duración registrada en el nervio *extensor digitorum longus*, al 1xU fue de  $0.960 \pm 0.101$  ms en hembras nulíparas y para hembras multíparas fue de  $1.000 \pm 0.126$  ms sin encontrar diferencias significativas ( $t_{10}= -0.247$   $P= 0.810$ ). Esta misma tendencia se siguió hasta el 6xU donde el valor promedio para las conejas nulíparas fue de  $0.907 \pm 0.167$  ms respecto al encontrado en las conejas multíparas que fue de  $0.873 \pm 0.036$  ms ( $t_{10}= -0.247$   $P= 0.810$ ), lo cual nos muestra que se mantiene la duración durante la estimulación sin cambios significativos entre condiciones (gráfica 13).



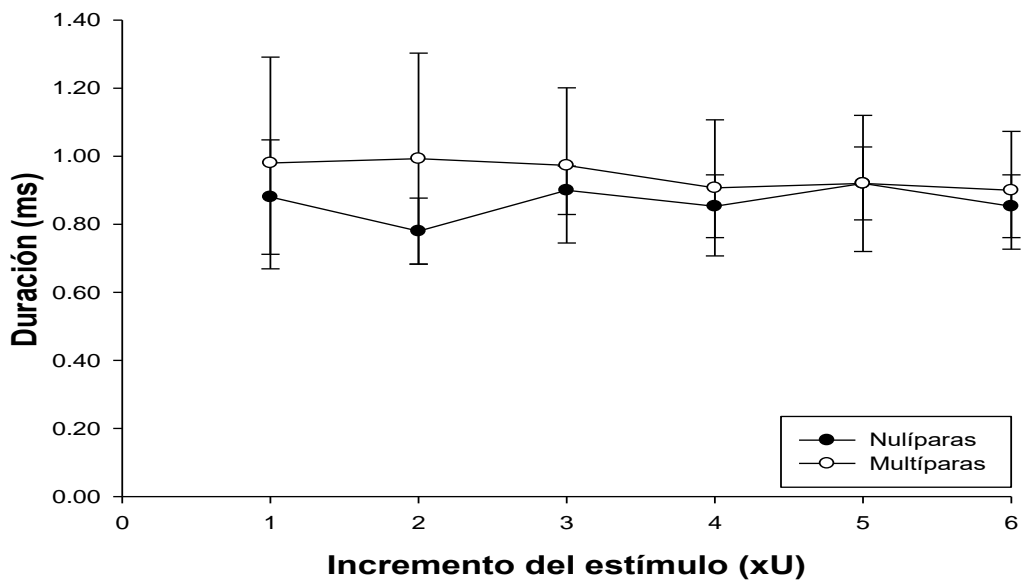
Grafica 10. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio del Bulboespongioso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 11. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio del Pubococciógeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 12. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio Clitoral (nClt) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 13. Duración del PAC (ms), registrado en el nervio *Extensor digitorum longus* (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.

#### 8.2.4 Velocidad de Conducción del potencial de acción compuesto

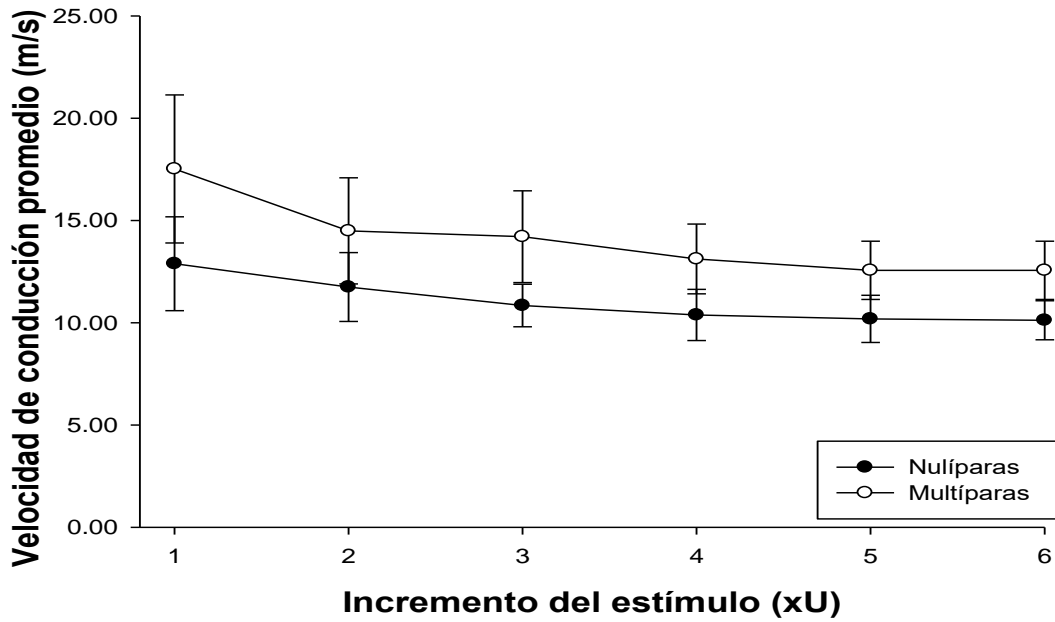
En primer lugar, la velocidad del nBe en conejas nulíparas al inicio mostró un valor promedio de  $12.885 \pm 2.294$  m/s ligeramente inferior al obtenido en las conejas multíparas ( $17.519 \pm 3.62$  m/s), sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $t_{10} = -1.0810$ ,  $P = 0.305$ ). En el 6xU se observó que estadísticamente la velocidad de conducción no difirió entre conejas nulíparas ni multíparas ( $10.121 \pm 0.952$  vs  $12.563 \pm 1.423$  m/s), ( $t_{10} = -1.426$ ,  $P = 0.184$ ), (gráfica 14) (anexo 4).

En segundo lugar, la velocidad de conducción en el nPc en la coneja doméstica al 1xU fue de  $12.938 \pm 2.009$  m/s en conejas nulíparas y en el grupo experimental fue de  $16.458 \pm 2.817$  m/s, estos resultados no mostraron diferencias significativas entre condiciones ( $t_{10} = -0.341$ ,  $P = 0.333$ ), (gráfica 15). Incluso conforme se incrementó la respuesta del PAC, la duración entre hembras nulíparas y multíparas al 6xU se mantuvo dentro del mismo valor promedio ( $12.425 \pm 1.332$  vs  $16.215 \pm 1.975$  m/s), sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos ( $t_{10} = -1.591$ ,  $P = 0.143$ ) (anexo 4).

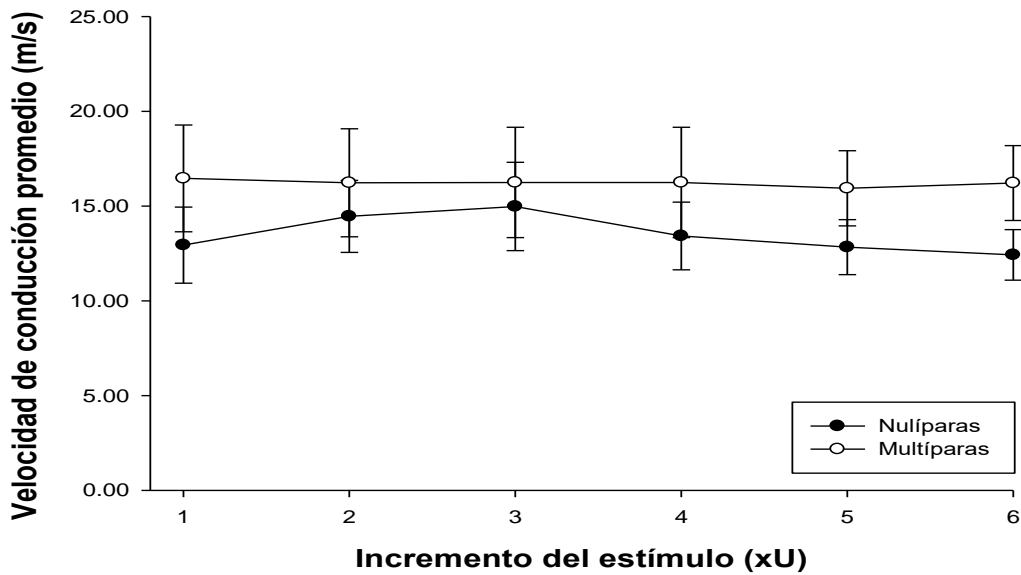
En tercer lugar, la velocidad de conducción en el nervio clítoral para el grupo de conejas nulíparas inició en  $13.030 \pm 2.602$  m/s similar al que se obtuvo en las conejas multíparas ( $13.703 \pm 3.763$  m/s), ( $t_{10} = -0.148$ ,  $P = 0.886$ ). Sin embargo, se puede notar que a medida que se alcanza la máxima respuesta del PAC, la velocidad de conducción tanto en las conejas nulíparas ( $11.532 \pm 1.781$  m/s) como en multíparas ( $11.162 \pm 1.343$  m/s) disminuye, pero que esta velocidad entre grupos estadísticamente no difiere ( $t_{10} = 0.146$ ,  $P = 0.836$ ) (gráfica 16) (anexo 4).

Por último, los resultados mostraron que el nervio extensor *digitorum longus* presentó una velocidad de conducción inicial de  $11.532 \pm 1.781$  m/s en las conejas nulíparas, que fue similar al de las conejas multíparas ( $11.162 \pm 1.343$  m/s), ( $t_{10} = 0.166$ ,  $P = 0.872$ ). En el 6xU la velocidad de conducción que alcanzó el grupo control fue de  $12.781 \pm 2.534$  m/s, similar a la registrada en los nervios de conejas multíparas ( $11.347 \pm 0.509$  m/s), ( $t_{10} = 0.554$ ,  $P = 0.591$ ). Por lo que no se encontraron diferencias significativas entre grupos relacionados por efecto de la multiparidad en este nervio (gráfica 17) (anexo 4).

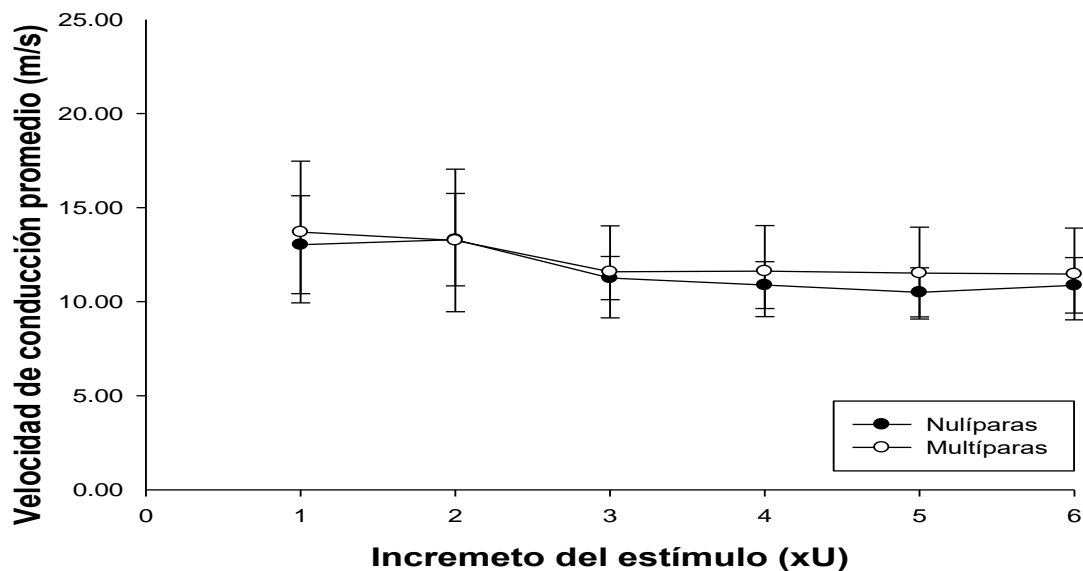




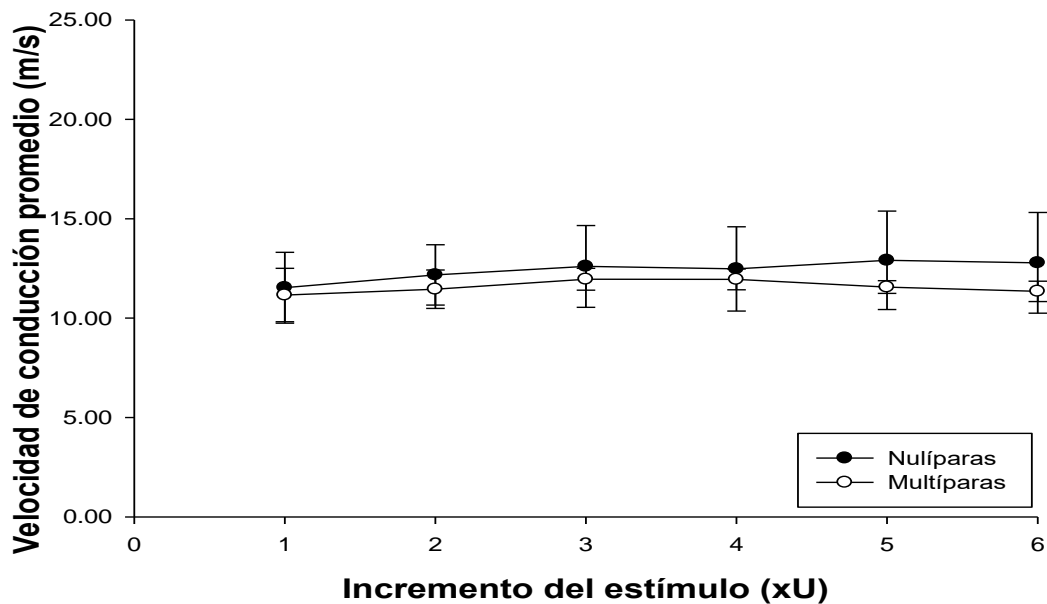
Grafica 14. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio del Bulboespongioso (nBe) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y múltiparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 15. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio del Pubococcígeo (nPc) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y múltiparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 16. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio Clitoral (nClt) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.



Grafica 17. Velocidad de conducción del PAC (m/s), registrado en el nervio *extensor digitorum longus* (nEdl) a diferentes umbrales de activación (1-6 xU), en conejas nulíparas (n=6) y conejas multíparas (n=6). Líneas verticales representan el error estándar.

## 9. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, por primera vez se mostró la respuesta del potencial de acción compuesto (PAC) en los nervios del bulboesponjoso, pubococcígeo, clítoral del piso pélvico en coneja doméstica, y sus alteraciones en las características electrofisiológicas del PAC por efecto de la multiparidad.

En este estudio se registró la respuesta máxima del componente A del PAC en los nervios Be, Pc Clt y Edl la cual fue al 5xU o 6xU, esto nos indica que a ese umbral se reclutó la mayor cantidad de axones que se activan con un bajo umbral de excitación y que se requiere de una mínima cantidad de corriente de estimulación, con una latencia breve de aparición. De acuerdo con esto, la intensidad de corriente necesaria para desencadenar la primera respuesta visible del PAC no difiere entre condiciones para cada uno de los nervios, por lo que probablemente el número de axones reclutados que responden al estímulo eléctrico son aquellos axones más excitables, en cada nervio y responden de la misma manera por ser la mínima respuesta y posteriormente tiendan a diferir conforme se aumenta la corriente de estimulación.

En general, los nervios contienen axones de diámetro variado y con distintos umbrales de excitación, por lo que estas características varían en cada nervio (Guyton 2006). Con los resultados obtenidos se muestra que la experiencia reproductiva modifica la neurotransmisión del impulso nervioso, ya que la amplitud y área del PAC en los nervios del Be, Pc y nervio Clt disminuyen significativamente en las conejas multíparas.

El pico máximo de amplitud es una representación de todos los haces axónicos que comprenden el nervio, la porción anterior del pico máximo de amplitud representa las fibras de mayor diámetro, y la última porción de la respuesta representa las fibras axónicas de diámetro progresivamente menor. Por lo que cuando hay una lesión a los axones dentro del haz de nervios puede resultar en una reducción en el número total de axones realmente estimulados en el haz de los nervios y, por lo tanto, repercutir en la amplitud del potencial de acción compuesto evocado (Rothfeld 2001). Probablemente esto mismo suceda en los nervios del Be, Pc y nervio Clt, ya que generalmente la pérdida de amplitud indica pérdida de axones en los nervios (Oh 2003).

Por consiguiente, cambios en el grosor de la vaina de mielina, específicamente la presencia de una desmielinización segmentaria o pérdida parcial de las células de Schwann también están estrechamente relacionados con la disminución de la excitabilidad y reclutamiento de los axones y provocando alteraciones en el patrón de actividad del potencial de acción reduciendo la amplitud del mismo (Mert y cols. 2005, Kobuta y cols. 2011). Asimismo, la exposición de los canales de potasio dependientes de voltaje en la región yuxtaparanodal como consecuencia de las alteraciones en la mielina por soportar tensiones mecánicas llevan al fallo de la conducción nerviosa (Shi y Sun 2011, Sun y cols. 2012).

Por otro lado, los resultados obtenidos en duración y velocidad de conducción del PAC en los nervios del musculo Be, Pc y nervio Clt al igual que el nervio *extensor digitorum longus* no mostraron diferencias significativas entre las condiciones. La duración se sabe que está en función del tiempo que tarda en mantenerse la respuesta del PAC. Por lo que se observó una duración similar entre hembras nulíparas y múltiparas por cada nervio.

Esto concuerda con lo encontrado por Li y Shi (2006, 2007) donde las latencias de duración del PAC no mostraron diferencias en nervios peroné y tibial de hembras de cobayo sometidos a diferentes grados de estiramiento, esto probablemente debido a que el nervio presente una lesión incompleta (neuropraxia o axotomosis) por lo que las latencias sean similares a las normales donde solo involucran una porción dañada de los axones (Kimura 2005). Estos resultados también son similares a los obtenidos por Yoshii y colaboradores (2010) quienes mostraron que las latencias de duración del PAC se mantienen aún después de sufrir diferentes grados de compresión en el nervio ciático de conejo. Sin embargo, estos resultados no concuerdan con estudios realizados en mujeres múltiparas donde se midieron las latencias del potencial de acción en la rama terminal motora del nervio pudiendo aumentar (Snook y cols. 1990, Sultán y cols. 1996).

En cuanto a la velocidad de conducción, está influenciada por distintos factores como el diámetro del axón, espesor de la vaina de mielina y la longitud internodal. Este último colocándolo como el que tiene una relación más fuerte con la velocidad de conducción. De acuerdo con esto, nuestros resultados revelan que no hay una disminución de este parámetro tanto en hembras nulíparas como múltiparas. Esto puede deberse a que si unos pocos axones

mielinizados permanecen intactos, la velocidad de conducción a lo largo del nervio permanece normal. Además de que hay que tener en cuenta que la distancia que se utilizó para el registro del PAC (7mm) no es suficiente para registrar los potenciales de acción cuyas velocidades de conducción fueron mucho más rápidas. Al menos 1 cm, es la longitud ideal para observar las velocidades de conducción más rápida de las fibras A $\alpha$  y A $\beta$  en la rata (Lien y cols. 2014). Las velocidades registradas en este estudio fueron para el nBe ( $10.121 \pm 0.952$  vs  $12.563 \pm 1.423$  m/s) para las nulíparas y múltiparas, para el nPc ( $12.425 \pm 1.332$  vs  $16.215 \pm 1.975$  m/s) entre grupos y para el nervio nClT ( $10.868 \pm 1.474$  vs  $11.472 \pm 2.438$  m/s), estos resultados indican que la mayoría de las fibras mielinizados que se activan durante la estimulación de los nervios probablemente sean de tipo A $\delta$  como lo reportado por Nakayama y colaboradores (1998) en el nervio pélvico de rata, quienes debido al segmento utilizado para el registro electrofisiológico muestran la activación de fibras A $\delta$ .

Estos resultados tienen similitud con los estudios previos realizados por Simpson y colaboradores (2013), quienes demuestran que la velocidad de conducción medida *in vivo* e *in vitro* en el nervio tibial de conejos Nueva Zelanda no se modifica por estiramiento mecánico del nervio, ni tampoco se modifica en el nervio peroneo de rata (Och y cols. 2000). Esto es atribuido a que durante la regeneración nerviosa hay un aumento de la distancia internodal pero este alcanzan una meseta en la cual las velocidades de conducción ya no son sensibles a los aumentos de la longitud internodal (Simpson y cols. 2013). Probablemente durante el aumento de tensión sobre los nervios disminuya progresivamente el número de axones, sin embargo habrá otros axones que permanecerán intactos que conduzcan la señal con la misma velocidad como lo hicieron antes del estiramiento por lo que no se observan diferencias significativas (Rickett y cols. 2011).

Por el contrario, el PAC registrado en el nervio *Extensor digitorum longus* no mostró diferencias entre hembras nulíparas y múltiparas, lo cual sugiere que las diferencias encontradas en el PAC del nervio Be, Pc y ClT son exclusivamente por efecto de la multiparidad. Esto significa que durante el parto el paso de las crías por el canal vaginal genera presión y/o estiramiento de los componentes del piso pélvico, incluyendo los nervios, por ello el efecto se observa sólo en los nervios del piso pélvico y no en los de las extremidades.

De acuerdo con esto, los resultados muestran similitud con previos estudios que han sugerido que los múltiples partos conllevan a una disminución de actividad de la musculatura pélvica y perineal, alteraciones morfológicas e histológicas de los músculos bulboesponjoso, pubococcígeo e isquiocavernoso así como daños en los ganglios paravaginales en la coneja doméstica (Martínez Gómez y cols. 2011, Castelán y cols. 2013 y López-García y cols. 2014, 2015).

Estos resultados también coinciden con lo encontrado en mujeres donde el parto puede dañar los músculos y/o la inervación sensorial y motor del suelo pélvico y propiciar prolapsos anales e incontinencia urinaria, denervación en el esfínter externo anal (Snooks y cols 1990, Lien y cols. 2004, 2005) y aumento en la latencia de estimulación en la rama terminal motora del nervio pudiendo en mujeres multíparas (Sultán y cols. 1994, Tetzschner y cols. 1997). También guarda estrecha relación con lo reportado por Fitzpatrick y colaboradores (2003) quienes mencionan que la disminución en la prolongación de la conducción es el producido por lesiones en la vaina de mielina del nervio pudiendo que da como resultado una desmielinización focal con una ralentización de la conducción. Por lo que es evidente que el daño tanto a la musculatura como a la inervación puede ser afectado en diferente proporción por la experiencia reproductiva.

La disminución de amplitud y área del PAC probablemente se deba a daños precisamente en las propiedades biomecánicas de los nervios, directamente en el número de axones que se activan durante el estímulo y daño en el diámetro del axón que impidan la trasmisión del PAC de forma adecuada en los nervios del aparato urogenital en las hembras multíparas.

Es posible que los cambios en el PAC, estén relacionados con la disposición anatómica de cada uno de los nervios. Por un lado el nervio Be pasa por el arco isquiático para inervar al músculo bulboesponjoso que se encuentra en estrecha relación con la región ventral del canal vaginal y quizá con los movimientos de contracción y aumento de presión en la vagina perineal con el paso de la crías durante el proceso de parto (Cruz y cols. 2002), el nervio tienda a sufrir una compresión gradual y consecutiva hasta alterar su estructura. La compresión que sufre un nervio puede ser por la fuerza extraneural que afecta principalmente a las capas más externas

del nervio (epineuro) (Santana y cols. 2015) y generar una deficiencia de la conducción del PAC.

En mujeres, se ha demostrado que la contracción del músculo Be incrementa la presión intravaginal reduciendo el diámetro vaginal para evitar prolapsos de los órganos pélvicos por aumentos repentinos de presión (Shafick y cols. 2002) y en coneja se ha observado que este músculo se activa reflejamente durante la micción (Corona-Quintanilla y cols. 2009), generando presión intravaginal y así influir en la regulación del diámetro del conducto urogenital (López Juárez 2013), además de reducirse la actividad eléctrica de este músculo por los múltiples partos (Martínez Gómez y cols. 2011). De acuerdo con esto, es posible que al estar involucrado este músculo en diferentes funciones su inervación también resulte afectado por el proceso de multiparidad.

En relación con los resultados obtenidos en este estudio, el nPc presentó una disminución de la amplitud y área del PAC a partir de dos veces umbral hembras multíparas, mostrando diferencias significativas. Estos resultados también podrían ser atribuido a una compresión en exceso del nervio debido a su disposición anatómica, mayor al que puede soportar, provocando un abandono en la sincronización de los axones de menor diámetro en el nervio, que explicaría la disminución de la amplitud del potencial de acción. Aunado a esto se sabe que el aumento de tensión sobre los nervios periféricos afecta la disposición en zig-zag de los axones y lleva a generar una reducción del diámetro de los mismos causando degradación de la mielina y aumento de la actividad fagocítica (Och y cols. 1997, Raducan y cols. 2013), que impiden la conducción nerviosa.

No obstante, aunque este nervio no presenta una estrecha relación con el conducto vaginal, estudios previos en la coneja y en rata (Martínez Gómez y cols. 1997, Pacheco y cols. 1998) han mostrado que la estimulación al músculo pubococcígeo está fuertemente involucrado en el aumento de la presión ejercida sobre el conducto urogenital. Debido a esto, en mujeres este músculo puede presentar daño en sus fibras musculares proporcional al tamaño de la cabeza del feto por el estiramiento excesivo durante la segunda etapa de parto (Lien y cols. 2005). Aunado a esto, el tiempo que necesita el nervio para su recuperación completa, probablemente

requiera de un periodo de recuperación más prolongado ya que 20 días después del parto (tiempo que se dejó transcurrir para el registro electrofisiológico) la regeneración muscular del Pc aun es incompleta (López-García y cols. 2016).

Por otro lado, el nervio clitoral también se encuentra en la cavidad pélvica, y este mostró una disminución significativa hasta 5xU de la respuesta del PAC en hembras multíparas. De acuerdo con esto, también se puede sugerir que los múltiples partos afectan la transmisión del impulso nervioso que envía información al clitoris. Pero quizá el grado de daño en la fisiología del nervio sea en menor proporción. Esto probablemente se deba a que en las conejas el nervio, macroscópicamente se observó de mayor tamaño, con mayor cantidad de tejido conectivo, lo que estaría de alguna forma amortiguando el daño por compresión y/ o estiramiento durante el paso de las crías, afectando solo el pico máximo del PAC.

Este nervio contienen fibras mixtas llevando información somatomotora e información sensorial procedente de los genitales externos, músculos perineales, músculos pélvicos, esfínteres estriados, perigenital y la piel de la grupa (Cruz y cols. 2017). Por lo cual al emitir varias ramas que inervan a diferentes estructuras quizá los axones tenga mayor cubierta de mielina y un diámetro mayor.

El daño en la transmisión del PAC en el nervio clitoral en conejas multíparas también guarda estrecha relación con lo que encontró Palacios y colaboradores (2015) y Cruz y colaboradores (2016) en rata hembra, que muestran que la distensión vaginal así como la denervación del nervio dorsal del clitoris provocan deficiencia en la sensibilidad del clitoris, pérdida de su actividad, daños histológicos en el esfínter externo de la uretra lo que puede propiciar la aparición de incontinencia urinaria durante el coito.

Por lo que probablemente la deficiencia en la transmisión del PAC en hembras multíparas conduzca a las mismas consecuencias. Esto concuerda con lo previamente reportado por Rocha y colaboradores (2007) quienes mencionan que cambios en la musculatura e inervación están fuertemente relacionados principalmente con la ruptura de fibras neurales que inervan la pared vaginal por la distensión que se ejerce durante el parto. Además de provocar alteraciones histológicas que involucran la disminución de musculatura lisa y estriada (Lin y cols. 2010).



Con los resultados obtenidos de esta investigación podemos sugerir que la disminución en estas dos características del PAC en los nervios del piso pélvico se debe por efecto de compresión y/o estiramiento mecánico durante los múltiples partos impidiendo el proceso de reparación nerviosa más que por un efecto hormonal. Esto quizá sea porque se sabe que en la coneja doméstica, los niveles séricos de estradiol no se modifican al cuarto parto (Lopez -García y cols. 2013, 2016). Por lo que los niveles de estradiol no estarían influyendo en la respuesta obtenida en los nervios. Aunado a esto los resultados en el nervio *extensor digitorum longus*, nos indican que no se modifica ninguna de las características del PAC por el proceso de multiparidad y que ni la concentración hormonal al final del cuarto parto influye en la respuesta de este nervio ya que no se encontraron diferencias significativas en la respuesta.

Esto también es atribuido a que este nervio se encuentra fuera de la cavidad pélvica y no está relacionado directamente con la musculatura involucrada en el proceso de parto. Ya que proviene de la anastomosis que da origen al nervio ciático y posteriormente se bifurca para formar el nervio peroné y el nervio *extensor digitorum longus*, pasa en medio de los gastrocnemios y músculo tibial y se inserta en el dorso de las falanges medias y distales de la pata del conejo (Lexelli y cols. 1994).

En definitiva, los cambios causados por la multiparidad en la musculatura pélvica y perineal así como en la transmisión del potencial de acción compuesto en los nervios del músculo Be, Pc y Clt como lo indican los resultados de este estudio son factores determinantes involucrados en las modificaciones fisiológicas que propician la aparición de patologías y prolapsos del piso pélvico, como la incontinencia urinaria que afectan al tracto urogenital. Por ello el estudio de estas alteraciones en la coneja como modelo, podría funcionar como una alternativa para dar una aproximación más completa sobre el daño ocasionado en la inervación del aparato urogenital en las mujeres por efecto de múltiples partos vaginales.

## 10. CONCLUSIONES

La multiparidad modifica la conducción nerviosa del potencial de acción compuesto específicamente en los nervios del piso pélvico en la coneja doméstica.

Las características del PAC (amplitud y el área) registrados en los nervios del piso pélvico disminuyen por efecto de los múltiples partos en la coneja doméstica.

## 11. PERSPECTIVAS

A partir de los hallazgos obtenidos en esta investigación, es necesario realizar estudios histológicos para determinar la presencia de alteraciones morfológicas en las fibras nerviosas así como alteraciones en la mielina presente en los axones. Incluso, debido a las fluctuaciones hormonales presentes en los procesos de gestación, partos y lactancia es conveniente determinar a través de estudios inmunohistoquímicos los niveles hormonales en los nervios y el efecto que pudieran tener durante el estiramiento o compresión producidos por los múltiples partos vaginales.

Aunado a esto, también es importantes determinar la densidad de canales iónicos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  así como su concentración iónica en los nervios en cuestión. Además de realizar estudios electrofisiológicos para conocer el grado de estiramiento o compresión que estaría afectando la disminución de impulso nervioso. Todo esto, con el fin de conocer a detalle los daños que se presentan en la inervación del aparato urogenital ocasionados por la experiencia reproductiva.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abdool, Z., Shek, K. L. y Dietz, H. P., 2009. The effect of levator avulsion on hiatal dimension and fuction. *Am J Obstet Gynecol*, 1(89): 1-5.
- Allen RE, Hosker GL, Smith AR, Warrell DW. 1990. Pelvic floor damage and childbirth: a neurophysiological study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97(9):770-779.
- Amarenco, G., Bayle, B., Ismael, S. S. y Kerdraon, J., 2002. Bulbocavernosus muscle responses after suprapubic stimulation: analysis and measurement of suprapubic bulbocavernosus reflex latency. *Neurourol Urodyn.* 210-213
- Ashton Miller, J. A. y De Lancey, J. O., 2007. Fuctiional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N y Acad Sci.*266-296.
- Bekker M.D., Hogewoning C.R., Wallner C., Elzevier H.W., De Ruiter M.C. 2012. The somatic and autonomic innervation of the clitoris; preliminary evidence of sexual dysfunction after minimally invasive slings. *J Sex Med* 9(6):1566-1578.
- Bø, K., 2012. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *World J Uro*, 30(4): 437-443.
- Boivie, J., y Perl , E. R. (1975). Neural substrates of somatic sensation. En C. C. Hurt, *MTP International review of science, physiology.* 3: 303-411.
- Birder L, de Groat WC, Mills I, Morrison J, Thor K, Drake M. 2010. Neural control of the lower urinary tract: peripheral and spinal mechanisms. *Neurol Urodyn* 29 (1) 128-139.
- Bhatheja K., Field J. 2006. Schwann cells: Origins and role in axonal maintenance and regeneration. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 38:1995-1999.
- Brushart TM.2011. Peripheral Nerve Anatomy and Function. *Nerve Repair.* Ed.Oxford University Press, 480:3-29.
- Castelán F., Xelhuantzi N, Hernández-Aragón LG, Rodríguez-Antolín J, Cuevas E, y Martínez Gómez M, (2013). Morphometry of paravaginal ganglia from the pelvic plexus: impact of multiparity, primiparity, and pregnancy. *Euro J. Obst & Gynecol and Reprod. Biol.* 170: 286-292.
- Carrillo K. y Sanguineti A 2013. Anatomía del piso pélvico. *Rev. Med. Clin. Condes* 24(2):185-189.

- Corona-Quintanilla DL, 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* 181:1452-1458.
- Cotton M. M. 2009. Anatomy of pelvic floor dysfunction. *J.Obstet Gynecol Clin N Am.* 36: 401–419.
- Cruz Y, Corona-Quintanilla DL, Juárez M, Martínez-Gómez M. 2010. Anatomical and physiological characteristics of pelvic muscles in the female rabbit. *Rev Anatomic Mex. Veterinaria de México.*41:263-274.
- 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. *Neurology and Urodynamics.* 9999: 1–8.
- Cruz Y, Hudson R, Pacheco P, Lucio RA, Martínez-Gómez M. 2002. Anatomical and physiological characteristics of perineal muscles in the female rabbit. *Physiol Behav.* 75: 33-40.
- Cruz Y, Juarez R, Medel A, Corona-Quintanilla D L, Pacheco P, Juarez M. 2016.Coital urinary incontinence induced by impairment of the dorsal nerve of the clitoris in rats. *J. of Urol.*195-507.
- Dahlin DI, Shyu CB Danielsen D, Andersson.A S. 1989. Effects of nerve compression or ischaemia on conduction properties of myelinated and nonmyelinated nerve fibres. An experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta Ph,ysiology Scand.* 136:97-105.
- Damaser MS. Broxton-King K. Ferguson C., Kim FJ. Kerns JM. 2003. Functional and neuroanatomical effects of vaginal distention and pudendal nerve crush in the female rat. *The Journal of Urology.* Vol. 170, 1027–1031.
- Damaser MS. Samplaski MK. Parikh M. Lin DL. Rao S. KernsJM. 2007. Time course of neuroanatomical and functional recovery after bilateral pudendal nerve injury in female rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: 1614–1621.
- Damaser MS, Whitbeck C, Chichester P y Levin RM. 2005. Effect of vaginal distensión on blood flow and hypoxia of urogenital organs of the female rat. *J Appl Physiol* 98:1884-90.
- De Luca C, Jack Bloom L, Donald Gilmore L. 1987. Compression Induced Damage on In-Situ Severed and Intact Nerves. *Orthopedics.* 10:777-784.

- Drake RL, Volg W, Mitchell AWM. 2007. Gray Anatomía para estudiantes. *Elsevier Masson*. España.pp 1058.
- Enck, P. y Vodusek, D. B., 2006. Electromyography of pelvic floor muscles. *Electromyography and Kinesiology*, pp. 568-577.
- Erlanger, J., y Grasser, , H. S. 1937. Electrical signs of nervous activity. *University of Pennsylvania Press*, 221.
- Fajardo V, Pacheco P, Hudson R, Jiménez I y 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): 843-849.
- Fitzpatrick, M. O'Brien, C. P. O'Connell, P. R. y O'Herlihy, C. 2003. Patterns of abnormal pudendal nerve function that are associated with postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 189: 3.
- González-Hidalgo, M. 1998. Exploración neurofisiológica del suelo de la pelvis. *Rev neurol*.26: 432-8.
- Gray H. Gray's Anatomy. 1995. New York, Barnes & Noble.
- Griffin, K. M. O'Herlihy, C., O'Connell P.R., Jones J. F. X. (2012). Combined ischemic and neuropathic insult to the anal canal in an animal model of obstetric-related trauma. *Dis Colon Rectum*. 55: 32-4.
- Gutierrez, A. L. 2000. Efecto de la desnutrición sobre el potencial de acción compuesto (PAC) del nervio sural, durante el desarrollo postnatal de la rata (*Ratus norvegicus* var. *Wistar*)-. *Tesis de Licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
- Guyton, A. C. 2006. Tratado de Fisiología Médica. 11 Ed. Madrid, *Elsevier*.
- Hansen B, Svare J, Viktrup L, Jorgensen T, Lose G. 2012. Urinary incontinence during pregnancy and 1 year after delivery in primiparous women compared with a control group of nulliparous women. *Neurourol. Urodyn*. 31(4): 475-480.
- Herschorn S. 2004. Female pelvic floor anatomy: The pelvic floor, supporting structures, and pelvic organs. *Rev Urol*. 6: 2-10.
- Hudson R, Müller A, Kennedy GA. 1995. Parturition in the rabbit is compromised by daytime nursing: the role of oxytocin. *Biol Reprod*. 53: 519-524.

- Ichimura H. Shiga T. Abe I, Hara Y. Terui N. Tsujino A. Ochiai N. 2005. Distribution of sodium channels during nerve elongation in rat peripheral nerve. *Journal Orthopedic Science*. 10:214–220.
- Jessen K. R. y Mirsky R. 2005. The origin and development of glial cells in pheriferal nerves. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9):671-682
- Kamo I. Hashimoto T. 2007. Involvement of reflex urethral closure mechanisms in urethral resistance under momentary stress condition induced by electrical stimulation of rat abdomen. *Am J Physiol Renal Physiol* 293(3): 920-926
- Kamo I. Torimoto K. Chancellor BM. de Groat W. Yoshimura N. 2003. Urethral closure mechanisms under sneeze-induced stress condition in rats: a new model for evaluation of stress urinary incontinence. *Am J Physiol Regul Integr Com Physiol* 285: 356-365.
- Kandel, E. R., Swartz, J. H., & Jessell, T. M. 2000. *Principles of neural science*. Appleton and Lang Norwalk, Connecticut.
- Keast J.R .2006. Plasticity of pelvic autonomic ganglia and urogenital innervations. *Int Rev Cytol* 248:141-208.
- Kiernan MC. Kaji R. 2013. Physiology and pathophysiology of myelinated nerve fibers. *Handbook of Clinical Neurology*. Peripheral Nerve Disorders Editors Said G. and Krarup C. Ed.3° .Editorial Elsevier B.V.43-53.
- Kimura J. 2005. Nerve conduction and needle electromyography. In: Dyck PJ, Thomas PK (Editors). *Peripheral Neuropathy*. Vol. 1. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby. p 899–969.
- Kubota S., Nishiura Y., Hara Y., Saijilafu, Abe I., Ochiai N. 2011. Functional and morphological effects of indirect gradual elongation of peripheral nerve: electrophysiological and morphological changes at different elongation rates. *Hand surgery*, vol. 16, no. 2 105-111.
- Lexelli, J. Jarvis, J.C. Currie, J. D. Y, Downham, D, Salmons, S. 1994. Fiber type composition of rabbit tibialis anterior and *extensor digitorum longus* muscles. 185: 95-101.
- Li J, Shi R. 2006. A device for the electrophysiological recording of peripheral nerves in response to stretch. *Journal of Neuroscience Methods*.154:102–108.

- Li J, Shi R. 2007. Stretch-induced nerve conduction deficits in guinea pig ex vivo nerve. *Journal of Biomechanics* 40: 569–578.
- Lin AS, Carrier S. Morgan DM. y Lue T F. 1998. Effect of simulated birth trauma on the urinary continence mechanism in the rat. *Urology*. 52: 143–151.
- Lin YH. Liu G. Li M. Xiao N. Daneshgari F. 2010. Recovery of continence function following simulated birth Trauma involves repair of muscle and nerves in the urethra in the female mouse. *Europ. Urology*. 57: 506-513.
- Lien KC. Mooney B. Delancey JO. Ashton-Miller JA. 2004. Levator ani muscle stretch induced by simulated vaginal birth. *Obstet. Gynecol.* 103(1):31–40.
- Lien KC. Morgan DM. Delancey JO. Ashton-Miller JA. 2005. Pudendal nerve stretch during vaginal birth: a 3D computer simulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192:1669–1676.
- López-García K. Cuevas E. Corona-Quintanilla DL. Jiménez-Estrada 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? *Europ. J. Obstet. Gynecol. & Reprod. Biol.* 169: 113–120.
- López-García. Cuevas E. Sánchez-García O. Pacheco P. Martínez-Gómez M. Castelán F. 2016. Differential damage and repair responses of pubococcygeus and bulbospongiosus muscles in multiparous rabbits. *Neurourology and Urodynamics* 35:180–185.
- López-García K. Mariscal-Tovar S. Martínez-Gómez M. Jiménez-Estrada I. Castelán F. 2014. Fiber type characterization of striated muscles related to micturition in female rabbits. *Acta Histochemica* 116 481–486.
- López Juárez, R. 2013. Participación de la musculatura estriada relacionada a la vagina en conejas (*Oryctolagus cuniculus*) nulíparas vs. múltíparas. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de Tlaxcala.
- López-Juárez R. Zempoalteca R. Corona-Quintanilla DL: Jiménez-Estrada I. Castelán F. Martínez-Gómez M. 2017. Multiparity modifies contractile properties of pelvic muscles affecting the genesis of vaginal pressure in rabbits. *Neurourology and Urodynamics*. 9999:1–9.
- Lukacz E. Lawrence, J. Contreras, R. Nager, C. y Luber, K. 2006. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol.* 107 (6): 1253-1260).
- Martinez-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.

- Martínez-Gómez M. Mendoza-Martínez 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. *Reprod. Sciences* 18(12): 1246-1252.
- Memon H. y Handa VL. 2012. Pelvic floor disorders following vaginal or cesarean delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 24(5): 349–354.
- Mert T. Gunay I. y Polat 2005. Alterations in conduction characteristics of crushed peripheral nerves. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 23 347–354.
- Mirsky R. Jessen K. R. Brennan A. Parkinson D. Dong Z. Meier C. Lawson D. (2002). Schwann cells as regulator of nerve development. *Journal of Physiology*, 96, 17-24.
- Morral FA. 2001. Electrodiagnosis and electrostimulation of denervated muscles. *Fisioterapia* 23(monográfico 2): 23-35.
- Miller JB. 1998. Rabbits. En: Encyclopedia of reproduction. Knobil E y Neil JD (eds.) Academic Press. New York, USA. pp.173-180.
- Munarriz R., Kim N.N. Goldstein I. Traish AM. 2002. Biology of female sexual function. *Urol Clin North Am.* 29(3):685-693.
- Naser M. Manríquez V. Gómez M. 2012. Efectos del embarazo y el parto sobre el piso pélvico. *Medwave.* Año XII, No. 3.
- Ochs S. Pourmand R. Jersild Jr. RA, Friedman RN. 1997. The origin and nature of beading: a reversible transformation of the shape of nerve fibers. 52:391–426.
- Ochs S. Pourmand R. Si K. Friedman RN. 2000. Stretch of mammalian nerve ex vivo: effect on compound action potentials. *J Peripher Nerv Syst.* 5(4):227–35.
- Oh SJ. 2003. Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
- Pacheco P. Martínez-Gómez M. Whipple B. Beyer C. Komisaruk BR. 1989. Somato-motor components of the pelvic and pudendal nerves of the female rat. *Brain Res.* 490: 85-94.
- Palacios JI. Juárez M. Morán C. Xelhuanzi N. Damaser MS. Cruz Y. 2016. Neuroanatomic and behavioral correlates of urinary dysfunction induced by vaginal distension in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 310: 1065–1073.



- Pan HQ. Kerns JM. Lin DL. Liu S. Esparza N. Damaser MS. 2007. Increased duration of simulated childbirth injuries results in increased time to recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: 1738-1744
- Pereira JA. Lebrun-Julien F. Suter U. 2012. Molecular mechanisms regulating myelination in the peripheral nervous system. *Trends in Neurosciences*. 35.-2.
- Poliak S. Peles E. 2003. The local differentiation of myelinated axons at nodes of ranvier. *Nature Reviews Neuroscience*. 4: 968-980.
- Quiroz F (2004) Tratado de Anatomía Humana. Editorial Porrúa. México.
- Râducan A. Miricà S. Diucu O. Râducan S. Muntean D. Fira-Mlâdinescu A. Liguezán R. 2013. Morphological and functional aspects of sciatic nerve regeneration after crush injury. *Rom J Morphol Embryol*. 54:735–739.
- Ramírez Aristeguieta LM. 2010. Evaluación de los efectos de diversas intensidades de estimulación nerviosa sobre la amplitud de la respuesta en diferentes especies. *Int. J. Morphol*. 28(1):227-238.
- Reina M. López A. Villanueva MC. De Andrés JA. León GI. 2000. Morfología de los nervios periféricos, de sus cubiertas y de su vascularización. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim*. 47: 464-475.
- Rickett T. Connell S. Bastijanic J. Hegde S. Shi R. 2011. Functional and mechanical evaluation of nerve stretch injury. *J Med Syst*. 35:787–793.
- Rocha MA. Sartori MGF. De Jesus Simões M. Herrmann V. Baracat EC. Rodriguez de Lima G. Girão MJ. 2007. Impact of pregnancy and childbirth on female rat's urethral nerve fibers. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 18:1453-1458.
- Roglio I. Bianchi R. Gotti S. Scurati S. Giatti S. Pesaresi M. Caruso D. Panzica GC. Melcangi RC. 2008. Neuroprotective effects of dhydroprogesterone and progesterone in an experimental model of nerve crush injury. *Neuroscience*. 155.678-685.
- Romero –Ortega M. 2014. Peripheral Nerves, Anatomy and Physiology of. *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. pp 1-5.
- Rosso G. 2011. Análisis topográfico, mecánico y molecular de fibras nerviosas periféricas de ratones Trembler J (modelo animal de la neuropatía humana CMT1A) por Microscopía de Fuerza Atómica y Confocal. *Tesis de maestría*. Facultad de Ciencias, Universidad de la República de Uruguay.

- Rothfeld JM. Reduced Nerve Conduction.2001. Amplitude in the Setting of Normal Conduction Velocity and Muscle Testing – Medscape.
- Rydevik B, Nordborgt C. 1980. Changes in nerve function and nerve fibre structure induced by acute, graded compression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 43:1070-1082.
- Sajadi KP, Gill BC, Damaser MS. 2010. Neurogenic aspects of stress urinary incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 22: 425–429.
- Salzer JL. 2003. Polarized domains of myelinated axons. *Neuron* 40:297–318.
- Salzer JL. Brophy PJ. Peles. E. 2008. Molecular domains of myelinated axons in the peripheral nervous system. *Glia*. 56:1532–1540.
- Santana HH. Fernandes de Oliveira LAV. Lima EM. Alves Peixoto Medrado AR. Nunes K. Blanco Martinez AM. Fontes Baptista.A.2015. Neurodynamic Mobilization and Peripheral Nerve Regeneration: A Narrative Review. *Int J Neurorehabilitation*. 2: 1000-163.
- Segura, B. (2003). Efecto de la desnutrición y malnutrición sobre la generación y transmisión de potencial de acción compuesto generados en nervios sensoriales periféricos, durante el desarrollo postnatal de la rata. *Tesis de Doctorado*. Mexico: UNAM, Instituto de Neurobiología.
- Singh, K. Reid W. M. y Berger LA. 2002. Magnetic resonance imaging of normal levator ani anatomy and function. *Obstet Gynecol*. 99(3), pp. 433-438.
- Shi R. y Sun W. 2011. Potassium channel blockers as an effective treatment to restore impulse conduction in injured axons. *Neuroscience*. 27(1): 36-44
- Simpson SA. Gillingwater TH. Anderson H. Cottrell D. Sherman DL. Ribchester RR. Brophy J. P. 2013. Effect of Limb Lengthening on Internodal Length and Conduction Velocity of Peripheral Nerve. • *The Journal of Neuroscience*. 33(10):4536 – 4539.
- Song QX. Balon BM. Kerns K. Lin DL. Sun Y. Damaser MS. Jiang HH. 2015. Long-term effects of simulated childbirth injury on fuction and innervation of the urethra. *Neurourol Urodyn*. 34 (4):38 1-6.
- Sun W.Fu Y. Shi Y. Cheng JX. Cao P. Shi R. 2012. Paranodal myelin damage after acute stretch in guinea pig spinal cord. *The Journal of Neurotrauma*. 29:611–619.

- Sunderland S. 1990. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*. 13(9):771–84.
- Sultan AH. Kamm MA. y Hudson CN. 1994. Pudendal nerve damage during labour: prospective study before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol*. 101:22-8.
- Shafik A. 1993. Vaginocavernosus reflex. *Gynecol Obstet Invest*. 35:114-117.
- Shafik A. Mostafa MR. Shafik A. El-Sibai O. 2002. Study of the effect of straining on the bulbocavernosus muscle with evidence of a straining-bulbocavernosus reflex and its clinical significance. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 13:294-298.
- Snooks SJ. Barnes PR. Swash M. 1984. Damage to the innervation of the voluntary anal and periurethral sphincter musculature in incontinence: an electrophysiological study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1269–1273.
- Snooks SJ. Badenoch DF. Tiptaft RC. Swash M. 1985. Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence. An electrophysiological study. *Br J Urol*. 57:422-426.
- Snooks SJ. Swash M. Mathers SE. Henry MM. 1990. Effects of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg* .77:1358–1360.
- Stys P. K. y Kocsis J. D. 1995. Electrophysiological approaches to the study of axons. En S. G. Waxman , J. D. Kocsis, & P. K. Stys, *The Axon: Structure function and pathophysiology* (págs. 328 - 340). New York, : Oxford University Press.
- Tapp A. Cardoso L. Versi E. Montgomery J, Studd J. 1988. The effect of vaginal delivery on the urethral sphincter. *Br J Obstet Gynaecol* 95:142–146.
- Takai S. Dohno H. Watanabe Y. Yoshino N. Ogura T. Hirasawa Y. 2002. In situ strain and stress of nerve conduction blocking in the brachial plexus. *Journal of Orthopaedic Research* .20:1311 -1314.
- Tai TW. Su FC. Chien JT. Lee JS. Huang YH. Lin CL. Jou IM. 2015. Changes in excursion and strain in the rat sciatic nerve under cauda equina compression induced by epidural balloon inflation. *The Spine Journal*. 15:329–335.
- Tetzschner T, Sorensen M, Lose G, Chistiansen J. 1997. Pudendal nerve function during pregnancy and after delivery. *Int Urogynecol J* 8:66-68.
- Toozs-Hobson P. Balmforth J. Cardozo L. Khullar V. Athanasiou S. 2008. The effect of mode of delivery on pelvic floor functional anatomy. *Int Urogynecol J*. 9:407–416.
- Willard F. H. y Schuenke M.D. 2013. The neuroanatomy of female pelvic pain. Eds. Bailey A. y Bernstein C. *Pain in Women: A Clinical Guide*. Springer Science Business

Media. New York *College of Osteopathic Medicine*, University of New England Biddeford, ME, USA.

- Xelhuantzi N. 2006. Estudio histológico de la uretra distal y la vagina pélvica en conejas jóvenes nulíparas y multíparas. Tesis Maestría en Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Tlaxcala.
- Xelhuantzi N. Rodríguez-Antolín J. Nicolás L. Castelán F. Cuevas E. y Martínez Gómez M. 2014. Tissue alterations in urethral and vaginal walls related to multiparity in rabbits. *The anatomical record*. 297:1963–1970.
- Yayama T. Kobayashi S. Nakanishi Y. Uchida K. Kokubo Y. Miyazaki T. Takeno K. Awara K. a Mwaka S. Iwamoto Y. Baba H. 2010. Effects of graded mechanical compression of rabbit sciatic nerve on nerve blood flow and electrophysiological properties. *Journal of Clinical Neuroscience* 17:501–505.
- Yoshii Y. Nishiura Y., Teru I N. Hara Y. Jilafu S. Ochiai N. 2010. The effects of repetitive compression on nerve conduction and blood flow in the rabbit sciatic nerve. *The Journal of Hand Surgery*. 35 4: 269–278.
- Zigmon M. Bloom F. Landis S. Roberts-James, y Squire L. 1999. *Fundamental Neuroscience*. San Diego CA: Academic Press.

### 13. ANEXO 1

Tabla 2. Amplitud ( $\mu\text{V}$ ), 1-6 U del PAC en nervio Bulboesponjoso (nBe), Pubococcígeo (nPc), Clitoral (nClt) y *Extensor digitorum longus* (nEdl) en conejas nulíparas (N) y múltiparas (M).

	Umbral	N	M	% de afectación	P
<b>nBe</b>	1xU	186.667 $\pm$ 16.865	137.333 $\pm$ 10.414	26.429	0.032*
	2xU	1486.667 $\pm$ 312.993	866.667 $\pm$ 262.839	41.704	0.160
	3xU	2150.000 $\pm$ 207.059	1426.667 $\pm$ 316.087	33.643	0.085
	4xU	2853.333 $\pm$ 253.544	1620.000 $\pm$ 348.521	43.224	0.017*
	5xU	3087.000 $\pm$ 160.138	1723.000 $\pm$ 382.358	44.185	0.008**
	6xU	3193.000 $\pm$ 191.949	1760.000 $\pm$ 391.373	44.879	0.008**
<b>nPc</b>	1xU	160.000 $\pm$ 10.328	146.667 $\pm$ 8.433	8.333	0.341
	2xU	926.667 $\pm$ 94.328	560.000 $\pm$ 89.443	39.568	0.018*
	3xU	1720.000 $\pm$ 300.931	813.333 $\pm$ 129.271	52.713	0.020*
	4xU	2267.000 $\pm$ 380.549	1067.000 $\pm$ 128.858	52.933	0.014*
	5xU	2920.000 $\pm$ 550.313	1193.000 $\pm$ 125.397	59.144	0.013*
	6xU	3213.333 $\pm$ 641.387	1260.000 $\pm$ 127.227	60.788	0.014*
<b>nClt</b>	1xU	173.333 $\pm$ 13.333	166.667 $\pm$ 12.292	3.846	0.721
	2xU	2040.000 $\pm$ 424.954	1433.333 $\pm$ 338.69	29.739	0.290
	3xU	3086.667 $\pm$ 406.535	2073.333 $\pm$ 259.110	32.829	0.062
	4xU	3640.000 $\pm$ 444.702	2553.333 $\pm$ 271.768	29.853	0.064
	5xU	4120.000 $\pm$ 535.661	2926.666 $\pm$ 212.770	28.964	0.040*
	6xU	4286.666 $\pm$ 568.921	3033.333 $\pm$ 212.519	29.238	0.035*
<b>nEdl</b>	1xU	166.666 $\pm$ 6.666	180.000 $\pm$ 8.944	-8.00	0.26
	2xU	1806.667 $\pm$ 520.965	2553.333 $\pm$ 289.996	-41.328	0.239
	3xU	2753.000 $\pm$ 542.627	3240.000 $\pm$ 197.044	-17.690	0.419
	4xU	3006.667 $\pm$ 519.838	3593.333 $\pm$ 148.743	-19.512	0.303
	5xU	3146.667 $\pm$ 498.709	3660.000 $\pm$ 142.642	-16.314	0.346
	6	3273.333 $\pm$ 465.952	3720.000 $\pm$ 130.639	-13.646	0.378

Promedio  $\pm$  E.E., n=6, prueba t de Student para datos independiente. (\*) indica diferencias significativas  $p < 0.05$  y (\*\*) indica diferencias significativas  $p < 0.01$ .

## 14. ANEXO 2

Tabla 3. Área ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ), 1-6 U del PAC en nervio Bulboesponjoso (nBe), Pubococcígeo (nPc), Clitoral (nClt) y *Extensor digitorum longus* (nEdl) en conejas nulíparas.

	xU	N	M	% de afectación	P
<b>nBe</b>	1xU	168.800 $\pm$ 46.618	88.800 $\pm$ 21.064	47.393	0.149
	2xU	1455.467 $\pm$ 406.413	645.867 $\pm$ 229.191	55.625	0.113
	3xU	1933.733 $\pm$ 319.541	937.333 $\pm$ 194.609	51.527	0.024*
	4xU	2949.867 $\pm$ 730.447	1158.400 $\pm$ 222.156	60.730	0.041*
	5xU	2977.867 $\pm$ 968.866	1298.000 $\pm$ 268.854	56.412	0.006**
	6xU	2928.533 $\pm$ 217.533	1318.933 $\pm$ 267.660	54.963	0.001**
<b>nPc</b>	1xU	129.333 $\pm$ 26.680	92.533 $\pm$ 19.005	28.454	0.289
	2xU	699.467 $\pm$ 185.296	342.133 $\pm$ 79.964	51.087	0.107
	3xU	1389.600 $\pm$ 530.957	502.933 $\pm$ 103.462	63.807	0.132
	4xU	1986.666 $\pm$ 617.223	652.000 $\pm$ 100.829	67.181	0.004**
	5xU	2637.000 $\pm$ 791.244	797.333 $\pm$ 110.911	69.764	0.044*
	6xU	3001.333 $\pm$ 902.567	785.066 $\pm$ 100.904	73.843	0.035*
<b>nClt</b>	1xU	156.000 $\pm$ 90.474	171.466 $\pm$ 64.940	-9.914	0.840
	2xU	1736.800 $\pm$ 1239.785	1076.266 $\pm$ 204.682	38.032	0.254
	3xU	2862.667 $\pm$ 535.664	1849.867 $\pm$ 345.234	35.380	0.143
	4xU	3190.933 $\pm$ 591.553	2186.133 $\pm$ 436.856	31.489	0.202
	5xU	3825.333 $\pm$ 678.953	2669.600 $\pm$ 603.306	30.213	0.232
	6xU	3693.867 $\pm$ 658.748	2721.600 $\pm$ 549.394	26.321	0.283
<b>nEdl</b>	1xU	161.600 $\pm$ 21.126	178.667 $\pm$ 21.233	-10.561	0.581
	2xU	1682.667 $\pm$ 555.566	2531.200 $\pm$ 535.153	-50.428	0.297
	3xU	2612.266 $\pm$ 781.828	2851.200 $\pm$ 262.737	-9.147	0.778
	4xU	2930.000 $\pm$ 858.507	3140.000 $\pm$ 190.000	-7.167	0.816
	5xU	2999.466 $\pm$ 858.875	3087.000 $\pm$ 202.713	-2.918	0.923
	6xU	3228.266 $\pm$ 928.264	3253.333 $\pm$ 190.792	-0.776	0.979

Promedio  $\pm$  E.E., n=6, prueba t de Student para datos independiente. (\*) indica diferencias significativas  $p < 0.05$ , (\*\*) indica diferencias significativas  $p < 0.01$ .

### 15. ANEXO 3

Tabla 4. Duración (ms), 1-6 U del PAC en nervio Bulboesponjoso (nBe), Pubococcígeo (nPc), Clitoral (nClt) y *Extensor digitorum longus* (nEdl), en conejas nulíparas (N) y múltíparas (M).

	xU	N	M	P
<b>nBe</b>	1xU	0.880 ± 0.220	0.653 ± 0.151	0.416
	2xU	0.880 ± 0.148	0.733 ± 0.113	0.450
	3xU	0.900 ± 0.322	0.733 ± 0.112	0.356
	4xU	1.000 ± 0.199	0.773 ± 0.093	0.327
	5xU	0.993 ± 0.402	0.800 ± 0.079	0.314
	6xU	0.933 ± 0.086	0.800 ± 0.079	0.283
<b>nPc</b>	1xU	0.800 ± 0.146	0.620 ± 0.108	0.345
	2xU	0.727 ± 0.156	0.620 ± 0.108	0.586
	3xU	0.720 ± 0.158	0.646 ± 0.129	0.727
	4xU	0.820 ± 0.146	0.647 ± 0.130	0.395
	5xU	0.880 ± 0.129	0.680 ± 0.096	0.242
	6xU	0.900 ± 0.124	0.633 ± 0.082	0.104
<b>nClt</b>	1xU	0.880 ± 0.168	0.980 ± 0.311	0.783
	2xU	0.780 ± 0.097	0.993 ± 0.310	0.526
	3xU	0.900 ± 0.071	0.973 ± 0.228	0.765
	4xU	0.853 ± 0.092	0.907 ± 0.200	0.813
	5xU	0.920 ± 0.107	0.920 ± 0.200	1.000
	6xU	0.853 ± 0.092	0.900 ± 0.173	0.816
<b>nEdl</b>	1xU	0.960 ± 0.101	1.000 ± 0.126	0.810
	2xU	0.860 ± 0.072	0.960 ± 0.320	0.518
	3xU	0.853 ± 0.120	0.873 ± 0.036	0.876
	4xU	0.887 ± 0.142	0.873 ± 0.036	0.929
	5xU	0.873 ± 0.150	0.840 ± 0.027	0.831
	6xU	0.907 ± 0.167	0.873 ± 0.036	0.849

Promedio ± E.E., n=6, prueba t de Student para datos independiente, p < 0.05.

## 16. ANEXO 4

Tabla 5. Velocidad de conducción (m/s), 1-6 U del PAC en nervio Bulboesponjoso (nBe), Pubococcígeo (nPc), Clitoral (nClt) y *Extensor digitorum longus* (nEdl), en conejas nulíparas y múltiparas.

	xU	N	M	P
<b>nBe</b>	1xU	12.885 ± 2.294	17.519 ± 3.62	0.305
	2xU	11.747 ± 1.685	14.489 ± 2.595	0.396
	3xU	10.842 ± 1.039	14.208 ± 2.243	0.203
	4xU	10.378 ± 1.248	13.119 ± 1.707	0.224
	5xU	10.186 ± 1.151	12.563 ± 1.423	0.223
	6xU	10.121 ± 0.952	12.563 ± 1.423	0.184
<b>nPc</b>	1xU	12.938 ± 2.009	16.458 ± 2.817	0.333
	2xU	14.455 ± 1.900	16.231 ± 2.850	0.616
	3xU	14.976 ± 2.333	16.246 ± 2.909	0.740
	4xU	13.422 ± 1.784	16.246 ± 2.909	0.427
	5xU	12.832 ± 1.452	15.938 ± 1.982	0.235
	6xU	12.425 ± 1.332	16.215 ± 1.975	0.143
<b>nClt</b>	1xU	13.030 ± 2.602	13.703 ± 3.763	0.886
	2xU	13.299 ± 2.454	13.255 ± 3.789	0.993
	3xU	11.257 ± 1.146	11.588 ± 2.444	0.905
	4xU	10.881 ± 1.245	11.626 ± 2.420	0.790
	5xU	10.497 ± 1.305	11.521 ± 2.441	0.719
	6xU	10.868 ± 1.474	11.472 ± 2.438	0.836
<b>nEdl</b>	1xU	11.532 ± 1.781	11.162 ± 1.343	0.872
	2xU	12.174 ± 1.515	11.456 ± 0.965	0.697
	3xU	12.605 ± 2.057	11.958 ± 0.551	0.767
	4xU	12.476 ± 2.121	11.950 ± 0.521	0.815
	5xU	12.910 ± 2.477	11.563 ± 0.322	0.601
	6xU	12.781 ± 2.534	11.347 ± 0.509	0.591

Promedio ± E.E., n=6, prueba t de Student para datos independiente, p < 0.05.