



**Universidad Autónoma
de Tlaxcala**

**Centro Tlaxcala de Biología de la
Conducta**

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**PAPEL DEL PATRÓN DE ACTIVIDAD DE LA
MUSCULATURA DEL PISO PÉLVICO SOBRE LA
FUNCIÓN URINARIA EN LA CONEJA MULTÍPARA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

M. C. B. Rhode López Juárez

Directora:

Dra. Margarita Martínez-Gómez

Tlaxcala, Tlax.

Febrero, 2018



**Universidad Autónoma
de Tlaxcala**

**Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**PAPEL DEL PATRÓN DE ACTIVIDAD DE LA
MUSCULATURA DEL PISO PÉLVICO SOBRE LA
FUNCIÓN URINARIA EN LA CONEJA MULTÍPARA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

M. C. B. Rhode López Juárez

Comité Tutorial:

Dr. Francisco Castelán

Dr. Ismael Jiménez Estrada

Dra. Margarita Martínez-Gómez

Tlaxcala, Tlax.

Febrero, 2018



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



COORDINACIÓN DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
PRESENTE

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Rhode López Juárez** realiza para la obtención del grado de **Doctora 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 **“Papel del patrón de actividad de la musculatura del piso pélvico sobre la función urinaria en la coneja múltipara”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
TLAXCALA, TLAX., ENERO 26 DE 2018

DR. ISMAEL JIMÉNEZ ESTRADA

DRA. DORA LUZ CORONA QUINTANILLA

DR. FRANCISCO CASTELÁN

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DR. RENÉ ZEMPOÁLTECA RAMÍREZ



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



CRÉDITOS

El trabajo de la presente Tesis se efectuó en las instalaciones del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Para su realización se contó con el financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación de la Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT-UNAM IN212916 a MMG), de un proyecto del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT 256990 a CQDL) y una beca de doctorado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT 417840 a RLJ).

Este trabajo se realizó bajo la dirección de la Dra. Margarita Martínez Gómez. Se contó con la asesoría del comité tutorial formado por los Dres. Ismael Jiménez Estrada y Francisco Castelán y del apoyo técnico de la QFB Laura García Rivera para el desarrollo de los experimentos.

El Doctorado en Ciencias Biológicas forma parte del Programa Nacional de Posgrado de Calidad del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.



AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Margarita Martínez Gómez, por sus valiosos comentarios y sugerencias. Además por enriquecer académicamente el presente trabajo.

Al comité tutorial por sus excelentes comentarios y apoyo para la realización del presente proyecto de investigación, muchas gracias a los Dres. Ismael Jiménez Estrada y Francisco Castelán.

Al comité evaluador por sus sugerencias y enriquecimiento de la presente Tesis, a los Dres. Jorge Rodríguez Antolín y Dora luz Corona Quintanilla. Al Dr. René Zempoalteca Ramírez, por su apoyo académico y moral. Por su ejemplo y transmisión de conocimientos a lo largo todos estos años.

Quiero agradecer a mis compañeros del posgrado, a los integrantes del laboratorio de electrofisiología: Cecilia, Suelem, Marisol y César, por su amistad y apoyo durante los registros. Agradezco de manera especial a mi familia, por su apoyo en cada momento, por estar conmigo siempre a pesar de las dificultades; a mis padres, hermanos, cuñadas y a mis sobrinos. Saben que son el gran motor y la alegría de mi vida.

DEDICATORIA

A mi familia

“Nuestra barca

Hizo agua tantas veces en la noche,

Y si no se hundió jamás fue por tu mano

No por nuestra habilidad sino por tu compasión.

Aquí estamos,

Sabedores de que sólo fue tu gracia,

Y conscientes de que siempre habrá un mañana,

En tu Nombre y por la fe aquí estamos” (MV)

RESUMEN

En el aparato urogenital inferior se llevan a cabo procesos como la micción, la cópula y el parto. Los músculos estriados del piso pélvico juegan un papel importante en el soporte y la función del aparato urogenital de las hembras de mamíferos. En la coneja doméstica se ha mostrado que el bloqueo de la actividad de los músculos perineales como el bulboesponjoso (mBe) e isquiocavernoso (mlsc) y pélvicos como el pubococcígeo (mPc), provocan cambios en la micción. Estos cambios pueden ser debidos a la multiparidad, ya que durante el parto la vejiga urinaria y la uretra pueden comprimirse pero también los músculos estriados del piso pélvico, junto con su innervación, pueden sobredistenderse hasta llegar a su ruptura. Por lo que es necesario separar los diferentes elementos afectados, sobre todo pensando en terapias selectivas de restauración funcional.

Los objetivos del estudio fueron 1) determinar el efecto del aplastamiento o sección de los nervios de los músculos estriados Be o Pc, sobre los parámetros urodinámicos y uretrales en el proceso de micción y 2) estimar la similitud entre los parámetros de las conejas con daño a los nervios y conejas multiparas.

En conejas nulíparas (10-12 meses), se obtuvo la función vesical y uretral con y sin aplastamiento, o con y sin sección del nervio Be (nBe) y del nervio Pc (nPc) a través de registros simultáneos de cistometrogramas, electromiogramas y presión intrauretral durante la micción inducida. Se determinó el porcentaje de daño sobre los parámetros urodinámicos y la función uretral, además de la probabilidad de activación de los músculos Be y Pc después de la manipulación experimental.

Después del aplastamiento del nBe, los parámetros urodinámicos mostraron una disminución en el volumen de expulsión y en la eficiencia vesical y un aumento en la duración de la fase de expulsión y el volumen residual ($P < 0.05$). Los registros de la presión intrauretral mostraron una disminución en la presión uretral máxima y en la presión umbral, mientras que aumentó la resistencia uretral ($P < 0.05$). Cuando se seccionó el nPc, el volumen de expulsión y la duración de la fase de expulsión disminuyeron, mientras que el volumen residual aumentó ($P < 0.05$). La presión intrauretral mostró disminución en la presión uretral máxima y la presión umbral, mientras que la presión del cierre uretral y la resistencia uretral aumentaron ($P < 0.05$).

Con el efecto de la multiparidad la eficiencia vesical, la duración de la fase de expulsión e intervalo entre contracciones disminuyeron, mientras que incrementó el volumen residual ($P=0.001$). En los registros de la presión intrauretral, la presión máxima uretral y la presión de cierre uretral disminuyeron, mientras que la duración de la presión intrauretral y la presión a la que retorna a la basal aumentaron ($P=0.001$).

Se mostró un incremento en el porcentaje de daño para el volumen umbral en el grupo del nBe con aplastamiento y menor porcentaje de daño en la eficiencia vesical para todos los grupos respecto a las multíparas ($P=0.001$). Se mostró un aumento en todos los grupos en la duración de la fase de expulsión vs las multíparas ($P=0.001$). El porcentaje de daño fue mayor en la presión máxima de presión uretral vs las multíparas, y fue menor para la duración de la presión uretral vs las multíparas ($P=0.001$). El porcentaje de daño en la presión de cierre uretral y en la resistencia uretral vs las multíparas fue mayor ($P=0.001$).

El Pc mostró un claro patrón de activación muscular durante la fase de almacenamiento para todos los grupos. Para la fase de almacenamiento se observó una menor activación del Pc en el grupo con sección del nBe vs las multíparas ($P=0.008$). Durante la fase de expulsión aumentó la actividad para los grupos con aplastamiento y sección del nPc vs las multíparas, mientras que disminuyó en los grupos con aplastamiento y sección del nBe vs las multíparas ($P=0.001$).

El aplastamiento, ya sea al nPc o al nBe, modifica el efecto emergente del circuito que genera el reflejo de micción, las aferencias uretrales pueden responder al flujo uretral, lo que podría promover la contracción vesical y desencadenar la actividad sincronizada de los músculos perineales, mientras que el Pc se silencia durante la fase de expulsión de la orina.

Nuestros resultados indican que el aplastamiento del nBe produce cambios en los parámetros urodinámicos, uretrales y en la actividad electromiográfica del mBe. Por otro lado el aplastamiento del nPc produce cambios mayoritariamente uretrales y en la actividad electromiográfica del mPc. Se encontró que en la coneja doméstica, la multiparidad produce un daño mecánico similar al producido por el aplastamiento de la innervación de la musculatura pélvica y perineal, modificando el funcionamiento vesical y uretral y desorganizando la actividad electromiográfica.

ABSTRACT

In the lower urogenital apparatus are carried out processes such as micturition, intercourse, and delivery. The striated muscles of the pelvic floor play an important role in the support and function of the urogenital apparatus of mammalian females. In the domestic female rabbit it has been shown that the blocking of the activity of the perineal muscles such as the bulbospongiosus (Bsm) and ischiocavernosus (mlsc) and pelvic muscles such as the pubococcygeus (Pcm), cause changes in micturition. These changes may be due to multiparity, since during labor the urinary bladder and the urethra can be compressed but also the striated muscles of the pelvic floor, together with their innervation, can overdistend until they reach their rupture. So it is necessary to separate the different affected elements, especially thinking about selective therapies of functional restoration.

The aims of the study were 1) to determine the effect of the crush or section of the nerves of the striated muscles Bs or Pc, on the urodynamic and urethral parameters in the process of micturition and 2) to estimate the similarity between the parameters of the rabbits with damage to the nerves and multiparous female rabbits.

In nulliparous female rabbits (10-12 months), bladder and urethral function were obtained with and without crushing, or with and without section of the Bs nerve (Bsn) and Pc nerve (Pcn) through simultaneous records of cystometrograms, electromyograms and intraurethral pressure during induced micturition. The percentage of damage to the urodynamic parameters and urethral function was determined, as well as the probability of activation of the Bs and Pc muscles after the experimental manipulation.

After crushing of the Bsn, the urodynamic parameters showed a decrease in the voided volume and voiding efficiency and an increase in the voiding duration and the residual volume ($P < 0.05$). The intraurethral pressure records showed a decrease in maximum urethral pressure and threshold urethral pressure, while the urethral resistance increased ($P < 0.05$). When the Pcn was sectioned, the voided volume and the voiding duration decreased, while residual volume increased ($P < 0.05$). Intraurethral pressure showed a decrease in maximum urethral pressure and threshold urethral pressure, while urethral pressure required to close the urethra and urethral resistance

increased ($P < 0.05$). With the effect of multiparity the voiding efficiency, the voiding duration and intercontraction interval decreased, while the residual volume increased ($P = 0.001$). In the intraurethral pressure records, the maximum urethral pressure and the urethral pressure required to close the urethra decreased, while the urethral pressure duration and the pressure to return to baseline increased ($P = 0.001$).

There was an increase in the percentage of damage for the threshold volume in the Bsn group with crushing and lower percentage of damage in bladder efficiency for all the groups with respect to the multiparous ($P = 0.001$). There was an increase in all groups in the voiding duration vs the multiparous ($P = 0.001$). The percentage of damage was greater in the maximum urethral pressure vs the multiparous, and was lower for the duration of the urethral pressure vs the multiparous ($P = 0.001$). The percentage of damage in urethral pressure closure and in urethral resistance vs multiparous was greater ($P = 0.001$).

The Pc showed a clear pattern of muscle activation during the storage phase for all groups. For the storage phase, a lower activation of the Pc was observed in the group with section of Bsn vs the multiparous group ($P = 0.008$). During the expulsion phase activity increased for the crushing and section of the Pc vs the multiparous, while it decreased in the crushing and section of the Bsn vs the multiparous group ($P = 0.006$).

The crushing, either to the Pcn or the Bsn, modifies the emerging effect of the circuit that generates the micturition reflex, the urethral afferences can respond to the urethral flow, which could promote the bladder contraction and trigger the synchronized activity of the perineal muscles, while the Pc is silenced during the expulsion phase of the urine.

Our results indicate that the crushing of the Bsn produces changes in the urodynamic, urethral parameters and electromyographic activity of Bsm. On the other hand, the crushing of the Pcn produces mostly urethral changes and the electromyographic activity of the Pcm. It was found that in the domestic female rabbit, the multiparity produces a mechanical damage similar to that produced by the crushing of the innervation of the pelvic and perineal musculature, modifying the bladder and urethral function and disorganizing the electromyographic activity.

Índice General

CONTENIDO

Resumen	i
Abstract	iii
Capítulo I: Generalidades	1
1. Introducción	1
1.1 Musculatura estriada pélvica y perineal	2
1.2 Inervación de los músculos del piso pélvico.....	6
1.3 Actividad refleja en procesos fisiológicos del aparato urogenital.....	9
1.4 Regulación de la micción	10
Capítulo II: Fundamentos teóricos	17
2 Antecedentes.....	17
2.1 Factores que dañan la inervación y musculatura estriada pélvica y perineal.....	17
2.1.1 Factor mecánico	17
2.1.2 Factor gestación	18
2.1.3 Factor parto	19
2.2 El modelo de daño con implicaciones en la multiparidad	23
2.3 Daño a la inervación y musculatura pélvica y perineal en modelos animales.....	25
2.4 La coneja como modelo de animal.....	30
3 Justificación	38
4 Hipótesis.....	40
5 Objetivos.....	40
5.1 Generales	40
5.2 Particulares.....	40
Capítulo III Métodos y diseño experimental	41
6 Metodología.....	41
6.1 Experimento I. Aplastamiento de los nervios Be y Pc sobre la actividad refleja y la función vesical y uretral durante la micción en conejas nulíparas.....	41
6.2 Experimento II. Sección de los nervios Be y Pc sobre la actividad refleja y la función vesical y uretral durante la micción en conejas nulíparas	43
6.3 Experimento III. Efectos de la multiparidad sobre la actividad refleja de los músculos Be Y Pc sobre la función vesical y uretral durante la micción	44
6.4 Registro electromiográfico	44
6.5 Análisis estadístico	44
7 Resultados.....	46
7.1 Antes y después del aplastamiento de los nervios Be y Pc.....	47
7.2 Antes y después de la sección de los nervios Be y Pc.....	53
7.3 Registro en conejas múltiparas.....	59
7.4 Múltiparas vs los grupos con aplastamiento de los nervios Be y Pc: efecto dual	62
7.5 Múltiparas vs los grupos con sección de los nervios Be y Pc: efecto dual	65
7.6 Múltiparas vs los grupos con aplastamiento y sección de los nervios Be y Pc: efecto dual	68
7.7 Porcentaje de daño con respecto al modelo de multiparidad	71
7.8 Probabilidad de activación de los músculos Be y Pc.....	75
Capítulo IV: Discusión y recomendaciones	78
8 Discusión.....	78
Capítulo V: Conclusiones y perspectivas	94
9 Conclusiones	94
10 Perspectivas	96

11 Referencias.....	98
12. Abreviaturas.....	116
13. Anexos.....	117
12 Publicaciones.....	122

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Vista lateral del piso pélvico	3
Fig. 2. Vista sagital de los músculos perineales y su relación con los genitales externos de la mujer	6
Fig. 3. Inervación del nervio pudendo	8
Fig. 4. Mecanismos de los reflejos de almacenamiento y expulsión de orina.....	13
Fig. 5. Registros simultáneos durante la micción en coneja	32
Fig. 6. Histología, tipos de fibras musculares, y registros de CMG's y EMG's en coneja	35
Fig. 7. Registros representativos durante la micción en conejas nulíparas	47
Fig. 8. Registros representativos antes y después del aplastamiento del nervio Be.....	48
Fig. 9. Parámetros urodinámicos antes y después del aplastamiento del nervio Be	49
Fig.10. Parámetros de la presión uretral antes y después del aplastamiento del nervio Be	50
Fig. 11. Registros representativos antes y después del aplastamiento del nervio Pc.....	51
Fig. 12. Parámetros urodinámicos antes y después del aplastamiento del nervio Pc.....	52
Fig. 13. Parámetros de la presión uretral antes y después del aplastamiento del nervio Pc.....	53
Fig. 14. Registros representativos antes y después de la sección del nervio Be.....	54
Fig. 15. Parámetros urodinámicos antes y después de la sección del nervio Be.....	55
Fig. 16. Parámetros de la presión uretral antes y después de la sección del nervio Be	56
Fig. 17. Registros representativos antes y después de la sección del nervio Pc.....	57
Fig. 18. Parámetros urodinámicos antes y después de la sección del nervio Pc.....	58
Fig. 19. Parámetros de la presión uretral antes y después de la sección del nervio Pc.....	59
Fig. 20. Registros representativos de conejas múltiparas	60
Fig. 21. Parámetros urodinámicos de conejas múltiparas	61
Fig. 22. Parámetros de la presión uretral de conejas múltiparas.....	62
Fig. 23. Parámetros urodinámicos de los grupos con aplastamiento y sección de los nervios Be y Pc vs múltiparas	63
Fig. 24. Parámetros de la presión uretral de los grupos con aplastamiento y sección de los nervios Be y Pc vs múltiparas.....	65
Fig. 25. Parámetros urodinámicos de los grupos con sección de los nervios Be y Pc vs múltiparas.....	66
Fig. 26. Parámetros de la presión uretral de los grupos con sección de los nervios Be y Pc vs múltiparas.....	67
Fig. 27. Parámetros urodinámicos de los grupos con aplastamiento y sección de los nervios Be y Pc vs múltiparas	69
Fig. 28. Parámetros de la presión uretral de los grupos con aplastamiento y sección de los nervios Be y Pc vs múltiparas.....	70
Fig. 29. Porcentaje de daño para los parámetros urodinámicos.....	72
Fig. 30. Porcentaje de daño para los parámetros de la presión uretral	74
Fig. 31. Probabilidad de la media de actividad o no actividad de los músculos Be y Pc controles vs múltiparas	75
Fig. 32. Probabilidad de la media de actividad o no actividad de los músculos Be y Pc múltiparas vs los grupos de daño	77

Capítulo I: Generalidades

1. INTRODUCCIÓN

La reproducción en hembras de mamíferos incluye una serie de procesos fisiológicos y conductuales que implican un alto costo energético y riesgos para la salud. La multiparidad se entiende como la serie de procesos reproductivos que incluye más de dos episodios de gestación, parto y lactancia.

La multiparidad es un factor que se asocia con algunas disfunciones del piso pélvico, como el daño a la musculatura estriada del piso pélvico y perineal, prolapsos vaginales e incontinencia urinaria (IU) (Bortolini y cols. 2010). Debido a que durante los múltiples eventos de gestación, parto y lactancia hay cambios fisiológicos que pueden afectar los órganos del aparato urogenital y músculos estriados involucrados en procesos reproductivos y de almacenamiento y excreción de orina (Wook Bai y cols. 2003).

En las hembras de mamífero los músculos del piso pélvico son determinantes para las funciones del aparato urogenital. Durante la gestación y el parto, los componentes del piso pélvico, entre ellos los músculos estriados, son los que más daño sufren durante la vida reproductiva femenina, porque en la gestación el incremento de peso y tamaño del feto genera mayor presión sobre la musculatura del piso pélvico. Mientras, en el parto sus fibras y/o inervación pueden comprimirse y/o sobre estirarse (Chaliha 2009), hasta llegar a su ruptura (Lien y cols. 2004), lo que podría ocasionar disfunciones sexuales y urinarias como la incontinencia o retención urinaria.

Las estructuras del piso pélvico son inervadas principalmente por nervios autonómicos y somáticos, como el nervio pudendo. El nervio pudendo es un nervio mixto (sensorial y motor), que inerva al periné, esfínter externo de la uretra, piel perigenital y músculos perineales. El nervio pudendo regula procesos como la continencia urinaria (Schraffordt y cols. 2004), permitiendo la contracción del esfínter externo de la uretra durante el almacenamiento de la orina. Sin embargo, debido a su disposición anatómica por el arco isquiático de la pelvis (Tagliafico y cols. 2013), durante el parto puede sufrir algún daño, particularmente si es un bebé grande y de

mayor peso, el paso de éste por el canal vaginal podría prolongar la segunda fase del parto, comprimir y/o romper su inervación (Memon y Handa 2013). Se ha propuesto que el nervio pudendo puede dañarse a través del estiramiento, aplastamiento o hasta su rompimiento, lo que conlleva a que mujeres después del parto muestren disfunciones del piso pélvico como la pérdida involuntaria de orina (Allen y cols. 1990, Kerns y cols. 2000, Fitzpatrick y cols. 2003). Para entender este proceso se han realizado varios estudios en modelos animales, principalmente en la rata hembra.

1.1 Musculatura estriada pélvica y perineal

En los bípedos, específicamente en los seres humanos, la gravedad, los movimientos respiratorios y el peso de las vísceras abdominales y pélvicas producen mayor presión sobre los músculos del piso pélvico (Morrison 2001). Durante la ejecución de las funciones reproductivas femeninas se llevan a cabo una gran cantidad de procesos, tales como: ovulación, fertilización, embarazo, parto, y no reproductivos, como la continencia y expulsión de orina. Todas estas funciones del aparato reproductor femenino tienen como sustrato al área pélvica y perineal con su intrincada red de nervios, músculos, vasos, tejido conectivo y vísceras (Birder y cols. 2010).

El diafragma pélvico es una estructura muscular delgada y larga que forma la parte límite inferior de la cavidad abdomino-pélvica. Se forma a partir de un músculo en forma de túnel que se extiende lateralmente con su fascia desde la sínfisis del pubis hasta el cóccix de una pared de la pelvis a la otra. En las mujeres el piso pélvico se conforma por hueso, músculo y tejido conectivo. Estos tres componentes proveen una base para el sostén de las vísceras de la cavidad pélvica (útero, vejiga urinaria, vagina y recto), y permiten funciones fisiológicas reproductivas como la cópula y el parto, y no reproductivas tales como la micción y la defecación (Birder y cols. 2010). Las paredes se constituyen por los huesos de la pelvis (sacro, íleo, isquion y pubis), la parte interna y el fondo se constituyen por musculatura estriada: iliococcígeo, pubococcígeo (Pc), puborectalis (Drake 2007. Figura 1), estos músculos conforman el *Levator ani* (LA).

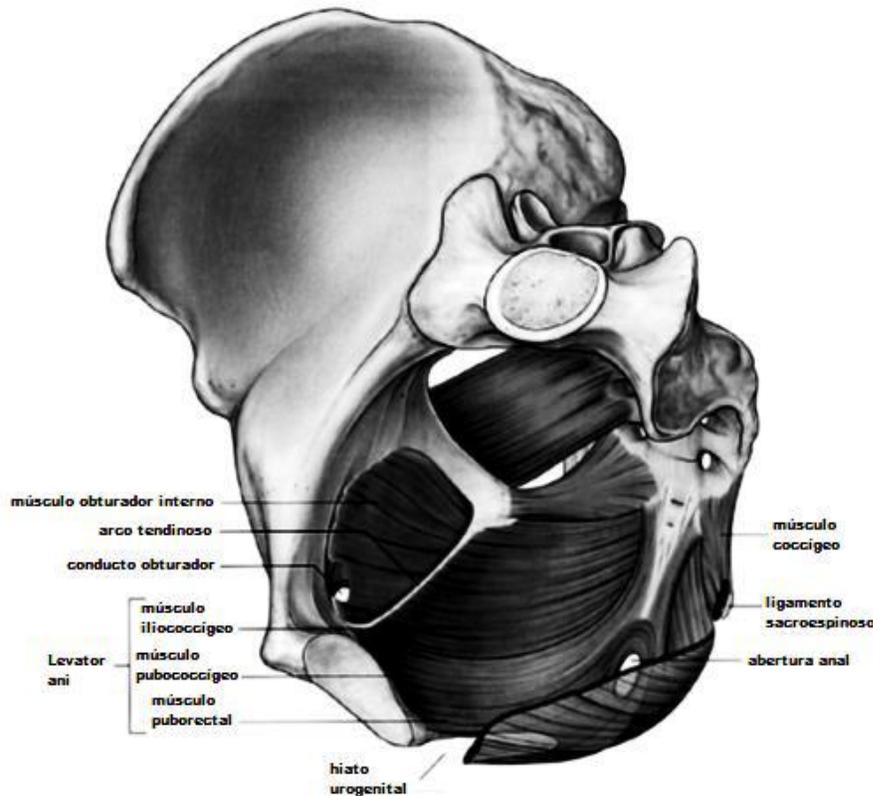


Figura 1. Vista lateral del piso pélvico. El piso pélvico está formado por el diafragma pelviano el cual se constituye por los músculos Levator ani y coccígeo de ambos lados. El piso pélvico separa la cavidad pélvica (por encima) del periné (por debajo) (Drake 2007).

El LA y los músculos coccígeos que se adjuntan a la superficie interna del piso pélvico de la pelvis se originan en el hueso púbico al nivel de la línea pectinada y la fascia del obturador interno y están conectados al cóccix. El músculo del LA se compone de dos músculos principales: el músculo Pc y el músculo iliococcígeo. La parte medial del LA está conformada por el músculo Pc que se origina del centro de la rama pubiana inferior, la sínfisis púbica y la parte anterior del arco tendinoso. El arco tendinoso del LA es una estructura densa de tejido conectivo, que corre desde la rama púbica a la espina isquiática a lo largo de la superficie del músculo obturador interno. El músculo pasa detrás del recto en dirección casi horizontal, el aspecto interno forma el margen del hiato urogenital, que es atravesado por la uretra, la vagina y el anorrecto. La porción media del Pc se ha dividido en varias subpartes para mostrar la relación del músculo a la uretra, la vagina, el ano y el recto (Strohbehn 1998). Estas subpartes son

músculos que se denominan pubouretralis, pubovaginalis, puboanalis y puborectalis o, en su conjunto músculo pubovisceralis, debido a su relación a las vísceras pélvicas (Lawson1974, Kearney y cols. 2004).

La porción uretral del músculo forma parte de la musculatura periuretral; paralelamente a la vagina y al anorrecto que se inserta en la pared vaginal, cuerpo perineal y al esfínter externo anal (Salmons y cols. 1995). Posteriormente, la porción del puborrectalis pasa por detrás del canal rectal y se fusiona con el músculo al sitio opuesto para formar un cabestrillo detrás del recto. Otra parte del Pc corre más posteriormente teniendo una unión al cóccix. La parte lateral del LA es delgada y se llama iliococcígeo. Tiene origen en el arco tendinoso del LA y alcanza la espina isquiática y los dos últimos segmentos del cóccix. Las fibras de los dos lados también se funden para formar un rafe denominado ligamento anococcígeo. Este rafe une el ano y el cóccix conformando la placa elevadora y es la estructura sobre la cual descansan los órganos pélvicos.

Cada evento que conduce a un debilitamiento del LA afecta a esta placa provocando que se caiga. Como consecuencia de ello, el hiato urogenital se abre y predispone a prolapsos de órganos pélvicos. Las mujeres afectadas por prolapso genital han demostrado tener un hiato urogenital agrandado (DeLancey y Hurd 1998).

El músculo coccígeo que se extiende desde la espina isquiática hasta el cóccix y la porción inferior del sacro, forma la parte posterior del diafragma pélvico. Está situado en la superficie anterior del ligamento sacroespinoso. Se ha mostrado que el tipo de fibras de estos músculos estriados son de contracción lenta manteniendo un tono constante (tipo I) (Gilpin y cols. 1989), mientras que una mayor presencia de fibras de contracción rápida (tipo II) está presente en las áreas periuretral y perianal (Brading 1999, DeLancey 2000). Este concepto confirma que el LA normal mantiene su tono en la posición vertical para sostener las vísceras pélvicas. Además, una contracción voluntaria del puborectalis durante el aplastamiento puede aumentar el tono para equilibrar una presión intraabdominal elevada.

La uretra femenina presenta una capa exterior que se forma por la estructura muscular estriada del esfínter urogenital, se puede encontrar en la región media tres quintas partes de su longitud. En sus dos tercios superiores, las fibras parecidas al

esfínter están dispuestas de forma circular. En la parte distal, las fibras dejan la uretra y rodean la pared vaginal formando el esfínter uretrovaginal. Otras partes del mismo músculo se extienden a lo largo de la rama púbica inferior por encima de la membrana perineal que se conoce como el compresor uretral (DeLancey 2000). Este músculo está compuesto principalmente por fibras de contracción lenta que son especialmente adecuadas para mantener un tono constante. Cuando es necesario, una activación muscular voluntaria de este músculo estriado puede aumentar la presión sobre la uretra. La mucosa uretral se extiende desde la vejiga (que presenta un epitelio de transición) al meato externo, su epitelio es principalmente escamoso no queratinizado. Este tejido submucoso también es hormonalmente sensible y contiene un vasto plexo vascular que proporciona un cierre hermético de la mucosa gracias a un aumento del flujo sanguíneo seguido de un aumento en la presión abdominal. La considerable cantidad de tejido conectivo intercalado dentro del músculo y la submucosa contiene fibras de colágeno y elastina, su función es adicionar refuerzo al cierre uretral. Por lo tanto, podemos concluir que la mezcla de músculo liso y estriado, tejido conectivo, mucosa y submucosa explica el funcionamiento del esfínter (DeLancey 2000).

Los músculos perineales, el isquiocavernoso y el bulboesponjoso, están asociados a los genitales externos de la mujer. El isquiocavernoso (Isc) se origina del hueso isquion y cubre la porción superior de los labios en la vulva femenina, rodeando la crura del clítoris. El músculo bulboesponjoso (Be) se origina del rafe medio y se va a insertar en los cuerpos cavernosos del clítoris, rodeando al orificio de la vagina. Ambos músculos están inervados por la rama perineal del nervio pudendo. (Drake 2007. Figura 2).

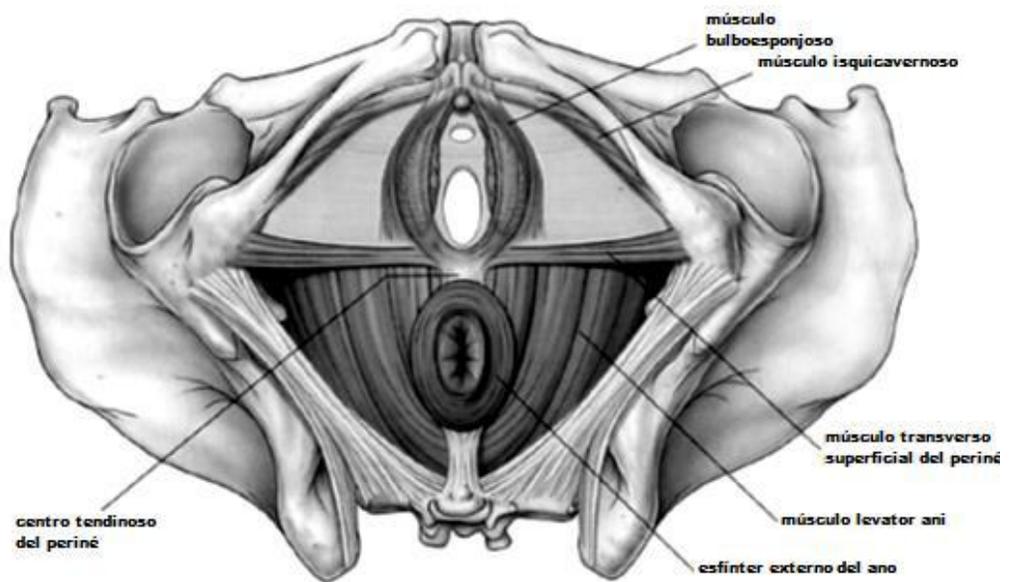


Figura 2. Vista sagital de los músculos perineales y su relación con los genitales externos de la mujer. Se muestran las estructuras del piso pélvico que se cruzan con los del periné en el centro tendinoso del periné en el que convergen: músculos del Levator ani del diafragma pélvico y los músculos de los triángulos urogenital y anal del periné, incluidos los esfínteres de musculatura estriada relacionados con la uretra, la vagina y el ano (Drake 2007).

Los músculos estriados pélvicos y perineales desempeñan un papel importante en el soporte y funcionamiento del aparato urogenital de las hembras de varias especies de mamífero, incluidas las mujeres. La contracción de estos músculos comprime la uretra y la vagina para mantener el cierre uretral y evitar pérdidas de orina al toser y/o estornudar (Wook Bai y cols. 2003), o bien, impedir que durante el parto la cabeza del feto se deslice rápidamente por el canal vaginal y éste se desgarre (Shafik 1993).

1.2 Inervación de los músculos del piso pélvico

En la mujer los nervios que inervan a los músculos estriados pélvicos y perineales se originan en los segmentos sacros de la médula espinal (Jünemann y Thüroff 2000). Los músculos del piso pélvico están inervados de las raíces sacras S2, S3 y S4, aunque existen algunas controversias en donde consideran que el músculo LA y el músculo

puborectalis están inervados por el nervio pudendo (Raizada y Mital 2008), mientras que los músculos más profundos (Pc, iliococcígeo y coccígeo) están inervados por las ramas directas de las raíces sacras S3 y S4 (Dyck y Thomas, 2005).

Un estudio realizado por Barber y cols. (2002) describe que en el 30% de los sujetos los músculos del piso pélvico están inervados por fibras nerviosas que provienen de los segmentos sacros 4 y 5 (S4-S5) y el 40% de los segmentos S3 y S4; y denomina a su inervación como nervio del LA. Además sugiere que los músculos del piso pélvico no están inervados por el nervio pudendo, contrario a lo que describen Snooks y Swash (1986) y Guaderrama y cols. (2005).

Otros estudios han demostrado que la inervación del rabdoesfínter uretral y anal, y los músculos perineales Be e Isc provienen del nervio pudendo. El nervio pudendo se origina de los segmentos S2, S3 y S4 (con mayor contribución de S3) y pasa por la parte ventral del músculo piriforme por detrás del ligamento sacroespinoso al músculo coccígeo y por la espina ciática, para pasar por la cavidad pélvica y la parte posterior del músculo obturador interno; aquí se divide en tronco superior e inferior. Una rama del tronco inferior inerva al esfínter externo del ano y a la piel perineal. Del tronco superior surge el nervio dorsal del clítoris, de la cual una rama inerva al clítoris y la otra, denominada nervio perineal, al músculo transverso perineal, Isc, Be, esfínter externo de la uretra y piel de los labios vaginales (Barber y cols. 2002. Figura 3). Esta inervación representa una importante vía en el control nervioso del almacenamiento de la orina y del cierre uretral. Por lo tanto, el daño al nervio pudendo puede causar disfunciones del músculo puborectalis, de los rabdoesfínteres uretral y anal responsables de la incontinencia urinaria y fecal respectivamente (Birder y cols. 2010).

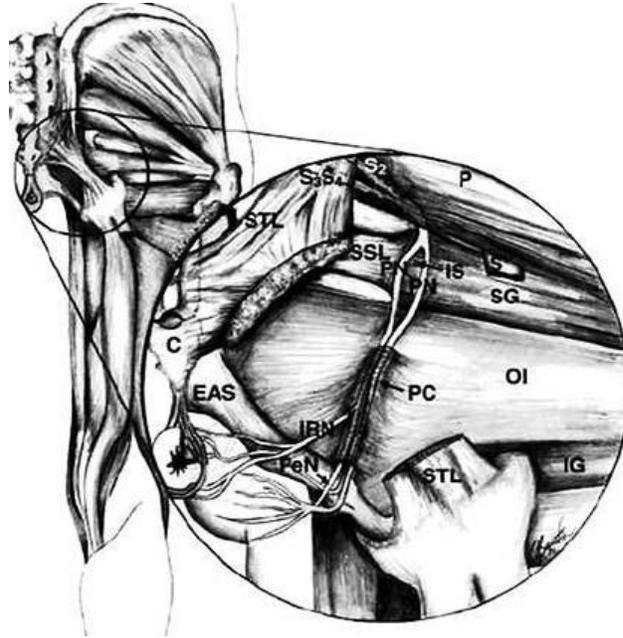


Figura 3. Inervación del nervio pudendo, a través de la región glútea y la fosa isquiorectal. El músculo del glúteo y el ligamento sacrotuberal ha sido removido para una mejor observación de la inervación. S2-S4: raíces nerviosas sacras, P: músculo piriforme, STL: ligamento sacrotuberal, SSI: ligamento sacroespinoso, PN: nervio pudendo, IS: espina isquiática, S: nervio ciático, SG: músculo gemelo superior, C: coccígeo, EAS: esfínter externo del ano, PC: canal pudendo, OI: músculo obturador interno, IRN: nervio rectal inferior, PeN: nervio perineal, IG: músculo gemelo inferior (modificado de Barber y cols. 2002).

Thor y de Groat (2010), concluyen que el nervio pudendo no inerva en un grado significativo los músculos del piso pélvico, es decir, los músculos iliococcígeo, Pc y coccígeo. Sin embargo, la posición del nervio del LA a nivel de la superficie intrapélvica puede ser expuesta a lesiones durante el paso de la cabeza del feto durante la segunda etapa del parto, contribuyendo a la correlación entre el parto y el prolapso de órganos pélvicos. Daño a la musculatura, inervación o directamente a segmentos medulares implicados en la regulación de la micción podrían tener algún efecto sobre la supervivencia de las motoneuronas y cambios en el control de sus funciones.

1.3 Actividad refleja en procesos fisiológicos del aparato urogenital

Un reflejo es una respuesta involuntaria estereotipada que se desencadena en respuesta a un estímulo sensorial específico. Durante los reflejos se contraen o relajan los músculos de manera estereotipada ante un determinado estímulo (Rowland 2001).

La señal emitida por los receptores sensoriales del aparato urogenital no siempre inducen la percepción de sensaciones, la mayoría de estas señales activan circuitos de actividad refleja que controlan diversos procesos fisiológicos. La estrecha interrelación de vísceras, nervios y músculos estriados del área pélvica permite la activación de diversos reflejos como: somato-somáticos, somato-viscerales, víscero-somáticos y víscero-viscerales.

En funciones como la respuesta sexual y/o la micción la actividad de los músculos del piso pélvico y perineal se encuentra regulada por el sistema nervioso somático y autonómico (Enck y Vodusek 2006). La fisiología reproductiva y urinaria femenina requiere de la actividad coordinada de sus componentes anatómicos, regulados por el sistema endocrino y nervioso, por lo que alteraciones en cualquiera de estos componentes puede repercutir en el éxito reproductivo de la hembra y en su salud.

En el aparato urogenital inferior, se llevan a cabo procesos como la micción, la cópula y el parto. La micción en mamíferos es un proceso fisiológico vital que involucra dos eventos coordinados: el almacenamiento y la expulsión de orina. Ambos son llevados a cabo por estructuras del aparato urinario inferior que está conformado por la vejiga urinaria y la uretra. Tales estructuras son órganos anatómicamente distintos pero fisiológicamente se comportan como una unidad que permite la micción (Jay 2006).

Los músculos pélvicos y perineales al contraerse durante el reflejo vaginocavernoso, incrementan la presión intravaginal y reducen el diámetro vaginal durante el apareamiento y en el parto, para apoyar la cabeza del feto (Shafik 1993). También previenen el prolapso uterino debido a aumentos repentinos de presión intraabdominal (Shafik y cols. 2002). En la coneja la contracción de los músculos perineales genera un aumento de presión sobre la vagina perineal que durante el parto facilita la expulsión de crías (Cruz y cols. 2002, López-Juárez y cols. 2017) y en conejas multíparas tanto la contracción muscular, como la presión intravaginal están disminuidas. Es relevante

conocer mejor los reflejos musculares implicados y sus componentes afectados por la reproducción.

1.4 Regulación de la micción

Durante la fase de almacenamiento la vejiga urinaria se adapta a la cantidad de orina que llega a través de los uréteres, debido a su capacidad elástica y tono muscular funciona como un reservorio de baja presión. Mientras, el cuello vesical y la uretra se contraen para permitir el almacenamiento de orina debido a la contracción tónica de la musculatura lisa y estriada periuretral que ejercen sobre la uretra (Elbadawi 1996, DeLancey 2001).

Durante la continencia urinaria la transmisión de la presión es pasiva, es decir a medida que aumenta la presión intraabdominal, la presión también incrementa en la vejiga y uretra (Klutke y Siegel 1995). Si en la uretra se ejerce una mayor presión, el esfínter externo de la uretra aumenta su contracción y de manera refleja se contraen los músculos del piso pélvico para mantener la continencia urinaria (Enhorning 1969, Tanagho 1982), es decir el mecanismo de continencia es activo, descrito para las mujeres (Constantinou y Govan 1982), perra (Thüroff y cols. 1982), gata (Julia-Guilloteau y cols. 2007) y coneja (Corona-Quintanilla y cols. 2014).

Para las mujeres, DeLancey propone la “hipótesis de la hamaca” que explica que la presión abdominal transmitida a través de la uretra proximal presiona la pared anterior contra la pared posterior. La pared posterior se mantiene rígida si existe un soporte pélvico suficiente proveniente de los tejidos muscular y conjuntivo. A partir de datos morfológicos, DeLancey y cols. (DeLancey 1989, 1997, Sampsel y DeLancey 1998), han postulado que las inserciones uretrales en el pubis (pubouretrales) y las conexiones a los músculos y las fascias pélvicas modifican en forma activa la posición del cuello vesical y la uretra proximal con la micción. Esta disposición comprime la uretra contra el pubis durante el llenado vesical y el esfuerzo. Estas inserciones contienen tanto fascia como músculo liso (Oelrich 1983, DeLancey 1989).

Por lo tanto, la continencia urinaria es el resultado de la combinación del tono muscular activo y la coaptación anatómica pasiva. La transmisión activa, se produce cuando se genera un esfuerzo, durante un estornudo, al reír o cargar un objeto pesado,

hay un aumento de presión y la actividad de la musculatura estriada del piso pélvico (específicamente del esfínter externo de la uretra y del Pc) se contraerá para evitar la salida de orina (Klutke y Siegel 1995, Elbadawi 1996, DeLancey 2001).

El músculo estriado del mecanismo esfinteriano distal contiene sobre todo fibras de contracción lenta y proporciona más del 50% de la resistencia estática (Tanagho y cols. 1989). Gosling y cols. (2000), mediante histología en seres humanos, mostraron que el músculo estriado dentro de la uretra distal está compuesto principalmente por miofibrillas de contracción lenta contrario a los músculos estriados periuretrales del piso pélvico, que contienen 35% de fibras de contracción rápida y 65% de fibras de contracción lenta (Padykula y Gauthier 1970). Además, los músculos periuretrales estriados del piso pélvico están adaptados para el reclutamiento rápido de unidades motoras necesarias durante los aumentos de la presión abdominal.

La activación refleja por estimulación del nervio pélvico relacionada con la distensión de la vejiga activa la contracción del rabdoesfínter uretral, por lo que las aferentes de la vejiga urinaria son de primordial importancia. Este reflejo se refiere al reflejo guardián o reflejo de continencia. Sin embargo, estudios recientes consideran de mayor importancia a las fibras aferentes uretrales (Hurtado y cols. 2008), probablemente el reflejo guardián se activaría principalmente por las fibras aferentes uretrales si la orina comenzara a pasar a través del cuello vesical inadvertidamente, entonces la uretra proporcionaría un cierre rápido del esfínter uretral distal (contra cualquier pérdida de orina), más rápidamente en comparación con simples distensiones de la vejiga urinaria o aumentos de la presión intravesical. Dado que el nervio pudendo se compone incluso por algunas fibras aferentes uretrales (así como rectales, genitales y cutáneas), se puede argumentar que la activación espinal del esfínter uretral, por la estimulación de las aferentes del pudendo, genera el reflejo guardián. El esfínter interno anal esta inervado por las terminaciones autónomas simpáticas (nervios espinales) y parasimpáticas (nervios pélvicos). Los primeros proceden de los ganglios torácicos inferiores y forman el plexo hipogástrico superior, mientras que los segundos tienen origen en las raíces sacras 2-4 para formar el plexo hipogástrico inferior, dando origen a los nervios que suplen al recto y al canal anal, llamado nervio rectal superior, medio e inferior. (Drake y cols. 2007).

La expulsión voluntaria de orina es un patrón de comportamiento que comienza con la relajación del rabdoesfínter uretral y de los músculos del piso pélvico. Esto puede ser detectado como una inactividad electromiográfica que precede a la contracción del músculo detrusor. La contracción voluntaria de los músculos del piso pélvico durante la expulsión puede conducir a una interrupción de la expulsión, probablemente debido a conexiones colaterales con los núcleos de control del detrusor. De hecho, se han mostrado vías inhibitorias descendentes para el detrusor. Las contracciones de la vejiga urinaria también son inhibidas por otros reflejos que pueden ser activados por aferencias de entrada de los músculos del piso pélvico, piel perineal y ano recto. Además de los mecanismos inhibitorios supraespinales, se encuentra un centro de inhibición del reflejo espinal que inhibe los reflejos somáticos y simpáticos de almacenamiento de orina, actuando sobre el rabdoesfínter uretral y el músculo liso, respectivamente. La activación de este centro generado por la estimulación eléctrica de las fibras aferentes del nervio pélvico ocurre simultáneamente con la activación del reflejo del rabdoesfínter uretral. Posiblemente, la inhibición de la actividad del rabdoesfínter por la distensión vesical representa una consecuencia fisiológica de la estimulación eléctrica de alta frecuencia de las fibras aferentes del nervio (de Groat 2006, Fowler 2008).

En la fase de expulsión, la vejiga urinaria se distiende al máximo provocando un aumento de presión intravesical y la contracción refleja del músculo detrusor da inicio a la evacuación de orina. Simultáneo a ello, se observa la relajación de los músculos esfínteres interno y externo de la uretra y de los músculos del piso pélvico (Fernández-Tresguerres 1999). Esta fase se puede inducir y/o inhibir voluntariamente.

Una compleja red de vías nerviosas regula la actividad de los músculos del piso pélvico y del aparato urinario inferior durante la micción (Silva y Karram 2004). La información generada en las estructuras del aparato urinario inferior es enviada por fibras aferentes a la médula espinal, el tallo cerebral, el cerebelo y llegan a la corteza cerebral; de ahí la información se envía de regreso por vías eferentes hacia la vejiga urinaria, la uretra y los músculos pélvicos y perineales. Estas vías eferentes son autonómicas (constituidas por el nervio hipogástrico, predominantemente simpático, y el nervio pélvico, preferentemente parasimpático) y somáticas (representado por el

nervio pudendo). Los nervios antes mencionados también contienen axones aferentes (de Groat 2006, Fowler y cols. 2008. Figura 4).

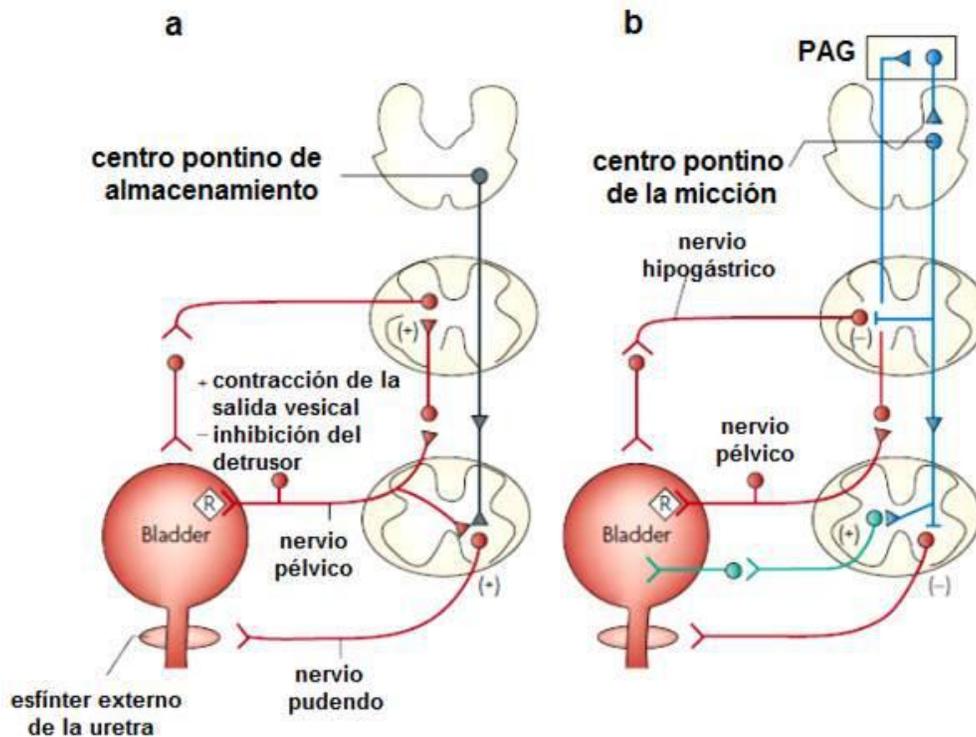


Figura 4. Mecanismo de los reflejos de almacenamiento y expulsión de orina. A. Reflejos de almacenamiento. Durante el almacenamiento de orina la distensión de la vejiga produce una descarga aferente vesical de bajo nivel. La descarga aferente a su vez estimula las eferencias simpáticas hacia el tracto de salida vesical (base y uretra) y el tracto de salida pudendo hacia el esfínter externo de la uretra. Estas respuestas ocurren por vías reflejas espinales y representan el "reflejo guardián", que promueve la continencia. Las descargas simpáticas también inhiben el músculo detrusor y la transmisión en los ganglios vesicales. B. Reflejos de expulsión. La actividad aferente vesical intensa activa el centro de micción del tronco encefálico, que inhibe el reflejo guardián (tracto de salida simpática y pudendo hacia la uretra). El centro pontino de la micción también estimula las eferencias simpáticas que inervan la vejiga y el músculo liso del esfínter interno. El mantenimiento del reflejo miccional ocurre a través de estímulos aferentes ascendentes provenientes de la médula espinal, que pueden atravesar la sustancia gris periacueductal (PAG) antes de alcanzar el centro pontino de la micción (Modificado de Fowler 2008).

La presión de cierre uretral debe ser mayor que la presión vesical, tanto en reposo como durante los aumentos en la presión abdominal para retener la orina en la

vejiga. La relajación del tono de los músculos periuretrales mantiene una presión favorable en relación con la vejiga cuando la presión uretral excede la presión vesical. Durante las actividades comunes como toser, estornudar, cargar un objeto pesado, etc., se activa un proceso dinámico donde se aumenta la presión de cierre uretral para mantener el cierre y la continencia urinaria. En reposo, la continencia urinaria está dada por un mecanismo esfinteriano competente, que incluye no sólo al esfínter estriado y el músculo liso, sino también los músculos del piso pélvico y una adecuada función para el almacenamiento vesical. Los reflejos que median el flujo excitatorio a los esfínteres se organizan a nivel de la médula espinal (el reflejo guardián. Fowler y cols. 2008). La región L en el tronco encefálico también se ha llamado "centro de almacenamiento", ejerce un efecto continuo de salida sobre el núcleo de Onuf y, por tanto, sobre el rabdoesfínter uretral durante la fase de almacenamiento (de Groat 2006).

Funcionalmente los músculos periuretrales mantienen la continencia urinaria de varias maneras. El bucle en forma de U del músculo liso del detrusor rodea la uretra proximal, favoreciendo su cierre mediante el aplastamiento del lumen. El esfínter estriado uretral se compone principalmente de fibras de tipo 1 (contracción lenta), que son adecuadas para mantener el tono constante, así como permitir aumentos voluntarios en el tono para proporcionar protección adicional para mantener la continencia. Distalmente, el reclutamiento del músculo estriado del esfínter uretrovaginal y la uretra, comprimen el lumen. El músculo liso de la uretra también puede desempeñar un papel determinante en la continencia de esfuerzo. El lumen está rodeado por un prominente plexo vascular que se cree contribuye a la continencia mediante la formación de un sello hermético a través de la coaptación de las superficies de la mucosa. Alrededor de este plexo está la capa interna del músculo liso longitudinal. Esto a su vez está rodeado por una capa circular de músculo estriado (Rud y cols. 1980).

El soporte uretral está garantizado por una acción simultánea de la fascia y los músculos que trabajan juntos bajo el control neuronal. Este soporte muscular de fascias forma una hamaca contra la que la uretra se comprime durante cualquier aumento de la presión abdominal. El mecanismo de la continencia urinaria se aumenta, además, por la acción del esfínter uretral. Por lo tanto, el fallo de uno de los componentes de soporte

no siempre será seguido por una situación de incontinencia de esfuerzo, gracias al efecto compensatorio del otro componente. Esto puede explicar por qué la hipermovilidad uretral no produce incontinencia en todas las mujeres (DeLancey y cols. 2007, 2008).

Los músculos del piso pélvico también pueden activarse voluntariamente anticipando un aumento de la presión abdominal. El aumento de la presión abdominal actúa transversalmente a través de la uretra, de modo que la pared anterior se deforma hacia la pared posterior y las paredes laterales se deforman una hacia la otra, ayudando así a cerrar la luz uretral y evitar la fuga debido al aumento concomitante de la presión intravesical. Si hay rupturas en la continuidad de la fascia endopélvica o si el músculo LA está dañado, la capa de apoyo bajo la uretra será más sensible y requerirá un incremento de presión menor para desplazar una distancia dada (Rahn y Roshanravan 2010).

Durante el almacenamiento de orina, la activación de la vía simpática inhibe las neuronas preganglionares parasimpáticas localizadas en el asta intermediolateral de la sustancia gris de los segmentos S2-S4 de la médula espinal, lo cual evita la contracción del músculo detrusor y mantiene relajada a la vejiga urinaria (Fowler y cols. 2008). Al mismo tiempo se activan las motoneuronas ubicadas en el asta ventral de los segmentos S2-S4 (específicamente en el núcleo de Onuf), cuyos axones viajan por los nervios pudendo y LA, para que se contraigan el músculo del esfínter externo de la uretra y los músculos del piso pélvico, lo que contribuye al cierre uretral y previene la expulsión involuntaria de orina (Shefchyk 2002, Fowler y cols. 2008). Estos procesos forman parte del reflejo uretral, conocido como el reflejo guardián (Fowler y cols. 2008).

Además de la activación de los músculos estriados existen otros elementos que participan en el cierre uretral durante el almacenamiento de orina (Ashton-Miller y DeLancey 2007). La contracción de la musculatura lisa del cuello vesical y de la uretra es mediada por el nervio hipogástrico, cuyos axones se originan en neuronas preganglionares que se localizan en el asta intermediolateral de los segmentos torácico 10 y lumbar 2 de la médula espinal (T10-L2; Andersson y Waldeck 2001). Asimismo, los elementos vasculares de la uretra como el plexo arteriovenoso, localizado en el

interior de la submucosa uretral, contribuyen a la formación de un cierre hermético para ocluir el lumen uretral (Ashton-Miller y DeLancey 2007).

La expulsión de orina requiere de la contracción del músculo detrusor en coordinación con la relajación de la musculatura lisa del cuello vesical, del esfínter externo de la uretra y del LA. El paso de la orina por la uretra estimula mecanorreceptores ubicados en la pared uretral, los cuales, envían la información sensorial a través de sus fibras aferentes a la médula espinal. La información eferente somática es transmitida a través del nervio pudendo para provocar la contracción refleja de los músculos perineales (Be e Isc), lo que se denomina reflejo uretra-motor (Shafik y cols. 2008).

La importancia de la musculatura pélvica en las funciones pélvicas ha sido mostrada porque su disfunción produce patologías como el vaginismo, el prolapso genital y las incontinencias urinaria y fecal (Lien y cols. 2004). Estudios epidemiológicos relacionan a la disfunción del piso pélvico con el trauma de parto vaginal (Foldspang y cols. 1992, DeLancey 1997) y/o con el envejecimiento (DeLancey y cols. 2001).

Capítulo II: FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2. ANTECEDENTES

2.1 Factores que dañan la inervación y musculatura estriada pélvica y perineal

Los órganos pélvicos viscerales realizan funciones esencialmente excretoras y sexuales que están mediadas por complejos circuitos neuronales en el cerebro y en la médula espinal (de Groat y Tai 2015). Por consiguiente, las lesiones o enfermedades en varios sitios del sistema nervioso pueden producir cambios significativos en la micción, la defecación y actividad sexual. Los órganos pélvicos tienen una inervación aferente y eferente periférica que se origina a nivel lumbosacro de la médula espinal (Gourcerol y cols. 2011, Marson 2011, de Groat y Tai 2015). Los órganos pélvicos también exhiben propiedades únicas que no son compartidas por otros órganos viscerales, incluyendo (a) la dependencia completa del control neuronal central, (b) las funciones sexuales y excretoras que se inician de una manera total o como un interruptor; (c) funciones que dependen de la coordinación entre múltiples músculos, lisos y estriados y, (d) el control voluntario de la micción y defecación en contraste con el control involuntario de otros órganos viscerales (de Groat y Tai 2015).

2.1.1 Factor mecánico

El músculo del LA, que consiste en los músculos Pc, puborectal e iliococcígeo, es el músculo más grande del piso pélvico y un componente crítico del sistema de soporte del piso pélvico. Este complejo muscular forma una honda en forma de U alrededor de la uretra, la vagina distal y el recto, proporcionando así soporte a estas estructuras. La actividad basal normal del LA mantiene el hiato urogenital cerrado contra la acción de apertura de la presión intraabdominal (Memon y Handa 2013). Una contracción voluntaria máxima del LA aumenta aún más la fuerza de cierre vaginal en un 46%, llevando a un mayor aplastamiento del recto, la vagina distal y la uretra detrás del hueso púbico. El daño al LA puede conducir al ensanchamiento del hiato urogenital y al descenso de los órganos pélvicos. Varios estudios de ultrasonido y de imagen por

resonancia magnética (Delancey y cols. 2007) han demostrado mayor probabilidad de lesión del LA en mujeres con prolapso de órganos pélvicos (Dietz y Simpson 2008).

2.1.2 Factor gestación

Durante el periodo de gestación se produce una serie de adecuaciones maternas que le permiten proveer de nutrientes y protección al feto durante su desarrollo. El cuerpo materno sufre una serie de adaptaciones fisiológicas para lograr: a) un ambiente uterino favorable para promover el desarrollo fetal; b) la preparación del cuerpo de la madre para el parto y c) la preparación de la madre para el periodo de lactancia (Liao y Smith 2011). En las últimas semanas de gestación, el peso y el tamaño del feto incrementan considerablemente, por lo que aumenta la presión intraabdominal y se distiende la musculatura adyacente al aparato urogenital, lo que conlleva a la ruptura de algunas fibras musculares y nerviosas.

En la gestación, el aumento o disminución de la concentración hormonal afecta la composición bioquímica de la matriz extracelular que constituye a la pared vaginal, los músculos puboviscerales y perineales. Estos mecanismos promueven la remodelación del tejido conectivo que llevan a cambios en la organización, orientación y diámetro de las fibras de colágeno, tales modificaciones podrían afectar las propiedades visco-elásticas de dichos componentes (Ashton-Miller y DeLancey 2009). En particular durante el último trimestre de gestación se produce un aumento en la producción de estradiol. Glenmark y cols. (2004), sugieren que la deficiencia de estrógenos en músculos de ratones macho produce un mayor rendimiento durante la fatiga y una mejor recuperación, mientras que en las hembras no se observan cambios. Además de estas modificaciones hormonales, durante la gestación en las hembras de mamíferos se produce un aumento en la presión intraabdominal y una deformación de los huesos de la columna vertebral (Morrison 2001), lo que podría también influir en el daño a la musculatura pélvica y perineal.

2.1.3 Factor parto

El parto y otros eventos como la gestación y la fluctuación hormonal en el ciclo de vida (Lukacz y cols. 2006), pueden dañar el conjunto de músculos estriados involucrados en cubrir y ayudar a sostener la vejiga en la mujer. Si los músculos del piso pélvico, la vagina y los ligamentos que mantienen la vejiga urinaria se debilitan, se modifica la posición anatómica de este órgano lo que provoca una mayor presión sobre ella. Estos músculos, que producen fuerza sobre ordinaria a la uretra, durante el parto, cuando están dañados se contraen débilmente lo que origina que la orina salga en forma de goteo durante momentos de esfuerzo (Wook Bai y cols. 2004).

Se sabe que el parto representa un factor de riesgo para el desarrollo de prolapsos de los órganos pélvicos. Varios estudios han indicado que el daño a la inervación de los músculos del piso pélvico puede ser la causa inicial del descenso pélvico y de los prolapsos (Cam y cols. 2012, Crane 2012, Gilboa y cols. 2013, Aytan y cols. 2014, Laughon 2014). Muchos otros estudios han documentado que el daño al nervio del LA se produce después del parto en alrededor del 25% de las mujeres, y en aproximadamente un tercio de las mujeres que muestran daño nervioso sigue siendo persistente a los 6 meses después del parto (Sartore y cols. 2004).

Otro mecanismo a través del cual el soporte muscular pélvico puede provocar prolapsos de los órganos pélvicos es la avulsión del músculo puborrectalis en multíparas. Este tipo de daño está presente en el 18-70% de las mujeres multíparas, la mayoría de ellas muestran prolapsos de los órganos pélvicos (Dietz y cols. 2012, Lammers y cols. 2013). Además de la lesión por sección puede haber algunos "inhibidores" temporales adicionales de la actividad de los músculos del piso pélvico, tales como períodos de dolor e incomodidad después del parto.

El piso pélvico está conformado por músculos y fascias que sostienen la carga abdominal. La carga de presión hidrostática soportada por el piso pélvico es de aproximadamente 40 cm H₂O, si se considera que la superficie promedio del piso pélvico femenino es de 94 cm², se estima que la carga actúa normalmente en el piso pélvico a 37 N en reposo. Ésta alcanza el valor máximo de 140 N durante la tos y aproximadamente 90 N durante las actividades diarias. La segunda fase del parto es particularmente importante porque dura unos 90 minutos con contracciones uterinas.

Estas contracciones, que duran aproximadamente 1 minuto cada 3 minutos, desarrollan una carga de 54 N, que incrementa hasta 120 N durante un pujo. En los casos en los que se debe utilizar una pinza obstétrica, la fuerza adicional puede alcanzar 200 N (Ashton-Miller y Delancey 2009).

Hasta ahora, existen dos principales hipótesis de daño nervioso y lesión por estiramiento. El músculo LA, que representa la estructura de soporte principal del piso pélvico, está fuertemente separado de la línea media y comprimido hacia el hueso durante el parto vaginal, de manera que puede generarse un daño por estiramiento prolongado. Incluso la fascia endopélvica y el soporte conectivo del músculo pueden verse afectados y modificados (Lien y cols. 2004).

En la fase de expulsión del feto, los componentes del piso pélvico, entre ellos la inervación, son expuestos a la distensión por la cabeza del feto hasta la apertura máxima del canal de parto. Esta distensión propicia la disminución en la contracción de la musculatura estriada del piso pélvico y en las fascias (Schüssler y cols. 1994). El parto vaginal se asocia con daños al nervio pudiendo, en forma parcial o su ruptura total, lo que produce disminución del cierre uretral (Allen y cols.1990). Las lesiones del nervio pudiendo pueden dar lugar a la desmielinización de las fibras nerviosas; hasta la ruptura axonal que en casos graves no hay recuperación de los tejidos (Fitzpatrick y cols. 2003).

Las lesiones musculares ocurren principalmente durante la segunda fase del parto. Lien y cols. (2005), realizaron un estudio en el que desarrollaron un modelo por computadora para establecer el grado de lesión pudenda, encontraron que los nervios que inervan el esfínter anal se estiraban más allá del umbral de tensión del 15% y el grado de descenso perineal influía en la tensión del nervio pudiendo. Se desarrolló un modelo biomecánico para estudiar las estructuras que una vez deterioradas, pueden causar prolapso urogenital. En un estudio de Chen y cols. (2006), mostraron que la pared vaginal anterior está sostenida por ligamentos cardinales y uterosacrales en su parte superior y por una membrana perineal en su porción inferior. Bajo una presión intraabdominal elevada, la pared vaginal anterior es empujada contra el lado posterior, apoyada por el recto y el músculo LA. El modelo biomecánico demostró que cuanto

mayor es el daño pubovisceral, mayor es el prolapso de la pared anterior, dando la importancia de la integridad del músculo LA (Chen y cols. 2006).

La segunda fase de parto prolongada se asoció también a laceraciones perineales de tercer y cuarto grado (Laughon 2014). Gilboa y cols. (2013), propusieron evaluar el ángulo del arco del pubis por ecografía transperineal durante la segunda fase prolongada del parto para observar el momento de la expulsión del bebé. Concluyendo que las laceraciones perineales están fuertemente asociadas con el daño del piso pélvico.

Los patrones de activación neuromuscular modificados del piso pélvico también pueden contribuir a disfunciones del piso pélvico (Deindl y cols. 1994, Gunnarsson y Mattiasson 1999, Vodusek 2002). Los estudios electromiográficos han demostrado que el 80% de 96 mujeres primíparas presenta sección parcial con aparente reinervación y aumento en la densidad de las fibras nerviosas en el período posparto (Allen y cols. 1990). El tiempo de latencia de las fibras nerviosas motoras pudendas medido al registrar el potencial de acción compuesto en el músculo del esfínter externo anal después de estimular los nervios pudendas a nivel de la espina isquiática aumenta después de 2 a 3 días posparto, pero los valores se normalizan después de 6 meses en el 66% de los casos (Allen y cols. 1990, Snooks y cols. 1984).

La mayoría de las lesiones nerviosas pueden recuperarse alrededor de un año por propios procesos regenerativos (Fitzpatrick y cols. 2003). Pero el daño al nervio pudendo, incluso con reinervación parcial del músculo del esfínter externo del ano, puede continuar y ser más marcado en el transcurso del tiempo (Snooks y cols. 1990). Estudios neurofisiológicos revelaron que el 36% de 20 mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo después de tres meses del parto presentan daño al nervio pudendo. Asimismo, mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo y prolapso de órganos pélvicos presentaron cambios anatómicos y pérdida de unidades motoras en el LA y esfínter externo del ano (Weidner y cols. 2000).

También se ha observado que la movilidad del cuello vesical incrementa durante la maniobra de Valsalva (aumento de la presión intraabdominal en forma voluntaria o pujo) en mujeres con partos vaginales. Por otro lado, sólo un pequeño porcentaje de primíparas y multíparas presentaron una disminución en la capacidad para elevar el

cuello vesical durante la contracción de los músculos del piso pélvico. Asimismo, mediante la técnica de ultrasonido translabial (perineal), se observó que la capacidad de la musculatura del piso pélvico para elevar el cuello vesical se redujo significativamente del segundo al quinto mes posterior al parto vaginal (Dietz 2004).

Yousuf y cols. (2009) determinaron la ubicación y el movimiento de las estructuras del piso pélvico mediante técnicas de resonancia magnética al primer y séptimo mes después del parto. Ellos encontraron que el tamaño del cuerpo perineal y el borde anal fue significativamente más grande a los siete meses posteriores al parto en comparación con el primer mes postparto. Las dimensiones del hiato urogenital y del LA se redujeron significativamente en tamaño, pero no se encontraron diferencias significativas del desplazamiento de la musculatura del piso pélvico durante la maniobra de Valsalva y los ejercicios de Kegel entre uno y siete meses después del parto.

El daño a la inervación y su papel en la disfunción de la musculatura del piso pélvico ha sido discutido por muchos autores. Józwik y Józwik (2001), ponen de relieve la relación entre el período de distensión o estiramiento máximo de los tejidos blandos del canal de parto (incluida la musculatura del piso pélvico) y su seccionamiento. Ellos señalan el hecho de que el nervio pudendo se alcanza a lesionar durante todo el curso del parto debido a: (1) la sección en la unión neuromuscular; (2) un estiramiento excesivo del plexo lumbosacro; 3) el efecto de la presión temporal; y (4) el aplastamiento del nervio pudendo en el interior del canal de Alcock.

En 305 mujeres primíparas se ha observado que el 32% presenta incontinencia urinaria durante la gestación y un 7% la desarrolla después del parto, debido a una prolongada fase de expulsión de la cría (Viktrup y cols. 1992). Se propone que la retención vaginal está íntimamente relacionada con la circunferencia de la cabeza del feto y su peso al nacer, y las mujeres con retención vaginal durante el parto presentan mayor tamaño en las estructuras del piso pélvico (Allen y cols. 1990, Snooks y cols. 1990). Además, la distensión que sufre el aparato urogenital y la musculatura adyacente debido a la multiparidad, modula la estructura e inervación del aparato urogenital inferior y promueve el desarrollo de prolapsos viscerales e incontinencia urinaria en mujeres (Allen y cols.1990).

La lesión de los músculos estriados provoca pérdida de unidades motoras y por tanto de fibras musculares. En humanos ha sido reportado que la sección del Pc, está implicada en la incontinencia urinaria por esfuerzo (Gilpin y cols. 1989), y que la actividad de dichos músculos son cruciales para la continencia fecal (Dubrovsky y Filipini 1990).

En un estudio realizado en mujeres que se volvieron incontinentes después del parto vaginal se demostró tener más daño en el nervio pudendo que las continentas (Allen y cols. 1990), y en otro estudio se mostró que la multiparidad conduce a lesiones repetidas y a una mayor disfunción uretral con cada parto vaginal (Gyhagen y cols. 2013). Los resultados después de las lesiones nerviosas periféricas están determinados por el grado y la localización de la lesión, cambios en el tejido conectivo, lesiones vasculares, la edad, la salud y la calidad de vida de la paciente (Sakakibara y cols. 2012).

2.2 El modelo de daño con implicaciones en la multiparidad

El parto vaginal ha sido identificado como un factor de riesgo de lesión del LA. El exceso de estiramiento y el daño a este músculo, en particular al músculo Pc, que es el componente más corto y más medial del complejo muscular, se ha relacionado con el parto vaginal (Lien y cols. 2004). El aumento de la incidencia de lesión del músculo LA se ha enumerado como una de las explicaciones posibles para la asociación observada entre la edad avanzada al primer parto y la mayor incidencia de disfunciones del piso pélvico (Shek y Dietz 2010).

Debido a su ubicación anatómica superficial en la pelvis femenina, el nervio pudendo está en riesgo de sufrir lesiones durante el parto vaginal. El estiramiento y la lesión por aplastamiento del nervio pudendo se ha reportado del 38 al 42% de los partos vaginales (Fitzpatrick y cols. 2003). La electromiografía con aguja concéntrica en mujeres con antecedentes de parto vaginal muestran evidencia de una lesión transitoria del piso pélvico (Allen y cols. 1990). La mayoría de las lesiones del piso pélvico son reversibles y la reinervación, como indica la mayor densidad de neurofilamentos, conduce al retorno de la continencia en el período posparto (Lin y cols. 2010). Varios estudios (en humanos y en modelos animales) han implicado al parto en la lesión del

nervio pudiendo como una etiología para el desarrollo de incontinencia urinaria y fecal postparto. Kerns y cols. (2005), desarrollaron un modelo en rata para examinar el efecto de la lesión por aplastamiento del nervio pudendo sobre la estructura y función del esfínter externo de la uretra señalando que la lesión por aplastamiento del nervio pudendo induce incontinencia urinaria leve. La lesión por parto al nervio pudendo también está asociada con la consecuente aparición de incontinencia fecal en las mujeres.

En un estudio realizado en 24 mujeres primíparas sometidas a evaluación para la incontinencia fecal postparto, 31% tenían evidencia neurofisiológica de lesión del nervio pudendo (Lin y cols. 2010). Tetzschner y cols. (1995) reportaron en 146 mujeres gestantes y con 12 semanas después del parto, midiendo la latencia terminal motora del nervio pudendo, el estado de continencia anal y urinaria, los detalles del parto y la aparición de inestabilidad pélvica. Aquéllas con latencias motoras terminales del nervio pudendo >2.0 ms tuvieron un aumento del 18% de riesgo de incontinencia fecal en comparación con aquéllas con latencias terminales del nervio pudendo ≤ 2.0 ms a los 3 meses postparto. También hay algunas pruebas de que el aumento de la presión pélvica durante la segunda etapa del trabajo de parto puede conducir a una lesión neurovascular combinada (Griffin y cols. 2012). Estudios actuales sugieren una fuerte asociación entre el parto vaginal, la incontinencia urinaria de esfuerzo y el prolapso de órganos pélvicos. Los estudios observacionales han identificado que ciertas exposiciones obstétricas parecen ser más traumáticas para el piso pélvico, particularmente el parto con pinzas fórceps, la segunda etapa prolongada del parto y las laceraciones del esfínter externo de la uretra.

El daño a la musculatura pélvica y perineal se relaciona con varios factores asociados a cambios en la vida reproductiva de las mujeres; específicamente cambios estructurales y fisiológicos del aparato urogenital durante eventos reproductivos como la gestación y el parto que influyen en la función uretral y vaginal.

2.3 Daño a la inervación y musculatura pélvica y perineal en modelos animales

Distensión Vaginal. La mayoría de los estudios que utilizan la distensión vaginal (DV) para simular las lesiones producidas por el parto utilizan métodos similares. Se inserta un catéter de Foley en la vagina de la rata anestesiada y se infla un globo para distender la vagina y lesionar órganos y tejidos cercanos durante un período prolongado de tiempo (Hijaz y cols. 2008). El modelo de DV se ha convertido en el modelo más utilizado para estudiar los mecanismos de lesión y recuperación de los tejidos en respuesta al parto, ya que fue introducido hace más de 20 años (Lin y cols. 1998). La resistencia uretral disminuye significativamente después de la DV, como se muestra en las pruebas de estornudo, las pruebas de presión de punto de fuga y las pruebas de presión de cierre uretral (Lin y cols. 2008). La disminución de la resistencia uretral se recupera en pocas semanas, dependiendo principalmente del tiempo en que el globo se distendió en la vagina (Pan y cols. 2007).

La DV daña las estructuras musculares y neurológicas responsables de la continencia, ya que estos tejidos se comprimen entre el globo dilatado y la pelvis (Sievert y cols. 2004). Cannon y cols. (2002), documentaron de forma similar una disrupción extensa de la capa del músculo esquelético y un marcado adelgazamiento de las fibras del músculo liso en la uretra después de una hora de DV. También resulta en la disminución del flujo sanguíneo en la uretra, hipoxia en la vejiga, uretra y vagina, sugiriendo que la hipoxia es un posible mecanismo de lesión que conduce a la incontinencia urinaria de esfuerzo (Damaser y cols. 2005).

Kamo y cols. (2006), mostraron que la incontinencia urinaria después de la DV resulta en la disminución del mecanismo de cierre activo en la uretra media y no se modifica la presión de transmisión abdominal por debajo del cuello vesical. Las respuestas reflejas inducidas por estornudo activan el cierre en la uretra medial, pero la respuesta refleja disminuye 50% después de la DV en la rata. Además, Jiang y cols. (2009 a), demostraron que la actividad electromiográfica del esfínter uretral y la actividad de la respuesta vesical durante la prueba de la presión de punto de fuga se reduce significativamente 4 días después de la DV. Estos estudios confirman que de manera similar a los humanos, en la rata el cierre uretral activo participa durante un estornudo o durante la continencia urinaria al aplicar la presión de punto de fuga y que

los componentes neuromusculares en este reflejo están dañados por la DV, particularmente aquellos que se localizan en la uretra.

Lesión del nervio pudendo. Se han utilizado modelos animales para estudiar la fisiopatología de la incontinencia urinaria de esfuerzo e investigar los efectos de la gestación, el trauma del parto, el daño al nervio pudendo, y los estrógenos en el desarrollo de esta afección (Cannon y Damaser 2001, Hijaz y cols. 2005, Ferguson y cols. 2006, Peng y cols. 2006, Kim y cols. 2007, Woo y cols. 2007).

El nervio pudendo controla la actividad del esfínter uretral, incluyendo la actividad tónica durante la continencia que se activa para fortalecer la respuesta de protección para prevenir la fuga de orina (Park y cols. 1997). Sin embargo, este nervio puede quedar atrapado y sufrir daños durante el parto vaginal al recorrer el canal de Alcock en la fosa isquiorrectal, especialmente entre el ligamento sacroespinoso y el ligamento sacrotuberoso (Snooks y cols. 1986). Varios factores obstétricos, como la multiparidad, el uso de pinzas fórceps, la duración de la segunda fase de parto, el desgarro perineal de tercer grado y el peso de la cría, están específicamente correlacionadas con el daño del nervio pudendo (Snooks y cols. 1986). El aumento de la latencia terminal del nervio pudendo es indicativo de una lesión nerviosa y se correlaciona con el daño que sufren los nervios durante el parto, la edad avanzada e incontinencia urinaria de esfuerzo (Snooks y cols. 1984, Tetzschner y cols. 1997).

En rata hembra, el nervio pudendo motor se bifurca dentro del canal de Alcock en fascículos separados que inervan el esfínter externo anal y el esfínter externo uretral (McKenna y Nadelhaft 1986, Kane y cols. 2002). En este modelo, son aplastadas las tres ramas del nervio pudendo: la sensorial, la motora del esfínter externo uretral y la motora de esfínter externo anal para simular las lesiones del parto. El aumento de la amplitud y frecuencia de la actividad electromiográfica del esfínter externo uretral durante la prueba de presión de punto de fuga disminuye 3 semanas después del aplastamiento del nervio pudendo en comparación con las ratas controles, lo que sugiere que la regeneración nerviosa está en un proceso continuo (Jiang y cols. 2009 a).

La evaluación del punto de presión de fuga es clínicamente útil en la evaluación de incontinencia urinaria por esfuerzo que corresponde con la gravedad de los síntomas

de incontinencia y sirve como indicador cuantitativo del nivel de disfunción uretral (Chermansky y cols. 2004). La presión de punto de fuga permite medir tanto la función de la musculatura lisa como estriada, así como el cierre de la mucosa uretral y se ha demostrado que disminuye tanto en humanos como en modelos animales con incontinencia urinaria de esfuerzo (Chermansky y cols. 2004, Hijaz y cols. 2005). Esta prueba proporciona un valor basal de la función uretral para ayudar a la precisión diagnóstica y el resultado de la terapia y, generalmente se acepta como una simulación de incontinencia urinaria en modelos animales.

Por otro lado, se ha demostrado que la sección del componente sensorial del nervio esplácnico pélvico en la rata interfiere con el parto y conduce a una distensión de la vejiga (Phull y cols. 2007). Estos resultados sugieren que aunque las ratas son un modelo útil en la conducción de los estudios de micción, hay algunas diferencias al compararlo con los humanos, por lo que se requiere de otro modelo animal como la coneja doméstica.

Modelos Combinados. Durante el trauma de parto, tanto los músculos como los nervios pueden lesionarse. Así, las lesiones que ocurren simultáneamente durante el parto vaginal pueden representar una lesión neuromuscular compuesta única. Estas dos lesiones, junto con las lesiones del piso pélvico, están fuertemente correlacionadas con el desarrollo posterior de incontinencia urinaria de esfuerzo (Snooks y cols. 1990).

Se ha desarrollado un modelo de doble lesión que utiliza el aplastamiento del nervio pudendo y la DV para mimetizar las lesiones causadas por el parto vaginal (Jiang y cols. 2009 b). La recuperación funcional, incluidos los electromiogramas del esfínter externo uretral y los potenciales de la rama motora del nervio pudendo registrados durante las pruebas de presión de punto de fuga y el reflejo de micción, ocurren más lentamente después del aplastamiento del nervio pudendo y la DV que después del aplastamiento del nervio pudendo o la DV por separado (Jiang y cols. 2009 a, b).

Modelos de simulación de déficit intrínseco de la uretra. Se ha utilizado para estudiar el daño permanente al nervio pudendo mediante la sección bilateral del nervio (Hijaz y cols. 2004, Conway y cols. 2005, Peng y cols. 2006, Jiang y cols. 2009 a). El procedimiento es el mismo que el del aplastamiento al nervio pudendo, excepto que el nervio es seccionado bilateralmente en lugar de ser aplastado.

Para prevenir la neuroregeneración en estos estudios se corta un segmento de nervio (2 mm de longitud) y se encuentra una disminución significativa en la presión de punto de fuga, tanto a corto plazo como a las 6 semanas posteriores a la sección (Kamo y cols. 2003, Conway y cols. 2005, Peng y cols. 2006). Peng y cols. (2006), demostraron en rata hembra que la eficiencia de expulsión de orina también disminuye después de la sección, lo que sugiere que la actividad del esfínter externo uretral durante la micción facilita el vaciamiento. Estos estudios apoyan la idea de que el nervio pudendo desempeña un papel crítico en el mecanismo de la continencia urinaria ya que tan pronto como se lesiona, la resistencia uretral a la fuga disminuye significativamente.

Lin y cols. (2010), confirmaron los efectos permanentes de la sección del nervio pudendo en rata hembra y que tanto la presión de punto de fuga como la densidad de los neurofilamentos en la uretra se reducen significativamente a los 4, 10, y 20 días después de la sección. En las hembras, después de la lesión unilateral de los nervios pudendo y pélvico, sólo la presión uretral distal disminuyó significativamente. Por el contrario, la lesión bilateral de los nervios pudendo y pélvico pueden causar fuga de orina y disminución significativa de la respuesta de presión uretral (Bernabé y cols. 2008). La función vesical y uretral después de la sección también se ha investigado en la perra (Ali-EI-Dein y Ghoneim 2001). Aunque no se diseñó específicamente como modelo animal de incontinencia urinaria de esfuerzo, los resultados indican una disminución de la resistencia uretral después de la denervación autonómica de la uretra y la sección de la uretra distal (Ali-EI-Dein y Ghoneim 2001).

En rata macho se determinó el efecto de seccionar bilateralmente la rama motora del plexo lumbosacro, rama que inerva a los músculos perineales (Be e Isc). Se encontró que se reduce el tiempo que transcurre entre contracciones y la presión umbral, aumenta la duración de la contracción, se eliminan las oscilaciones de alta frecuencia y la eficiencia de la expulsión es del 45%, denotando que la musculatura perineal podría contribuir en la expulsión de orina (Cruz y Downie 2005).

En rata hembra se ha descrito que la sección bilateral del nervio pudendo que inerva al esfínter externo de la uretra y de la rama motora del nervio pélvico que inerva al músculo Pc y al iliococcígeo, produce una reducción significativa de la presión intravesical e intrauretral. Es decir, la actividad de estos músculos participan durante el

mecanismo de cierre uretral evitando escapes de orina durante un aumento brusco de presión intraabdominal como el estornudo (Kamo y cols. 2003, Kamo y Hashimoto 2007).

Estudios muestran que la distensión vaginal o el daño al nervio pudendo por aplastamiento resultan en una disminución en la presión de punto de fuga y disminuye el número de fascículos nerviosos (13%), lo que evidencia un proceso de degeneración que contribuye a la disfunción de los órganos del piso pélvico (Damaser y cols. 2003).

En ratas, el parto vaginal y la simulación del trauma de parto disminuyen la cantidad de fibras musculares y nerviosas, aumentando la de fibras de colágeno y elastina en la pared uretral (Rocha y cols. 2007 a, b). También se observó que la distensión vaginal durante la gestación no regresa a su estado inicial en el periodo posparto tardío. Estos hallazgos sugieren que los cambios en el comportamiento biomecánico de la vagina son consecuencia de la gestación y del parto espontáneo (Alperin y cols. 2010). El parto está fuertemente asociado con el desarrollo de incontinencia urinaria debido al daño generado en los tejidos del piso pélvico y estructuras musculares que físicamente soportan a la uretra y órganos responsables de la continencia, como las fibras nerviosas.

Por otro lado el aplastamiento del nervio pudendo produce cambios en la función uretral después de cuatro días de la lesión y puede recuperarse después de dos semanas, pero histológicamente, el nervio pudendo muestra degeneración y regeneración de los fascículos nerviosos (Damaser y cols. 2007). Esto sugiere que a pesar de la recuperación funcional, la regeneración del nervio pudendo está en proceso. La completa regeneración del nervio pudendo podría verse mermada debido al daño producido sobre sus motoneuronas y su sobrevivencia.

La investigación de los mecanismos de la incontinencia urinaria de esfuerzo y el desarrollo de modelos animales para probar tratamientos y prevenciones innovadores es relativamente nueva y ha florecido a lo largo de la última década. Los modelos animales proporcionan una promesa en la utilización de pruebas preclínicas y elucidación de los mecanismos de desarrollo de patologías del tracto urinario inferior y el uso de tratamientos potenciales. Es necesario diseñar experimentos que traten de separar los efectos de los distintos factores de riesgo, por ejemplo, el mecánico debido

a los partos múltiples sobre la inervación de la musculatura pélvica y perineal. Los estudios en animales de laboratorio son muy útiles para alcanzar conocimientos más precisos mediante manipulaciones un poco más controladas. Por lo que la coneja como modelo de estudio resulta ser adecuada, en general se ha utilizado en estudios de fisiología reproductiva ya que presenta músculos pélvicos y perineales bien desarrollados y en estrecha relación con el aparato urogenital inferior, así como la participación de los músculos del piso pélvico y perineal e inervación relacionada (Martínez-Gómez y cols. 1997, Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014, Cruz y cols. 2017).

Así que resulta necesario implementar el modelo de aplastamiento o sección de los nervios Be y Pc directamente, y determinar los cambios funcionales en los músculos estriados en respuesta a esa lesión, como primer acercamiento.

2.4 La coneja como modelo animal

La coneja es un modelo adecuado, ya que se utiliza en estudios de fisiología reproductiva y del tracto urinario inferior, así como para determinar la participación de la musculatura pélvica y perineal en procesos de excreción de orina (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014, Rajasekaran y cols. 2012).

La estimulación mecánica de las diferentes regiones de la vagina de la coneja, activa de modo diferencial los músculos pélvicos. También se ha observado en conejas gestantes a término con inducción del parto, registros similares de los músculos perineales a los obtenidos en conejas vírgenes. Contrario a esto, el músculo Pc no presenta actividad durante la expulsión de crías. En conejas despiertas se registró la actividad de los músculos Be e Isc y se encontró que participan durante la expulsión de las crías. La sección bilateral de sus nervios aumentó significativamente el índice de nacimientos con retención vaginal y el número de crías muertas al nacer (Cruz 2002, Cruz y cols. 2002).

Se ha estudiado la actividad eléctrica de la musculatura estriada pélvica (Pc) y perineal (Be e Isc) durante la micción (Corona-Quintanilla y cols. 2009). Se indujo el vaciamiento vesical de conejas jóvenes vírgenes mediante la infusión continua de solución salina en la vejiga urinaria. Durante este proceso se midió simultáneamente la

presión vesical mediante registro de cistometrogramas (CMG's) y electromiogramas (EMG's) de los músculos pélvicos y perineales. Se pudo establecer que el Be, Isc y Pc presentan actividad difrencial durante la micción.

Además, el músculo Be también muestra actividad eléctrica durante el aumento máximo de presión de la vejiga, correspondiente a la fase de expulsión. En cambio el Isc muestra actividad al final del almacenamiento y durante la expulsión de orina. Y el músculo Pc presenta actividad tónica durante la fase de almacenamiento, inactividad durante la fase de expulsión y una post-descarga después del vaciamiento vesical (Corona-Quintanilla y cols. 2009).

También se ha analizado si el bloqueo muscular, con anestésicos locales, produce cambios en los parámetros urodinámicos en la coneja anestesiada (Corona-Quintanilla y cols. 2009). En un grupo de conejas vírgenes se mostró que el bloqueo de la actividad muscular, mediante la aplicación intramuscular de lidocaína, produce cambios en los registros de los CMG's y en los parámetros urodinámicos. Así, el bloqueo de la actividad del Be e Isc produjo una disminución significativa de la eficiencia vesical, del intervalo entre contracciones y en la presión máxima. El bloqueo del Pc redujo significativamente los valores de eficiencia vesical, de las presiones máxima y umbral. Con los resultados obtenidos se concluye que los músculos pélvicos y perineales se activan de manera diferencial y secuencial durante la micción, es decir, no se activan al mismo tiempo como una masa unitaria o unidad funcional sino como un grupo de estructuras diferentes organizado en tiempo y espacio.

De acuerdo con estos resultados y con base en los antecedentes, se sugiere que la actividad refleja que muestran los músculos estriados pélvicos y perineales durante la micción es coordinada por las vías motoras que regulan la actividad de la musculatura y del aparato urogenital inferior por el sistema nervioso autónomo (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014. Figura 5.).

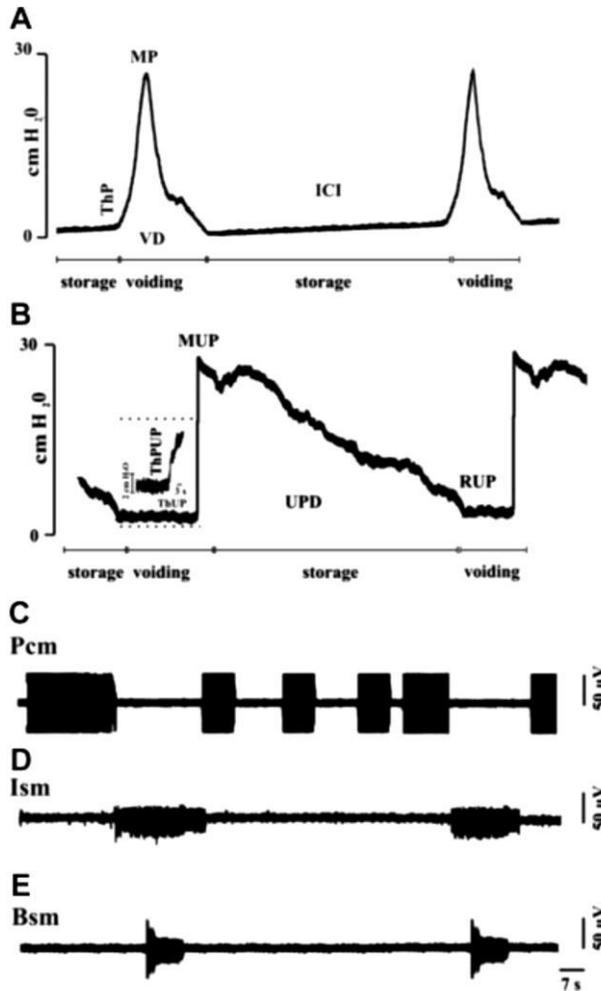


Figura 5. Registros simultáneos de cistometrograma (A), presión uretral (B), y electromiogramas (C), mPc, (D), mIsc) y (E), mBe durante la micción en conejas anestesiadas. ThP, presión umbral; MP, presión máxima; VD, duración de la expulsión; ICI, intervalo entre contracciones; ThPUP, presión umbral uretral; UPD, duración de la presión uretral; MUP, presión uretral máxima; RUP, presión a la que retorna a la basal; s, segundos. (Tomado de Corona-Quintanilla y cols. 2014).

Asimismo, se ha propuesto que la actividad refleja de los músculos estriados pélvicos y perineales durante la micción podría estar asociada al arreglo anatómico de las motoneuronas que inervan a cada músculo (Morrison 2001). Esto último se fundamenta porque en la coneja las motoneuronas de los músculos Be e Isc se ubican en los distintos segmentos espinales. Por ejemplo, hay más motoneuronas del Be en L7 y menos en S1, mientras que el mayor número de motoneuronas del Isc se localizan en el segmento espinal S1 y en menor número en L7 (Rodríguez-Antolín y cols. 2000, Cruz y cols. 2010).

En la coneja, los músculos Be e Isc están inervados por ramas del nervio clítoral y nervio perineal respectivamente. Estos dos nervios surgen del plexo lumbosacro, que a su vez se origina a partir del segmento espinal S2 y tiene conexiones anastomóticas

con S1 y S3 (Cruz y cols. 2002). Mientras que los nervios de los músculos del piso pélvico emergen de los nervios espinales S3 y S4. Estos nervios espinales son complejos y de ellos emergen varios nervios que se dirigen a otras estructuras pélvicas, como vísceras. Dos ramas del nervio espinal S3 se anastomosan con ramas del nervio espinal S4. De estas ramas anastomóticas surgen los nervios que inervan al Ic y Pc (Cruz y cols. 2010).

Algunos estudios han demostrado que la multiparidad (cuatro partos) en la coneja doméstica modifica la histología del aparato urogenital inferior (Xelhuantzi y cols. 2014. Figura 6a), el cual es el sustrato anatómico que subyace a la cópula, la micción y el parto. Fajardo y cols. (2008), encontraron que la contractilidad de las fibras que componen a los músculos Be y Pc, se ve disminuida al modificar la proporción de fibras rápidas, intermedias y lentas en hembras multíparas. La proporción de los tres tipos de fibras (tipo I, oscuras, tipo IIA, intermedias y tipo II, claras) en el grupo experimental (multíparas) es menor independientemente de la región del músculo analizada (inserción, media y origen), lo que da como resultado un cambio en la respuesta en la fuerza de contracción ejercida ante un estímulo de contracción simple y otro tetánico (Figura 6b). La multiparidad redujo la fuerza isométrica contráctil y la presión intravaginal pélvica y perineal (López-Juárez y cols. 2017) generada por los músculos evaluados. Aunque es posible relacionar estas alteraciones con el daño de cada músculo debido a la sobredistensión de las fibras nerviosas y musculares por los cuatro episodios de gestación y parto, también es posible sugerir que la multiparidad modifica la composición de fibras en cada músculo.

En contraste con el Be, la multiparidad se asoció con un área de sección transversal aumentada en las fibras del Pc, esto puede estar relacionado con el estiramiento muscular causado por los embarazos consecutivos y partos vaginales en hembras multíparas. De hecho, algunos cambios morfométricos encontrados en las fibras del mPc se pueden considerar como indicadores histomorfológicos de daño muscular (presencia de núcleos centralizados; López-García y cols. 2013). Las alteraciones que ocurren en la mecánica contráctil de músculos pélvicos y perineales afecta en el mismo sentido la función de la región del aparato urogenital con que cada uno interactúa. Esta propuesta es compatible con las alteraciones histológicas que se

han estudiado al respecto de la uretra y la vagina en conejas multíparas (Xelhuantzi y cols. 2014).

Se ha demostrado que la contracción de los músculos Be, Isc y Pc (Corona-Quintanilla y cols. 2009) tiene un efecto sobre la función uretral durante la micción. Estos hallazgos indican que estos músculos contribuyen al cierre uretral incrementando la resistencia uretral, lo que facilitaría la continencia urinaria. En contraste, los músculos Be e Isc facilitan la contracción vesical y, en consecuencia la expulsión de orina (Corona-Quintanilla y cols. 2014, 2016).

Los resultados obtenidos al respecto del análisis histológico y bioquímico mostraron claramente que la multiparidad daña los músculos Be y Pc. Mediante el análisis de algunos marcadores de regeneración muscular (Pax7, MyoD, miogenina y desmina), se muestra que ambos músculos cursan un proceso de daño y regeneración en la coneja multípara. No obstante, estos últimos hallazgos sugieren que el proceso de daño/regeneración es diferente en el Be y Pc, posiblemente debido a la localización anatómica, tipo de fibra y sensibilidad estrogénica de cada músculo (López-García y cols. 2016 a).

De acuerdo con esto, es posible suponer que el cambio en la proporción de fibras de estos músculos modifique su actividad durante la micción (Martínez-Gómez y cols. 2011. Figura 6c).

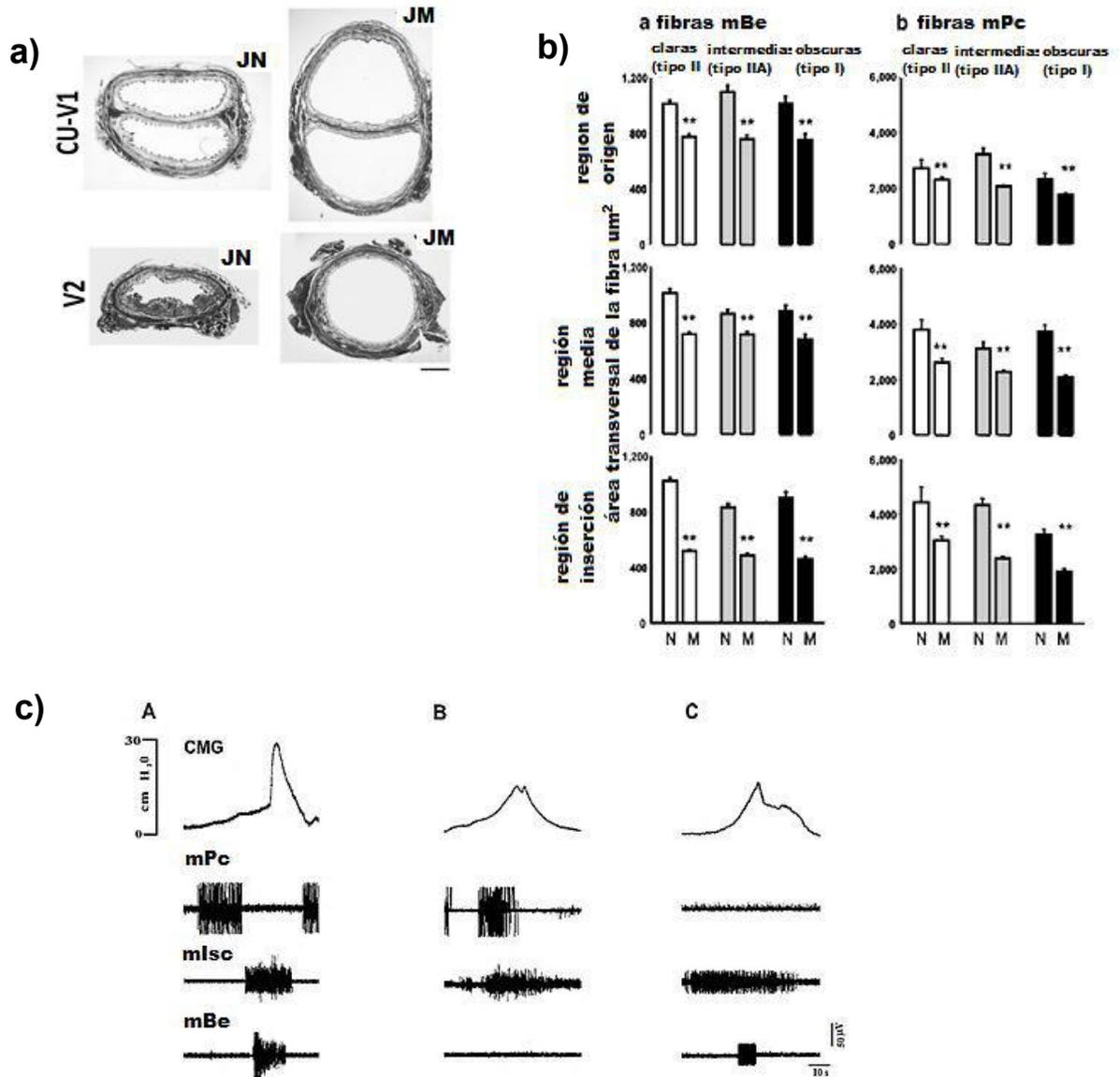


Figura 6. A) Fotografías representativas que muestran las características histológicas de la uretra caudal (CU), Vagina pélvica craneal (V1), vagina pélvica caudal (V2), en secciones transversales teñidas con tricrómica de Masson en conejas jóvenes nulíparas (JN) y múltiparas (JM), barra= 2.5 mm (tomado de Xelhuatnzi y cols. 2014). B) Área transversal de los tipos de fibras encontradas en las tres regiones del mBe (a) y mPc (b) en conejas jóvenes nulíparas (N) y múltiparas (M). En todos los casos, las hembras múltiparas tuvieron áreas de células musculares más pequeñas (tomado de Fajardo y cols. 2008). C). Registros simultáneos de cistometrogramas y electromiogramas de los músculos Be, lsc y Pc durante la micción en conejas jóvenes vírgenes (A) y conejas jóvenes múltiparas (B y C). Los registros de cistometrogramas y electromiogramas fueron diferentes en las conejas múltiparas y la activación de los músculos estriados también fue diferente (tomado de Martínez-Gómez y cols. 2011).

En conejas con cuatro partos, el patrón motor de esos músculos durante la micción se modifica en comparación con las nulíparas, posiblemente porque el paso de las crías comprime o, incluso, rompe la inervación del plexo lumbosacro y provoca disfunciones urinarias y de músculos perineales. Este patrón de activación está alterado en hembras múltíparas, junto con algunos parámetros urodinámicos, lo que indica que la multiparidad provoca cambios en la función urodinámica. Esta modificación genera una actividad reducida y no coordinada de los músculos Be, Isc y Pc durante la micción (Martínez-Gómez y cols. 2011).

Con respecto a la inervación autonómica los ganglios paravaginales sólo se encuentran cerca de la abertura uretral, lo que sugiere su participación en funciones reproductoras y excretoras como se ha descrito en la rata hembra (Gabella y cols. 1992, Fang y cols. 2000). En conejas múltíparas, se incrementa el área ganglionar y se reduce el número de neuronas ganglionares paravaginales (Castelán y cols. 2013). Esto sugiere que el plexo pélvico es remodelado por procesos reproductivos, lo que podría estar relacionado con el inicio de los síntomas ginecológicos como los descritos en mujeres (Spackman y cols. 2007).

Considerando que la multiparidad incrementa el riesgo de sufrir lesiones en la inervación anatómicamente relacionada con el piso pélvico, estos hallazgos sugieren que hay alteraciones particulares que, al respecto de la inervación, podrían sufrir músculos relevantes para la continencia y la expulsión de orina.

La información antes expuesta muestra que la inervación del aparato urogenital involucra una intrincada red periférica que sustenta la activación de reflejos de diversos tipos que participan en el control de las funciones urinarias y sexuales. En general, no se han encontrado estructuras nerviosas exclusivas para la coordinación de cada víscera (Berkley y cols. 1990, Blok y Holstege 1994). En la periferia, un nervio puede inervar a vísceras de diferentes aparatos siendo la especificidad a nivel muy local, cuando las terminales ya están muy cercanas a sus órganos blancos. A pesar de ello las disfunciones urinarias, sexuales y reproductivas son tratadas por diferentes especialistas.

Esta separación de enfoques limita el conocimiento integrativo de la regulación fisiológica de las funciones del aparato urogenital, sin considerar que lesiones del

circuito nervioso y/o muscular uretral podrían ser la causa común de algunas patologías urinarias, sexuales y reproductivas (Shafik 1993, de Groat y cols. 1998). La lesión de estos nervios se puede presentar durante procesos naturales como el parto, y durante cirugías pélvicas enfocadas a la eliminación de tumores o al tratamiento de la incontinencia urinaria. El conocimiento de los circuitos nerviosos pélvicos también ha sido de suma importancia en la ginecología, ya que ha permitido conocer la inervación del canal de parto y sus vías de dolor, información básica para la generación de técnicas para anestésiar los nervios correspondientes, y con ello eliminar o disminuir el dolor durante el parto (de Groat 2006).

Sin embargo, con un modelo de daño a la inervación de la musculatura pélvica y perineal que simule algunas de las alteraciones producidas por la multiparidad, ya descritas por Martínez-Gómez y cols. (2011), podrían reproducirse fisiopatologías similares a las de mujeres con lesiones a nervios del piso pélvico, ocasionadas por el parto y otros factores.

3. JUSTIFICACIÓN

La musculatura estriada pélvica y perineal es determinante para la función del aparato urogenital inferior femenino en los mamíferos, incluyendo al humano. La inervación del aparato urogenital involucra a una intrincada red periférica que sustenta la activación de reflejos de diversos tipos que participan en el control de las funciones urinarias y sexuales. Durante la gestación y el parto ocurren cambios morfológicos e histológicos en las fibras estriadas y/o nervios de la musculatura, que en la mujer se asocian con la aparición de prolapsos e incontinencia urinaria. Sin embargo, la información al respecto es escasa, aunque otros factores como los involucrados en el propio embarazo, la condición hormonal, la histerectomía, etc., puedan contribuir a la aparición de la incontinencia urinaria afectando a varias estructuras pélvicas, se reconoce que en mujeres, la uretra y la musculatura estriada adyacente se ven alteradas por los múltiples partos. En mujeres no existen reportes integrales de cómo factores como la reproducción y los niveles de hormonas sexuales puedan combinarse afectando la organización funcional del piso pélvico, considerando que es probable que las alteraciones estructurales se deban a una combinación de los diferentes factores de riesgo. Por ello son necesarias investigaciones básicas en modelos animales que nos permitan diferenciar el efecto de cada factor de riesgo.

En nuestro laboratorio se ha mostrado en conejas que la multiparidad afecta histológica, bioquímica y funcionalmente dicha musculatura. La actividad electromiográfica del Be, Isc y Pc durante la micción se modifica en comparación con las nulíparas, posiblemente, porque el paso de las crías comprime o, incluso, rompe la inervación del plexo lumbosacro y provoca disfunciones urinarias. Además, hay un incremento del área ganglionar y se reduce el número de neuronas ganglionares paravaginales, sugiriéndose que el plexo pélvico también se remodela por la multiparidad. Un parto modifica las características histológicas y bioquímicas en el músculo Pc asociados a un proceso de regeneración, en contraparte los cambios histológicos y bioquímicos en el músculo Be corresponden a una etapa de daño muscular.

El parto es un evento consecuente de una serie de cambios conductuales y fisiológicos graduales producidos durante la gestación por lo que es difícil discernir si

los cambios observados son sólo efecto del parto (paso del feto por el canal vaginal) o consecuencia de los cambios hormonales y de presión mecánica sobre las estructuras del piso pélvico que se generan durante la gestación en la madre. Por lo tanto, estos cambios apuntan a un daño a ambos sistemas muscular y nervioso, incluyendo el autonómico y somático, con un efecto sobre la función uretral y vesical en hembras multíparas.

Este proyecto pretende evaluar en la coneja un modelo de daño que recree los efectos de aplastamiento o la sección de nervios motores, un perineal (nervio del Be) y un pélvico (nervio del Pc) dados por la multiparidad. Se propone que el paso de las crías aplaste, estire o rompa los nervios del músculo Be debido a que se muestra un periodo corto de retención de las crías por su paso a través de la vagina perineal. Con respecto al músculo Pc se propone que la lesión por aplastamiento o rompimiento se produzca durante la gestación, acentuándose durante el paso de las crías por el canal vaginal. Y aunque en conejas multíparas se han determinado los cambios a nivel vesical no se tienen datos sobre la función uretral, ya que debido a la posición anatómica e inervación de la musculatura este daño se podrá ver con mayor impacto a nivel de la uretra.

Los hallazgos aquí descritos proporcionarán evidencia con respecto a las adaptaciones de la inervación de los músculos del piso pélvico. Por lo tanto, esto apoyará a la evaluación simultánea de los cistometrogramas, presión uretral y electromiogramas como indicadores de lesión producida a los nervios que inervan a los músculos pélvicos como el Pc y perineales como el Be, aunque no sí éstos se recuperan con el paso del tiempo. Es necesario entonces, ver el efecto a corto y a largo plazo en los nervios con aplastamiento o con sección 20 días postcirugía e incluso con 3 meses postparto y si estos cambios son igual, mejor o peores que el grupo de hembras multíparas.

4. HIPÓTESIS

En la coneja doméstica el aplastamiento o la sección de los nervios del Be o Pc modifica la función vesical y uretral, de forma similar a lo que ocurre en la multiparidad.

5. OBJETIVOS

5.1 Generales

- Determinar el efecto del aplastamiento o la sección de los nervios Be o Pc, sobre los parámetros urodinámicos y uretrales en el proceso de micción.
- Estimar la similitud entre los parámetros urodinámicos y uretrales de las conejas con daño a los nervios y por multiparidad.

5.2 Particulares

Midiendo la función vesical y uretral:

- Determinar en conejas nulíparas el efecto del aplastamiento de los nervios Be y Pc.
- Determinar en conejas nulíparas el efecto de la sección de los nervios Be y Pc.
- Determinar el efecto de la multiparidad sobre la función uretral.
- Comparar los modelos de daño por aplastamiento o por la sección de los nervios Be y Pc con el modelo de multiparidad.

Capítulo III: MÉTODOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL

6. METODOS

Animales. Se utilizaron conejas de la raza Chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*, n= 30 de 11-12 meses edad), mantenidas en condiciones estándares de bioterio. Las conejas fueron divididas aleatoriamente en cinco grupos: 1) aplastamiento del Be (n=6), 2) aplastamiento del Pc (n=6), 3) sección del Be (n=6), 4) sección del Pc (n=6) y 5) múltiparas con cuatro partos (n=6). Para la condición de multiparidad, las conejas tuvieron su primer apareamiento a los seis meses de edad, después fueron apareadas en las 24 h posteriores a cada parto; a los 20 días después del cuarto parto a las conejas se les realizaron registros simultáneos.

Disección. Todas las conejas fueron anestesiadas con uretano (Sigma Chemical, USA; 1.5 g/Kg. diluido al 20% en agua destilada) administrado por vía intraperitoneal. Se colocaron en posición decúbito dorsal para realizar una incisión sobre la piel y músculos abdominales para exponer la vejiga urinaria. Si la vejiga urinaria se encontraba llena se drenaba para vaciar la orina. Posteriormente, se realizaron las manipulaciones correspondientes para cada experimento.

6.1 Experimento I. Aplastamiento de los nervios Be y Pc sobre la actividad refleja y la función vesical y uretral durante la micción en conejas nulíparas

En las conejas del grupo 1 y 2 se realizaron registros simultáneos de cistometrogramas (CMG's), de presión intrauretral (PIU) y electromiogramas (EMG's). Para ello se localizó la vejiga urinaria y se insertó en ella una aguja conectada a un catéter que le suministró una infusión constante de 0.8 mL/min de solución salina al 0.9% a 39 °C. El catéter se conectó a una bomba de infusión (Kd Scientific 210) y a un transductor de presión (Statham Hato Rey, P23BC) el cual censó las variaciones de presión intravesical. El transductor se conectó a un amplificador (Grass 7P1 DC) y éste a un polígrafo (Grass 7DA) que envió la señal al programa PolyView 2.5 (Grass) instalado en una computadora de escritorio Pentium IV para capturar y almacenar la información.

De los CMG's se midieron los parámetros urodinámicos: presión umbral PU (presión en cmH₂O, a la que inicia la fase de expulsión), presión máxima, PM (medida desde la presión umbral hasta el punto más alto que alcanza la presión intravesical en la fase de expulsión, cmH₂O), duración de la fase de expulsión, DFE (tiempo en segundos desde la presión umbral hasta que la presión vuelve a la basal y/o deja de disminuir), intervalo entre contracciones, IEC (periodo de tiempo entre una fase de expulsión y la siguiente, minutos), volumen umbral, VU (cantidad de solución salina que desencadena la fase de expulsión, mililitros), volumen expulsado, VE (cantidad de solución salina expulsada por el meato urogenital durante la fase de expulsión, mililitros), volumen residual, VR (volumen administrado - volumen expulsado, en mililitros) y eficiencia de la fase de expulsión, EV (volumen expulsado / [volumen expulsado + volumen residual] x 100%, en porcentaje).

Para los registros de la PIU se utilizó el método del balón descrito por Lose y cols. (2002). Para registrar la PIU se requirió de un globo inflado con 0.5 cm H₂O y conectado a un catéter flexible de 1.5 mm (diámetro externo). Para ello en el ápice vesical se realizó una pequeña incisión y posteriormente, se introdujo el globo conectado al catéter hasta llegar a la uretra, una vez colocado el globo en la uretra y la aguja en la vejiga se suturó la incisión vesical. Posteriormente se infundió a la vejiga 0.8 mL/min de solución salina al 0.9% a 39 °C y de esta forma se registraron simultáneamente los CMG's y la PIU durante la micción. El catéter con el globo también se conectó a un transductor de presión (Grass PT 300), que a su vez se conectó al amplificador (Grass 7P1G DC), este a otro canal del polígrafo (Grass 7P511) y al programa PolyView 2.5 (Grass).

De los registros de PIU se registraron los siguientes parámetros: presión umbral PUIU (presión mínima a la que aumenta la presión uretral, cmH₂O), Presión uretral máxima, PUM (medida desde la presión umbral hasta el punto más alto que alcanza la presión intrauretral, cmH₂O), presión a la que la presión uretral regresa a la línea basal, PDisPIU (cmH₂O), tiempo que pasa desde la PUIU a la siguiente presión basal, DPUUIU (s), tiempo que pasa entre la PUIU y la PMPIU, DPIU (min), la división de la PMPIU/PM como indicador de la presión uretral requerida para el cierre uretral, PCU (presión máxima intrauretral/presión intravesical, cmH₂O), resistencia uretral durante la

expulsión, RU (representada por la relación entre la PM vesical y el cuadrado del flujo máximo, $(\text{cmH}_2\text{O})/(\text{mL}/\text{seg})^2$, expresado en porcentaje (%). De los EMG's se medirá la amplitud y duración de la actividad del músculo.

Disección de los músculos. Se localizaron los músculos estriados Be y Pc de acuerdo a Martínez- Gómez y cols. (1997), y se insertaron electrodos de aguja de plata (0.1 mm de diámetro). Los electrodos se conectaron a un amplificador Grass P511 AC y éste a otro canal del polígrafo y del programa PolyView 2.5 (Grass). Después de obtener cuatro registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's de los dos músculos, se procedió al aplastamiento bilateral al nervio del músculo correspondiente a cada grupo. Para ello se utilizó una pinza hemostática Kelly curva con una cubierta plástica en la punta y se aplastó el nervio por 30 segundos. Se dejó transcurrir una hora sin infundir solución salina durante la cual se siguió capturando el registro. Posteriormente, se volvió a infundir solución salina a la vejiga (0.8 mL/min) y se realizaron cuatro registros de CMG's, PIU y EMG's. Se determinaron nuevamente los parámetros urodinámicos y de PIU descritos antes del aplastamiento al nervio.

6.2 Experimento II: Sección de los nervios Be y Pc sobre la actividad refleja y la función vesical y uretral durante la micción en conejas nulíparas

En los grupos 3 y 4 se realizaron registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's. Se siguió el mismo procedimiento descrito para el experimento I. Después de obtener cuatro registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's de los dos músculos, se procedió a seccionar bilateralmente al nervio del músculo correspondiente a cada grupo. Para ello se utilizó una tijera de Iris recta para cortar 10 mm de cada lado. Después de la sección se dejó transcurrir una hora antes de infundir nuevamente la solución salina a la vejiga (0.8 mL/min). Se obtuvo nuevamente cuatro registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's.

6.3 Experimento III. Efecto de la multiparidad sobre la actividad refleja de los músculos Be y Pc sobre la función vesical y uretral durante la micción.

En el grupo 5 se obtuvieron cuatro registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's de los dos músculos 20 días postparto después del cuarto parto de acuerdo a lo descrito para el experimento I.

6.4 Registro electromiográfico

La actividad electromiográfica tanto del Be como del Pc se obtuvo simultáneamente con el registro de CMG y PIU (Corona-Quintanilla y cols 2009, 2014). Se diseccionaron los músculos como se describe en el apartado 6.1. Para el EMG, un músculo se consideró activado (ON) cuando el registro del EMG aumentaba, o no activado (OFF) cuando permaneció sin cambios con respecto a la línea basal. Para analizar la activación de los músculos, se empleó un protocolo basado en un estudio reportado por otros autores para los músculos de las piernas (Chang y cols. 2006). Cada estado muscular indica si el Be y Pc estaba "activado" o "no activado" en las fases de almacenamiento y expulsión durante la micción. Para efecto del análisis estadístico, se asignó el valor de 1 (ON) o de 0 (OFF) si los músculos se activaban o no en las fases de almacenamiento o expulsión para cada ciclo de micción (3 reflejos por hembra, n=6 para cada grupo).

6.5 Análisis Estadístico

Los datos están expresados como la media \pm DE con la excepción de la activación de los músculos que se expresaron como medianas \pm rangos intercuartiles. Los datos fueron sometidos a la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks. Para determinar las diferencias significativas ($P \leq 0.05$) antes y después del aplastamiento o el seccionamiento, en los experimentos I y II se realizó una *t de student* para datos pareados. Para determinar las diferencias entre nulíparas y múltiparas se utilizaron los datos obtenidos antes de realizar el aplastamiento o sección de algún nervio mediante la prueba de *t de student* para datos no pareados. Se realizó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de una vía con una $P \leq 0.05$, y una prueba post-hoc de Dunnett para determinar las diferencias significativas entre el grupo de multiparidad tomado como grupo control vs los grupos experimentales (múltiparas vs aplastamiento de los nervios,

y multíparas vs la sección de los nervios). Para la probabilidad de actividad muscular durante el almacenamiento y expulsión de orina, se utilizó una prueba de U de Mann-Whitney para determinar diferencias significativas entre grupos y una ANOVA de rangos (Kruskal-Wallis) seguida de una prueba post-hoc de Dunnet para determinar las diferencias significativas entre grupos. Finalmente, se determinó el porcentaje de daño o grado de similitud para determinar qué condición se asemeja a la proporción de daño en el grupo de multíparas vs los grupos experimentales (aplastamiento o la sección de los nervios) mediante una ANOVA de rangos (Kruskal-Wallis) seguida de una prueba post-hoc de Dunnet. Los datos se analizaron con la ayuda del paquete de análisis estadístico SigmaPlot (versión 11.0 para Windows, Systat Software, Inc. Germany).

Capítulo IV

RESULTADOS

7. RESULTADOS

En conejas nulíparas, antes y después de la manipulación experimental de los nervios Be y Pc, se realizaron registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's mostrados durante la fase de almacenamiento de solución salina en la vejiga urinaria, y la fase de expulsión de la misma.

Durante la fase de almacenamiento los CMG's no presentaron cambios significativos en la presión intravesical. Durante la fase de expulsión hubo un aumento en la presión intravesical, cambiando el trazo de la presión basal. Mientras que en el registro de PIU se observó un pequeño aumento de la PIU al inicio de la fase de almacenamiento, lo que se considera como la presión umbral de la PIU. Posteriormente, se registró un pico máximo de presión de la PIU que coincidió con la disminución de la presión intravesical, esto corresponde a la PIU máxima, lo que coincidió con la parte final de la fase de expulsión y con el inicio de la fase de almacenamiento. Por último, se observó la fase final de almacenamiento en donde se registró que la PIU disminuyó, lo que muestra que durante el cerrado uretral se vence la PIU debido al incremento en la presión intravesical para nuevamente iniciar la fase de expulsión.

En la PIU se observó una disminución de la presión uretral, y en el CMG se mostró un pequeño aumento de presión (presión umbral) en donde no hubo expulsión de solución salina. Posteriormente se mostró un máximo aumento de presión intravesical.

De manera simultánea se registró la actividad electromiográfica del músculo Be y Pc. Durante la fase de almacenamiento se observó la activación del Pc e inactividad del Be. Al final de la fase de almacenamiento y durante la fase de expulsión se observaron movimientos de la parte distal de la vaina clitoral. Durante la expulsión de la solución salina por el meato urogenital se observó la actividad del Be e inactividad del Pc (Figura 7).

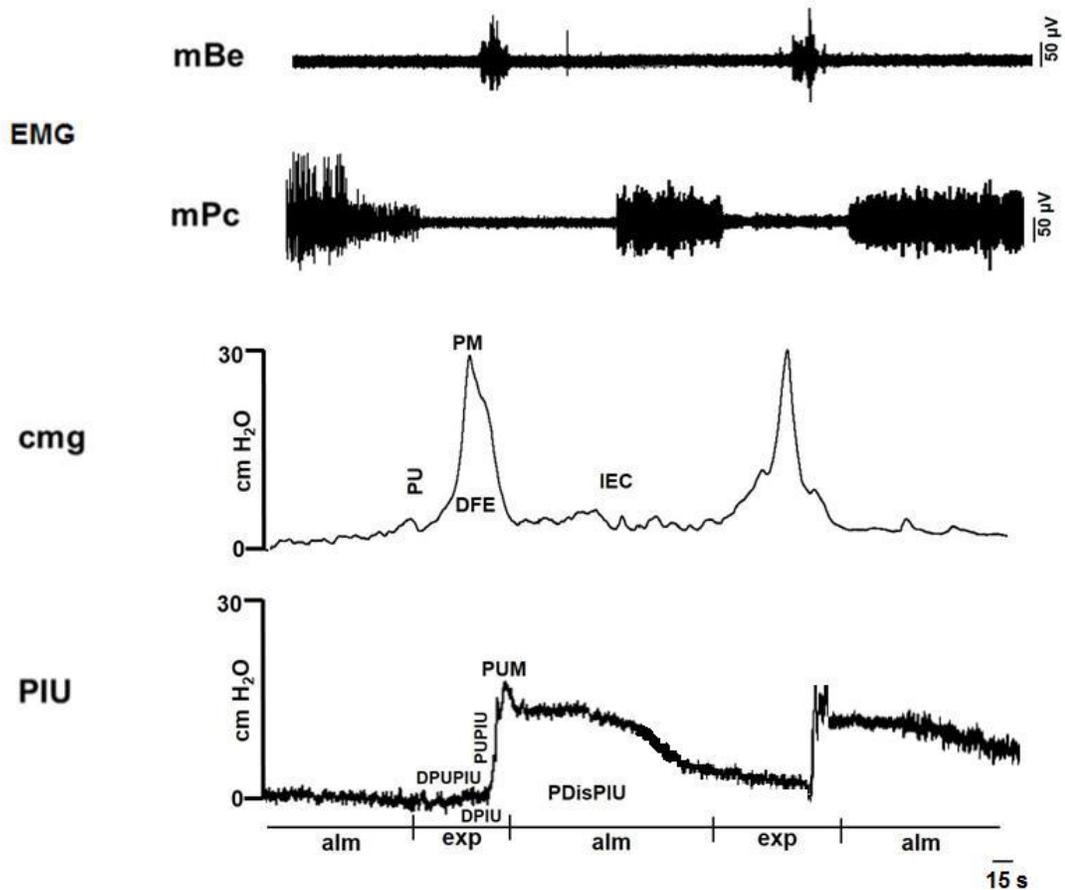


Figura 7. Registros de dos eventos de micción en conejas nulíparas. CMG (cistometrograma), PU (presión uretral), PM (presión máxima), DFE (duración de la fase de expulsión), IEC (intervalo entre contracciones); PIU (presión intrauretral), PUM (presión uretral máxima), DPUIU (duración de la presión uretral de la presión intrauretral), DPIU (duración de la presión intrauretral), PDisPIU (presión a la que disminuye la presión intrauretral), PUIU (presión umbral de la presión intrauretral); EMG (electromiograma), segundos (s), mBe (músculo bulboesponjoso), mPc (músculo pubococcígeo), $n=6$. Alm=almacenamiento, exp=expulsión, s=segundos.

7.1 Antes y después del aplastamiento de los nervios Be y Pc

En los grupos con aplastamiento de los nervios Be o Pc se realizaron registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's antes y después del aplastamiento. Antes del aplastamiento los registros mostraron dos fases, la fase de almacenamiento de solución salina en la vejiga urinaria, y la fase de expulsión de la misma. Posterior al aplastamiento del nervio del Be, los resultados mostraron cambios en los registros del CMG y PIU (Figura 8).

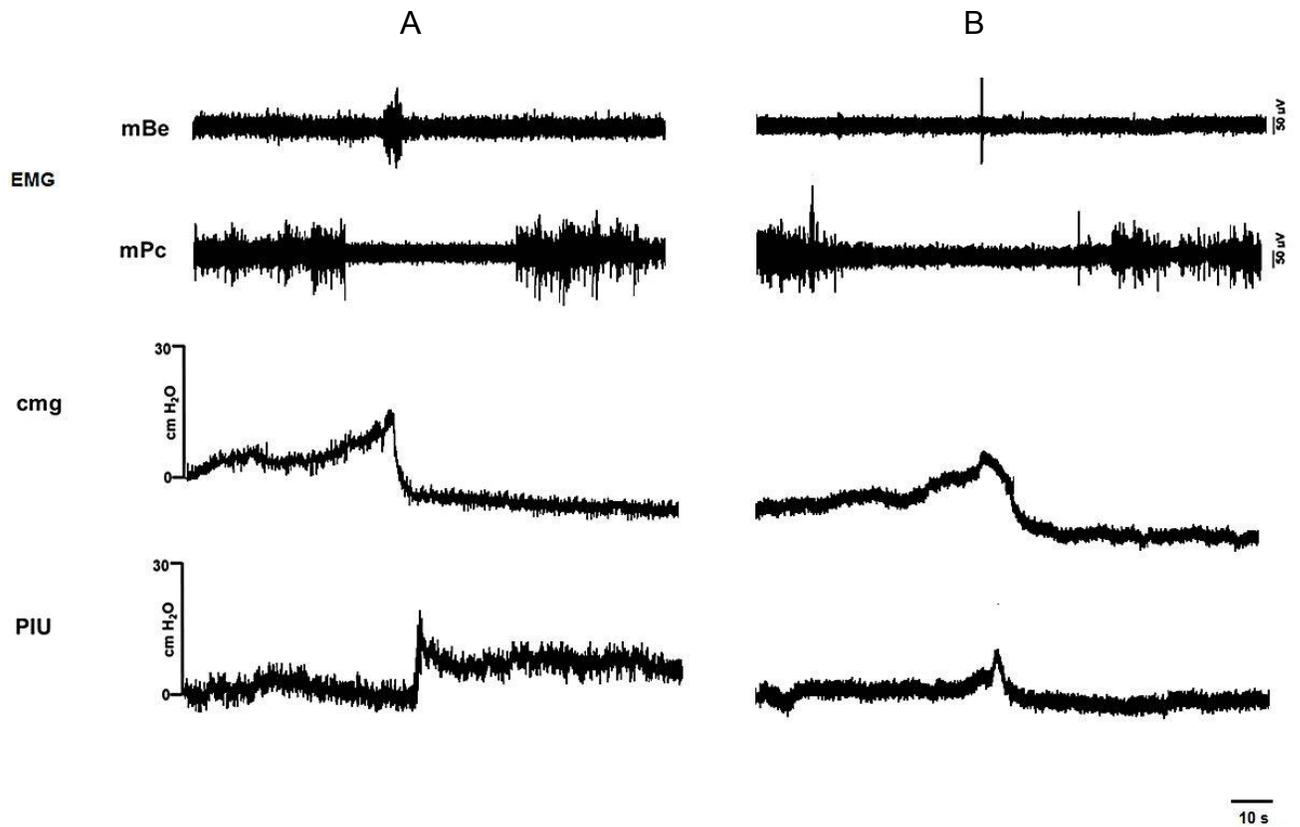


Figura 8. Registros representativos de conejas nulíparas antes (A) y después del aplastamiento (B) del nervio del Be, CMG (cistometrograma), PIU (presión intrauretral), EMG (electromiograma), segundos (s), mBe (músculo bulboesponjoso), mPc (músculo pubococcígeo), n=6.

Los parámetros urodinámicos después del aplastamiento al nervio del Be mostraron una disminución en el volumen expulsado (VE) (14.04 ± 3.07 vs 7.09 ± 2.09 cmH₂O, $t_{40}=8.565$, $P=0.001$. Fig. 9B), eficiencia vesical (EV) (71.29 ± 8.25 vs 30.84 ± 6.52 %, $t_{40}=17.624$, $P=0.001$. Fig. 9D), presión umbral (PU) (3.24 ± 0.61 vs 2.66 ± 0.28 cmH₂O, $t_{40}=3.963$, $P=0.001$. Fig. 9E), presión máxima (PM) (28.04 ± 3.45 vs 13.81 ± 2.22 cmH₂O, $t_{40}=15.870$, $P=0.001$. Fig. 9F), e intervalo entre contracciones (IEC) (11.16 ± 1.30 vs 6.24 ± 1.51 min, $t_{40}=11.276$, $P=0.001$. Fig. 9H). Se encontró un aumento en el volumen umbral (VU) (22.47 ± 2.48 vs 27.28 ± 5.46 mL, $t_{40}=3.669$, $P=0.001$. Fig. 9A), volumen residual (VR) (8.42 ± 2.37 vs 19.52 ± 7.33 mL, $t_{40}=6.596$, $P=0.001$. Fig. 9C), y duración de la fase de expulsión (DFE) (25.09 ± 3.19 vs 40.54 ± 6.55 s, $t_{40}=9.711$, $P=0.001$. Fig. 9G).

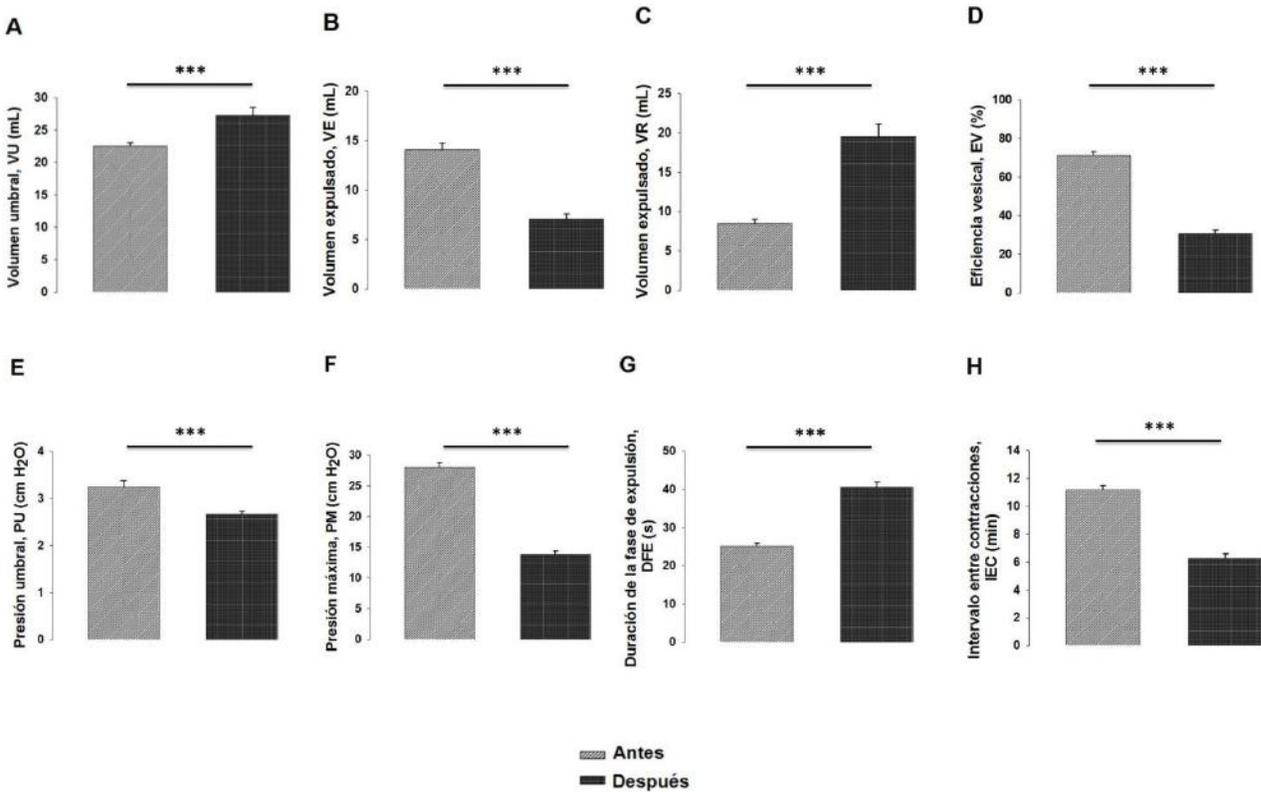


Figura 9. Parámetros urodinámicos antes y después del aplastamiento del nervio Be. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la *t* de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

Los valores de la PIU después del aplastamiento al nervio del Be muestran disminución en la presión uretral máxima (PUM) (32.21 ± 6.22 vs 16.76 ± 2.30 cmH₂O, $t_{40}=10.671$, $P=0.001$. Fig. 10A), presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) (6.20 ± 1.21 vs 5.15 ± 0.47 cmH₂O, $t_{40}=3.689$, $P=0.001$. Fig. 10B), duración de la presión uretral (DPIU) (5.48 ± 0.56 vs 3.56 ± 1.80 min, $t_{40}=4.650$, $P=0.001$. Fig. 10D), duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) (11.70 ± 0.45 vs 8.69 ± 1.10 s, $t_{40}=11.513$, $P=0.001$. Fig. 10E). Se observó un aumento en la resistencia uretral (RU) (14.13 ± 3.01 vs 68.98 ± 13.45 %, $t_{40}=18.224$, $P=0.001$. Fig. 10G). No se observaron cambios en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) (1.02 ± 0.23 vs 1.16 ± 0.31 cmH₂O, $t_{40}=1.659$, $P=0.105$. Fig. 10C), ni en la presión del cierre uretral (PCU) (1.15 ± 0.21 vs 1.23 ± 0.18 cmH₂O, $t_{40}=1.253$, $P=0.217$. Fig. 10F).

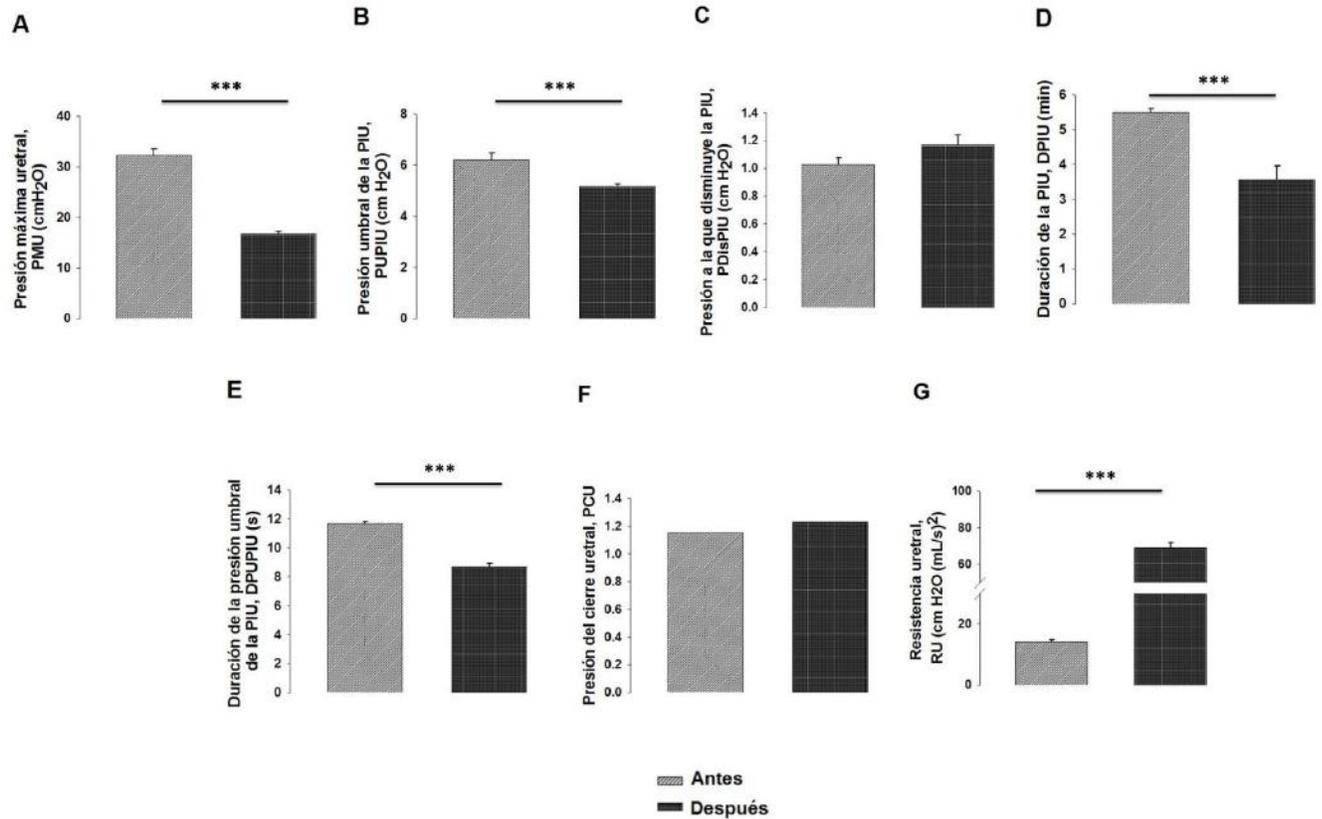


Figura 10. Parámetros de la presión uretral antes y después del aplastamiento del nervio Be. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la t de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

Posterior al aplastamiento del nervio del Pc, los resultados mostraron cambios en los registros de la PIU y el CMG. (Figura 11).

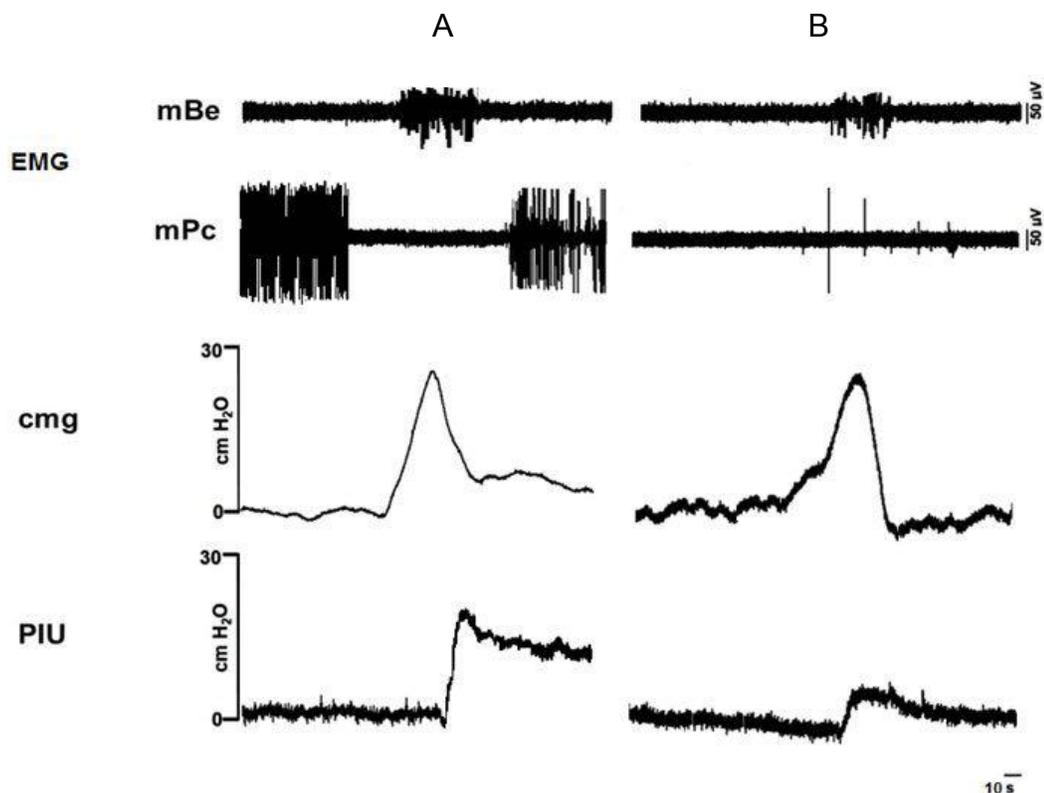


Figura 11. Registros representativos de conejas nulíparas antes (A) y después del aplastamiento (B) del nervio Pc, CMG (cistometrograma), PIU (presión intrauretral), EMG (electromiograma), segundos (s), mBe (músculo bulboesponjoso), mPc (músculo pubococcígeo), $n=6$.

Los parámetros urodinámicos después del aplastamiento del nervio del Pc mostraron una disminución en el volumen expulsado (VE) (11.81 ± 1.47 vs 7.42 ± 0.87 mL, $t_{40}=11.751$, $P=0.001$. Fig. 12B), eficiencia vesical (EV) (76.80 ± 5.28 vs 54.0 ± 7.53 %, $t_{40}=11.348$, $P=0.001$. Fig. 12D), presión umbral (PU) (3.41 ± 0.37 vs 2.73 ± 0.51 cmH₂O, $t_{40}=4.909$, $P=0.001$. Fig. 12E), presión máxima (PM) (23.37 ± 1.32 vs 19.32 ± 1.14 cmH₂O, $t_{40}=10.584$, $P=0.001$. Fig. 12F), duración de la fase de expulsión (DFE) (28.59 ± 0.57 vs 24.99 ± 1.23 s, $t_{20}=12.126$, $P=0.001$. Fig. 12G) y el intervalo entre contracciones (IEC) (10.0 ± 0.75 vs 8.22 ± 0.53 min, $t_{40}=8.841$, $P=0.001$. Fig. 12H). Se encontró un aumento en el volumen residual (VR) (3.66 ± 1.23 vs 7.09 ± 2.80 mL, $t_{40}=5.118$, $P=0.001$. Fig. 12C). No se encontraron cambios en el volumen umbral (VU) (15.47 ± 2.35 vs 14.52 ± 2.76 mL, $t_{40}=1.200$, $P=0.237$. Fig. 12A).

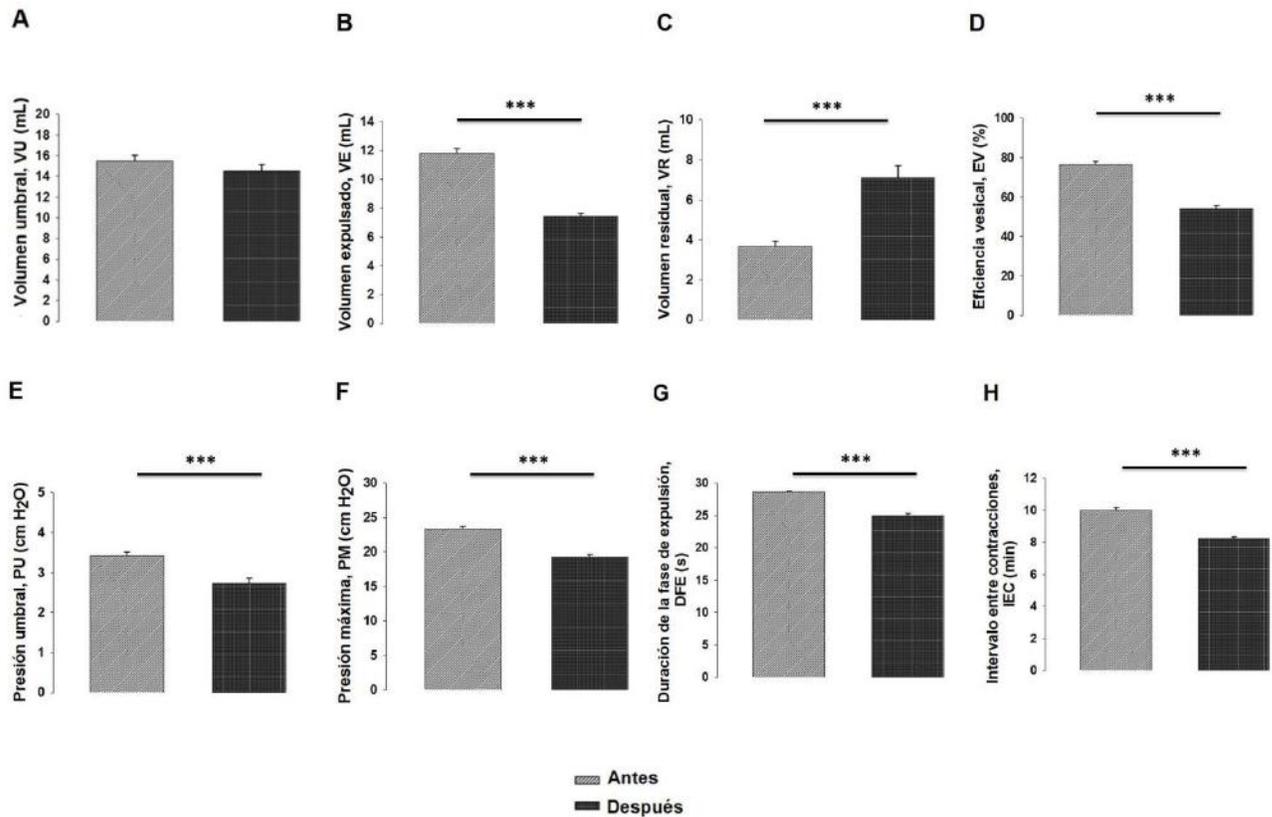


Figura 12. Parámetros urodinámicos antes y después del aplastamiento del nervio Pc. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la *t* de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

Los valores de la PIU después del aplastamiento del nervio del Pc muestran una disminución en la presión uretral máxima (PUM) (26.91 ± 1.29 vs 24.61 ± 0.92 cmH₂O, $t_{40}=6.612$, $P=0.001$. Fig. 13A), presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) (6.25 ± 0.26 vs 4.50 ± 0.29 cmH₂O, $t_{40}=20.013$, $P=0.001$. Fig. 13B) y duración de la presión uretral (DPIU) (7.41 ± 0.33 vs 5.93 ± 0.27 min, $t_{40}=15.563$, $P=0.001$. Fig. 13D). Se observó un aumento en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) (0.86 ± 0.10 vs 1.12 ± 0.15 cmH₂O, $t_{40}=6.276$, $P=0.001$. Fig. 13C), presión del cierre uretral (PCU) (1.15 ± 0.03 vs 1.27 ± 0.06 cmH₂O, $t_{40}=7.709$, $P=0.001$. Fig. 13F) y en la resistencia uretral (RU) (18.72 ± 2.60 vs 30.14 ± 3.97 %, $t_{40}=11.018$, $P=0.001$. Fig. 13G). No se muestran cambios en la duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) (13.79 ± 0.75 vs 13.88 ± 0.71 s, $t_{40}=0.426$, $P=0.672$. Fig. 13E).

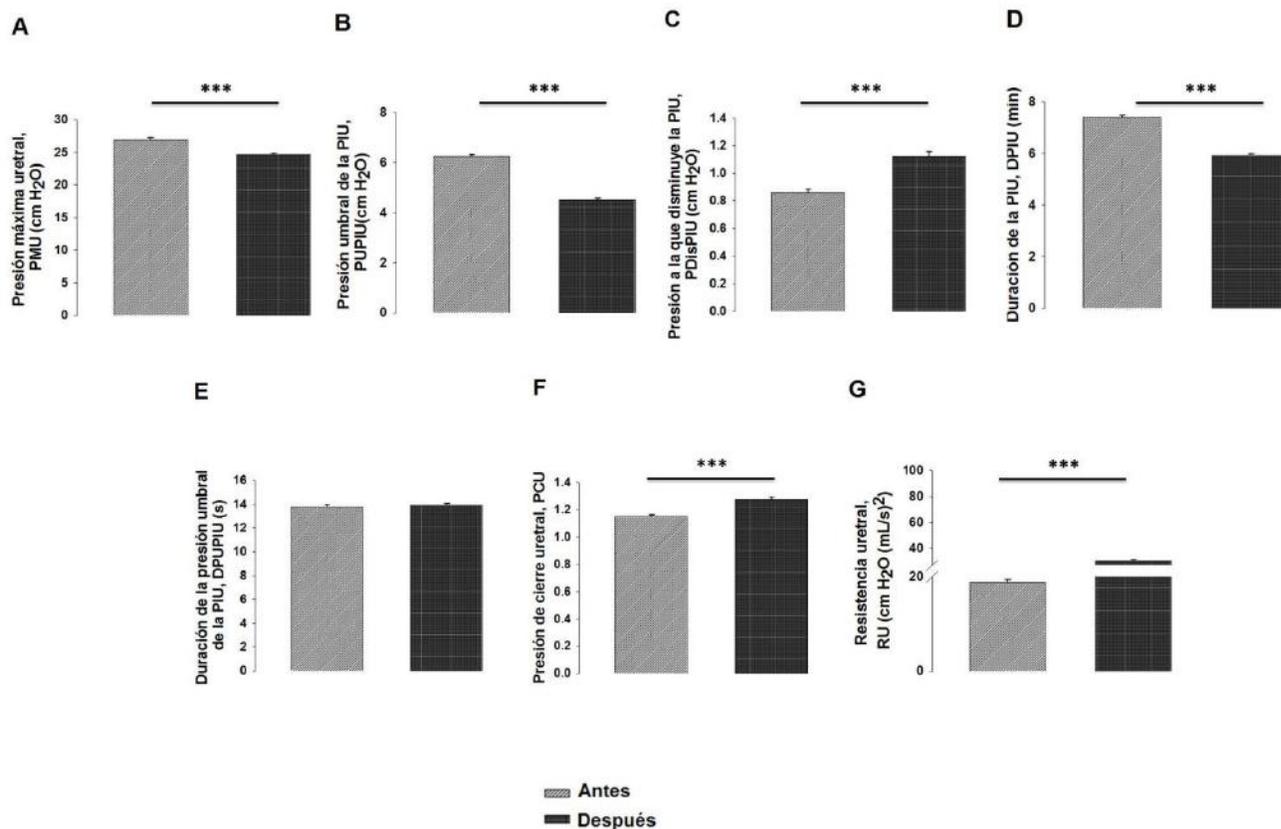


Figura 13. Parámetros de la presión uretral antes y después del aplastamiento del nervio Pc. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Las letras diferentes indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la t de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

7.2 Antes y después de la sección de los nervios Be y Pc

Posterior a la sección del nervio del Be, los resultados mostraron cambios en los registros de los EMG's, la PIU y el CMG (Figura 14).

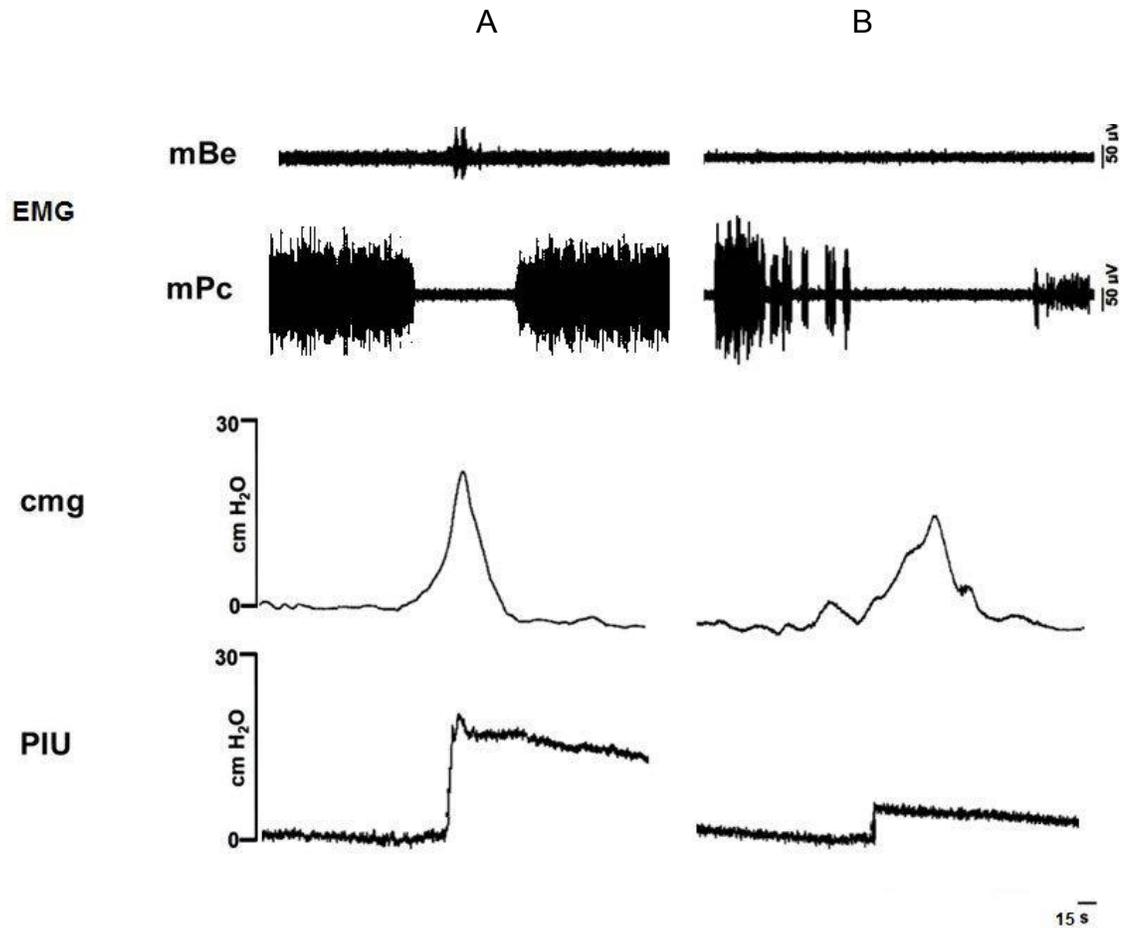


Figura 14. Registros representativos de conejas nulíparas antes (A) y después (B) de la sección del nervio Be, CMG (cistometrograma), PIU (presión intrauretral), EMG (electromiograma), segundos (s), mBe (músculo bulboesponjoso), mPc (músculo pubococcígeo), n=6.

Los parámetros urodinámicos mostraron una disminución en el volumen expulsado (VE) (12.33 ± 1.15 vs 7.76 ± 0.76 mL, $t_{40}=15.104$, $P=0.001$. Fig. 15B), eficiencia vesical (EV) (79.77 ± 4.62 vs 46.10 ± 3.94 %, $t_{40}=25.399$, $P=0.001$. Fig. 15D), presión umbral (PU) (3.45 ± 0.21 vs 3.01 ± 0.38 cmH₂O, $t_{40}=4.510$, $P=0.001$ Fig. 15E), presión máxima (PM) (22.33 ± 1.34 vs 19.26 ± 0.68 cmH₂O, $t_{40}=9.319$, $P=0.001$. Fig. 15F), duración de la fase de expulsión (DFE) (28.89 ± 2.41 vs 26.10 ± 2.50 s, $t_{40}=3.667$, $P=0.001$. Fig. 15G) y el intervalo entre contracciones (IEC) (9.57 ± 0.27 vs 8.09 ± 0.56 min, $t_{40}=10.873$, $P=0.001$. Fig. 15H). Se encontró un aumento en el volumen umbral (VU) (15.47 ± 1.34 vs 16.90 ± 1.78 mL, $t_{40}=2.927$, $P=0.006$. Fig. 15A) y volumen residual (VR) (3.14 ± 0.82 vs 9.14 ± 1.45 mL, $t_{40}=16.411$, $P=0.001$. Fig. 15C).

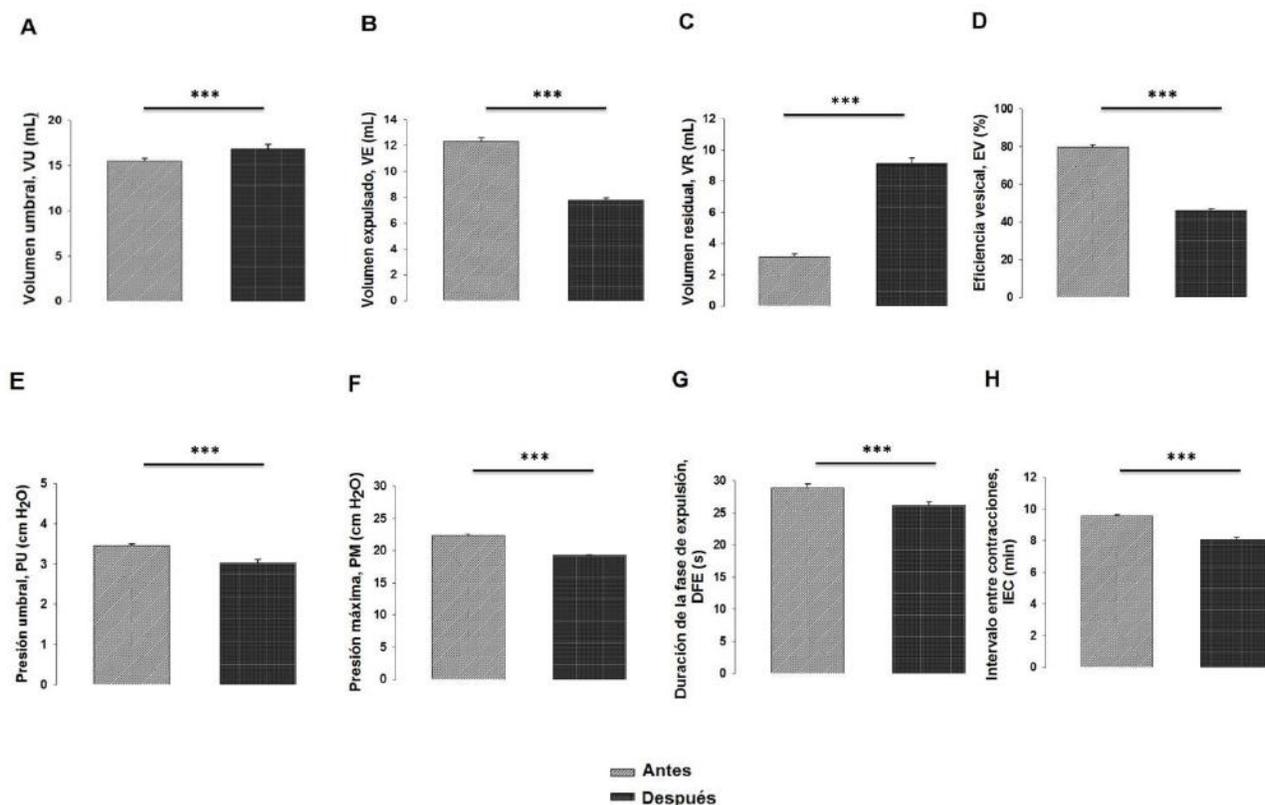


Figura 15. Parámetros urodinámicos antes y después de la sección del nervio Be. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la *t* de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

Para el análisis de la PIU después de la sección del nervio Be se observó una disminución en la presión uretral máxima (PUM) (24.35 ± 1.88 vs 22.16 ± 0.62 cmH₂O, $t_{40}=5.060$, $P=0.001$. Fig. 16A) y presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) (6.86 ± 0.50 vs 3.83 ± 0.47 cmH₂O, $t_{40}=20.876$, $P=0.001$. Fig. 16B). Se observó un aumento en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) (0.87 ± 0.04 vs 1.38 ± 0.20 cmH₂O, $t_{40}=11.945$, $P=0.001$ Fig. 16C), duración de la presión uretral (DPIU) (7.01 ± 0.44 vs 7.71 ± 0.69 min, $t_{40}=3.915$, $P=0.001$. Fig. 16D), duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) (13.49 ± 0.58 vs 14.14 ± 0.51 s, $t_{40}=3.830$, $P=0.001$. Fig. 16E), presión del cierre uretral (PCU) (1.09 ± 0.06 vs 1.15 ± 0.03 cmH₂O, $t_{40}=3.767$, $P=0.001$. Fig. 16F) y en la resistencia uretral (RU) (17.16 ± 3.15 vs $29.95 \pm 4.56\%$, $t_{40}=10.572$, $P=0.001$. Fig. 16G).

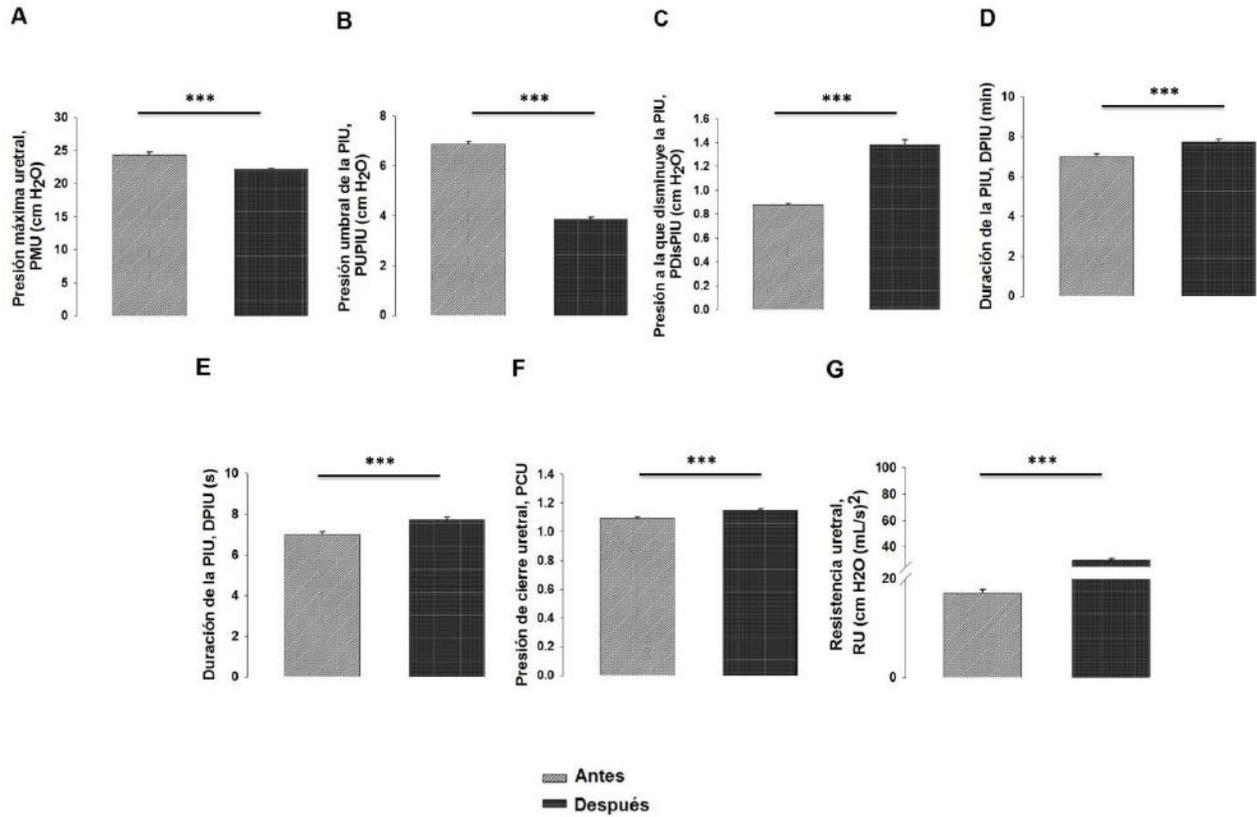


Figura. 16. Parámetros de la presión uretral antes y después de la sección del nervio Be. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la t de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

Posterior a la sección del nervio del Pc, los resultados mostraron cambios en los registros de la PIU y el CMG. (Figura 17).

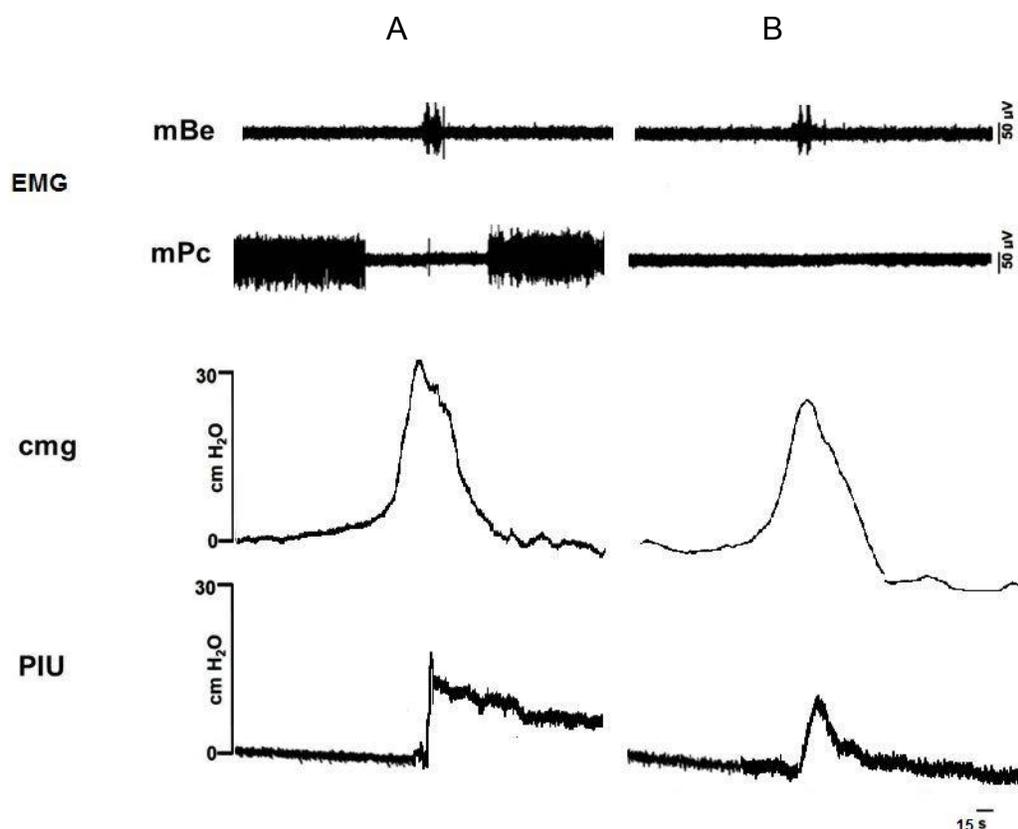


Figura 17. Registros representativos de conejas nulíparas antes (A) y después (B) de la sección del nervio Pc, CMG (cistometrograma), PIU (presión intrauretral), EMG (electromiograma), segundos (s), mBe (músculo bulboesponjoso), mPc (músculo pubococcígeo), n=6.

Los parámetros urodinámicos mostraron una disminución en el volumen umbral (VU) (16.52 ± 1.32 vs 15.47 ± 0.92 mL, $t_{40}=2.964$, $P=0.005$. Fig. 18A), volumen expulsado (VE) (12.85 ± 1.19 vs 8.00 ± 0.63 mL, $t_{40}=16.460$, $P=0.001$. Fig. 18B), eficiencia vesical (EV) (77.87 ± 4.86 vs 52.68 ± 3.41 %, $t_{40}=19.433$, $P=0.001$. Fig. 18D), presión máxima (PM) (22.10 ± 0.41 vs 15.92 ± 0.65 cmH₂O, $t_{40}=36.546$, $P=0.001$. Fig. 18F) y el intervalo entre contracciones (IEC) (10.65 ± 1.55 vs 9.46 ± 1.28 min, $t_{40}=2.773$, $P=0.010$. Fig. 18H). Se mostró aumento en el volumen residual (VR) (3.66 ± 0.91 vs 7.47 ± 0.87 mL, $t_{40}=13.822$, $P=0.001$. Fig. 18C). No se muestran cambios en la presión umbral (PU) (3.38 ± 0.29 vs 3.58 ± 0.43 cmH₂O, $t_{40}=1.812$, $P=0.077$. Fig. 18E) ni en la duración de la fase de expulsión (DFE) (29.62 ± 2.43 vs 31.15 ± 2.89 s, $t_{40}=1.856$, $P=0.071$. Fig. 18G)

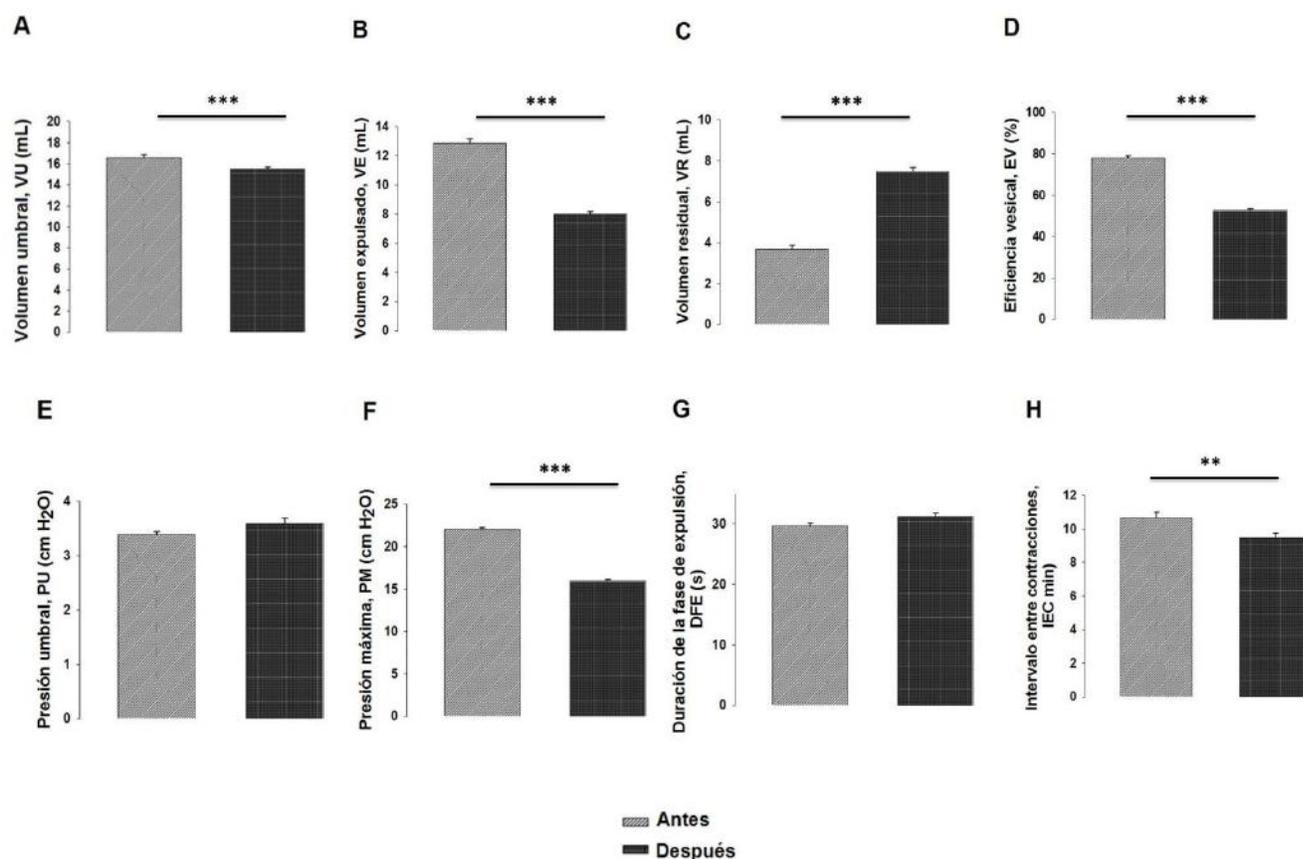


Figura 18. Parámetros urodinámicos antes y después de la sección del nervio Pc. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la t de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

En el análisis de la PIU después de la sección del nervio Pc se observó una disminución en los valores de la presión uretral máxima (PUM) (24.91 ± 0.64 vs 19.47 ± 0.48 cmH₂O, $t_{40}=30.861$, $P=0.001$. Fig. 19A), presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) (6.32 ± 0.39 vs 3.95 ± 0.54 cmH₂O, $t_{40}=16.170$, $P=0.001$. Fig. 19B), duración de la presión uretral (DPIU) (7.58 ± 0.25 vs 3.96 ± 0.31 min, $t_{40}=40.775$, $P=0.001$. Fig. 19D) y duración de la presión umbral uretral (DPUIU) (13.41 ± 0.57 vs 12.17 ± 0.57 s, $t_{40}=6.983$, $P=0.001$. Fig. 19E). Se mostró un aumento en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) (0.91 ± 0.05 vs 1.39 ± 0.23 cmH₂O, $t_{40}=9.348$, $P=0.001$. Fig. 19C), presión del cierre uretral (PCU) (1.12 ± 0.02 vs 1.22 ± 0.06 cmH₂O, $t_{40}=6.281$, $P=0.001$. Fig. 19F) y resistencia uretral (RU) (15.72 ± 2.59 vs 34.19 ± 6.04 %, $t_{40}=12.877$, $P=0.001$. Fig. 19G).

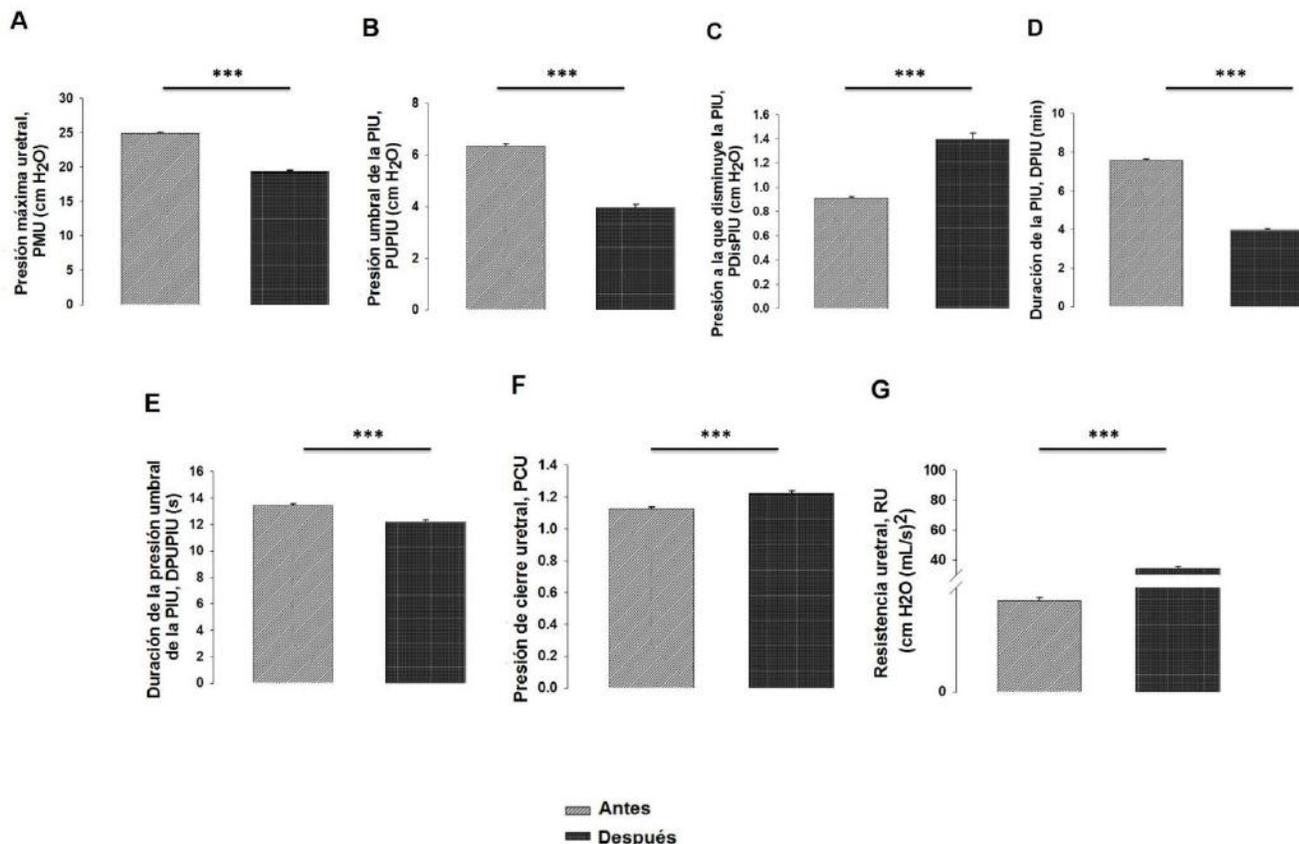


Figura 19. Parámetros de la presión uretral antes y después de la sección del nervio Pc. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la t de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

7.3 Registros en conejas múltiparas

En seis conejas múltiparas se realizaron registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's mostrados durante la fase de almacenamiento de solución salina en la vejiga urinaria, y la fase de expulsión de la misma.

Los registros mostraron cambios en los registros de los CMG's, PIU y EMG's. (Figura 20).

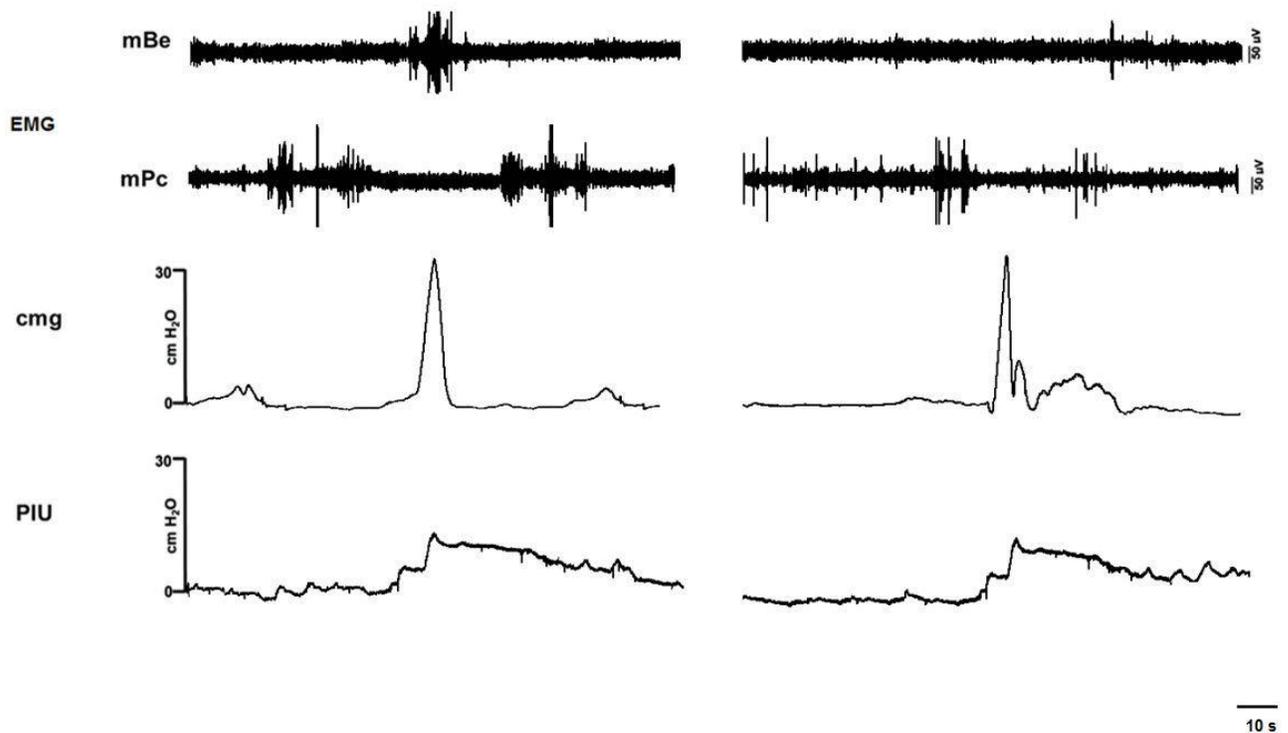


Figura 20. Registros representativos de conejas múltiparas, CMG (cistometrograma), PIU (presión intrauretral), EMG (electromiograma), segundos (s), mBe (músculo bulboesponjoso), mPc (músculo pubococcígeo), $n=6$.

Los parámetros urodinámicos en conejas múltiparas con respecto a las nulíparas mostraron una disminución en el volumen expulsado (VE) (12.0 ± 0.94 vs 8.71 ± 1.00 mL, $t_{40}=10.883$, $P=0.001$. Fig. 21B), eficiencia vesical (EV) (77.78 ± 3.52 vs 45.41 ± 4.07 %, $t_{40}=27.536$, $P=0.001$. Fig. 21D), duración de la fase de expulsión (DFE) (29.14 ± 1.65 vs 18.92 ± 1.49 s, $t_{40}=21.016$, $P=0.001$. Fig. 21G), y el intervalo entre contracciones (IEC) (9.89 ± 1.12 vs 9.00 ± 1.44 min, $t_{40}=2.221$, $P=0.032$. Fig. 21H). Se encontró un aumento en el volumen umbral (VU) (15.42 ± 1.02 vs 19.28 ± 2.41 mL, $t_{40}=6.743$, $P=0.001$ Fig. 21A), volumen residual (VR) (3.42 ± 0.59 vs 10.57 ± 1.85 mL, $t_{40}=16.760$, $P=0.001$. Fig. 21C). No se muestran cambios en la presión umbral (PU) (3.45 ± 0.32 vs 3.59 ± 0.59 cmH₂O, $t_{40}=1.056$, $P=0.297$. Fig. 21E), ni en la presión máxima (PM) (22.79 ± 1.44 vs 21.41 ± 1.61 cmH₂O, $t_{40}=2.913$, $P=0.006$. Fig. 21F).

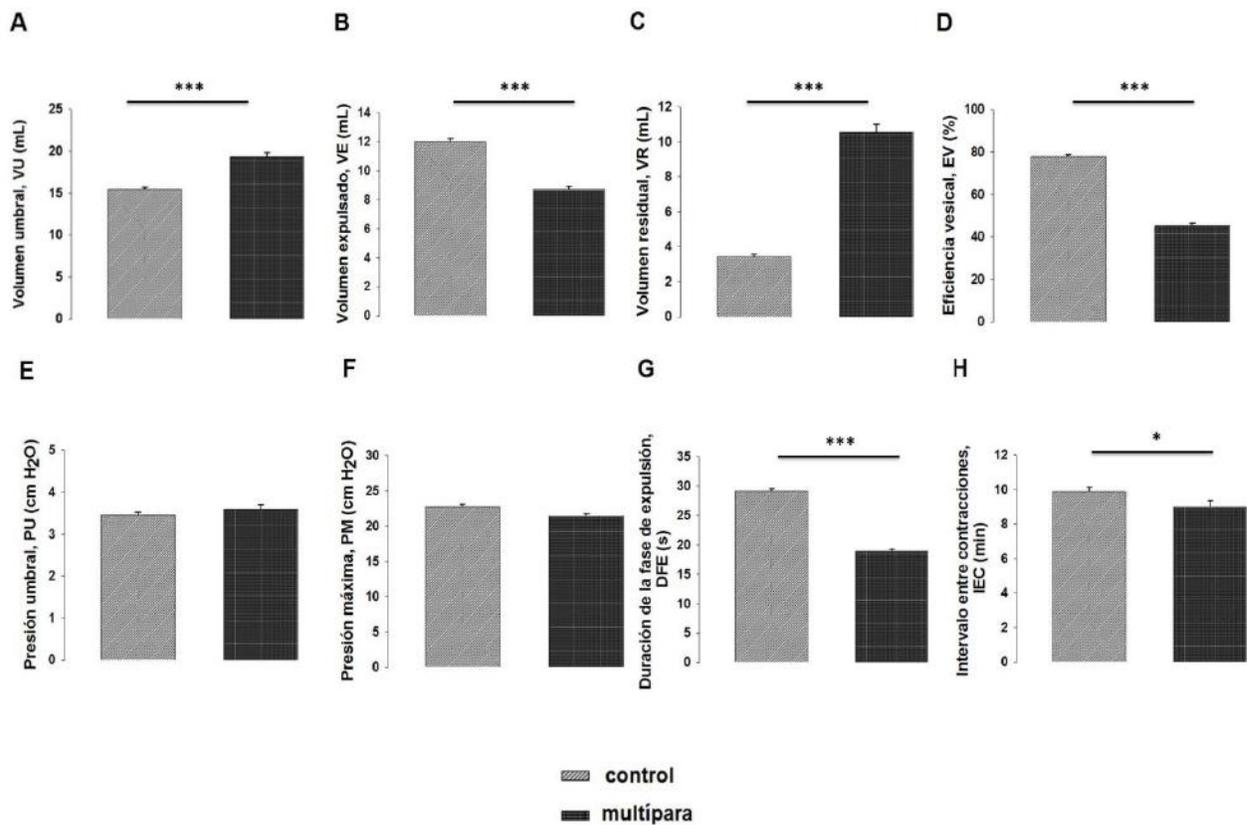


Figura 21. Parámetros urodinámicos de conejas múltiparas. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la *t* de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

Los valores de la PIU de conejas múltiparas con respecto a las nulíparas mostraron una disminución en la presión uretral máxima (PUM) (24.98 ± 1.84 vs 18.28 ± 1.40 cmH₂O, $t_{40}=13.250$, $P=0.001$. Fig. 22A), presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) (6.62 ± 0.54 vs 3.27 ± 0.93 cmH₂O, $t_{40}=13.811$, $P=0.001$. Fig. 22B), duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) (13.24 ± 0.61 vs 9.64 ± 0.62 s, $t_{40}=18.733$, $P=0.001$. Fig. 22E), y presión del cierre uretral (PCU) (1.15 ± 0.21 vs 0.85 ± 0.02 cmH₂O, $t_{40}=6.445$, $P=0.001$. Fig. 22F). Se observó un aumento en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) (0.87 ± 0.05 vs 1.03 ± 0.21 cmH₂O, $t_{40}=3.294$, $P=0.001$. Fig. 22C), y duración de la presión uretral (DPIU) (7.36 ± 0.45 vs 9.08 ± 0.21 min, $t_{40}=8.648$, $P=0.001$. Fig. 22D). No se observaron cambios en la resistencia uretral (RU) (14.13 ± 3.08 vs 13.61 ± 1.06 %, $t_{40}=0.735$, $P=0.467$. Fig. 22G).

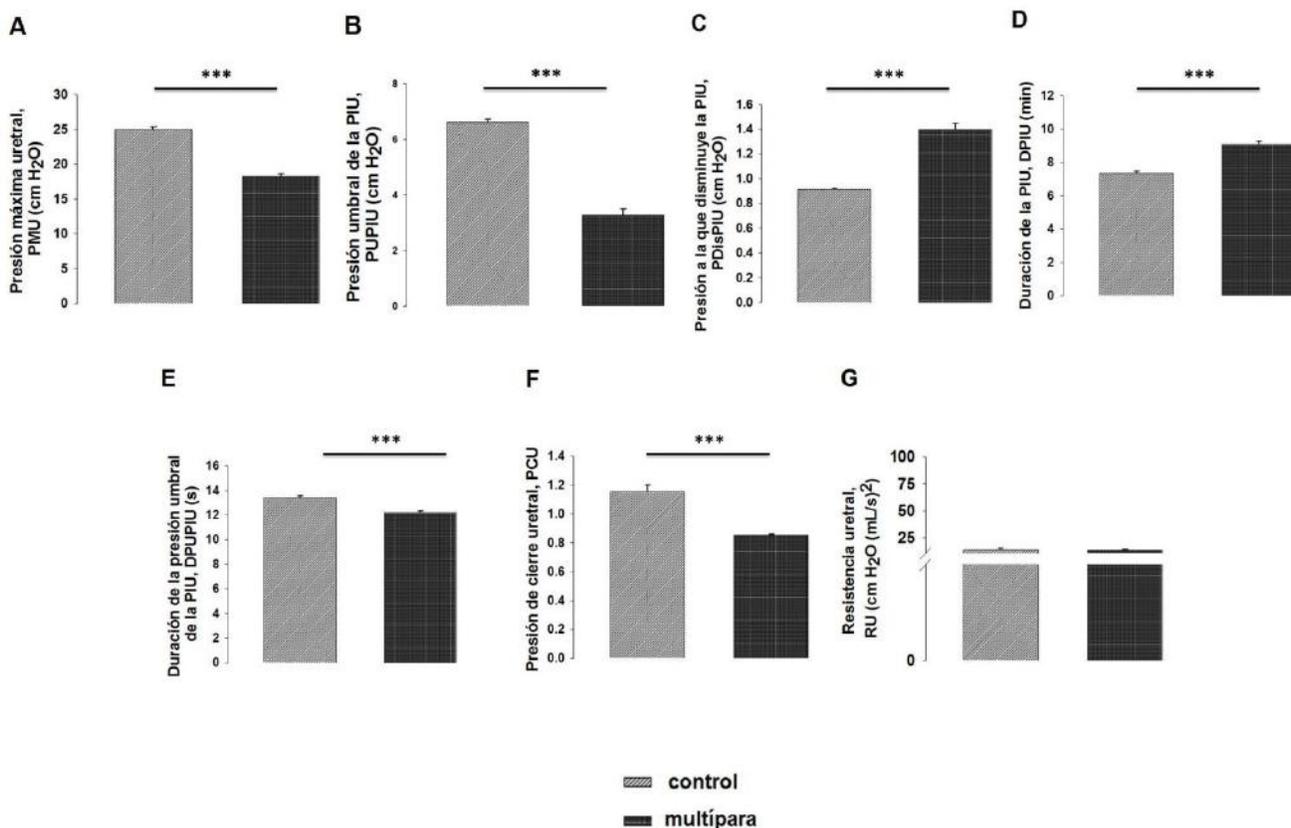


Figura 22. Parámetros de la presión uretral en conejas múltiparas. Los datos representan la media ± DE de tres fases de expulsión. Los asteriscos indican diferencias significativas. Para determinar las diferencias significativas se utilizó la t de Student para datos pareados ($P \leq 0.05$). $n=6$.

7.4 Múltiparas vs los grupos con aplastamiento de los nervios: efecto dual

Los parámetros urodinámicos entre grupos muestran un aumento en el VU en el grupo con aplastamiento del Be y disminución en el grupo con aplastamiento del Pc vs múltiparas (27.28 ± 5.46 , 14.52 ± 2.76 , vs 19.28 ± 2.41 , $F_{2, 60} = 60.386$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23A), disminución en el VE en los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs múltiparas (7.09 ± 2.09 , 7.42 ± 0.87 vs 8.71 ± 1.00 ; $F_{2, 60} = 7.473$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23B), aumento en el VR en el grupo con aplastamiento de nBe y disminución en el grupo con aplastamiento del nPc vs múltiparas (19.52 ± 7.33 , 7.09 ± 2.80 vs 10.57 ± 1.85 ; $F_{2, 60} = 39.784$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23C). Se muestra una reducción en la EV en el grupo con aplastamiento del nBe y un aumento en el grupo con aplastamiento del nPc vs múltiparas (30.84 ± 6.52 , 54.0 ± 7.53 vs 45.41 ± 4.07 , $F_{2, 60} = 74.515$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23D).

La PU muestra una disminución al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs el grupo de multíparas (2.66 ± 0.28 , 2.73 ± 0.51 vs 3.76 ± 0.61 , $F_{2, 60} = 33.313$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23E). La PM disminuye al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (13.81 ± 2.22 , 19.32 ± 1.14 vs 21.41 ± 1.61 , $F_{2, 60} = 109.439$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23F). La DFE aumenta al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (40.54 ± 6.55 , 24.99 ± 1.23 vs 18.92 ± 1.49 , $F_{2, 60} = 167.604$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23G). El IEC muestra una disminución entre los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (6.24 ± 1.51 , 8.22 ± 0.53 vs 9.0 ± 1.44 , $F_{2, 60} = 27.204$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23H).

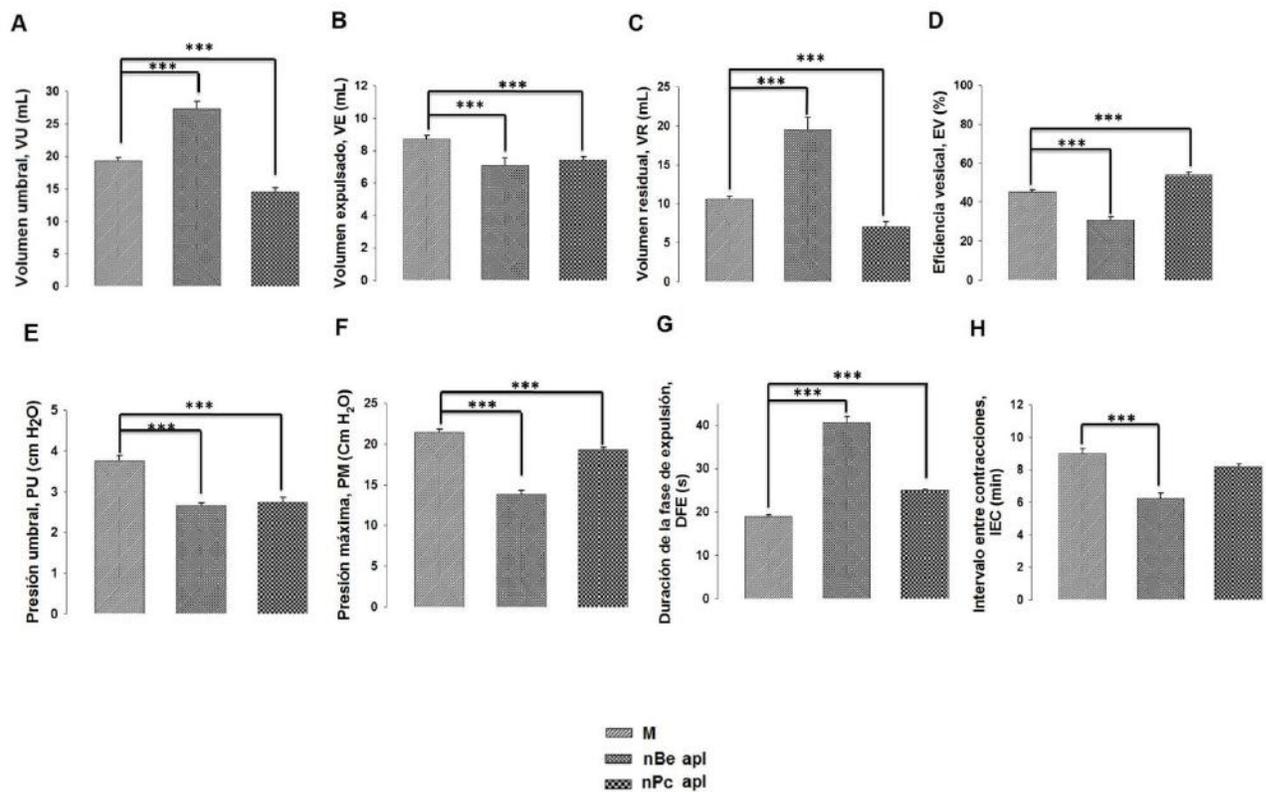


Figura 23. Parámetros urodinámicos de los grupos con aplastamiento de los nervios Be y Pc vs multíparas. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Para determinar las diferencias significativas se utilizó una ANOVA de una vía y una prueba post-hoc de Dunnet ($P \leq 0.05$). $n=6$. nBe apl (nervio bulboesponjoso aplastado), nPc apl (nervio pubococcígeo aplastado). M (multípara).

Los valores de la PUM de conejas multíparas mostraron una disminución en el grupo con aplastamiento del nBe y un aumento en el grupo con aplastamiento del nPc

vs multíparas (16.76 ± 2.30 , 24.61 ± 0.92 , vs 18.28 ± 1.40 cmH₂O, $F_{2, 60} = 134.283$ $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24A). La presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) aumentó en los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (5.15 ± 0.47 , 4.50 ± 0.29 vs 3.01 ± 0.39 cmH₂O, $F_{2, 60} = 162.43$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24B). No se mostraron diferencias significativas en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) entre los grupos (1.16 ± 0.31 , 1.20 ± 0.15 vs 1.03 ± 0.21 cmH₂O, $F_{2, 60} = 1665$, $P = 0.198$, respectivamente. Fig. 24C). La duración de la presión uretral (DPIU) mostró disminución al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (3.56 ± 1.80 , 5.93 ± 0.27 vs 9.08 ± 0.79 min, $F_{2, 60} = 121.369$, $P < 0.001$. Fig. 24D).

En la duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) se encontró una disminución al comparar el grupo con aplastamiento del nBe y un aumento en el grupo con aplastamiento del nPc vs multíparas (8.69 ± 1.10 , 13.88 ± 0.71 vs 9.64 ± 0.62 s, $F_{2, 60} = 225.234$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24E). Se muestra un aumento en la presión del cierre uretral (PCU) al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (1.23 ± 0.18 , 1.27 ± 0.06 vs 0.85 ± 0.02 min, $F_{2, 60} = 87.450$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24F). Se mostró un aumento en la resistencia uretral (RU) al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc vs multíparas (68.98 ± 13.45 , 30.14 ± 3.97 vs 13.61 ± 1.06 %, $F_{2, 60} = 256.914$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24G).

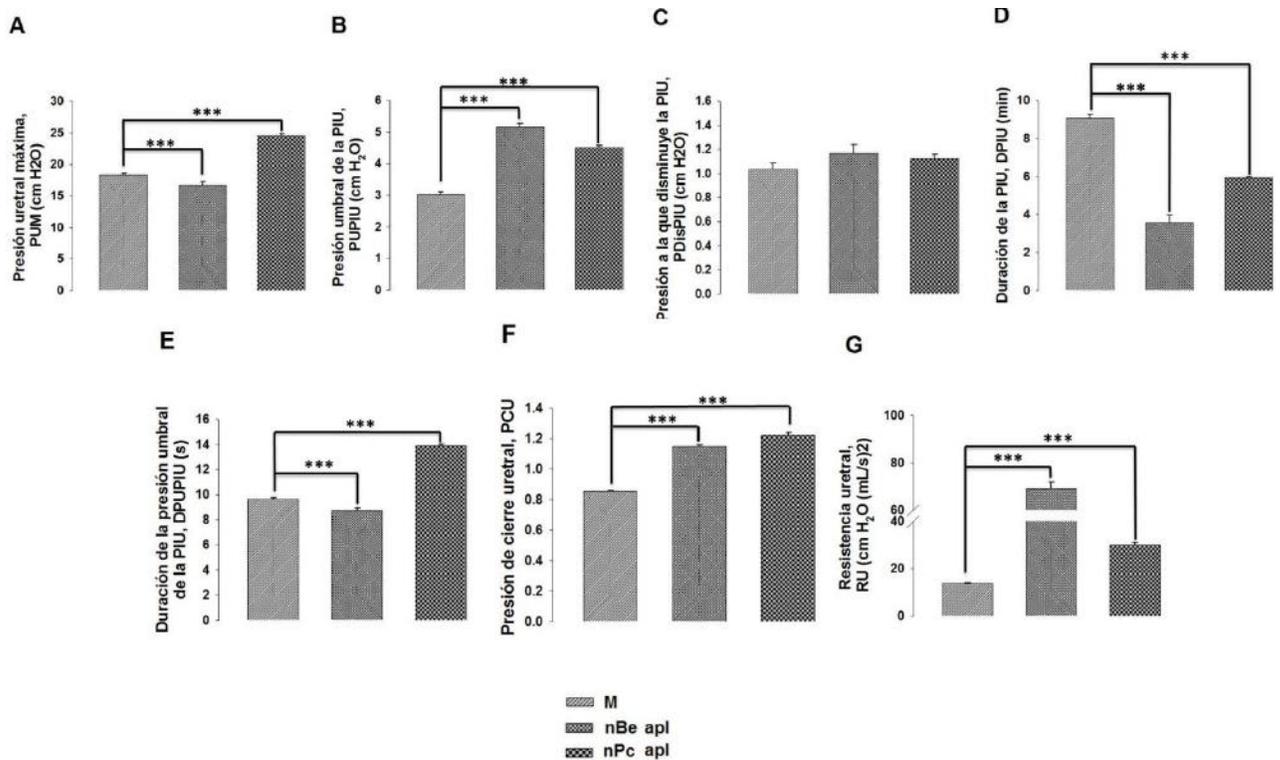


Figura 24. Parámetros de la presión uretral de los grupos con aplastamiento de los nervios Be y Pc vs multíparas. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Para determinar las diferencias significativas se utilizó una ANOVA de una vía y una prueba post-hoc de Dunnett ($P \leq 0.05$). $n=6$. nBe apl (nervio bulboespongioso aplastado), nPc apl (nervio pubococcígeo aplastado). M (multípara).

7.5 Multíparas vs los grupos con sección de los nervios: efecto dual

Los parámetros urodinámicos entre grupos muestran una disminución en el VU en el grupo con sección del nBe y nPc vs multíparas (16.90 ± 1.78 , 15.47 ± 0.92 , vs 19.28 ± 2.41 ; $F_{2, 60} = 23.649$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23A), disminución en el VE en los grupos con sección de nBe y nPc vs multíparas (7.76 ± 0.76 , 8.0 ± 0.63 vs 8.71 ± 1.00 ; $F_{2, 60} = 7.720$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23B), disminución en el VR en el grupo con sección del nBe y nPc vs multíparas (9.14 ± 1.45 , 7.47 ± 0.87 vs 10.57 ± 1.85 ; $F_{2, 60} = 23.818$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23C). Se muestra un aumento en la EV en el grupo con sección del nPc vs multíparas (52.68 ± 3.41 vs 45.41 ± 4.07 , $F_{2, 60} = 23.121$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23D). La PU muestra una disminución al comparar el grupo con sección del nBe vs el grupo multíparas (3.01 ± 0.38 , vs 3.76 ± 0.61 , $F_{2, 60} = 13.646$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23E). La PM disminuye al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (19.26 ± 0.68 , 15.92 ± 0.65 vs

21.41±1.61, $F_{2, 60}=137.397$, $P<0.001$; respectivamente. Fig. 23F). La DFE aumenta al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (26.10±2.50, 31.15±2.89 vs 18.92±1.49, $F_{2, 60}=140.674$, $P<0.001$; respectivamente. Fig. 23G). El IEC muestra una disminución entre el grupo con sección del nBe vs multíparas (8.09±0.56 vs 9.0±1.44, $F_{2, 60}=7.542$, $P<0.001$; respectivamente. Fig. 23H).

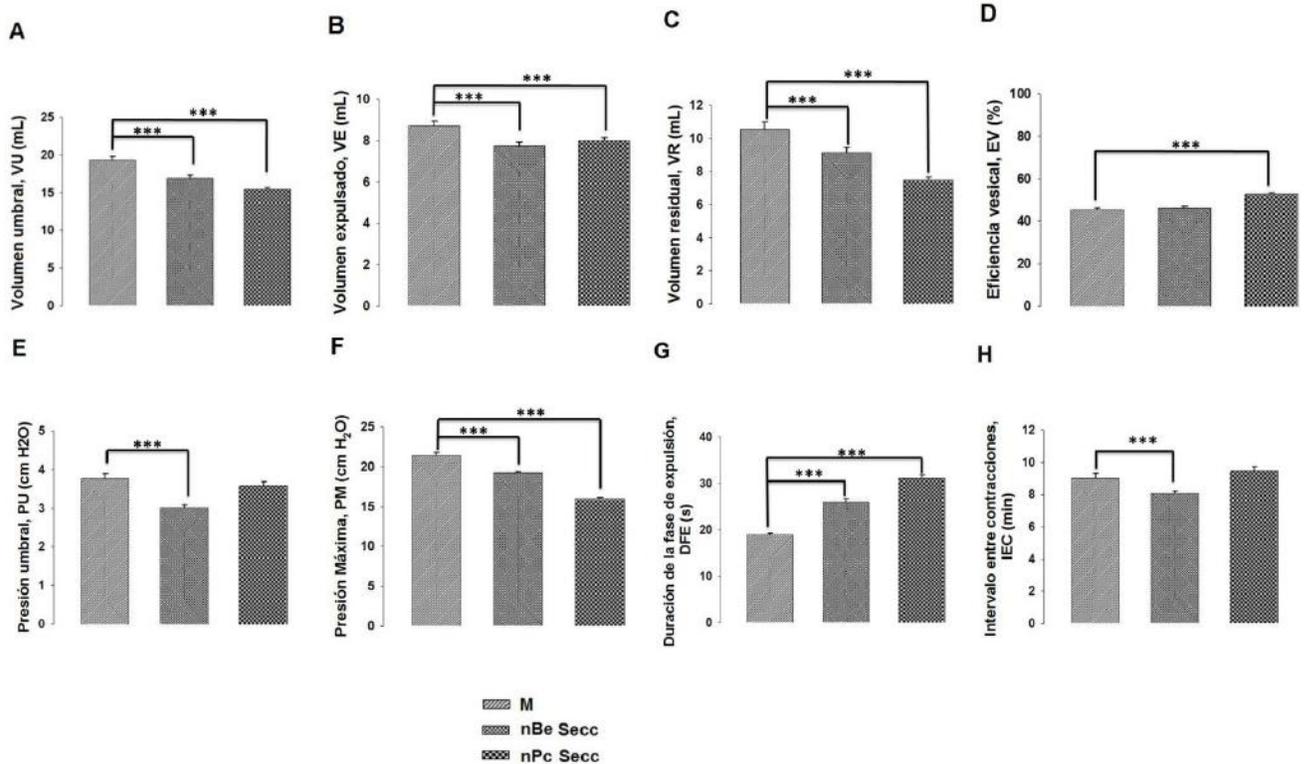


Figura 25. Parámetros urodinámicos de los grupos con sección de los nervios Be y Pc vs multíparas. Los datos representan la media ± DE de tres fases de expulsión. Para determinar las diferencias significativas se utilizó una ANOVA de una vía y una prueba post-hoc de Dunnet ($P\leq 0.05$). $n=6$. nBe secc (nervio bulboespongioso seccionado), nPc secc (nervio pubococcígeo seccionado). M (multípara).

Los valores de la PUM de conejas multíparas mostraron un aumento en los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (22.16±0.62, 19.47±0.48, vs 18.28±1.40 cmH₂O, $F_{2, 60}=95.846$, $P<0.001$; respectivamente. Fig. 24A). La presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) aumentó en los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (3.83±0.42, 3.95±0.54 vs 3.01±0.39 cmH₂O, $F_{2, 60}=26.281$, $P<0.001$, respectivamente. Fig. 24B). Se mostró un aumento en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas

(1.38 ± 0.20 , 1.39 ± 0.23 vs 1.03 ± 0.21 , cmH₂O, $F_{2,60} = 18.596$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 24C). La duración de la presión uretral (DPIU) mostró disminución al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (7.71 ± 0.69 , 3.96 ± 0.31 vs 9.08 ± 0.79 min, $F_{2,60} = 364.26$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 24D).

En la duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) se encontró un aumento al comparar el grupo con sección del nBe y nPc vs multíparas (14.14 ± 0.51 , 12.17 ± 0.57 vs 9.64 ± 0.62 s, $F_{2,60} = 324.85$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24E). Se muestra un aumento en la presión del cierre uretral (PCU) al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (1.15 ± 0.03 , 1.22 ± 0.06 vs 0.85 ± 0.02 min, $F_{2,60} = 403.896$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24F). Se mostró un aumento en la resistencia uretral (RU) al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs multíparas (29.95 ± 4.56 , 34.19 ± 6.04 vs 13.61 ± 1.06 %, $F_{2,60} = 127.271$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24G).

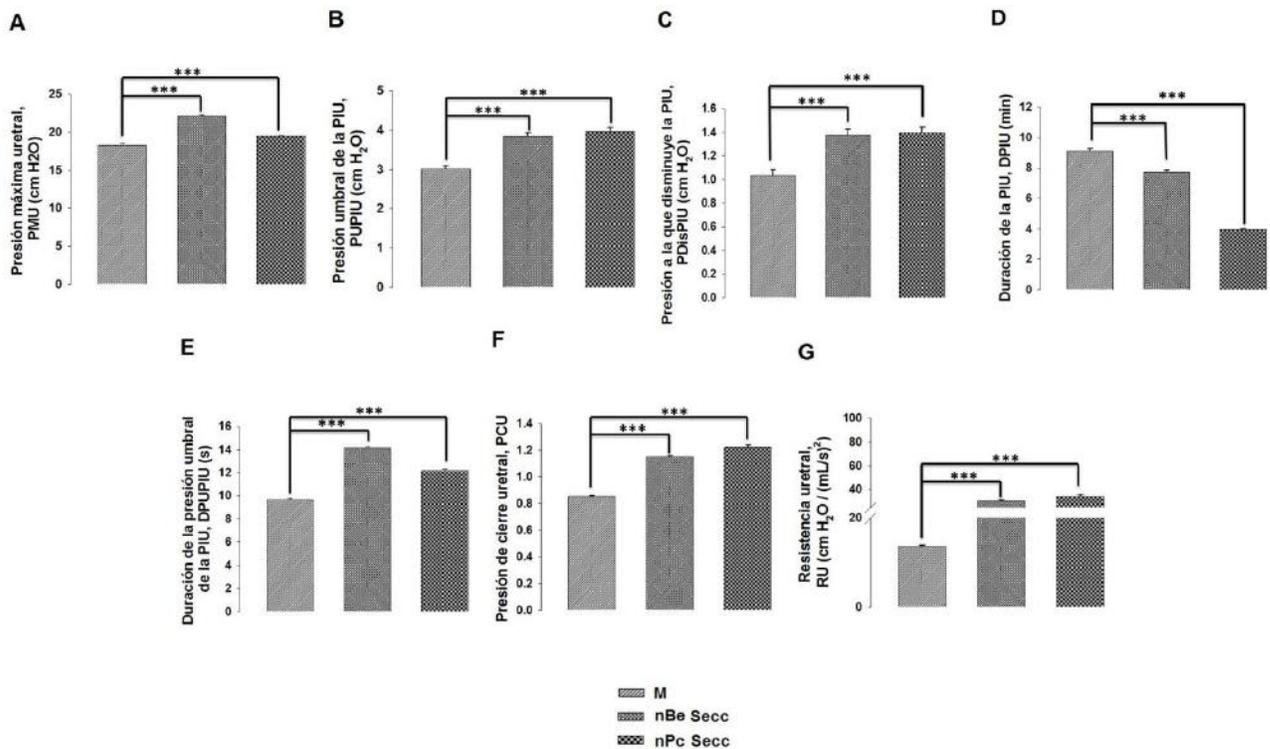


Figura 26. Parámetros de la presión uretral de los grupos con sección de los nervios Be y Pc vs multíparas. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Para determinar las diferencias significativas se utilizó una ANOVA de una vía y una prueba post-hoc de Dunnet ($P \leq 0.05$). $n=6$. nBe secc (nervio bulboesponjoso seccionado), nPc secc (nervio pubococcígeo seccionado). M (multípara).

7.6 Multíparas vs los grupos con aplastamiento y sección de los nervios: efecto dual

Los parámetros urodinámicos entre grupos muestran una disminución del VU en el grupo con aplastamiento del nPc y con sección del nBe y nPc y aumento en el grupo con aplastamiento del nBe vs multíparas (14.52 ± 1.78 , 16.90 ± 5.46 , 15.47 ± 2.76 , 27.28 ± 2.41 vs 19.28 ± 0.92 ; $F_{4, 100} = 58.159$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23A), disminución en el VE en los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del nBe vs multíparas (7.09 ± 2.09 , 7.42 ± 0.87 , 7.76 ± 0.76 vs 8.71 ± 1.00 ; $F_{4, 100} = 5.549$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23B), disminución del VR en el grupo con aplastamiento y sección del nPc y aumento en el grupo con aplastamiento del nBe vs multíparas (7.09 ± 2.80 , 7.47 ± 0.87 , 19.52 ± 7.33 vs 10.57 ± 1.85 ; $F_{4, 100} = 40.019$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23C). Se muestra una reducción en la EV en el grupo con aplastamiento del nBe y un aumento en los grupos con aplastamiento y sección del nPc nPc vs multíparas (30.84 ± 6.52 , 54.0 ± 7.53 , 52.68 ± 3.41 vs 45.41 ± 4.07 , $F_{4, 100} = 62.101$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23D). La PU muestra una disminución al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del Be vs multíparas (2.66 ± 0.28 , 2.73 ± 0.51 , 3.01 ± 0.38 vs 3.76 ± 0.61 , $F_{4, 100} = 24.916$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23E). La PM disminuye al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y sección del nPc vs multíparas (13.81 ± 2.22 , 19.32 ± 1.14 , 19.26 ± 0.68 , 15.92 ± 0.65 vs 21.41 ± 1.61 , $F_{4, 100} = 98.942$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23F). La DFE aumenta al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y sección del nBe y nPc vs multíparas (40.54 ± 6.55 , 24.99 ± 1.23 , 26.10 ± 2.50 , 31.15 ± 2.89 vs 18.92 ± 1.49 , $F_{4, 100} = 118.865$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23G). El IEC muestra una disminución entre los grupos con aplastamiento del nBe y sección del nPc vs multíparas (6.24 ± 1.51 , 8.09 ± 0.56 vs 9.0 ± 1.44 , $F_{4, 100} = 23.973$, $P < 0.001$; respectivamente. Fig. 23H).

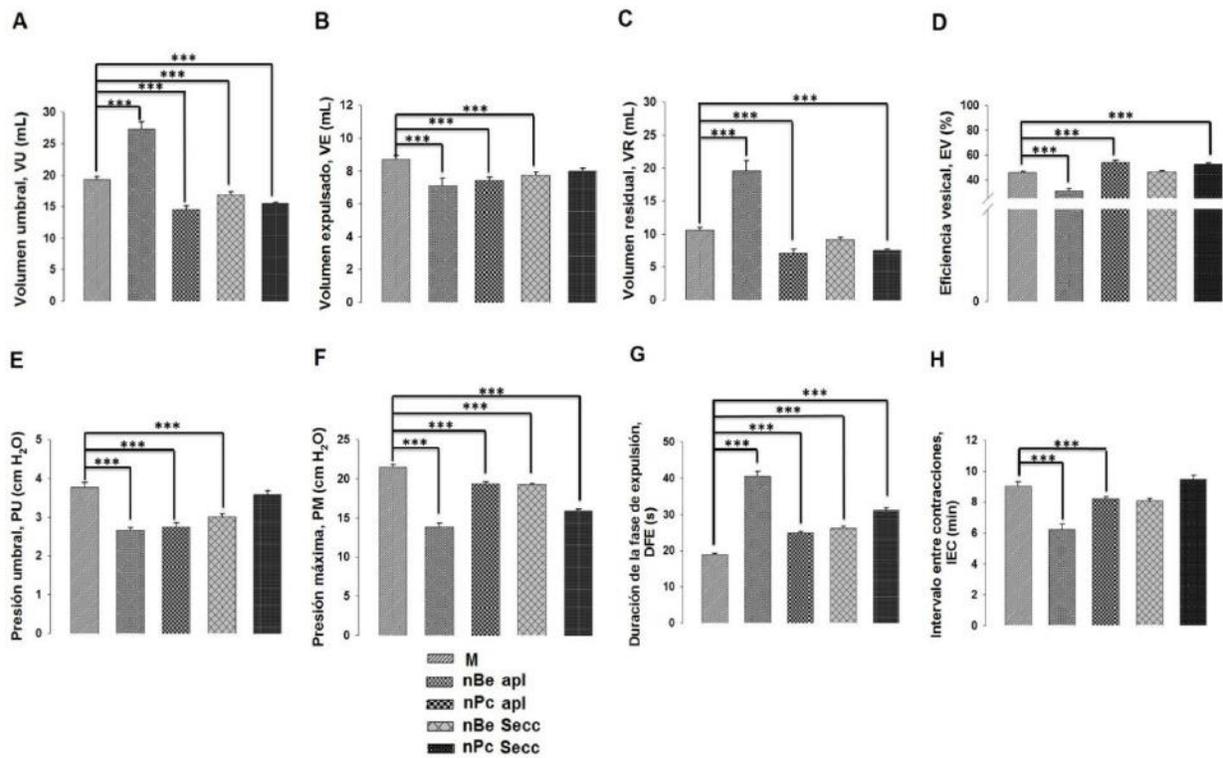


Figura 27. Parámetros urodinámicos de los grupos con aplastamiento y sección de los nervios del Be y Pc vs múltiparas. Los datos representan la media \pm DE de tres fases de expulsión. Para determinar las diferencias significativas se utilizó una ANOVA de una vía y una prueba post-hoc de Dunnet ($P \leq 0.05$). $n=6$. nBe apl (nervio bulboesponjoso aplastado), nPc apl (nervio pubococcígeo aplastado). nBe secc (nervio bulboesponjoso seccionado), nPc secc (nervio pubococcígeo seccionado). M (múltipara).

Los valores de la PUM de conejas múltiparas mostraron una disminución en el grupo con aplastamiento del nBe y un aumento en el grupo con aplastamiento del nPc, y con sección del nBe y nPc vs múltiparas (16.76 ± 2.30 , 24.61 ± 0.92 , 22.16 ± 0.62 , 19.47 ± 0.48 vs 18.28 ± 1.40 cmH₂O, $F_{4, 100} = 117.935$, $P < 0.001$. respectivamente. Fig. 24A). La presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU) aumentó en los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del nBe y nPc vs múltiparas (5.15 ± 0.47 , 4.50 ± 0.29 , 3.83 ± 0.42 , 3.95 ± 0.54 vs 3.01 ± 0.39 cmH₂O, $F_{4, 100} = 70.646$, $P < 0.001$, respectivamente. Fig. 24B). Se mostró un aumento en la presión a la que disminuye la PIU (PDisPIU) al comparar los grupos con sección del nBe y nPc vs múltiparas (1.38 ± 0.20 , 1.39 ± 0.23 vs 1.03 ± 0.21 , cmH₂O, $F_{4, 100} = 10.203$, $P < 0.001$. Fig. 24C). La duración de la presión uretral (DPIU) mostró disminución al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc, y con sección del nBe y nPc vs múltiparas (3.56 ± 1.80 ,

5.93±0.27, 7.71±0.69, 3.96±0.31 vs 9.08±0.79 min, $F_{4, 100}=129.484$, $P<0.001$, respectivamente. Fig. 24D).

En la duración de la presión umbral uretral (DPUPIU) se encontró una disminución al comparar el grupo con aplastamiento del nBe y un aumento en el grupo con aplastamiento del nPc y con sección del nBe y nPc vs multíparas (8.69±1.10, 13.88±0.71, 14.14±0.51, 12.17±0.57 vs 9.64±0.62 s, $F_{4, 100}=233.094$, $P<0.001$, respectivamente. Fig. 24E). Se muestra un aumento en la presión del cierre uretral (PCU) al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del nBe y nPc vs multíparas (1.23±0.18, 1.27±0.06, 1.15±0.03, 1.22±0.06 vs 0.85±0.02 min, $F_{4, 100}=68.782$, $P<0.001$, respectivamente. Fig. 24F). Se mostró un aumento en la resistencia uretral (RU) al comparar los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del nBe y nPc vs multíparas (68.98±13.45, 30.14±3.97, 29.95±4.56, 34.19±6.04 vs 13.61±1.06 %, $F_{4, 100}=170.714$, $P<0.001$, respectivamente. Fig. 24G).

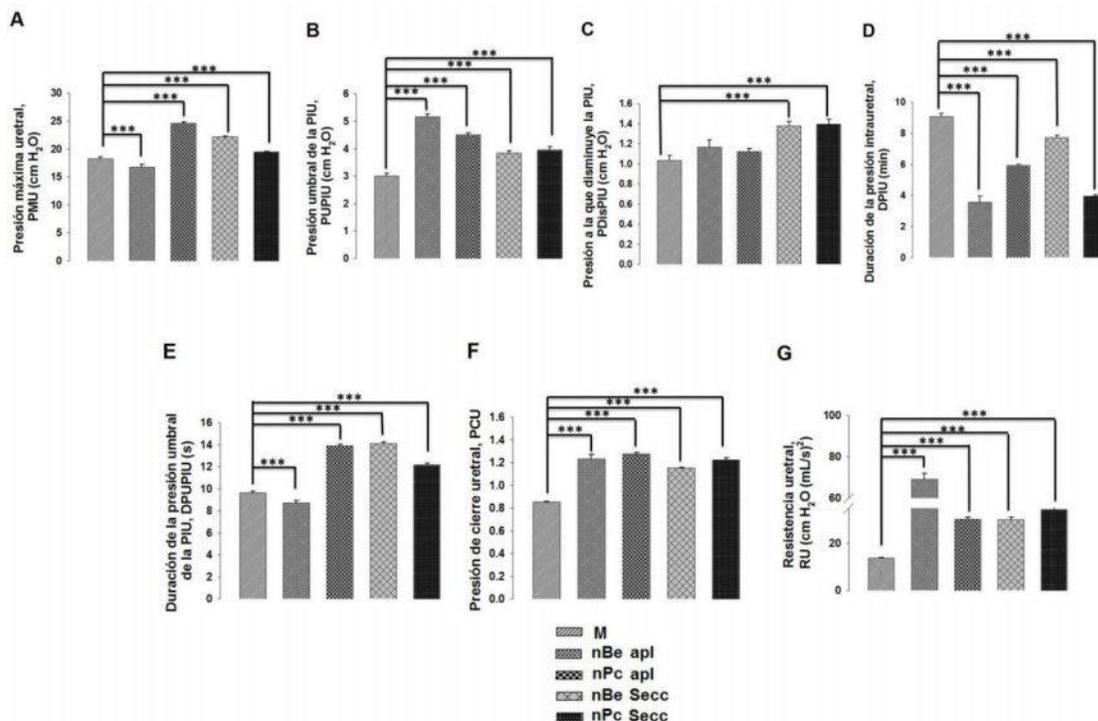


Figura 28. Parámetros de la presión uretral de los grupos con aplastamiento y sección de los nervios Be y Pc vs multíparas. Los datos representan la media ± DE de tres fases de expulsión. Para determinar las diferencias significativas se utilizó una ANOVA de una vía y una prueba post-hoc de Dunnet ($P\leq 0.05$). $n=6$. nBe apl (nervio del bulboesponjoso aplastado), nPc apl (nervio pubococcígeo aplastado), nBe secc (nervio bulboesponjoso seccionado), nPc secc (nervio pubococcígeo seccionado), M (multípara).

7.7 Porcentaje de daño con respecto al modelo de multiparidad

Se analizó el porcentaje de daño en los parámetros urodinámicos de los diferentes grupos de modelo de daño (aplastamiento y sección de los nervios) con respecto al grupo control (modelo de multiparidad). Encontramos para el VU disminución para los grupos con aplastamiento del nPc, y con sección del nBe con respecto al grupo de multiparidad (-29.41, -10.52 vs 25.0%, H=67.385; P<0.05; respectivamente).

Para el VE encontramos un porcentaje de daño disminuido para los cuatro grupos (con aplastamiento y sección del nBe y nPc) con respecto al grupo de múltiparas (-9.09, -12.5, -12.5, -10.0 vs -30.76%, H=19.778; P<0.05; respectivamente). Para el VR, encontramos una disminución en el porcentaje de daño para el grupo con aplastamiento y sección del nBe y nPc (75.0, -45.45, -18.18, -27.27 vs 200 %; H=74.694; P<0.05; respectivamente).

Para la EV, encontramos un aumento en el porcentaje de daño para los grupos con aplastamiento del nPc y con sección del nBe y nPc con respecto a las múltiparas (1.15, 2.66, 18.51 vs 41.7 %; H=78.559; P<0.05; respectivamente). Para los valores de PU encontramos disminución en los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del nBe al comparar con el grupo de múltiparas (-28.45, -26.77, -21.01, vs -7.50%; H=39.033; P<0.05; respectivamente). Los valores de presión máxima disminuyen para los grupos con aplastamiento del nBe y con sección del nPc (-33.52, -27.12, vs -7.57%; H=64.390; P<0.05; respectivamente).

Se encontró un aumento en el valor de la DFE para los grupos con aplastamiento y con sección del nBe y nPc (141.12, 30.74; 39.85, 59.0 vs -36.39%; H=85.443; P<0.05 respectivamente), con respecto al grupo de las múltiparas. Para el IEC encontramos una disminución del porcentaje de daño para el grupo con aplastamiento del nBe respecto al grupo de múltiparas (-23.95 vs 12.67%; H=38.789; P<0.05 respectivamente).

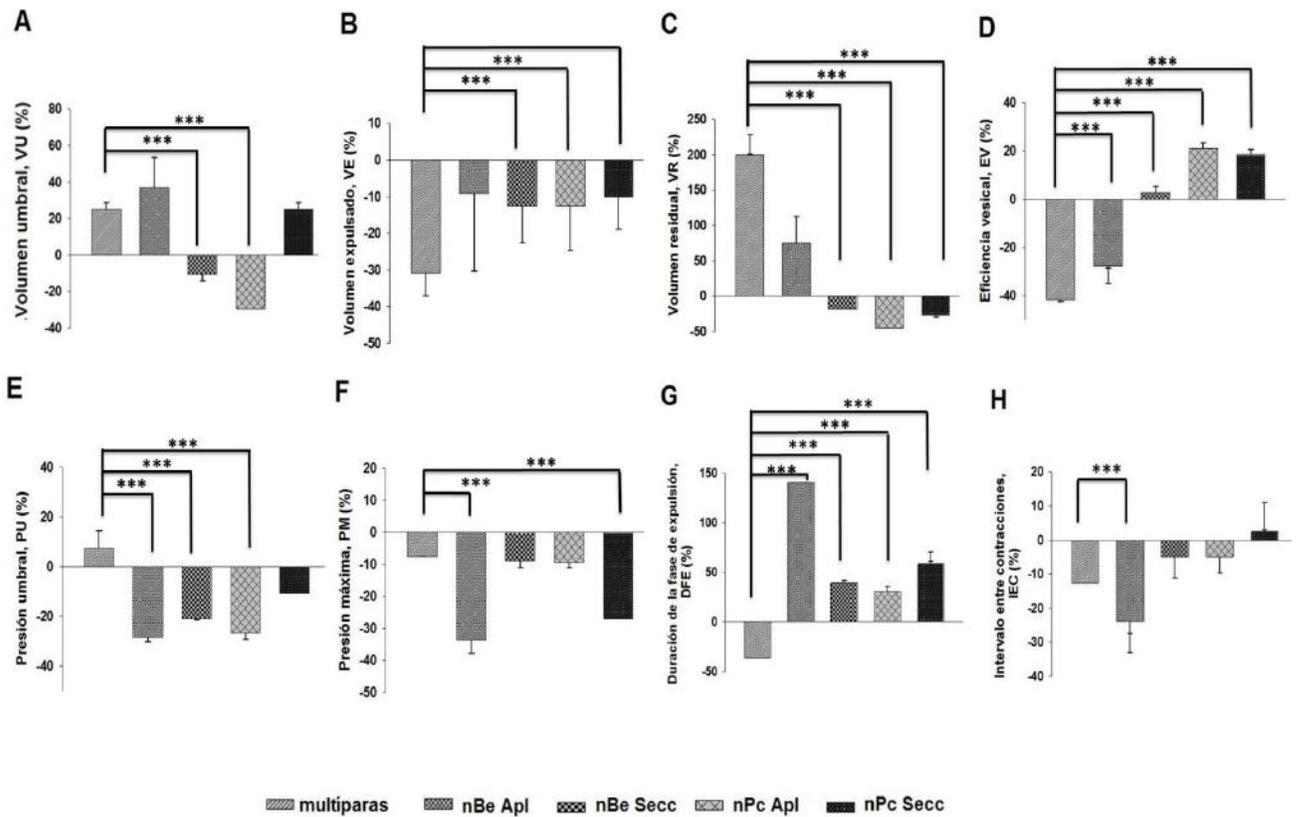


Figura 29. Porcentaje de daño para los parámetros urodinámicos de los diferentes grupos comparados contra el grupo de múltiparas, tomado como grupo control ($n=6$), ($P \leq 0.05$). nBe apl (nervio bulboesponjoso aplastado), nPc apl (nervio pubococcígeo aplastado), nBe secc (nervio bulboesponjoso seccionado), nPc secc (nervio pubococcígeo seccionado), M (múltipara).

Para los parámetros en el registro de PIU, se mostró un aumento en el porcentaje de daño de la presión máxima de la PIU en el grupo con aplastamiento del nPc y con sección de los nervios Be y Pc con respecto a las múltiparas (27.60, 14.93, 1.64 vs -26.55%; $H=83.167$; $P < 0.05$; respectivamente). El valor de la presión a la que disminuye la PIU mostró un aumento en el porcentaje de daño para los cuatro grupos con respecto al grupo de múltiparas (7.93, 3.0, 27.01, 24.37 vs -16.03%; $H=29.411$; $P < 0.05$; respectivamente).

Se mostró aumento en el valor de la presión umbral de la PIU para los cuatro grupos (con aplastamiento y sección del nBe y nPc) con respecto al grupo de múltiparas (76.51, 43.58, 33.81, 33.61 vs -55.66%; $H=67.472$; $P < 0.05$; respectivamente). Se mostró una disminución en el porcentaje de daño para la duración

de la PIU en los grupos con aplastamiento del nBe y nPc y con sección del nPc (-74.60, -53.19, -55.60 vs 17.73%; H=88.862; P<0.05; respectivamente) con respecto al grupo de multíparas. Se observó un aumento en los valores en la duración de la presión umbral de la PIU en los grupos con aplastamiento del nPc y con sección de los nervios Be y Pc con respecto a las multíparas (41.54, 46.78, 27.83 vs -28.88%; H=87.074; P<0.05; respectivamente).

Para la presión de cierre uretral se mostró un aumento para los cuatro grupos (con aplastamiento y con sección del nBe y nPc) con respecto al grupo de las multíparas (48.91, 48.01, 36.05, 43.75 vs -26.84%; H=60.911; P<0.05; respectivamente). Y para la resistencia uretral, se mostró un incremento en el porcentaje de daño para los cuatro grupos (con aplastamiento y sección del nBe y nPc) con respecto al grupo de las multíparas (435.03, 121.37, 112.85, 150.03 vs -5.64%; H=82.114; P<0.05; respectivamente).

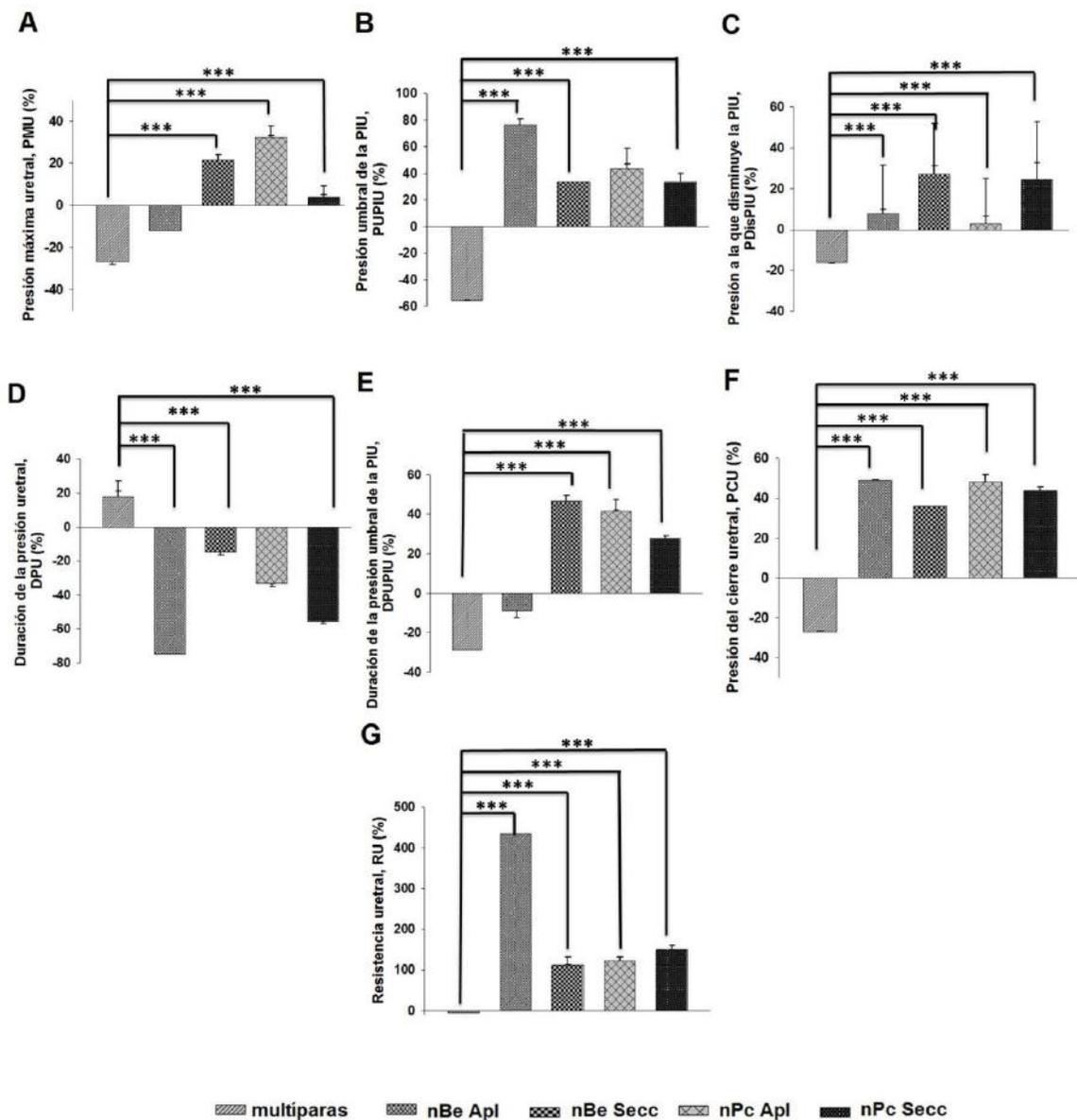


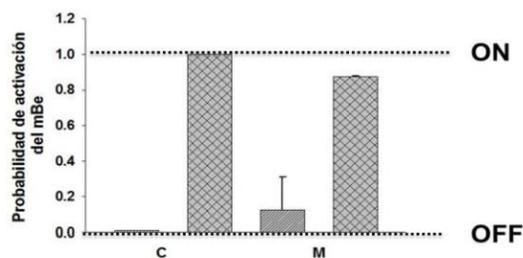
Figura 30. Porcentaje de daño para los parámetros de la presión uretral de los diferentes grupos comparados contra el grupo de múltiparas, tomado como grupo control (n=6), ($P \leq 0.05$). nBe apl (nervio bulboesponjoso aplastado), nPc apl (nervio pubococcígeo aplastado), nBe secc (nervio bulboesponjoso seccionado), nPc secc (nervio pubococcígeo seccionado), M (múltipara).

7.8 Probabilidad de activación de los músculos Pc y Be

Se registró la actividad electromiográfica de los músculos Pc y Be durante el almacenamiento y la expulsión de orina y se calculó la probabilidad de activación o inactivación de ambos músculos (Fig 31), durante los 3 ciclos de micción en todos los grupos experimentales. Si la probabilidad era más cercana a 1, era más probable que el músculo estuviera activo en los 3 ciclos y en las diferentes fases; si estaba cercano a 0, era poco probable que estuviera activo. Al observar la probabilidad de activación muscular, se puede determinar si está surgiendo algún patrón de activación dentro de la variabilidad general de la activación muscular observada entre un ciclo y otro. Se observó un patrón claro de "actividad" y "no actividad" consistente en todos los ciclos, para ambos músculos en el grupo control (nulíparas) durante la fase almacenamiento y expulsión de orina.

La activación media del Be durante la fase de almacenamiento y de expulsión fue similar entre el grupo control y multíparas, así como entre los grupos de multíparas vs los grupos de daño (aplastamiento y sección del mBe. Fig. 31A). Sin embargo, para el mPc se mostró actividad en la fase de expulsión (Fig. 31B).

A



B

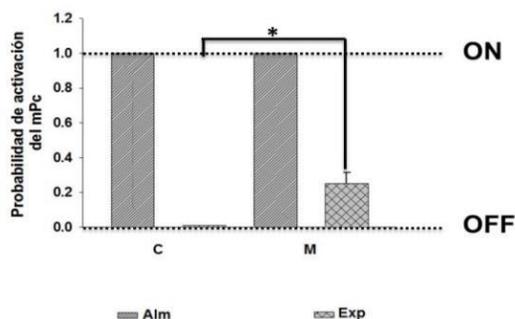


Figura 31. Probabilidad de la media de actividad (ON) o no actividad (OFF) de los músculos Be (A) y Pc (B) durante las fases de almacenamiento (Alm) y expulsión (Exp) durante la micción en conejas controles (C) y multíparas. Los datos se muestran como medianas±rangos intercuartiles con 3 ciclos de micción en 6 animales por grupo. * $P \leq 0.05$; *** $P \leq 0.001$.

Para el grupo de multíparas se mostró un aumento de la probabilidad hasta un 0.25 durante la fase de almacenamiento ($U_6=18.0$, $P=0.931$); y una disminución en la probabilidad de activación durante la fase de expulsión de un 0.87 ($U_6=9.0$, $P=0.074$), aunque no hubo diferencias significativas.

En contraste, para el mPc hubo un claro patrón de activación muscular durante la fase almacenamiento para nulíparas y multíparas de una probabilidad de 1, e inactividad muscular durante la fase de expulsión para las nulíparas (0), pero no así para el mBe del grupo de multíparas, siendo la probabilidad de activación de 0.25 ($U_6=6$, $P=0.045$).

Se calculó la probabilidad de activación de ambos músculos durante los 3 ciclos de micción en todos los grupos experimentales (Fig 32). Se mostró un aumento aunque no significativo de la probabilidad para todos los grupos (aplastamiento del nBe; 0.125, aplastamiento del nPc; 0.25, sección del nBe; 0.5, sección del nPc; 0.25 vs M; 0.125) durante la fase de almacenamiento para el Be ($H=2.891$, $P=0.576$); y durante la fase de expulsión (aplastamiento del nBe; 0.625, aplastamiento del nPc; 1, sección del nBe; 0.5, sección del nPc; 0.5 vs M; 0.875) aunque no hubo diferencias significativas ($H=6.468$, $P=0.107$) (Fig. 32 A).

En contraste, para el Pc hubo un claro patrón de actividad muscular durante la fase de almacenamiento para ambas fases y para todos los grupos. Durante el almacenamiento se muestra una activación menor del músculo en el grupo con sección del nBe vs multíparas de una probabilidad de 0.375 ($H=13.917$, $P=0.008$). Durante la fase de expulsión aumenta la actividad para los grupos con aplastamiento y sección del nPc y vs multíparas (0.50 y 0.375; respectivamente) y disminuye en los grupos con aplastamiento y sección del nBe vs multíparas (0 para ambos. $H=14.375$, $P=0.006$) (Fig. 32B).

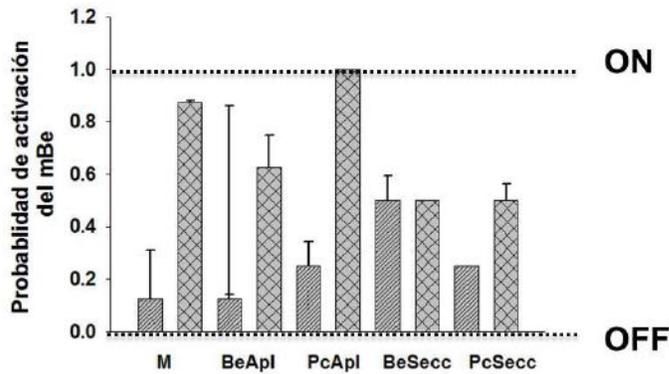
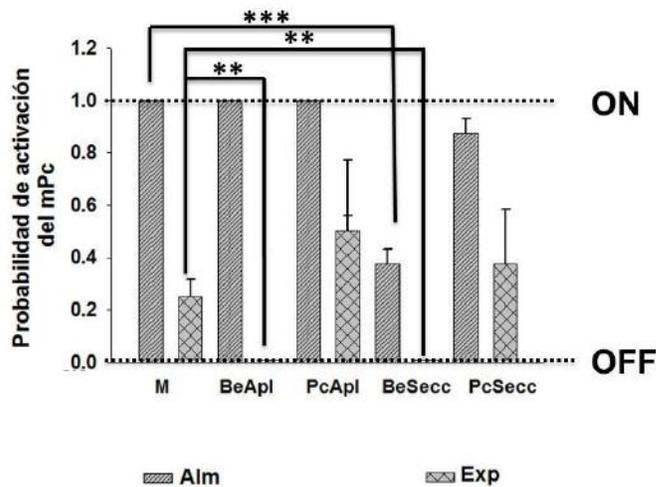
A

Figura 32. Probabilidad media de actividad (ON) o no actividad (OFF) de los músculos Be (A) y Pc (B) durante las fases de almacenamiento (Alm) y expulsión (Exp) durante la micción en conejas múltiparas (M), aplastamiento del nBe y nPc, seccionamiento del nBe y nPc y múltiparas. Los datos se muestran como medianas±rangos intercuartiles con 3 ciclos de micción en 6 animales por grupo. *P≤0.05; *** P≤0.001.

B

Capítulo IV:

DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

8. DISCUSIÓN

Las regiones pélvica y perineal son el sustrato anatómico de funciones de excreción, reproductivas y sexuales. La función visceral adecuada requiere de reflejos espinales y supraespinales, y el daño a los órganos y/o a su inervación provoca disfunciones excretoras, como la incontinencia urinaria y fecal. Algunas de estas disfunciones se presentan durante los procesos reproductivos a lo largo de la vida de la mujer. Se observan cambios en las estructuras durante el periodo de gestación, el cual es un evento fisiológico, en el que se registra un aumento progresivo de la presión intraabdominal y fluctuaciones hormonales que pueden causar cambios transicionales o crónicos en la contractilidad de los músculos estriados pélvicos y perineales. Se sabe que el número de partos produce el debilitamiento de los músculos estriados pélvicos y perineales promoviendo la aparición de la incontinencia urinaria de esfuerzo (Lin y cols. 1998, Resplande y cols. 2002, Rocha y cols. 2007). También que el parto modifica la estructura y la función de estos músculos (Martínez-Gómez y cols. 2011, López-García y cols. 2016, López-Juárez y cols. 2017).

Por lo que en este estudio se mostró que el aplastamiento y/o la sección de los nervios del Be y Pc producen cambios en la función vesical, uretral y en la actividad electromiográfica de tales músculos durante la micción inducida en la coneja doméstica. Por ello, en este trabajo fue importante establecer un modelo de daño para poder compararlo con el propuesto para la multiparidad en el estudio anterior de Martínez-Gómez y cols. (2011). En ese trabajo se sugiere que durante el proceso de parto, el paso de las crías por el canal vaginal, los nervios del Be y Pc se aplastan, se estiran e incluso se rompen, debido a la disposición anatómica en la que se localizan.

En la coneja doméstica, el nervio Be se origina a partir del segmento espinal S2 y tiene conexiones anastomóticas con los segmentos espinales S1 y S3, corre ventralmente a la vagina pélvica por debajo del arco isquiático para inervar posteriormente al mBe (Cruz y cols. 2002, 2017). Así, durante el paso de las crías hay una distensión del canal vaginal y el nervio se aplasta hacia el arco isquiático de

manera sucesiva dependiendo de la cantidad de crías que pasen a través del canal vaginal, lo que provoca cambios a nivel morfológico y funcional del nervio Be (Lien y cols. 2005).

La inervación del piso pélvico y del Pc emerge de los nervios espinales S3 y S4. Estos nervios espinales son complejos y de ellos emergen diversos nervios que se dirigen a otras estructuras pélvicas, tales como las vísceras. Dos ramas del nervio espinal S3 se anastomosan con ramas del nervio espinal S4 (Cruz y cols. 2010, 2017). Por lo que se produce una distensión del nervio durante la gestación y durante el parto para permitir la salida de las crías por el canal vaginal. En la coneja, la contracción del Pc aumenta la presión en la vagina pélvica y la uretra (Pacheco y cols. 1997, López-Juárez y cols. 2017), lo que puede ser relevante tanto para el mecanismo de continencia como para el paso de las crías a través del canal vaginal. El parto en las mujeres podría inducir el incremento de la longitud de los músculos del piso pélvico adyacentes a la vagina (Shafik 1993). En la coneja, se ha mostrado que los tejidos del piso pélvico también se lesionan durante la distensión vaginal (Xelhuantzi y cols. 2014, López-García y cols. 2016 a). En este sentido, las alteraciones que afectan la inervación del Pc y la integridad vaginal debido a la multiparidad podrían afectar el control neuronal y las propiedades intrínsecas de ambas estructuras y posiblemente, causar retención de las crías y/o incontinencia urinaria (Martínez-Gómez y cols. 2011, López-Juárez y cols. 2017).

En el presente estudio se analizó el factor mecánico mediante el aplastamiento o la sección bilateral de los nervios de los músculos Be y Pc, lo que modificó los parámetros urodinámicos, uretrales y la actividad electromiográfica de ambos músculos, lo que podría provocar disfunciones urinarias tales como la retención y/o incontinencia urinaria, y que se compara con los cambios producidos en el modelo de multiparidad. De acuerdo a un estudio previo, realizado a nivel del aparato urinario inferior, la función urinaria se ve modificada ante un bloqueo farmacológico de ambos músculos perineales, como el Be e Isc, provocando inactividad electromiográfica y cambios en los parámetros urodinámicos durante la micción (Corona-Quintanilla y cols. 2009), lo que es semejante a lo observado en el presente estudio.

Para completar estos resultados e incluir la función de la uretra junto con los registros simultáneos de CMG's y EMG's, se incluyó el registro de PIU. Por lo que nuestros experimentos muestran el efecto del aplastamiento de los nervios Be y Pc durante la fase de almacenamiento y expulsión de orina a nivel de vejiga urinaria, uretra y músculos Be y Pc. El aplastamiento del nBe provocó la reducción significativa del volumen expulsado y eficiencia vesical, el aumento significativo del volumen umbral y residual, así como la duración de la contracción vesical. Para el registro de presión intrauretral, se mostró la disminución de la presión intrauretral máxima, presión umbral de PIU, duración de la PIU, duración de la presión umbral de la PIU y el aumento de presión del cierre intrauretral. Mientras que el aplastamiento del nPc produjo una disminución significativa de los valores de volumen expulsado, duración de la fase de expulsión, intervalo entre contracciones, presión máxima y presión umbral, y el aumento del volumen residual. La presión intrauretral mostró una disminución en la presión umbral de la PIU, un incremento en la presión a la que retorna la presión basal y en la resistencia uretral.

Estos resultados apoyan la teoría de que la actividad del mPc es un componente principal en el “mecanismo de continencia urinaria”, ya que el aplastamiento del nPc generó menor PIU máxima, presión de cierre intrauretral, además del incremento de la resistencia uretral. En la rata macho (Manzo y cols. 1997) se mostró que la estimulación eléctrica del Pc inhibe la contracción vesical y la salida de orina. Mientras que se ha descrito que la sección bilateral del nervio pudendo que inerva al esfínter externo de la uretra y de la rama motora del nervio pélvico que inerva al músculo Pc y al iliococcígeo, produce una reducción significativa de la presión intravesical e intrauretral (Kamo y cols. 2003, Kamo y Hashimoto 2007). Es posible que su estimulación eléctrica restablezca el proceso de continencia en mujeres que tienen daño en ese nervio; por lo que la estimulación al Pc genera contracción uretral (Corona-Quintanilla y cols. (2014).

Corona-Quintanilla y cols., (2014), observó que durante la estimulación del mPc se produjo mayor presión sobre la uretra, parecido a lo que se ha descrito en la rata hembra, en donde la contracción del mPc debida a la aplicación de estímulos eléctricos, produce un aumento en la presión intrauretral (Pacheco y cols. 1989, Martínez-Gómez y cols. 1992) e intravaginal (Pacheco y cols. 1989, Martínez-Gómez y cols. 1992,

Wyndaele y Poortmans 2006), al igual que en la coneja (López-Juárez y cols. 2017). Los datos obtenidos de modelos animales (Thüroff y cols. 1982, Kamo y cols. 2004, Julia-Guilloteau y cols. 2007), sugieren que el cierre uretral se produce a través de un componente activo asociado con la contracción de los músculos lisos y estriados, incluyendo los músculos del piso pélvico (Jiang y cols. 2010). En la rata, esto es controvertido debido a que Jiang y cols. (2010) describen que la actividad de los músculos del piso pélvico no contribuye a la continencia urinaria cuando aumenta la presión vesical (Jiang y cols. 2010). Sin embargo otros autores (Manzo y cols. 1997, Kamo y cols. 2003, 2004) muestran que el daño a los nervios del piso pélvico produce alteraciones en la continencia urinaria. Asimismo, los resultados de esta tesis constituyen evidencia fisiológica de la relación entre la coordinación temporal de los músculos pélvicos y perineales y su participación activa en la función vesical y uretral durante la micción en la coneja.

Se considera que los músculos del piso pélvico y su inervación se sobre-estiran durante el parto vaginal. Las fibras musculares pueden ser estiradas hasta 3 veces su longitud basal a medida que la cabeza del feto pasa por el canal vaginal (Lien y cols. 2004) y los nervios que inervan los músculos del LA pueden presentar un estiramiento del 35% (Lien y cols. 2005). Por lo tanto, el aplastamiento a los nervios de los músculos Be y Pc, modificaría la presión intravaginal y la fuerza contráctil de los músculos del piso pélvico, que en la mujer permanece disminuida hasta 6 semanas después del parto, siendo el parto vaginal el factor de mayor relevancia. Además del debilitamiento de los músculos del piso pélvico atribuido al exceso de estiramiento durante el parto, la lesión a los músculos, a los nervios periféricos y al tejido conectivo juegan un papel importante en la reducción de la función de los músculos del piso pélvico (Ashton-Miller y DeLancey 2009). En otro estudio realizado por Li y Shi (2007) demostraron una relación entre la magnitud de alargamiento y el grado de disfunción de la conducción nerviosa en un modelo *ex vivo* del nervio ciático, en el que se muestra la heterogeneidad en las propiedades mecánicas a lo largo del nervio.

De acuerdo a estudios previos, en el que se ha descrito que el Pc participa durante el almacenamiento de orina, y que la continencia sólo puede mantenerse si los mecanismos que hacen que la presión de cierre intrauretral sobrepasen la presión

intravesical están funcionando de manera normal, tanto en reposo como durante períodos de presión intraabdominal elevada (Allen y Keane 2005). Lo anterior implica la participación de una inervación compleja en los componentes anatómicos descritos anteriormente.

Una de las alteraciones que se podrían presentar debidas al aplastamiento de los nervios en las mujeres es la incontinencia urinaria de esfuerzo (Abrams y cols. 2002). Una posible explicación para esta patología es la teoría de la transmisión de presión, donde la hipermovilidad del cuello vesical y la uretra, como resultado del debilitamiento de las estructuras de soporte, hace que se encuentren por debajo del piso pélvico. Por lo tanto los aumentos en la presión intraabdominal resultan en la incontinencia urinaria por esfuerzo, debido al fallo del piso pélvico contrarrestante y la presión de la fascia pélvica (Allen y Keane 2005). Se ha demostrado que el músculo Pc sufre el mayor estiramiento que cualquier otro músculo del complejo del LA durante el parto vaginal (DeLancey y cols. 2003). Otros estudios han demostrado defectos musculares relacionados con el estiramiento en el músculo puborectalis resultantes del parto vaginal (Hoyte y cols. 2008, Svabík y cols. 2009). Daño a las ramas del nervio pudendo o directamente al nervio pudendo cercano a la columna vertebral isquial da lugar a la atrofia del músculo LA. La fascia endopélvica y los ligamentos suspensores realizan el papel del soporte de los órganos pélvicos, pero con el tiempo estas estructuras de tejido conectivo se distienden conduciendo al prolapso de órganos pélvicos (DeLancey y Ashton-Miller 2004, Ashton-Miller y DeLancey 2007).

Los resultados obtenidos del presente estudio también mostraron que la sección del nBe durante la fase de expulsión produce cambios significativos como la disminución en el volumen expulsado, intervalo entre contracciones, presión máxima, y eficiencia vesical, como resultado del aumento significativo del volumen residual. Los parámetros de la presión intrauretral muestran reducción en la presión umbral de la PIU y un aumento en la presión a la que retorna a la basal y en la resistencia uretral.

Después de la sección del nervio Pc, se mostró disminución en el volumen expulsado, presión máxima, eficiencia vesical, y aumento en el volumen residual. Los datos de la presión intrauretral mostraron una disminución en la presión máxima uretral, presión umbral de la PIU, duración de la PIU e incremento en la resistencia uretral. De

acuerdo a los trabajos de Kamo y cols. (2003, 2004, 2007), la actividad del esfínter externo de la uretra, del Pc y del iliococcígeo durante el mecanismo de cierre uretral evita escapes de orina cuando ocurre un aumento brusco de presión intraabdominal (por ejemplo, durante un estornudo), debido a que la sección bilateral del nervio pudendo, del nPc y del iliococcígeo provoca una reducción significativa de la PIU, como lo mostrado en este trabajo. Además, en la mujer (Shafik y El-Sibai 2001) y en la rata macho (Manzo y cols. 1997) se mostró que la estimulación eléctrica del mPc inhibe la contracción vesical y la salida de orina, tal y como ocurre en la coneja (Corona-Quintanilla y cols. 2014), y contrario a lo que sucede después de la sección específica del nPc mostrado en este trabajo.

En estudios realizados en mujer (Thind y Lose 1990; Teleman y Mattiason 2007), perra, (Thüroff y cols. 1982), rata (Damaser y cols. 2003; Kamo y cols. 2003, 2004, 2007), y gata (Julia-Guilloteau y cols. 2007), donde también se evaluó la PIU durante el almacenamiento de orina, se describe que la regulación es por dos mecanismos: uno intrínseco y otro extrínseco. El mecanismo intrínseco correspondería a lo que se observa durante la fase de almacenamiento (antes de realizar las manipulaciones de los nervios de los músculos correspondientes), donde la vejiga urinaria almacena solución salina sin cambios significativos de presión intravesical, mientras que en la uretra se registran tres etapas: presión umbral de la PIU, aumento máximo de la PIU y disminución de la PIU. En la coneja los registros simultáneos de CMG's, PIU y EMG's de los músculos Be y Pc proporcionan información de la coordinación compleja entre la vejiga urinaria y la uretra ya que previamente se ha descrito lo que sucede en la fase de expulsión donde la presión intravesical incrementa mientras la PIU disminuye. Esto muestra la importancia de la coordinación temporal de la actividad de la musculatura estriada pélvica y perineal durante el proceso de micción y su contribución al cerrado uretral (Corona-Quintanilla y cols. 2014). Tales procesos se ven modificados después de la sección de los nervios pélvicos y perineales.

También se ha sugerido que probablemente la actividad del mPc durante la expulsión produce la descarga de algunos de los axones aferentes del nervio que las inerva, las cuales a su vez se ingresan en la médula espinal en los niveles sacros 2 y 4, donde se localizan las neuronas parasimpáticas que controlan la contracción vesical en

el conejo (Pikov y McCreery 2004), por lo que la lesión provocada a su inervación modifica estos procesos.

En contraste, el mBe facilita la contracción vesical, mientras que inhibe el cierre uretral, por lo que el aplastamiento y la sección del nBe modifica tales patrones. En consecuencia, se ha establecido que la contracción de la uretra es inhibida por la información aferente de los músculos perineales a través del nervio pudiendo (Nishizawa y cols. 1984, Amarenco y cols. 2002, Cruz y cols. 2005). El aplastamiento y la sección del nBe disminuyó el volumen expulsado, presión umbral, presión máxima y eficiencia vesical. Estos hallazgos sugieren que la contracción de los músculos perineales promueve un reflejo excitatorio que facilita la contracción del músculo detrusor según lo reportado para perros (Nishizawa y cols. 1984) y ratas (Cruz y cols. 2005), y que ha sido denominado como reflejo uretrocorpocavernoso en la mujer (Shafik y cols. 2007). La contracción muscular de la porción perineal de la vagina facilita la expulsión de la orina sin aumentar la resistencia uretral (Corona-Quintanilla y cols. 2014). Sin embargo, tal proceso se inhibe después de dañar a los nervios perineales.

Como se ha descrito previamente, las aferencias uretrales pueden responder al flujo uretral, lo que podría promover la contracción vesical y desencadenar la actividad sincronizada de los músculos perineales, mientras que el mPc se silencia durante la fase de expulsión de la orina. El aplastamiento y la sección del nPc redujeron la duración de la presión umbral de la PIU (DUPIU), coincidiendo con una disminuida presión máxima de la PIU, afectando la resistencia uretral. Esto puede implicar que el daño producido a los nervios de los músculos pélvicos, específicamente el Pc, afecta la presión uretral, ya que este músculo se inactiva al comienzo de la fase de expulsión (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014). En el presente trabajo se observó una disminución significativa en la presión máxima y eficiencia vesical, mientras que se incrementó significativamente la duración de la presión que desencadena la PIU, la PIU máxima y la presión de cierre intrauretral, facilitando la fase de expulsión. Contrariamente a lo observado en Corona-Quintanilla y cols. (2014) al estimular los músculos perineales, se observó el favorecimiento al almacenamiento de orina, donde se mostró también que la contracción de estos músculos genera un aumento de

presión sobre la vagina pélvica y no sobre la vagina perineal (López-Juárez y cols. 2017). Conviene mencionar que después de la lesión de los nervios tales eventos son modificados.

Se propone que en las mujeres la contracción del Be incrementa la presión intravaginal y ayuda a reducir el diámetro vaginal para prevenir un prolapso uterino, durante aumentos repentinos de presión intraabdominal (Shafik y cols. 2002). Además se ha mostrado que los músculos Be e Isc se activan durante la expulsión de orina. Esta actividad se desencadena por el paso de la orina a través de la uretra, es decir ocurre el llamado reflejo uretrocorpocavernoso (Shafik y cols. 2008). En la coneja despierta, el paso de la orina por el conducto urogenital también desencadena la actividad de los músculos Be e Isc y su contracción reduce el diámetro del conducto urogenital, permitiendo que se lleven a cabo las diferentes formas de expulsar la orina (chorro, chisguete, goteo o rocío) descritas para el macho por Bell (1980) y para la hembra por Martínez-Gómez y cols. (2007).

Además de la rata, la cual ha sido utilizada para obtener conocimientos básicos sobre la relación estructura-función de los músculos del piso pélvico (Thor y de Groat 2010), la coneja es un modelo alternativo, ya que sus músculos están bien desarrollados y son accesibles para análisis morfométricos y funcionales. Estudios anteriores han mostrado que la multiparidad altera la actividad refleja de los músculos Be y Pc durante la micción inducida (Martínez-Gómez y cols. 2011). Además de las alteraciones neurológicas plausibles, está claro que la multiparidad afecta la morfometría de esos músculos (López-García y cols. 2013, 2016 a), reduciendo su fuerza contráctil (Fajardo y cols. 2008, López-Juárez y cols. 2017). Algunos de estos efectos coinciden con marcadores bioquímicos y moleculares que indican los procesos particulares de reparación del daño en los músculos Be y Pc en hembras multíparas (López-García y cols. 2016 b). Los cambios que afectan los tipos de fibras y la morfometría de los músculos Be y Pc, posiblemente están relacionados a lesiones que se efectúan durante los cuatro partos consecutivos y sucesivos, así como al estado hormonal que subyace a la multiparidad en la coneja (López-García y cols. 2016 a, b).

Tales cambios histológicos se encuentran relacionados con el proceso de degeneración-regeneración después de los procesos de multiparidad (López-García y cols. 2016 b) y la consecuente pérdida de la proteína contráctil en las fibras rápidas.

El nervio pudendo puede quedar atrapado e incluso lesionarse durante el parto vaginal al recorrer el canal de Alcock en la fosa isquiorrectal, especialmente entre el ligamento sacroespinoso y el ligamento sacrotuberoso (Snooks y cols. 1986). El aumento de la latencia de la terminal motora del nervio pudendo, indicativo de lesión nerviosa, se correlaciona con el parto vaginal, la edad avanzada y la incontinencia urinaria por esfuerzo (Snooks y cols. 1984, Tetzschner y cols. 1997). Varios factores obstétricos como la multiparidad, el parto con la ayuda de pinzas fórceps, la segunda etapa del parto prolongada, el desgarró perineal de tercer grado y el peso y tamaño del bebé grande al nacer, están correlacionados con el daño al nervio pudendo en la mujer (Snooks y cols. 1986).

Durante el trauma de parto, tanto los músculos como su inervación pueden resultar lesionados. Tales lesiones, junto con las lesiones del piso pélvico, se encuentran fuertemente correlacionadas con el desarrollo posterior de incontinencia urinaria (Snooks y cols. 1990). Por lo tanto, diferentes modelos de daño han sido utilizados para estudiar las lesiones permanentes en el nervio pudendo (Kamo cols. 2003, Conway y cols. 2005, Peng y cols. 2006, Hijaz y cols. 2008). Estos estudios apoyan la idea de que el nervio pudendo desempeña un papel crítico en el mecanismo de la continencia urinaria debido a que tan pronto como se lesiona, la resistencia uretral a las fugas de orina disminuye significativamente.

La función vesical y uretral después de la sección del nervio pudendo también se ha investigado en perras (Ali-EI-Dein y Ghoneim 2001). Aunque no se diseñó específicamente como modelo animal de incontinencia urinaria de esfuerzo, los resultados indican una disminución de la resistencia uretral después de la sección autonómica de la uretra (Ali-EI-Dein y Ghoneim 2001), tal y como se observó en el presente trabajo.

Por otra parte, la sección o lesión de los músculos pélvicos y perineales debido al paso de las crías por el canal vaginal modifica la fuerza contráctil y la coordinación temporal de la actividad muscular estriada pélvica y perineal en hembras múltiparas

Martínez-Gómez y cols. 2011, López-Juárez y cols. 2017). La contracción de los músculos perineales (Bs e Isc) influye en la presión vaginal perineal (tercio inferior), mientras que la contracción del Pc influye en la presión de la vagina pélvica (tercio medio). La multiparidad modifica los registros de CMG's, PIU y EGM's de manera semejante al modelo de daño por aplastamiento de los nervios del Be y Pc, además de lo ya reportado en estudios anteriores donde también hay cambios de la presión desarrollada por el Be y Pc. Tales cambios en la génesis de la presión vaginal podrían estar vinculados a las propiedades contráctiles alteradas de los músculos derivados de la multiparidad (López-Juárez y cols. 2017), además de los cambios en la organización histológica de la vagina de la coneja (Xelhuantzi y cols. 2014).

Los cambios en el tejido conectivo también pueden afectar la estructura del ligamento suspensorio del clítoris que inserta las fibras del Be e Isc en la región ventral de la vagina perineal, lo que también podría contribuir a la reducción de fuerza de esos músculos en conejas multíparas. Considerando esto, la micción podría verse afectada porque la contracción de los músculos facilita la expulsión de la orina sin aumentar la resistencia uretral en la coneja, donde, la contracción del Pc aumenta la presión en la vagina pélvica y la uretra (Corona-Quintanilla y cols. 2014). Lo anterior puede ser relevante tanto para el mecanismo de continencia como para el paso de las crías a través del tracto vaginal al nacer. En este sentido, las alteraciones que afectan al nervio del Be y Pc y la integridad vaginal producidas por la multiparidad podrían modificar el control neural y las propiedades intrínsecas de ambas estructuras (Fajardo y cols. 2008, Corona-Quintanilla y cols. 2009, Martínez- Gómez y cols. 2011, López-Juárez y cols. 2017), y en consecuencia provocar la retención de las crías al nacer y/o incontinencia urinaria.

Por otra parte, el porcentaje de daño para los parámetros urodinámicos, encontramos una similitud con respecto al grupo del modelo de multiparidad en el volumen umbral, volumen expulsado, volumen residual, y eficiencia vesical con el modelo de daño con aplastamiento del nBe. Siendo mayor el porcentaje de daño para la duración de la fase de expulsión para todos los grupos con respecto a las multíparas.

De acuerdo a un trabajo realizado por Snooks y cols. (1986), en el que mediante EMG se encontró una mayor densidad de fibras, el registro de la latencia máxima de la

placa motora se prolonga después del parto vaginal, lo que indica evidencia de lesión y reparación del nervio. Por el contrario, estos autores no observan cambios en la densidad de fibras a través del EMG después de una cesárea. Esto sugiere que el nervio pudiendo se lesiona durante el parto vía vaginal pero no durante el embarazo (Snooks y cols. 1986). Estas observaciones sugieren que posiblemente algunas regiones del nervio corren mayor riesgo de sufrir una lesión inducida por estiramiento. La tensión máxima ejercida en el nervio rectal inferior es del 34,5% y en el nervio perineal del esfínter anal del 32,9%. En la mujer las ramas del nervio pudiendo que van hacia los labios y el esfínter uretral, debido a su curso lateral a lo largo de la pared pélvica tiene grados menores de tensión (14.7% y 12.5%, respectivamente). Si la lesión pudiera ser causada por el estiramiento nervioso excediendo un valor máximo permisible, entonces el nervio rectal inferior y el nervio perineal del esfínter anal parecerían estar en mayor riesgo de lesión que las otras ramas del nervio pudiendo durante la segunda etapa del parto (Lien y cols. 2014).

El estiramiento de un nervio es solo uno de los diversos mecanismos posibles que pueden estar involucrados en la lesión nerviosa inducida por el parto. Rydevik y cols. (1981), demostraron la correlación de la compresión y el estiramiento nervioso. A medida que un nervio se alarga, su diámetro disminuye debido al efecto de Poisson, lo que constriñe el flujo sanguíneo intraneural (Jou y cols. 2000). La baja tasa de lesiones de otros nervios dentro de la pelvis, como el nervio obturador, las ramas del plexo sacro y los troncos lumbosacros, que se comprimen pero no se estiran, indica que puede ser necesaria una interacción entre el estiramiento y la compresión para que se produzca el daño. Primero, la suposición de un estiramiento uniforme a lo largo de la fibra nerviosa conduce a una estimación conservadora de la tensión nerviosa: puede ser mayor en ciertas regiones del nervio, especialmente cuando el nervio se dobla alrededor de las estructuras, como el ligamento sacroespinoso (Haas y cols. 2003). Esto último podría explicar la lesión a la rama del nervio perineal del nervio uretral de la rata observada por Damaser y cols. (2003).

A medida que el nervio perineal penetra en la membrana perineal, su adhesión local puede provocar daños a pesar de ser limitada a cambios de longitud total. Lien y cols. (2005) mediante un estudio a partir de la simulación por computadora se calculó el

estiramiento de los nervios. Por ello, en el presente trabajo se realizaron las manipulaciones de aplastamiento y sección de los nervios involucrados en los procesos de micción. Sin embargo, en nuestro modelo, se desconoce el valor umbral de aplastamiento requerido para la pérdida permanente de la conducción de los nervios pélvicos y perineales, así como el tiempo en que debe realizarse tal aplastamiento y los efectos de las hormonas con respecto al umbral de lesión durante el trabajo de parto.

Lien y cols. (2004), mostraron que la proporción máxima de estiramiento del músculo pubococcígeo es de 3,26, el cual excede en un 217% el estiramiento observado en un músculo apendicular estirado pasivo de una mujer no gestante. Los autores concluyeron que el músculo Pc en la región medial presenta un mayor riesgo de lesión que cualquier otro músculo del LA durante la segunda etapa del parto (Brooks y cols. 1995). Se conoce que la arquitectura de un músculo pennado permite un mayor grado de elongación hasta la falla, que en aquellos músculos con fibras paralelas (Snooks y cols. 1984), como el LA (Sato y cols. 1980).

Por otro lado Baessler y Schuessler (2003), muestran que de 45 mujeres, 2 perdieron por completo la capacidad de realizar una contracción voluntaria del piso pélvico después del parto vía vaginal, hubo una pérdida significativa del soporte del cuello de la vejiga en reposo y una mayor movilidad del cuello vesical durante periodos de esfuerzo (Peschers y cols. 1996, King y Freeman 1998).

El registro de EMG ayuda a identificar los signos de denervación parcial o de reinervación, como aumento de la densidad de fibras. La denervación puede ser consecuencia de atrapamiento del nervio pudiendo, lesión por estiramiento durante el parto o por un esfuerzo excesivo durante la defecación.

Para evaluar las características individuales del potencial de la unidad motora, Allen y cols. (1990) mediante registros de EMG de aguja concéntrica 2 días antes y 5 días después del parto, demostraron un aumento significativo en la duración del potencial de la unidad motora, que se cree es el indicador más sensible para el daño nervioso. Hubo evidencia de reinervación en 80% de mujeres después del parto vaginal.

Para los valores del perfil uretral, encontramos una similitud en el porcentaje de daño en la presión máxima uretral y duración de la presión umbral de la PIU con

respecto al grupo de daño por aplastamiento del nBe. Siendo mayor el porcentaje de daño para todos los grupos en los parámetros de presión a la que disminuye la PIU, presión de cierre uretral y resistencia uretral.

Como efecto en el mecanismo en la uretra, la fuerza del esfínter uretral en reposo, su rendimiento en condiciones de aumento de la presión abdominal (transmisión de presión) y durante la contracción voluntaria del piso pélvico pueden estudiarse utilizando mediciones del perfil de presión uretral. Los estudios urodinámicos prospectivos realizados durante el embarazo y 8 semanas después del parto revelaron una disminución notable de la presión de cierre uretral (Van Geelen 1982) y en la longitud uretral después del parto vaginal (Iosif y cols. 1980, Van Geelen y cols. 1982). Por el contrario, Pigné y cols. (1985), no encontraron cambios en la longitud de la uretra ni en la presión de cierre después del parto vaginal, aunque notaron una disminución de la transmisión de la presión intraabdominal hacia la uretra durante el parto vaginal durante la tos. Las mujeres con IU que persistieron después del parto tuvieron una longitud uretral funcional más corta, una presión de cierre uretral menor (Iosif y cols. 1981 a, b) y una presión de cierre uretral negativa durante la tos en comparación con mujeres continentales (Iosif y cols. 1981 a) y en aquellas que solo experimentaron IU durante el embarazo (Iosif y cols. 1981 b). En cambio, en este estudio, el patrón de activación refleja del mBe durante el almacenamiento (OFF) y durante la fase de expulsión (ON) fue similar entre las conejas multíparas y el grupo con aplastamiento del nBe. Por otra parte, la probabilidad de inactividad durante la fase de almacenamiento del mPc fue menor en el grupo con seccionamiento del nBe. La probabilidad de inactivación del mPc durante la fase de expulsión fue menor en los grupos con aplastamiento y seccionamiento del nBe.

Con respecto a su activación o inactivación en las fases de almacenamiento y expulsión de orina también podría explicarse la reducción de la presión máxima, volumen expulsado, presión umbral vesical y la eficiencia vesical, y aumento en el volumen residual en el grupo con aplastamiento del nBe, contrario a lo observado en el trabajo de Corona-Quintanilla y cols. (2014) cuando se estimulan los músculos perineales durante la expulsión de orina. La alteración en la actividad electromiográfica durante la fase de almacenamiento en los grupos experimentales podría estar

relacionada con la disminución de la duración de la PU y con el aumento de la presión máxima IU, presión umbral IU, presión de cierre uretral y la resistencia uretral, debido a la función del mBe y su relación con la presión intrauretral (Corona-Quintanilla y cols. 2014). La contracción del mBe permite que la presión de la uretra vuelva a la presión basal evitando la acumulación de orina en el tracto urogenital en la coneja (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014).

El patrón de actividad o inactividad del mPc, se presenta en todos los grupos incluyendo las multíparas, aunque la probabilidad es menor en el grupo con sección del nBe e inactivo para los grupos con aplastamiento y sección del nBe, manteniendo una probabilidad mayor de activación en los grupos con aplastamiento y sección del nPc. Debido a la relación estrecha del mPc con la uretra y con la región de la vagina pélvica, se mostró un aumento en la duración de la fase de expulsión, disminución en el volumen umbral, presión máxima y presión uretral, aumento en la presión máxima uretral, disminución en la duración de la presión IU, presión umbral IU, aumento en la presión de cierre uretral y resistencia uretral. Esto resulta debido a que se mantiene activo durante la fase de expulsión quedando orina residual en la vejiga urinaria, sosteniendo una duración de la fase de expulsión elevada así como la duración de la presión intrauretral y la presión a la que disminuye la presión para retornar a la presión basal.

En conejas multíparas, se ha demostrado que el daño y la regeneración de la musculatura estriada pélvica y perineal son diferentes. Esto podría depender de la localización anatómica, la composición del tipo de fibras y el esfuerzo muscular durante el parto de cada músculo (López-García y cols. 2014).

En un estudio realizado por Martínez-Gómez y cols. (2011), en el que mostraron que la actividad coordinada de los músculos estriados pélvicos (mPc) y perineales (mlsc y mBe) fue diferente en las conejas multíparas con respecto a las nulíparas. En la coneja nulípara, los músculos pélvicos y perineales mantienen una actividad bien definida durante la micción (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014). El mPc se activa durante la fase de almacenamiento, mientras que el mlsc y el mBe se activan durante la fase de expulsión de orina (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2014). Nuestros datos mostraron que dicho patrón se modifica en multíparas cómo lo observado por Martínez-

Gómez y cols. (2011), y además en los grupos experimentales con aplastamiento o sección de los nervios Be y Pc como lo mostrado en este trabajo.

Aunque se modificó la activación del mPc y mBe, se observaron las fases de almacenamiento y expulsión en todos los grupos experimentales. Estos resultados sugieren que las alteraciones en la actividad de los músculos pélvicos y perineales están asociadas a cambios en la función urodinámica y de presión intrauretral, lo que no se había mostrado en los estudios previos. Se ha mostrado en conejas que la multiparidad afecta histológica, bioquímica y funcionalmente a dicha musculatura. La actividad electromiográfica del Be, y Pc durante la micción se modifica en comparación con las nulíparas, posiblemente, debido a que el paso de las crías comprime o, incluso rompe la inervación del plexo lumbosacro, provocando disfunciones urinarias. Además, se manifiesta un incremento en el área ganglionar y se reduce el número de neuronas ganglionares paravaginales, sugiriéndose que el plexo pélvico también se remodela por la multiparidad (Castelán y cols. 2013). Un parto modifica las características histológicas y bioquímicas en el músculo Pc asociados a un proceso de regeneración, en contraparte los cambios histológicos y bioquímicos en el músculo Be corresponden a una etapa de daño muscular (López-García y cols. 2016 a, b).

Además, los cambios en la inervación de la vejiga (Tammela y cols. 1992) o la función uretral (Chacko y cols. 2004), los cuales podrían explicar el aumento en el número de picos en los registros de presión de la vejiga medidos causados por las lesiones a los nervios en el modelo de multiparidad y los producidos en los grupos con daño durante la expulsión (datos no mostrados). Los cambios en la urodinamia y presión uretral en múltíparas y en los grupos con daño también podrían estar asociados a las modificaciones de los músculos estriados, en particular las relacionadas con el estiramiento de las fibras estriadas y el aplastamiento del nervio producido durante 4 partos vaginales sucesivos.

Además de las alteraciones neurológicas plausibles, está claro que la multiparidad afecta la morfometría de los músculos (López-García y cols. 2013, 2016 a), reduciendo su fuerza contráctil (Fajardo y cols. 2008, López-Juárez y cols. 2017). Algunos de estos efectos coinciden con marcadores bioquímicos y moleculares que indican los procesos particulares de reparación del daño en los músculos Be y Pc en hembras múltíparas

(López-García y cols. 2016 b). Los cambios que afectan los tipos de fibras y la morfometría de los músculos Be y Pc están posiblemente relacionados con las lesiones provocadas por los cuatro partos consecutivos y sucesivos, así como el estado hormonal subyacente a la multiparidad (López-García y cols. 2016 a, b). Estos cambios histológicos están relacionados con el proceso de degeneración-regeneración después de los procesos de multiparidad (López-García y cols. 2016 b) y la consecuente pérdida de la proteína contráctil en las fibras rápidas.

La gestación es un evento fisiológico, con un aumento progresivo de la presión intraabdominal, y fluctuaciones hormonales que pueden causar cambios transicionales o crónicos en la contractilidad e inervación de los músculos estriados pélvicos y perineales. El parto en las mujeres puede inducir el incremento de la longitud de los músculos del piso pélvico adyacente a la vagina (Shafik 1993). Como se demostró en conejas multíparas, el piso pélvico se lesiona durante la distensión vaginal, parece claro que los múltiples partos podrían debilitar diferencialmente los músculos del piso pélvico y a su inervación. Como consecuencia se afecta la presión vaginal (López-Juárez y cols. 2017), la función vesical, uretral y la actividad electromiográfica de los músculos pélvicos y perineales mostrados en este estudio. En general, los hallazgos aquí descritos proporcionan evidencia sobre las adaptaciones de la inervación de los músculos del piso pélvico. Por lo tanto, lo anterior apoya a la evaluación simultánea de los CMG's, PIU y EMG's como indicadores de lesión producida a los nervios que inervan a los músculos pélvicos como el Pc y perineales como el Be. Sin embargo, la estimulación directa de nervios específicos podría inducir una mejora en las disfunciones sexuales relacionadas con la fisiología vaginal en las mujeres.

Capítulo V:

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

9. CONCLUSIONES

En un principio el efecto del aplastamiento de los nervios perineales simula el efecto mecánico producido por el parto sobre la función urinaria y uretral observada en conejas multíparas. Nuestros resultados indican que el aplastamiento del nBe produce cambios en los parámetros urodinámicos, uretrales y en la actividad electromiográfica del mBe. Se muestran los cambios en los registros de cistometrogramas y en la presión intrauretral, correspondientes a las alteraciones en la expulsión de la orina, similar al patrón de la función vesical y de actividad electromiográfica del mBe en las conejas multíparas.

Por otro lado el aplastamiento del nPc produce cambios mayoritariamente uretrales y en la actividad electromiográfica del mPc. Específicamente, en los parámetros del perfil uretral, correspondientes a los cambios mostrados en el almacenamiento y expulsión de la orina por el tracto urogenital, lo que no se había determinado para el patrón de la función uretral en hembras multíparas así como la similitud en la actividad electromiográfica del mPc en este grupo.

- El aplastamiento y la sección selectiva de los nervios modifica recíprocamente la actividad electromiográfica del Pc o del Be.
- El aplastamiento y la sección modifica la función vesical y uretral reduciendo la eficiencia vesical, debido al aumento de volumen residual.
- En la coneja, la multiparidad produce cambios en la función uretral disminuyendo la presión del cierre uretral. También, la multiparidad produce un daño mecánico similar al producido por el aplastamiento de la inervación de la musculatura pélvica y perineal, modificando el funcionamiento vesical y uretral, desorganizando la actividad eléctrica de los músculos pélvicos y perineales.
- El aplastamiento, ya sea al nPc o al nBe, modifica el efecto emergente del circuito que genera el reflejo de expulsión de orina.

- Además de la activación de las aferencias vesicales para inducir el reflejo de expulsión de orina es necesaria la participación de las aferencias del nBe, que a su vez promueven la contracción vesical, la eficiencia de vaciamiento y la actividad sincronizada de los músculos perineales; mientras, que el mPc se silencia durante la fase de expulsión de la orina. Estos patrones se modifican al aplastar o al seccionar la inervación de los músculos Be y Pc.

10. PERSPECTIVAS

La coneja como modelo animal es útil para el estudio de las alteraciones que sufren distintos procesos nerviosos y musculares que dan lugar a la incontinencia urinaria, lo que abre la posibilidad de emplear nuevos tratamientos y métodos de prevención de la misma. El modelo de multiparidad en la coneja muestra alteraciones particulares a nivel de la composición del tipo de fibra muscular, marcadores bioquímicos y moleculares que indican los procesos de reparación del daño en los músculos Be y Pc, y en la actividad refleja muscular 20 días después del cuarto parto. Por lo que sería pertinente determinar si algunos de estos cambios podrían mantenerse o regresar a su estado normal a medida que transcurre el tiempo posterior al cuarto parto.

También se podría determinar el efecto combinado del aplastamiento del nBe, más el del nPc en el mismo animal y viceversa, así como la acción combinada de la sección del nBe más el del nPc y viceversa sobre la función uretral y vesical. Por otra parte, se podría establecer la magnitud de daño sobre la función uretral después de la manipulación experimental de los nervios pélvicos y perineales. Con esto se podría determinar a través de un modelo de integración el circuito generador de la micción en la coneja doméstica.

Se ha sugerido, que a través de protocolos de estimulación eléctrica específica a los nervios que inervan al Be y Pc, se desarrolle un método eficiente para el tratamiento de patologías como la incontinencia y/o la retención urinaria. Por lo tanto, los estudios clínicos futuros deberían examinar las interacciones de los tratamientos farmacéuticos, químicos y de electroestimulación. Además, si es razonable suponer que la neuromodulación y los fármacos actúan revirtiendo los mecanismos patológicos, estos experimentos pueden proporcionar información sobre la fisiopatología de los trastornos viscerales pélvicos y conducir a la identificación de órganos diana a nivel molecular para el uso de nuevas terapias (de Groat y Tai, 2015).

Por otra parte, se podría evaluar el efecto de la sección o el aplastamiento de otros nervios que inervan otros músculos adyacentes al tracto urogenital inferior, tales como el obturador interno, rabdoesfínter uretral e iliocóccigeo (Martínez-Gómez y cols. 1997, Cruz y cols. 2002, Corona-Quintanilla y cols. 2015).

Así mismo, se sugiere evaluar si las posibles lesiones en el mBe pueden afectar la integridad del ligamento suspensorio del clítoris debido a que sus fibras musculares se insertan en la pared ventral de la vagina perineal y continúan caudal al clítoris, así como el efecto en procesos reproductivos como la cópula y el parto.

Por otro lado, evaluar a través de registros simultáneos de CMG's, EMG's y PIU los cambios producidos por el efecto de la combinación de la multiparidad y la edad. Es importante evaluar el comportamiento del mBe durante dichos procesos; determinar si el cambio en las variables vesicales y uretrales se afectan en mayor grado que cuando se lesiona el nBe, y si se afecta en mayor grado la contracción o relajación del músculo detrusor o bien la presión uretral, específicamente durante el cierre uretral. También sería interesante estudiar la magnitud del daño producido en el nPc y cómo esto afecta en diferentes proporciones la respuesta uretral.

11. REFERENCIAS

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardization Sub-committee of the International Continence Society.** 2002. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21(2):167-78.
- Ali-Ei-Dein B, Ghoneim MA.** 2001. Effects of selective autonomic and pudendal denervation on the urethral function and development of retention in female dogs. *J Urol* 166(4):1549–1554.
- Allen C, Keane D.** 2005. Pathophysiology of urinary incontinence. *Rev Gynaecol Pract* 5:65-70.
- Allen RE, Hosker GL, Smith AR, Warrel DW.** 1990. Pelvic floor damage and childbirth: a neurophysiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 770-779.
- Alperin M, Feola A, Duerr R, Moalli P, Abramowitch S.** 2010. Pregnancy and delivery induced biomechanical changes in rat vagina persist postpartum. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 21(9):1169-74.
- Amarenco G, Bayle B, Ismael SS, Kerdraon J.** 2002. Bulbocavernosus muscle responses after suprapubic stimulation: analysis and measurement of suprapubic bulbocavernosus reflex latency. *Neurourol Urodyn* 21(3):210-3.
- Andersson EK, Waldeck K.** 2001. Pharmacology of the bladder. En: *Textbook of Female Urology and Urogynaecology*. Cardozo L, Staskin D (eds.) Editorial. Isis Medical Media Ltd. Inglaterra. pp. 140-150.
- Ashton-Miller JA, DeLancey JOL.** 2007. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci* 1101:266-96.
- Ashton-Miller JA, DeLancey JOL.** 2009. On the biomechanics of vaginal birth and common sequelae. *Annu rev biomed Eng* 11: 163-176.
- Aytan H, Tok EC, Ertunc D, Yasa O.** 2014. The effect of episiotomy on pelvic organ prolapse assessed by pelvic organ prolapse quantification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 173:34–37.
- Baessler K, Schuessler B.** 2003. Childbirth-induced trauma to the urethral continence mechanism: review and recommendations. *Urology* 62(4 Suppl 1):39-44.

- Barber MD, Bremen RE, Thor KB, Dolber PC, Kuehl TJ y Coates KW.** 2002. Innervation of the female *Levator ani* muscles. *Am J Obstet Gynecol* 187(1):64-71.
- Bell DJ.** 1980. Social olfaction in lagomorphs. *Symp Zool Soc Lond* 45: 141-164.
- Berkley KJ, Hotta H, Robbins A, Sato Y.** 1990. Functional properties of afferent fibers supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat. *J Neurophysiol* 63(2):256-72.
- Bernabé J, Julia-Guilloteau V, Denys P, Chartier-Kastler E, Alexandre L, Peeters M, Giuliano F.** 2008. Peripheral neural lesion-induced stress urinary incontinence in anaesthetized female cats. *BJU Int* 102(9):1162–1167.
- 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.
- Blok BF, Holstege G.**1994. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neurosci Lett* 166(1):93-6.
- Bortolini MAT, Drutz HP, Lovatsis D y Alarab M.** 2010. Vaginal delivery and pelvic floor dysfunction: current evidence and implications for future research. *Int Urogynecol J* 21:1025-1030.
- Brading AF.** 1999. The physiology of mammalian urinary outflow tract. *Exp Physiol* 84(1): 215-221.
- Brooks SV, Zerba E, Faulkner JA.** 1995. Injury to muscle fibers after single stretches of passive and maximally stimulated muscles in mice. *J Physiol* 488(Pt 2):459–69.
- Cam C, Asoglu MR, Selcuk S, Aran T, Tug N, Karateke A.** 2012. Does mediolateral episiotomy decrease central defects of the anterior vaginal wall? *Arch Gynecol Obstet* 285(2):411–415.
- Cannon TW, Damaser MS.** (2001). Effects of anesthesia on cystometry and leak point pressure of the female rat. *Life Sci* 69:1193.
- Cannon TW, Wojcik EM, Ferguson CL, Saraga S, Thomas C, Damaser MS.** 2002. Effects of vaginal distension on urethral anatomy and function. *BJU Int* 90(4):403–407.

- 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170: 286–292.
- Chacko S, Chang S, Hypolite J, Disanto M, Wein A.** 2004. Alteration of contractile and regulatory proteins following partial bladder outlet obstruction. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (215):26-36.
- Chaliha C.** 2009. Postpartum pelvic floor trauma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21:474-479.
- Chang CL, Kubo M, Buzzi U, Ulrich B.** 2006. Early changes in muscle activation patterns of toddlers during walking. *Infant Behav Dev* 29(2):175-88.
- Chen L, Ashton-Miller JA, Hsu Y, DeLancey JO.** 2006. Interaction among apical support, *Levator ani* impairment, and anterior vaginal wall prolapse. *Obstet Gynecol* 108(2):324–332.
- Chermansky CJ, Tarin T, Kwon DD, Jankowski RJ, Cannon TW, de Groat WC, Huard J, Chancellor MB.** 2004. Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology* 63:780.
- Constantinou CE, Govan DE.** 1982. Spatial distribution and timing of transmitted and reflexly generated urethral pressures in healthy women. *J Urol* 127(5):964-9.
- Conway DA, Kamo I, Yoshimura N, Chancellor MB, Cannon TW.** 2005. Comparison of leak point pressure methods in an animal model of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 16:359.
- Corona-Quintanilla DL, Castelán P, Fajardo V, Manzo J y Martínez Gómez M.** 2009. Temporal coordination of pelvic and perineal striated-muscle activity during micturition in female rabbits. *J Urol* 181:1452-1458.
- Corona-Quintanilla DL, Zempoalteca R, Arteaga L, Castelán F y Martínez-Gómez.** 2014. The role of pelvic and perineal striated muscles in urethral function during micturition in female rabbits. *Neurourol Urodyn* 33(4):455-60.
- Corona-Quintanilla DL, López-Juárez R, Zempoalteca R, Cuevas E, Castelán F, Martínez-Gómez M.** 2016. Anatomic and functional properties of bulboglandularis

striated muscle support its contribution as sphincter in female rabbit micturition. *Neurourol Urodyn* 35(6):689-95.

- Crane AK, Geller EJ, Bane H, Ju R, Myers E, Matthews CA.** 2013. Evaluation of pelvic floor symptoms and sexual function in primiparous women who underwent operative vaginal delivery versus cesarean delivery for second-stage arrest. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 19(1):13–16
- Cruz Y.** 2002. Parto en la coneja: participación de la musculatura pélvica y perineal. Tesis de Doctorado en Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Cruz Y, Hudson R, Pacheco P, Lucio RA y Martínez-Gómez M.** 2002. Anatomical and physiological characteristics of perineal muscles in the female rabbit. *Physiol Behav* 74:1-8.
- Cruz Y, Downie WJ.** 2005. Sexually dimorphic micturition in rats: relationship of perineal muscle activity to voiding pattern. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: 1307-1318.
- Cruz Y, Hernández-Plata I, Lucio RA, Zempoalteca R, Castelán F, Martínez-Gómez M.** 2017. Anatomical organization and somatic axonal components of the lumbosacral nerves in female rabbits. *Neurourol Urodyn* 36(7):1749-1756.
- Cruz Y, Rodríguez-Antolín J, Nicolás L, Martínez-Gómez M y Lucio RA.** 2010. Components of the neural circuitry of the vaginocavernosus reflex in rabbits. *J Comp Neurol* 518(2):199-210.
- Damaser MS, Broxton-King C, Ferguson C, Kim FJ, Kerns JM.** 2003. Functional and neuroanatomical effects of vaginal distention and pudendal nerve crush in the female rat. *J Urol* 170(3):1027-31.
- Damaser MS, Whitbeck C, Chichester P, Levin RM.** 2005. Effect of vaginal distension on blood flow and hypoxia of urogenital organs of the female rat. *J Appl Physiol* 98(5):1884–1890.
- Damaser MS, Samplaski MK, Parikh M, Lin DL, Rao S y Kerns JM.** 2007. Time course of neuroanatomical and functional recovery after bilateral pudendal nerve injury in female rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F1614–F1621.

- de Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshiyama M, Yoshimura N, Sugaya K, Tai C, Roppolo JR.** 1998. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behav Brain Res* 92(2):127-40. Review.
- de Groat WC.** 2006. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 2:S25-40. Review.
- de Groat WC, Tai C.** 2015. Impact of Bioelectronic Medicine on the Neural Regulation of Pelvic Visceral Function. *Bioelectron Med* 22; 2015:25-36.
- Deindl FM, Vodusek DB, Hesse U, Schüssler B.** 1994. Pelvic floor activity patterns: comparison of nulliparous continent and parous urinary stress incontinent women. A kinesiological EMG study. *Br J Urol* 73(4):413-417.
- DeLancey JOL.** 1989. Anatomy and embryology of the lower urinary tract. *Obstet Gynecol Clin North Am* 16(4):717-31.
- DeLancey JOL.** 1997. The pathophysiology of stress urinary incontinence in women and its implications for surgical treatment. *World J Urol* 15(5):268-74.
- DeLancey JO, Hurd WW.** 1998. Size of the urogenital hiatus in the *Levator ani* muscles in normal women and women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 91:364-368.
- DeLancey JOL.** 2000. Anatomy and function of the pelvic floor. En: *Pelvic floor re-education principles and practice*. Shüssler B, Laycock J, Norton P, Stanton S, (eds.) Editorial. Springer-Verlag. Ingleterra. pp. 7-36.
- DeLancey JOL.** 2001. Anatomy. En: *Cardozo L, Staskin D. Textbook of Female Urology and Urogynaecology*. (eds.). Isis Medical Media Ltd. Ingleterra. pp. 112-123.
- DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S.** 2003. The appearance of *Levator ani* muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 101:46-53.
- DeLancey JOL, Ashton-Miller JA.** 2004. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology* 126(1 Suppl 1):S23-32.
- DeLancey JOL, Morgan DM, Fenner DE, Kearney R, Guire K, Miller JM, Hussain H, Umek W, Hsu Y, Ashton-Miller JA.** 2007. Comparison of *Levator ani* muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 109(2 Pt 1):295-302.

- DeLancey JOL, Trowbridge ER, Miller JM, Morgan DM, Guire K, Fenner DE, Weadock WJ, Ashton-Miller JA.** 2008. Stress urinary incontinence: relative importance of urethral support and urethral closure pressure. *J Urol* 179(6):2286-90;
- Dietz HP.** 2004. Levator function before and after childbirth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44:19-23.
- Dietz HP.** 2008. Prolapse worsens with age, doesn't it? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 48(6):587-91.
- Dietz HP, Franco AV, Shek KL, Kirby A.** 2012. Avulsion injury and levator hiatal ballooning: two independent risk factors for prolapse? An observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(2):211–214.
- Drake RL, Volg W y Mitchell AWM.** 2007. *Gray Anatomía para estudiantes.* Elsevier Masson. España. pp: 1058.
- Dubrovsky B, Filipini D.** 1990. Neurobiological aspects of the pelvic floor muscles involved in defecation. *Neurosci Biobehav Rev* 14(2):157-68.
- Dyck PJ, Thomas PK.** 2005. *Autonomic and somatic systems to the anorectum and pelvic floor,* 4th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Elbadawi A.** 1996. Functional anatomy of the organs of micturition. *Urol Clin North Am* 23: 177-210.
- Enck P, Vodušek DB.** 2006. Electromyography of pelvic floor muscle. *J Electromyogr Kinesiol* 16:568-577.
- Enhorning G.** 1961. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand Suppl* 276:1-68.
- 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): 843-9.
- Fang J, Chung YW, Clemens LG.** 2000. Relation of Fos-IR expression in the pelvic ganglion to sexual behavior in laboratory rats. *Behav Neurosci* 114:543–52.

- Ferguson CL, Lin DL, Rao S, Damaser MS.** (2005). Short-term functional and neuroregenerative response of the urethra to ovariectomy and vaginal distension in female rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 16:119.
- Fernández-Tresguerres JA.** 1999. *Fisiología Humana*. Editorial McGraw Hill Interamericana. Madrid. pp. 439-452.
- Fitzpatrick M, O'brien C, O'connell PR, O'herlihy C.** 2003 Patterns of abnormal pudendal nerve function that are associated with postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 189(3):730–735.
- Foldspang A, Mommsen S, Lam GW y Elving L.** 1992. Parity as a correlate of adult female urinary incontinence prevalence. *J Epidemiol Community Health* 46(6):595-600.
- Fowler CJ, Griffiths D y de Groat WC.** 2008. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* (6):453-66.
- Gabella G, Berggren T, Uvelius B.** 1992. Hypertrophy and reversal of hypertrophy in rat pelvic ganglion neurons. *J Neurocytol* 21:649–62.
- Gilboa Y, Kivilevitch Z, Spira M, Kedem A, Katorza E, Moran O, Achiron R.** 2013. Pubic arch angle in prolonged second stage of labor: clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(4):442–446
- Gilpin SA, Gosling AJ, Smith BRA, Warrell WD.** 1989. The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A histological and histochemical study. *Brit J Obst Gynaecol* 96: 15-23.
- Glenmark B, Nilsson M, Gao H, Gustafsson.** 2004. Difference in skeletal muscle function in males vs. females: role of estrogen receptor. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 287:1125-1131.
- Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM.** 2000. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol* 163(4):1349-56.
- Gourcerol G, Vitton V, Leroi AM, Michot F, Abysique A, Bouvier M.** 2011. How sacral nerve stimulation works in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis* 13(8):e203-11.

- Griffin KM, O’Herlihy C, O’Connell PR, Jones JF.** 2012. Combined ischemic and neuropathic insult to the anal canal in an animal model of obstetric-related trauma. *Dis. Colon Rectum* 55(1):32–41.
- Guaderrama MN, Liu J, Nager WC, Preotorius HD, Sheean G, Kassab G, Mittal KR.** 2005. Evidence for the innervations of pelvic floor muscles by the pudendal nerve. *Obst Gynecol* 106: 774-781.
- Gunnarsson M, Mattiasson A.** 1999. Female stress, urge, and mixed urinary incontinence are associated with a chronic and progressive pelvic floor/vaginal neuromuscular disorder: An investigation of 317 healthy and incontinent women using vaginal surface electromyography. *Neurourol Urodyn* 18(6):613–621.
- Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I.** 2013. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 120(2):152–160.
- Haas DM, Meadows RS, Cottrell R, Stone WJ.** 2003. Postpartum obturator neurapraxia. A case report. *J Reprod Med* 48:469-70.
- Hijaz A, Daneshgari F, Cannon T, Damaser M.** 2004. Efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence. *J Urol* 172:2065.
- Hijaz A, Bena J, Daneshgari F.** 2005. Long-term efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence. *J Urol* 173:1817.
- Hijaz A, Daneshgari F, Sievert K-D, Damaser M.** 2008. Animal Models of Female Stress Urinary Incontinence. *J Urol* 179(6): 2103–2110.
- Hoyte L, Damaser MS, Warfield SK, Chukkapalli G, Majumdar A, Choi DJ, Trivedi A, Krysl P.** 2008. Quantity and distribution of *Levator ani* stretch during simulated vaginal childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 199(2):198.e1-5.
- Hurtado EA, Smith PP, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT.** 2008. Urethral afferent signaling leads to activation of the external urethral sphincter and abdominal wall muscles. *Neurourol Urodyn* 27:105.
- Iosif S, and Ulmsten U.** 1981 b. Comparative urodynamic studies of continent and stress incontinent women in pregnancy and in the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 140: 645–650.

- Iosif S, Henriksson L, and Ulmsten U.** 1981 a. Postpartum incontinence. *Urol Int* 36: 53–58.
- Jay J.** 2006. Urologic anatomic correlates. En: Davila WG, Ghoniem GM, Wexner SD (eds). *Pelvic floor dysfunction*. Springer-Verlag London. 71-78.
- Jiang HH, Gustilo-Ashby AM, Salcedo LB, Pan HQ, Sybert DF, Butler RS, Damaser MS.** 2009 b. Electrophysiological function during voiding after simulated childbirth injuries. *Exp Neurol* 215(2):342–348.
- Jiang HH, Pan HQ, Gustilo-Ashby AM, Glaab J, Zaszczurynski P y Damaser M.** 2009 a. Dual simulated childbirth injuries result in slowed recovery of pudendal nerve and urethral function. *Neurourol Urodyn* 28 (3): 229-235.
- Jou IM, Lai KA, Shen CL, Yamano Y.** 2000. Changes in conduction, blood flow, histology, and neurological status following acute nerve-stretch injury induced by femoral lengthening. *J Orthop Res* 18:149-55.
- Jóźwik M, Jóźwik M.** 2001. Partial denervation of the pelvic floor during term vaginal delivery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 12:81-2.
- Julia-Guilloteau V, Denus P, Bernabé J, Mevel K, Chartier-Kastler E, Alexandre L, Giuliano F.** 2007. Urethral closure mechanism during sneezing-induced stress in anesthetized female cats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293(3): 1357-1367.
- Jünemann K, Thüroff J.** 2000. Innervation. En: *Pelvic Floor Re-education. Principles and Practice*. Schüsler B, Laycock J, Norton P y Stanton S (eds.) Springer-Verlag. Londres. pp. 22-27.
- Kamo I, Torimoto K, Chancellor BM, de Groat W y 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 Comp Physiol* 285: 356-365.
- Kamo I, Cannon TW, Conway DA, Torimoto K, Chancellor MB, de Groat WC,** 2004. The role o bladder-to-urethral reflexes in urinary continence mechanisms in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 287:F434
- Kamo I, Kaiho Y, Canon TW, Chancellor MB, de Groat WC, Prantil RL, Vorp DA, Yoshimura N.** 2006. Functional analysis of active urethral closure mechanisms

- under sneeze induced stress condition in a rat model of birth trauma. *J Urol* 176(6 Pt 1):2711–2715.
- 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.
- Kane DD, Shott S, Hughes WF, Kerns JM.** 2002. Motor pudendal nerve characterization in the female rat. *Anat Rec* 266(1):21–29.
- Kearney R, Sawhney R, DeLancey JOL.** 2004. *Levator ani* muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet Gynecol* 104(1):168-73.
- Kerns JM, Damaser MS, Kane JM, Sakamoto K, Benson JT, Shott S, Brubaker L.** 2000. Effects of pudendal nerve injury in the female rat. *Neurourol Urodyn* 19(1):53–69.
- Kerns JM, Malushte TS, Nagel T, Shott S, Safanda J, Gonzalez M.** 2005. Repair of partial lesions with nerve grafting methods in the rat tibial nerve. *J Reconstr Microsurg* 21(4):257-66.
- Kim JH, Huang X, Liu G, Moore C, Bena J, Damaser MS, Daneshgari F.** 2007. Diabetes slows the recovery from urinary incontinence due to simulated childbirth in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:R950.
- King JK, and Freeman RM.** 1998. Is antenatal bladder neck mobility a risk factor for postpartum stress incontinence? *Br J Obstet Gynaecol* 105: 1300–1307.
- Klutke C, Siegel CL.** 1995. Functional female pelvic anatomy. *Urol Clin North Am* 22(3): 487-498.
- Lammers K, Fütterer JJ, Inthout J, Prokop M, Vierhout ME, Kluivers KB.** 2013. Correlating signs and symptoms with pubovisceral muscle avulsions on magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):148.e1–148.e7.
- Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, Sundaram R, Lu Z, Hoffman MK.** 2014. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 124(1):57–67
- Lawson JON.** 1974. Pelvic anatomy II. Anal canal and associated sphincters. *Ann R Coll Surg Engl* 54(6):288-300.

- Li J, Shi R.** 2007. Stretch-induced nerve conduction deficits in guinea pig ex vivo nerve. *Journal of Biomechanics* 40:569–578.
- Liao Z, Smith PG.** 2011. Adaptive plasticity of vaginal innervation in term pregnant rats *Reproductive Science* 18(2): 1237-1245.
- Lien KC, Mooney B, DeLancey JOL y Ashton-Miller JA.** 2004. *Levator ani* muscle stretch induced by simulated vaginal birth. *Obstet Gynecol* 103: 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(5):1669-76.
- Lin AS, Carrier S, Morgan DM, Lue TF.** 1998. Effect of simulated birth trauma on the urinary continence mechanism in the rat. *Urology* 52(1):143-51.
- Lin YH, Liu G, Daneshgari F.** 2008. A mouse model of simulated birth trauma induced stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 27(4):353-8.
- 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. *Eur Urol* 57(3):512–513.
- López-García K, Cuevas E, Corona-Quintanilla DL, Jiménez-Estrada I, Martínez-Gómez M, Castelán F.** 2013. Effect of multiparity on morphometry and oestrogen receptor expression of pelvic and perineal striated muscles in rabbits: is serum oestradiol relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 169(1):113-20.
- 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 Histochem* 116(3):481-6.
- López-García K, Cuevas E, Sánchez-García, Pacheco P, Martínez-Gómez M, Castelán F.** 2016 a. Differential damage and repair responses of pubococcygeus and bulbospongiosus muscles in multiparous rabbits. *Neurourol Urodyn* 35(2):180-5.
- López-García K, Mariscal-Tovar S, Serrano-Meneses MA, Castelán F, Martínez-Gómez M, Jiménez-Estrada I.** 2016 b. Fiber type composition of pubococcygeus and bulbospongiosus striated muscles is modified by multiparity in the rabbit. *Neurourol Urodyn* 36(6):1456-1463.

- 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.
- Lose G, Griffiths D, Hosker G, Kulseng-Hanssen S, Perucchini D, Schäfer W, Thind P, Versi E.** 2002. Standardization of Urethral Pressure Measurement: Report from the standardization Sub-Committee of the International Continence Society *Neurourology and Urodynamics* 2: 258-260.
- Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW y Luber KM.** 2006. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet and Gynecol* 107 (6): 1253-1260).
- Manzo J, Esquivel A, Hernández ME, Carrillo P, Martínez-Gómez M, Pacheco P.** 1997. The role of pubococcygeus muscle in urinary continence in the male rat. *J Urol* 157(6):2402-6.
- Marson L.** 2011. Autonomic regulation of sexual function. In: Llewellyn-Smith IJ, Verberne AJ (eds.). *Central Regulation of Autonomic Functions*. Oxford University Press; New York: p. 366-81.
- Martínez-Gómez M, Chirino R, Beyer C, Komisaruk BR, Pacheco P.** 1992. Visceral and postural reflexes evoked by genital stimulation in urethane-anesthetized female rats. *Brain Res* 20; 575(2):279-84.
- Martínez-Gómez M, Lucio RA, Carro M, Pacheco P, Hudson R.** 1997. Striated muscles and scent glands associated with the vaginal tract of the rabbit. *Anat Rec* 247(4):486-95.
- Martínez-Gómez M, Corona-Quintanilla DL, Hudson R.** 2007. Micturition behaviour in female rabbits: relation with reproductive state? En: XXX International Ethological Conference. August 15-23. Halifax, Nova Scotia, Can.
- Martínez-Gómez M, Mendoza-Martínez G, Corona-Quintanilla DL, Fajardo V, Rodríguez-Antolín J y Castelán F.** 2011. Multiparity causes uncoordinated activity of pelvic- and perineal-striated muscles and urodynamic changes in rabbits. *Reprod Sci* 18(12):1246-1252.
- McKenna KE, Nadelhaft I.** 1986. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol* 248:532-49.

- Memon HU, Handa VL.** 2013. Vaginal childbirth and pelvic floor disorders. *Womens Health (Lond Engl)*, 9:265-277; quiz 276-277.
- Morrison BFJ.** 2001. Physiology of the striated muscles of the pelvic floor. En: *The urinary sphincter-* Corcos, J., Schick, E. (eds.). Marcel Dekker Inc., New York, USA. pp. 71-87.
- Nishizawa O, Satoh S, Harada T, Nakamura H, Fukuda T, Tsukada T, Tsuchida S.** 1984. Role of the pudendal nerves on the dynamics of micturition in the dog evaluated by pressure flow EMG and pressure flow plot studies. *J Urol* 132(5):1036-9.
- Oelrich TM.** 1983. The striated urogenital sphincter muscle in the female. *Anat Rec* 205(2):223-32.
- Pacheco P, Martinez-Gomez M, Whipple B, Beyer C, Komisaruk BR.** 1989. Somato-motor components of the pelvic and pudendal nerves of the female rat. *Brain Res* 490(1):85-94.
- Pacheco P, Camacho MA, García LI, Hernández ME, Carrillo P, Manzo J.** 1997. Electrophysiological evidence for the nomenclature of the pudendal nerve and sacral plexus in the male rat. *Brain Res* 25;763(2):202-8.
- Padykula HA, Gauthier GF.** 1970. The ultrastructure of the neuromuscular junctions of mammalian red, white, and intermediate skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 46(1):27-41.
- 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(4):R1738–R1744.
- Park JM, Bloom DA, McGuire EJ.** 1997. The guarding reflex revisited. *Br J Urol* 80(6):940–945.
- Peng CW, Chen JJ, Chang HY, de Groat WC, Cheng CL.** 2006. External urethral sphincter activity in a rat model of pudendal nerve injury. *Neurourol Urodyn* 25(4):388–396.
- Peschers U, Schaer G, Anthuber C, Delancey JO, Schuessler B.** 1996. Changes in vesical neck mobility following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 88(6):1001-6.

- Phull H, Salkini M, Escobar C, Purves T, Comiter CV.** 2007. The role of angiotensin II in stress urinary incontinence: a rat model. *Neurourol Urodyn* 26:81.
- Pigné A, Cotelle O, Kunst D,** 1985. Consequences of pregnancy and delivery on the parameters of the urethral pressure profile. *Proceedings of the 15th Annual Meeting of the International Continence Society* 119–120.
- Pikov V, McCreery DB.** 2004. Mapping of spinal cord circuits controlling the bladder and external urethral sphincter functions in the rabbit. *Neurourol Urodyn* 23(2):172-9.
- Rahn DD, Roshanravan SM.** 2010. Fisiopatología de la incontinencia urinaria, la disfunción miccional y la vejiga hiperactiva. *Clínicas obstétricas y ginecológicas de Norteamérica* 36(3): 463-474.
- Raizada V, Mittal RK.** 2008. Pelvic floor anatomy and applied physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 37(3):493–vii.
- Rajasekaran MR, Sohn D, Salehi M, Bhargava V, Fritsch H, Mittal RK.** 2012. Role of puborectalis muscle in the genesis of urethral pressure. *J Urol* 188(4):1382-1388.
- Resplande J, Gholami SS, Graziottin TM, Rogers R, Lin CS, Leng W, Lue TF.** 2002. Long-term effect of ovariectomy and simulated birth trauma on the lower urinary tract of female rats. *J Urol* 168(1):323-330.
- Rocha MA, Sartori MG, De Jesus Simões M, Herrmann V, Baracat EC, Rodrigues de Lima G, Girão MJ.** 2007 a. The impact of pregnancy and childbirth in the urethra of female rats. *Int Urogynecol J* 18-645-651.
- Rocha MA, Sartori MG, De Jesus Simões M, Herrmann V, Baracat EC, Rodrigues de Lima G, Girão MJ.** 2007 b. Impact of pregnancy and childbirth on female rats' urethral nerve fibers. *Int Urogynecol J* 18(12):1453-1458.
- Rodríguez-Antolín J, Hudson R, Martínez-Gómez M, Lucio RA.** 2000. Spinal motoneurons innervating the bulbospongiosus muscles in female rabbits. 30th Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience.
- Rowland PL.** 2001. Unidad motora y acción muscular. En: *Principios de Neurociencia*.
- Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten.** 1980. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *U Invest Urol* 17(4):343-7.
- Rydevik B, Lundborg G, Bagge U.** 1981. Effects of graded compression on intraneural blood flow. An in vivo study on rabbit tibial nerve. *J Hand Surg [Am]* 6:3-12.

- Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Ogawa E, Uchiyama T, Yamamoto T.** 2012. Vascular incontinence: incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurol Int* 4(2):e13.
- Salmons S.** 1995. Muscle. En: Williams PL, Bannister LH, Berry MM y cols. (eds.) Editorial. Gray's anatomy, 38th edición. Churchill Livingstone. New York Pp 737–900.
- Sampelle CM, DeLancey JOL.** 1998. Anatomy of female continence. *J Wound Ostomy Continence Nurs* (2):63-70, 72-4.
- Sartore A, De Seta F, Maso G, Pregazzi R, Grimaldi E, Guaschino S.** 2004. The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 103(4):669–673.
- Sato K.** 1980. A morphological analysis of the nerve supply of the sphincter ani externus, *Levator ani* and coccygeus (author's transl). *Kaibogaku Zasshi* 55:187-223.
- Schraffordt SE, Tjandra JJ, Eizenberg N, Dwyer PL.** 2004. Anatomy of the pudendal nerve and its terminal branches: a cadaver study. *J Surg* 74:23-26.
- Schüssler B, Anthuber C, Warrel D.** 1994. The pelvic floor before and after delivery. En: Pelvic floor re-education. Principles and Practics. Schüssler B, Laycock J, Norton P, Statonn S (eds.) Editorial Springer Verlag. London Pp.105-110.
- Shafik A.** 1993. Vaginocavernosus reflex. *Gynecol Obstet Invest* 35:114-117.
- Shafik A, El-Sibai O.** 2001. Effect of vaginal distention on vesicourethral function with identification of the vagino-vesicourethral reflex. *J Urol* 165(3):887-9.
- Shafik A, Mostafa MR, Shafik A y 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.
- Shafik A, Shafik IA, El Sibai O, Shafik AA.** 2007. Effect of urethral stimulation on vesical contractile activity. *Am J Med Sci* 334(4):240-3.
- Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O y Shafik IA.** 2008. Effect of micturition on clitoris and cavernosus muscles: an electromyographic study. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 19:531-535.
- Shefchyk SJ.** 2002. Spinal cord neural organization controlling the urinary bladder and striated sphincter. *Prog Brain Res* 137:71-82.

- Shek KL, Dietz HP.** 2010. Intrapartum risk factors for levator trauma. *BJOG.* 2010 117(12):1485-92.
- Sievert KD, Bakircioglu ME, Tsai T, Nunes L, Lue TF.** 2004. The effect of labor and/or ovariectomy on rodent continence mechanism—the neuronal changes. *World J Urol* 2004; 22(4):244–250.
- Silva AW, Karram MM.** 2004. Anatomy and physiology of the pelvic floor. *Minerva Ginecol* 56:283-302.
- Snooks SJ, Setchell M, Swash M, Henry MM.** 1984. Injury to innervation of pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet* 8:546–550.
- Snooks SJ, Swash M.** 1986. The innervation of the muscles of continence. *Ann R Coll Surg Engl* 68:45-49.
- Snooks SJ, Swas M, Mathers SE, Henry MM.** 1990. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: A 5-year follow-up. *Br J Surg* 77 1358-60.
- Spackman R, Wrigley B, Roberts A, Quinn M.** 2007. The inferior hypogastric plexus: a different view. *J Obstet Gynaecol* 27:130–3.
- Strohbehn K.**1998. Normal pelvic floor anatomy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25:683–705.
- Svabík K, Shek KL, Dietz HP.** 2009. How much does the levator hiatus have to stretch during childbirth? *BJOG* 116(12):1657-62.
- Tagliafico A, Perez MM, Martinoli C.** 2013. High-Resolution ultrasound of the pudendal nerve: normal anatomy. *Muscle Nerve* 47:403-408.
- Tammela TL, Wein AJ, Levin RM.** 1992. Effect of tetrodotoxin on the phasic and tonic responses of isolated rabbit urinary bladder smooth muscle to field stimulation. *J Urol* 148(6): 1937-1940.
- Tanagho EA, Schmidt RA, de Araujo CG.** 1982. Urinary striated sphincter: what is its nerve supply? *Urology* 20(4):415-7.
- Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR.** 1989. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol* 142(2 Pt 1):340-5.

- Teleman PM, Mattiasson A.** 2007. Urethral pressure response patterns induced by squeeze in continent and incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 18(9):1027-31.
- Tetzschner T, Sørensen M, Rasmussen OO, Lose G, Christiansen J.** 1995. Pudendal nerve damage increases the risk of fecal incontinence in women with anal sphincter rupture after childbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74(6):434-40.
- Tetzschner T, Sørensen M, Jonsson L, Lose G, Christiansen J.** 1997. Delivery and pudendal nerve function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76 (4):324–331.
- Thind PO, Lose G.** 1990. Use of micturition cystourethrography in evaluation of urinary incontinence in women. *Ugeskr Laeger* 152 (29):2095-8.
- Thor KB, de Groat WC.** 2010. Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299 (2):R416–R438
- Thüroff J, Bazeed M, Schmidt R, Tanagho E.** 1982. Mechanisms of urinary continence: an animal model to study urethral responses to stress conditions. *J Urol* 127: 1202-1206.
- Van Geelen JM, Lemmens WA, Eskes TK, Martin CB Jr.** 1982. The urethral pressure profile in pregnancy and after delivery in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 144: 636– 649, 1982.
- Viktrup L, Lose G, Rolff M, Barfoed K.** 1992. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. *Obstet Gynecol* 79 (6):945-9.
- Vodušek DB.** 2002. The role of electrophysiology in the evaluation of incontinence and prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14 (5):509–514.
- Weidner AC, Barber MD, Visco AG, Bump RC, Sanders DB.** 2000. Pelvic muscle electromyography of *Levator ani* and external anal sphincter in nulliparous women and women with pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 183 (6):1390–1399, discussion 1399-401.
- Woo LL, Hijaz A, Kuang M, Penn MS, Damaser MS, Rackley RR.** 2007. Over expression of stem cell homing cytokines in urogenital organs following vaginal distention. *J Urol* 177:1568.

- Wook Bai S, Kang SH, Kim SK, Kim JY y Park KH.** 2003. The effect of pelvic organ prolapse on lower urinary tract function. *Yonsei Med J* 44 (1):94-98.
- Wook Bai S, Wook Jung Y, Sung Kwon H, Mi Yoon J, Seung Shin J, Kwang Kim S, Hyun Park K y Hyun Park J.** 2004. The role of estrogen receptor, progesterone receptor and p53 in development of stress urinary incontinence. *Yonsei Med J* 45 (5):885-90.
- Wyndaele JJ, Poortmans A.** 2006. Functional and histological effects of intravaginal electrical stimulation on the pelvic muscles: a study in the rat. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 17 (5):444-8. Epub 2005 Sep 28.
- Xelhuantzi N, Rodríguez-Antolín J, Nicolás L, Castelán F, Cuevas E, Martínez-Gómez M.** 2014. Tissue alterations in urethral and vaginal walls related to multiparity in rabbits. *Anat Rec* 297 (10):1963-70.
- Yousuf AA, DeLancey JO, Brandon CJ, Miller JM.** 2009. Pelvic structure and function at 1 month compared to 7 months by dynamic magnetic resonance after vaginal birth. *Am J Obstet Gynecol* 201 (5): 514.e1–514.e7.

ABREVIATURAS

(IU) Incontinencia urinaria

(LA).*Levator ani*

(mBe) Músculo bulboesponjoso

(mlsc) Músculo isquiocavernoso

(mPc) Músculo pubococcígeo

(nBe) Nervio bulboesponjoso

(nPc) Nervio Pc

(nBe apl) Nervio bulboesponjoso aplastado

(nBe secc) Nervio bulboesponjoso seccionado

(nPc apl) Nervio pubococcígeo aplastado

(nPc secc) Nervio pubococcígeo seccionado

(M) Multíparas

(CMG) Cistometrograma

(PIU) Presión intrauretral

(EMG) Electromiograma

(PU) Presión umbral

(PM) Presión máxima

(DFE) Duración de la fase de expulsión

(IEC) Intervalo entre contracciones

(VU) Volumen umbral

(VE) Volumen expulsado

(VR) Volumen residual, VR

(EV) Eficiencia de la fase de expulsión

(PUPIU) Presión umbral de la presión uretral

(PMU) Presión uretral máxima

(PDisPIU) Presión a la que la presión uretral regresa a la línea basal

(DPUPIU) Tiempo que pasa desde la PUPIU a la siguiente presión basal

(DPIU) Tiempo que pasa entre la PUPIU y la PMU

(PCU) Presión uretral requerida para el cierre uretral

(RU) Resistencia uretral

12. ANEXOS

	Parámetros urodinámicos							
	VU	VE	VR	EV	PM	PU	DFE	IEC
Múltiparas	↑	↓	↑	↓	=	=	↓	↓
nBe apl	↑	↓	↑	↓	↓	↓	↑	↓
nPc apl	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓
nBe secc	↓	↓	=	=	↓	↓	↑	=
nPc secc	↓	=	↓	↑	↓	=	↑	=

Anexo 1. Comparación de los parámetros urodinámicos entre los grupos con aplastamiento y seccionamiento vs múltiparas. Volumen umbral (VU), volumen expulsado (VE), volumen residual (VR), eficiencia vesical (EV), presión máxima (PM), presión umbral (PU), duración de la fase de expulsión (DFE), intervalo entre contracciones (IEC). nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).

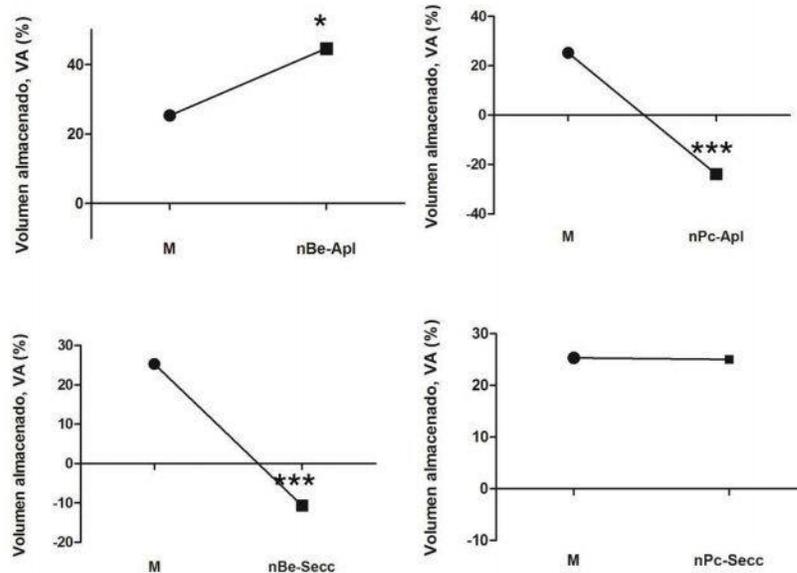
	Parámetros de la presión uretral						
	PMU	PUPIU	PDisPIU	DPU	DPUPIU	PCU	RU
Múltiparas	↓	↓	↓	↓	↓	↓	=
nBe apl	↓	↑	=	↓	↓	↑	↑
nPc apl	↑	↑	=	↓	↑	↑	↑
nBe secc	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑
nPc secc	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑

Anexo 2. Comparación de los parámetros de la presión uretral entre los grupos con aplastamiento y seccionamiento vs múltiparas. Presión máxima uretral (PMU), presión umbral de la presión intrauretral (PUPIU), presión a la que disminuye la presión intrauretral (PDisPIU), duración de la presión uretral (DPU), duración de la presión umbral de la presión intrauretral (DPUPIU), presión de cierre uretral (PCU), resistencia uretral (RU). nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).

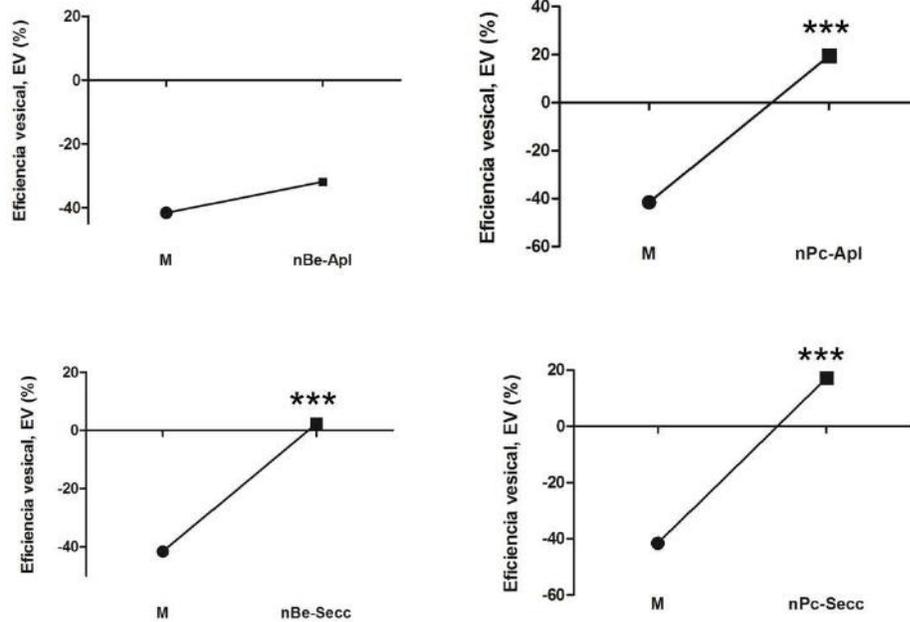
	Almacenamiento		Expulsión	
	Be	Pc	Be	Pc
Múltiparas	✓(3)	✓(6)	✓(3)	✓(4)
Apl nBe	✓(3)	✓(6)	✓(6)	-(0)
Apl nPc	✓(4)	✓(6)	✓(6)	✓(6)
Secc nBe	✓(4)	✓(6)	✓(6)	-(0)
Secc nPc	✓(5)	✓(6)	✓(6)	✓(4)

✓ ON
- OFF

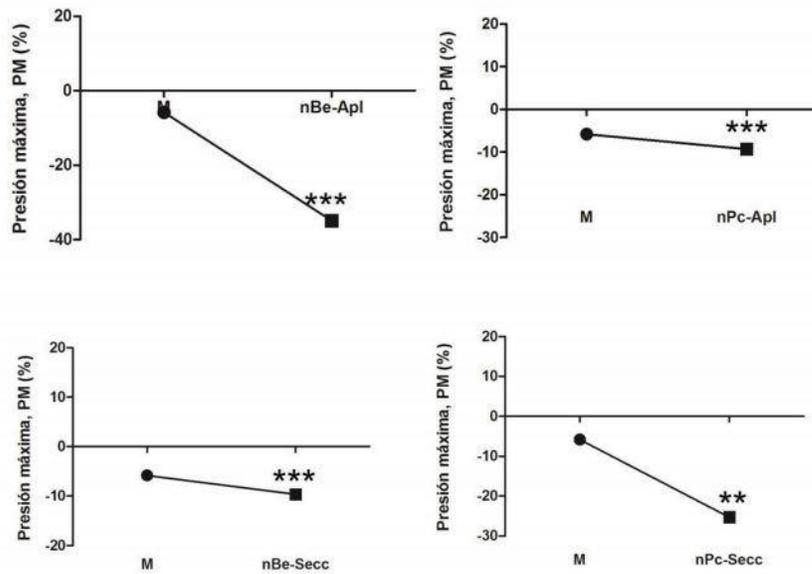
Anexo 3. Comparación de la actividad eléctrica de los músculos Be y Pc entre los grupos con aplastamiento y seccionamiento vs múltiparas. ON (actividad), OFF (no actividad)



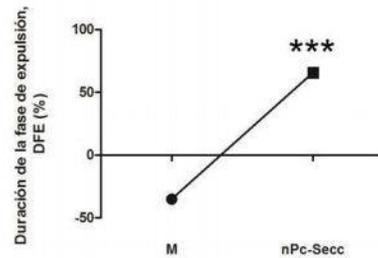
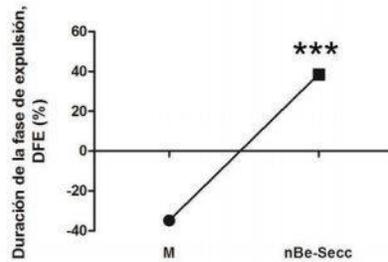
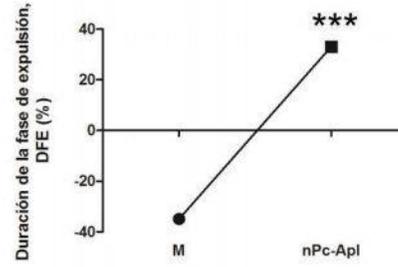
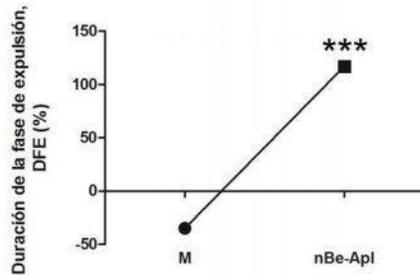
Anexo 4. Porcentaje de daño para la variable volumen umbra I (VU) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).



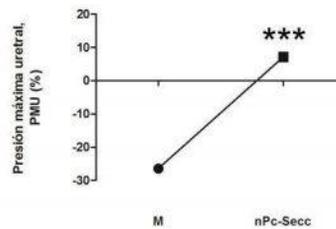
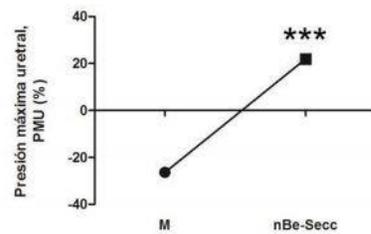
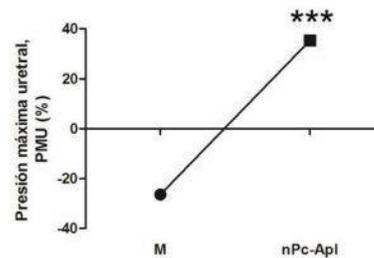
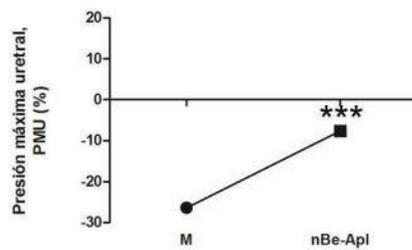
Anexo 5. Porcentaje de daño para la variable eficiencia vesical (EV) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).



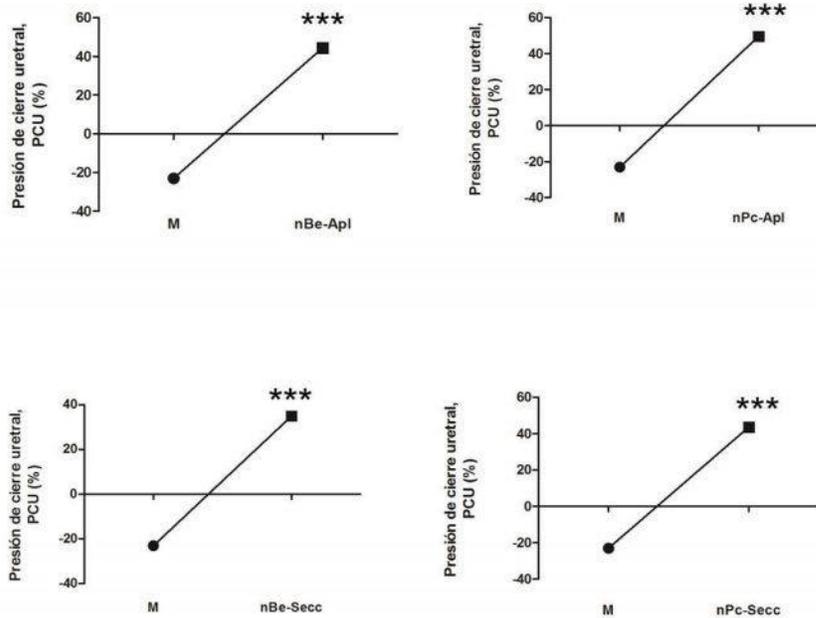
Anexo 6. Porcentaje de daño para la variable presión máxima (PM) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).



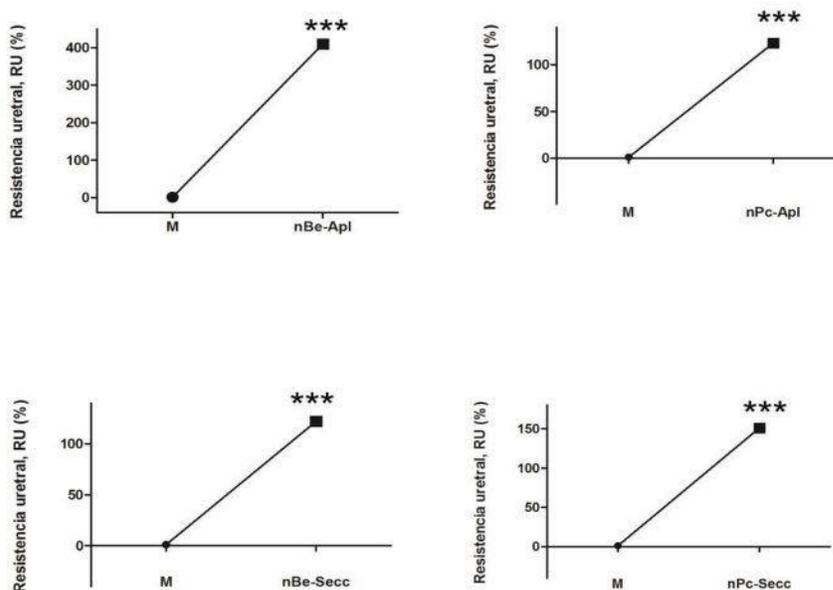
Anexo 7. Porcentaje de daño para la variable duración de la fase de expulsión (DFE) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).



Anexo 8. Porcentaje de daño para la variable presión máxima uretral (PM) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).



Anexo 9. Porcentaje de daño para la variable presión de cierre uretral (PCU) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).



Anexo 10. Porcentaje de daño para la variable resistencia uretral (RU) entre el grupo de múltipara (M) y los grupos de daño. nBe Apl (aplastamiento del nervio bulboesponjoso), nPc Apl (aplastamiento del nervio pubococcígeo), sección del nervio bulboesponjoso (nBe Secc), sección del nervio pubococcígeo (nPc Secc).

13. PUBLICACIONES

Los resultados mostrados en esta tesis fueron organizados para su presentación en diversos congresos nacionales e internacionales y un artículo publicado en una revista indexada.

Congresos Nacionales

1. Rhode López-Juárez, Marisol Medel Minor, René Zempoalteca Ramírez, Francisco Castelán y Margarita Martínez-Gómez. Efecto De La Denervación Del Músculo Bulboesponjoso Sobre La Micción y La Presión Uretral. Durante el LVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas en la ciudad de Oaxaca, Oax (31 de agosto-4 de septiembre 2014).
2. López-Juárez R, Medel-Minor M, Zempoalteca-Ramírez R, Martínez-Gómez M. Efecto de la denervación de los músculos bulboesponjoso y pubococcígeo sobre la micción y la presión uretral. XIII reunión del grupo de Bioseñales. Morelia Michoacán. (11-13 de Febrero 2015).
3. López-Juárez R, Lara M, Corona-Quintanilla DL, Zempoalteca-Ramírez R, Castelán F, Martínez-Gómez M." Efecto sobre la función vesical y uretral: modelo de daño en coneja". En la LIX Reunión Anual de la AIBIR, CEIEPA-UNAM, Tequisquiapan, Qro. (22-25 de Mayo, 2016).
4. Rhode López Juárez, Marisol Medel Minor, René Zempoalteca Ramírez, Margarita Martínez Gómez. Efecto De La Denervación De Los Músculos Bulboesponjoso y Pubococcígeo Sobre La Micción y La Presión Uretral. En el XV Curso-Reunión del Grupo de Bioseñales en, el Teatro-Auditorio Dr. Flavio M. Mena Jara, Centro Académico Cultural. UNAM, Campus Juriquilla y en el Auditorio Arizmendiarieta, Universidad Mondragón México, en el Estado de Querétaro (01-03 Marzo 2017).
5. López-Juárez R; Acosta- Ortega C, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL, Francisco Castelán y Margarita Martínez-Gómez. Simulando los cambios durante la multiparidad: efecto en la urodinamia y actividad de los músculos perineales. En la XLII Reunión Anual de la AIBIR, Guadalajara, Jalisco (21-24 Mayo 2017).

6. López-Juárez R, Corona-Quintanilla DL, Zempoalteca-Ramírez R, Castelán F, Martínez-Gómez M. “Urodinamia y actividad de los músculos pélvicos: simulando los cambios durante la multiparidad”. En la LX Congreso Nacional de la Sociedad de Ciencias Fisiológicas (13-18 de Agosto, 2017).

Congresos Internacionales

1. Corona-Quintanilla DL, Acosta-Ortega C, Sánchez-Zayas O, López-Juárez R, Castelán F, Martínez-Gómez M. Changes in bladder and urethral function: a model of bulbospongiosus nerve crush in female rabbit. En: 45th Annual Meeting of the Society for Neuroscience at the McComirck Convention Center, Chicago, IL. (October 17-21, 2015).
2. López-Juárez R, Zempoalteca-Ramírez R, Corona-Quintanilla DL, Castelán F, Martínez-Gómez M. “Multiparity-altered contractile properties of skeletal pelvic muscles affect vaginal pressure in rabbits” En el marco de las actividades del 4Th Workshop “Urogenital Apparatus: Physiology and Pathophysiology” Tlaxcala, Tlax; (26-28 de septiembre, 2016).
3. López-Juárez R, Zempoalteca-Ramírez R, Corona-Quintanilla DL, Castelán F, Martínez-Gómez M. “Bladder and urethral function in female rabbit: a model of damage”. En: 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience at the San Diego Convention Center in San Diego, CA (November 12-16, 2016).
4. López-Juárez R, Zempoalteca-Ramírez R, Corona-Quintanilla DL, Castelán F, Martínez-Gómez M. “Effect on Pelvic Floor Muscles Activity: Simulating Changes During Multiparity”. En: 47th Annual Meeting of the Society for Neuroscience at the Washington Convention Center (November 11-15, 2017).
5. R. López-Juárez, D. L. Corona-Quintanilla, M. I. Romero-Ortega, F. Castelán, M. Martínez-Gómez. “Influence of multiparity and aging on pelvic floor reflexes involved in the micturition of female rabbits”. En: 47th Annual Meeting of the Society for Neuroscience at the Washington Convention Center (November 11-15, 2017).

Artículos publicados en revistas indizadas

1. Corona-Quintanilla DL, López-Juárez R, Zempoalteca R, Cuevas E, Castelán F, Martínez-Gómez M. Anatomic and functional properties of bulboglandularis striated muscle support its contribution as sphincter in female rabbit micturition. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(6):689-95. doi: 10.1002/nau.22788.
2. López-Juárez R, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL, Jiménez-Estrada I, Castelán F, Martínez-Gómez M. Multiparity modifies contractile properties of pelvic muscles affecting the genesis of vaginal pressure in rabbits. *Neurourol Urodyn*. 2018; 37(1):106-114. doi: 10.1002/nau.23305.
3. Octavio Sánchez-García, Rhode López-Juárez, Julia Rodríguez-Castelán, Dora L. Corona-Quintanilla, Margarita Martínez-Gómez, Estela Cuevas-Romero, Francisco Castelán. Hypothyroidism impairs somatovisceral reflexes involved in micturition of female rabbits. *Neurourol Urodyn*. 2018 (en revisión).
4. Dora L. Corona-Quintanilla, Rhode López-Juárez, Mario Romero-Ortega, Francisco Castelán, Margarita Martínez-Gómez. Influence of multiparity and aging in pelvic-perineal muscle activity during micturition in female rabbit. 2018 (en revisión).
5. López-Juárez R, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL, Jiménez-Estrada I, Castelán F, Martínez-Gómez M. Bladder and urethral function in female rabbit: a model of pelvic floor muscle nerves damage. 2018 (en proceso).