



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

“Actividad eléctrica del músculo esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del tracto urogenital de la coneja: Efecto de la avulsión de la raíz ventral L6-S2”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Alan Flores Hernández

Codirectores

Dra. Dora Luz Corona Quintanilla

Dr. René Zempoalteca Ramírez

Tlaxcala, Tlax.

Agosto, 2023.



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

“Actividad eléctrica del músculo esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del tracto urogenital de la coneja: Efecto de la avulsión de la raíz ventral L6-S2”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Alan Flores Hernández

Comité Tutorial

Dra. Dora Luz Corona Quintanilla

Dr. René Zempoalteca Ramírez

Dra. Margarita Martínez Gómez

Dr. Ismael Jiménez Estrada

Tlaxcala, Tlax.

Agosto, 2023.



**COMITÉ ACADÉMICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por el estudiante **Alan Flores Hernández** titulada “**Actividad eléctrica del músculo esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del tracto urogenital de la coneja: Efecto de la avulsión de la raíz ventral L6-S2**” para optar por su grado de **Maestro en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de Alan Flores Hernández fue revisado por los co-directores de tesis antes de presentarse en cada examen tutorial y, posteriormente, a los exámenes tutorales, los miembros de su comité tutorial realizaron también sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de agosto, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del EduBirdie y se marcó poco texto con similitudes (10.7%). Los textos detectados con similitud fueron corregidos por el estudiante. Se volvió a procesar el documento y volvió a marcar 10.7%. Sin embargo, examinando los detalles de la búsqueda se observó que las similitudes están marcadas en subtítulos generalizados como esfínter externo de la uretra, uretra, médula espinal, nervios, sistema nervioso autónomo y somático; pero esas descripciones en el texto contienen las respectivas citas que indican de donde fue tomada la información. Pensamos que esas similitudes son debidas al lenguaje y/o conceptos comunes dentro del área de la Neurofisiología; por lo que esta similitud no podría ser considerada como plagio. Asimismo, todas las referencias mencionadas en el texto están incluidas en la sección de referencias.

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

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.





**Universidad
Autónoma de
Tlaxcala**

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

A T E N T A M E N T E

Tlaxcala, Tlax., a 30 de Agosto de 2023.

Dra. Dora Luz Corona Quintanilla
Co-directora

Dr. René Zempoalteca Ramírez
Co-director



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





**Universidad
Autónoma de
Tlaxcala**

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

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

EduBirdie™ Writing platform

Services ▾ How it Works Writers Writing Help ▾ About Us ▾

LOG IN HIRE WRITER

⚠ Para resultados más rápidos y exactos, por favor rellena los espacios que siguen

Selecciona Tu Tipo de Trabajo

Ensayo (Cualquier Tipo) Contenido de Sitio Web Currículum Otro

Pega Tu Título Aquí

1 introducción en los mamíferos la micción es un proceso fisiológico que implica el almacenamiento y la expulsión de **orina**; este proceso requiere una coordinación precisa entre vejiga urinaria, uretra y músculos esqueléticos periuretrales como el **esfínter externo de la uretra** en las mujeres. **El esfínter externo de la uretra** es un músculo estriado que forma parte del denominado complejo muscular esfínterico y es de gran relevancia para mantener **la continencia urinaria** porque en la fase de almacenamiento en los aumentos súbitos de presión abdominal producen la contracción del **esfínter externo de la uretra** y de otros músculos del complejo esfínterico esto permite llevar a cabo el cierre uretral. **El complejo esfínterico** está formado por tres haces musculares: **el músculo esfínter uretral** o **esfínter externo de la uretra**, **el esfínter uretrovaginal** y **el compresor de la uretra**. **El músculo esfínter uretral** es el único músculo considerado como un verdadero esfínter dado que es un componente que participa en el mecanismo intrínseco **control voluntario del cierre uretral** y extrínseco en coordinación con otros músculos para mantener **el cierre uretral** en situaciones de aumento de presión intraabdominal.

Largo del texto: 8112 (sin espacios: 8112) [Revisar otro texto](#)

86.3% Originalidad del texto **NECESITO CONTENIDO LIBRE DE PLAGIO**

Coincidencias de texto

Fuentes:	Índice de similitud:	Ver en el texto:
https://www.visiblebody.com/es/learn/urinary/urine-storage-and-elimination	10.7	Mostrar

Recibe un texto 100% original con EduBirdie.

- escribimos sobre cualquier tema.
- citamos los textos.
- sólo pagas cuando estás satisfecho(a).



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



FINANCIAMIENTO

El presente trabajo se realizó 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 Universidad Nacional Autónoma de México, en el laboratorio de Fisiología de la Reproducción bajo la dirección de la Dra. Dora Luz Corona Quintanilla y el Dr. René Zempoalteca Ramírez.

El proyecto se desarrolló dentro del programa de Maestría en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, el cual está registrado en el Sistema Nacional de Posgrados (SNP) del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT).

Para su desarrollo y realización se contó con el financiamiento de Ciencia de Frontera 2019 (1311312 de DLCQ) y una Beca de CONAHCYT (1157306 de AFH).



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

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Alan Flores Hernández** realiza para la obtención del grado de **Maestro 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 **“Actividad eléctrica del músculo esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del tracto urogenital de la coneja: Efecto de la avulsión de la raíz ventral L6-S2”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
TLAXCALA, TLAX., A 08 DE AGOSTO DEL 2023

DR. ISMAEL JIMÉNEZ ESTRADA

DRA. DORA LUZ CORONA QUINTANILLA

DRA. MARGARITA MARTÍNEZ GÓMEZ

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DR. OCTAVIO SÁNCHEZ GARCÍA

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más profundo agradecimiento al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Tlaxcala por haberme concedido la oportunidad de realizar mis estudios de maestría y por permitirme formar parte de esta distinguida comunidad educativa. La excelencia académica de esta institución ha enriquecido mi formación y desarrollo profesional de manera invaluable.

Asimismo, quiero expresar mi gratitud al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por haberme otorgado la beca que me permitió llevar a cabo mis estudios de maestría (1157306 de AFH), así como el financiamiento de Ciencia Frontera (1311312 de DLCQ).

De igual forma, agradezco a la Dra. Dora Luz Corona Quintanilla, al Dr. René Zempoalteca Ramírez, a la Dra. Margarita Martínez Gómez y al Dr. Ismael Jiménez Estrada, quienes formaron parte de mi comité tutorial durante mis estudios de maestría. Su dedicación, experiencia y orientación fueron fundamentales para el éxito de mi proyecto de tesis y para mi crecimiento académico y profesional. También, agradezco al Dr. Octavio Sánchez García y al Dr. Jorge Rodríguez Antolín por el esfuerzo y el tiempo que dedicaron a revisar mi escrito de tesis y proporcionarme retroalimentación constructiva.

En particular, quiero destacar mi agradecimiento a la Dra. Dora Luz por su constante apoyo y motivación a lo largo de este proceso. Sus palabras de aliento y su guía experta fueron invaluable para enfrentar los desafíos que encontré durante mi proyecto y para mantenerme enfocado en mis metas académicas.

Por último, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi madre, Arely Hernández Minor, por su inquebrantable apoyo en mi búsqueda de formación académica, en particular, durante mis estudios de maestría. Estoy profundamente agradecido por todo lo que ha hecho por mí, y sé que sin su apoyo, este logro académico no habría sido posible.

RESUMEN

La médula espinal es un centro especializado en recibir y enviar estímulos. A nivel lumbosacro (L6-S2) se integran reflejos de excitación-inhibición que regulan distintas funciones del tracto urinario inferior y musculatura del piso pélvico. Las raíces nerviosas que emergen de la asta ventral de la médula espinal tienen cierta fragilidad y, en conjunto, los axones llevan información a efectores, como vísceras y músculos estriados del piso pélvico. Pero las raíces ventrales y dorsales son susceptibles a sufrir una variedad de daños mecánicos. Por ejemplo, su estiramiento o ruptura (avulsión) interrumpe la transmisión de señales bioeléctricas entre sistema nervioso central y efectores. Uno de los principales músculos estriados que tiene como función contraerse para el mantenimiento de la continencia urinaria es el esfínter externo de la uretra (EEU). En la coneja, este esfínter se activa durante el almacenamiento y se inhibe durante la expulsión de orina. Esta función es similar a lo que sucede en las mujeres sin algún tipo de lesión medular o a nivel de nervios periféricos. De hecho, en diversas especies se ha demostrado que la estimulación sensorial desencadena reflejos que influyen en la función de las vísceras pélvicas en neonatos y en la edad adulta. El objetivo de este trabajo fue determinar la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación del tracto urogenital de la coneja y el efecto de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2. Para ello, en conejas anestesiadas se les realizó registros de electromiogramas para registrar la actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga, uretra (proximal, medial, y distal), así como de piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal. En este estudio se demostró que la estimulación mecánica del aparato urogenital inferior de la coneja desencadena de manera diferencial la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra. El esfínter externo de la uretra muestra mayor actividad durante la estimulación del cuerpo vesical, uretra proximal y vagina pélvica. La actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra se desencadena en dos tipos de reflejos: a) el uretro-esfintérico y b) el vagino-esfintérico, respectivamente, para modular la función de continencia urinaria y evitar escapes de orina durante la cópula y el parto.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	ANTECEDENTES	7
2.1	Inervación del esfínter externo de la uretra.....	8
2.2	Inervación del aparato reproductor femenino	10
2.3	Avulsión de la raíz ventral y respuestas al daño.	13
2.4	Modelos animales en el estudio de la micción.....	18
2.5	La coneja: un modelo de estudio.....	25
2.6	Control de la micción en respuesta a la estimulación genital	26
3.	JUSTIFICACIÓN	27
4.	HIPÓTESIS	28
5.	OBJETIVOS	28
5.1	Objetivo general.....	28
5.2	Objetivos específicos	28
6.	METODOLOGÍA	29
6.1	Animales	29
6.2	Experimento 1: Determinación de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga y uretra (proximal, medial, y distal) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.....	29
6.2.1	Diseción del esfínter externo de la uretra y registros electromiográficos.....	29
6.2.2	Estimulación mecánica de la vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal).	30
6.2.3	Laminectomía y avulsión de las raíces ventrales L6-S2.....	31
6.3	Experimento 2: Determinación de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal antes y después de la avulsión de raíz ventral L6-S2.....	31
6.3.1	Estimulación de piel y vagina.....	32
6.4	Análisis de datos	32
7.	RESULTADOS	33
7.1	Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la vejiga urinaria y la uretra (proximal, medial, y distal) en conejas.	33
7.2	Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal) después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.	35
7.3	Comparación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga y uretra (proximal, medial, y distal) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.....	36
7.4	Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal en conejas.....	38
7.5	Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal después de la avulsión de raíces ventrales L6-S2.....	40
7.6	Comparación de la frecuencia de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal, antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.	41
8.	DISCUSIÓN	43
9.	CONCLUSIONES	51
10.	PERSPECTIVAS	52
11.	REFERENCIAS	52
12.	PUBLICACIONES	64

1. INTRODUCCIÓN

En los mamíferos la micción es un proceso fisiológico que implica el almacenamiento y la expulsión de orina. Este proceso requiere una coordinación precisa entre vejiga urinaria, uretra y músculos esqueléticos periuretrales, como el esfínter externo de la uretra. En las mujeres, el esfínter externo de la uretra es un músculo estriado que forma parte del denominado complejo muscular esfintérico y es de gran relevancia para mantener la continencia urinaria, porque en la fase de almacenamiento en los aumentos súbitos de presión abdominal producen la contracción del esfínter externo de la uretra y de otros músculos del complejo esfintérico, esto permite llevar a cabo el cierre uretral.

El complejo esfintérico está formado por tres haces musculares, el rabdoesfínter uretral o esfínter externo de la uretra, el esfínter uretrovaginal y el compresor de la uretra (Figura 1). El rabdoesfínter uretral es el único músculo considerado como un verdadero esfínter, dado que es un componente que participa en el mecanismo intrínseco (control voluntario del cierre uretral) y extrínseco (coordinación con otros músculos para mantener el cierre uretral en situaciones de aumento de presión intraabdominal) de la continencia urinaria en el tracto urogenital inferior (Thor y de Groat 2010; Hinata y Murakami 2014). La nomenclatura, anatomía y fisiología de los otros dos músculos del complejo esfintérico son muy diferentes; posiblemente, por las diferencias entre las especies de mamíferos o en relación con la organización anatómica, la inervación y las funciones que regulan la actividad refleja del esfínter externo de la uretra y algunos otros músculos del piso pélvico (Thor y de Groat 2010). En varios modelos animales, como hembras de perros, gatos, ratas, cuyos y monos *Rhesus*, son utilizados para estudiar la morfología y la función del esfínter externo de la uretra, pero los resultados muestran diferencias. Debido a que en algunas de esas especies durante la fase de expulsión de orina, el esfínter externo de la uretra está activo (Augsburger y cols. 1993; Buss y Shefchyk 2003; Cruz y cols. 2005), diferente a lo que sucede en la mujer y en la coneja. En ambas especies, el esfínter externo de la uretra se contrae durante la fase de almacenamiento y se inhibe durante la fase de expulsión de orina (Thor y de Groat 2010, Corona-Quintanilla y cols. 2015). Por ello, la coneja resulta un modelo experimental interesante para estudiar la fisiología del tracto urinario inferior y determinar la participación de los músculos esqueléticos periuretrales en la micción. Asimismo, en la especie *Oryctolagus*

cuniculus se describió que los músculos pélvicos y perineales se activan de forma refleja durante la micción; su actividad refleja es sincronizada y relevante para el proceso de micción; junto con la contracción del músculo puborectal (también conocido como músculo coccígeo), ya que los músculos pélvicos y perineales contribuyen a la génesis de la presión uretral (Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2015; Martínez-Gómez y cols. 1997; de la Portilla y cols. 2011; Rajasekaran y cols. 2012, López-Juárez y cols. 2018). En la coneja, también, se ha descrito al esfínter externo de la uretra como músculo bulboglandular. El músculo bulboglandular está estrechamente relacionado con el tracto urinario inferior (Figura 2); para este estudio lo denominaremos esfínter externo de la uretra. Si se aplican estímulos eléctricos al esfínter externo de la uretra se comprimen el plexo venoso y las glándulas vestibulares; así como se genera un aumento en la presión a nivel de la uretra y la vagina (Martínez-Gómez y cols. 1997). Específicamente, Corona-Quintanilla y cols. (2015), para la coneja propusieron que las fibras estriadas del músculo bulboglandular o esfínter externo de la uretra están separadas de la uretra y la vagina, de manera similar a un esfínter estriado. Este arreglo anatómico se asemeja al esfínter uretrovaginal, esfínter que forma parte del complejo esfintérico en las mujeres y su función es regular la continencia urinaria. A partir del estudio de Corona-Quintanilla y cols. (2015), para la coneja, se sugirió que el esfínter externo de la uretra, junto con el pubococcígeo y puborectal, se contraen para generar una mayor presión sobre la uretra y la vagina pélvica. Mecanismo que mantiene el cierre uretral durante la fase de almacenamiento de la orina.

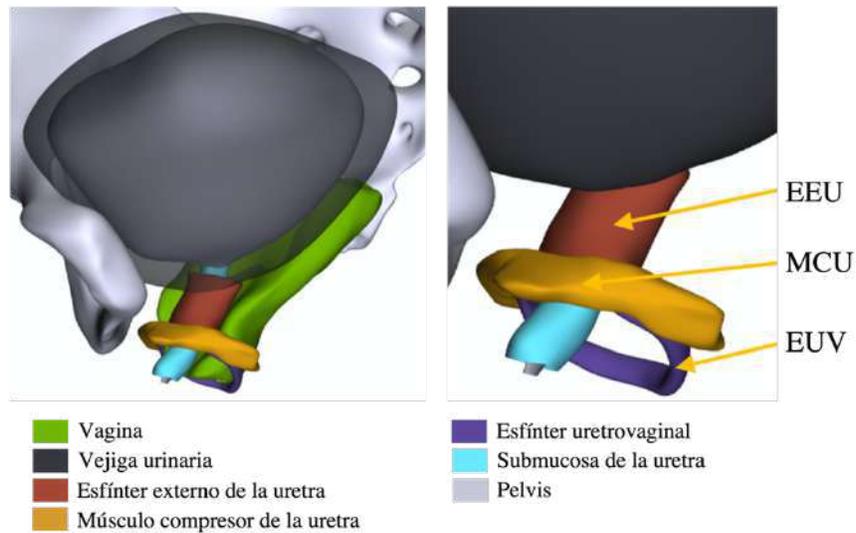


Figura 1. Ubicación anatómica del complejo esfintérico de la uretra en la mujer. Observe que las fibras estriadas del esfínter externo de la uretra (EEU) rodean la uretra. Mientras, las fibras del músculo compresor de la uretra (MCU) se ubican en la parte ventrocaudal de la uretra y de la vagina. Las fibras del esfínter uretrovaginal (EUV) rodean la uretra distal y vagina (modificado de Wu y cols. 2020).

Para la fase de expulsión de la orina, el esfínter externo de la uretra y el músculo pubococcígeo se relajan; mientras que otros músculos, como el isquiocavernoso y el bulboesponjoso, se activan para ayudar a la expulsión de orina. La disposición anatómica de las fibras musculares del esfínter externo, que rodean tanto la uretra, como la vagina pélvica, son esenciales para la continencia urinaria y la eficiencia vesical. La capacidad de contracción de estas fibras, que aumenta la presión en la uretra, desempeña un papel crucial en estos procesos. Esto, apoya la hipótesis de que, en la coneja, el músculo bulboglandular funciona como un verdadero esfínter externo de la uretra durante la micción (Corona-Quintanilla y cols. 2015).

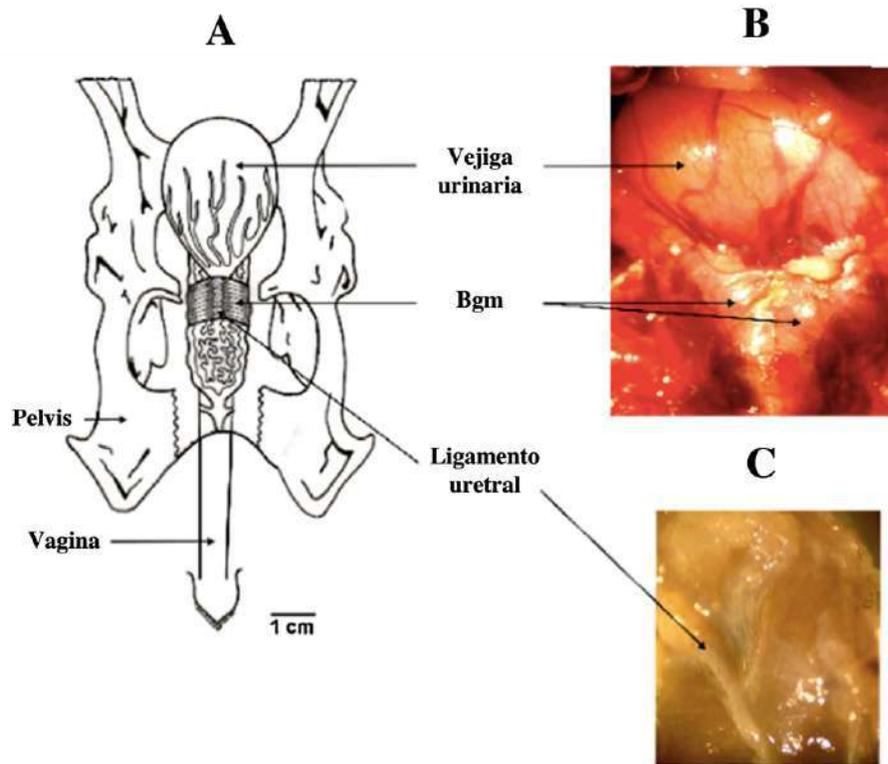


Figura 2. Músculo bulboglandular (Bgm) o esfínter externo de la uretra en coneja. Representación esquemática (A) y fotografía (B) que muestra la ubicación anatómica del esfínter externo de la uretra sobre la vagina pélvica. Este músculo estaba unido al lado ventral de la uretra a través del ligamento uretral (C) (modificado de Corona-Quintanilla y cols. 2015).

En la coneja, la fase de almacenamiento de orina está regulada por la activación de la vía simpática, a nivel de médula espinal, que inhibe las neuronas preganglionares parasimpáticas localizadas en la asta intermediolateral de la sustancia gris de los segmentos S2-S4 y activa las neuronas preganglionares simpáticas, a nivel toracolumbar (T11-L2) para relajar al músculo detrusor y evitar la contracción vesical (Fowler y cols. 2008). Al mismo tiempo, en la asta ventral de los segmentos S2-S4 de la médula espinal (específicamente en el núcleo de Onuf) se activan las motoneuronas, que inervan al esfínter externo de la uretra. Por otra parte, los axones que forman los nervios pudendos, transmiten las señales para que músculos del esfínter externo de la uretra y otros del piso pélvico se contraigan, mantengan el cierre uretral, y se prevenga la salida involuntaria de orina (Shefchyk 2002; Fowler y cols. 2008). Estos procesos desencadenan el reflejo uretral, mejor conocido como el reflejo guardián (Fowler y cols. 2008). A parte 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); por ejemplo, la contracción de la musculatura lisa del cuello vesical y de la uretra son necesarios para la continencia urinaria, porque está regulada por el nervio hipogástrico, cuyos axones se originan en neuronas preganglionares localizadas en la asta intermediolateral de los segmentos torácico 10 y lumbar 2 de la médula espinal (T10-L2) (Fowler y cols. 2008). Los elementos vasculares de la uretra como el plexo arteriovenoso, se localizan en el interior de la submucosa uretral y contribuyen a la formación de un cierre hermético para ocluir el lumen uretral (Ashton-Miller y DeLancey 2007) (Figura 3).

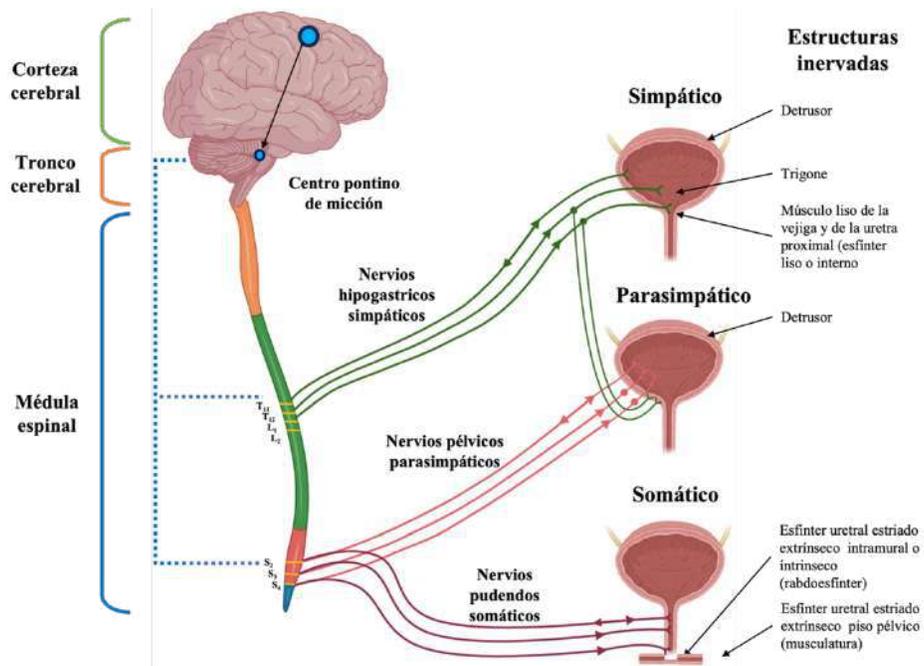


Figura 3. Regulación nerviosa de la micción (modificado de Leñero y cols. 2007).

La expulsión de orina requiere de la coordinación de la contracción del músculo detrusor y la relajación de la musculatura lisa del cuello vesical, del esfínter externo de la uretra y de los músculos del *Levator ani*. La orina es expulsada a través de la uretra, se estimulan mecanorreceptores ubicados en la pared uretral. A su vez, se enviará la información sensorial, a través de sus fibras aferentes, hacia la médula espinal; mientras, la información eferente somática es transmitida a través del nervio pudendo para producir la contracción

refleja de los músculos perineales (isquiocavernoso y bulboesponjoso), lo que se denomina *el reflejo uretra-motor* (Shafik y cols. 2008, Corona-Quintanilla y cols. 2020). A nivel de los segmentos medulares, específicamente a nivel lumbosacro (L6-S2), se integran señales nerviosas de vísceras y componentes del piso pélvico, como músculos estriados. La médula espinal es un centro de integración de información sensorial y es una estructura especializada en recibir y enviar estímulos. La médula espinal está conformada por astas dorsales o sensitivas (percepción) y astas ventrales o motoras (movimiento).

A nivel L6-S2 se integran reflejos de excitación-inhibición que regulan funciones del tracto urinario inferior y musculatura del piso pélvico. Debido a la distribución anatómica de las raíces ventrales y dorsales L6-S2 son susceptibles a sufrir lesiones durante los accidentes automovilísticos, y generar problemas desde infecciones en vejiga urinaria y riñón, problemas de retención de orina y esfínteres, problemas intestinales y dolor neuropático. Estas lesiones de avulsión de raíz ventral (ARV) tienen un fuerte impacto en el comportamiento fisiológico, psicológico y social de los pacientes que la padecen, por lo que resulta de gran importancia desarrollar estrategias terapéuticas novedosas para reparar las raíces avulsionadas y reestablecer las funciones afectadas.

Las raíces ventrales y dorsales se caracterizan por ser un tejido frágil; mientras, los somas de las motoneuronas se localizan en la asta ventral de la materia gris y sus axones conforman los nervios que llevan la información a sus efectores, como vísceras y músculos del piso pélvico. Las raíces ventrales pueden sufrir una gran variedad de daños mecánicos, desde estiramiento o ruptura (avulsión), que interrumpe señales bioeléctricas entre el sistema nervioso central y efector. La avulsión de raíces puede ocasionar un desorden sensorial y/o motor que impacta directamente en el arreglo morfofisiológico de la médula espinal y efectores. Para el caso de la ARV sin alguna intervención quirúrgica y/o tratamiento de las raíces avulsionadas se tiene poca capacidad para llevar a cabo procesos de reparación y/o regeneración (Torres-Espín y cols. 2013); porque los daños pueden ser severos y la distancia entre la zona de transición y la raíz avulsionada es mayor a 15 mm, por lo que disminuye las probabilidades de regeneración de la parte distal y proximal de la raíz.

En el modelo de la coneja se ha mostrado que la lesión por ARV L6-S2 afecta directamente la función vesical y uretral, además reduce la duración y la frecuencia de

activación de los músculos perineales (isquiocavernoso y bulboesponjoso) durante la fase de expulsión de orina. Estos hallazgos demuestran que la ARV de L6-S2 inhibe el reflejo somatovisceral que involucran vejiga-uretra-isquiocavernoso-bulboesponjoso (Corona-Quintanilla y cols. 2020). Es probable, que la ARV de L6-S2 afecte el patrón y frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra durante la micción (Flores-Hernández y cols. 2021). Se ha sugerido que en los segmentos lumbares inferiores y sacros se localizan las motoneuronas que inervan al esfínter externo de la uretra, a través de la rama motora del nervio pudendo, por lo que en el presente estudio como un primer acercamiento al estudio de la activación del esfínter externo de la uretra se pretendió analizar la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del tracto urinario inferior en la coneja y el efecto de la ARV L6-S2 sobre dicha actividad.

2. ANTECEDENTES

En los mamíferos, la capacidad para almacenar y controlar la expulsión de orina dependerá de distintos componentes funcionales, como la vejiga urinaria (formada por el músculo detrusor), uretra, músculos del piso pélvico y esfínter externo de la uretra. Una compleja serie de vías nerviosas regulan la actividad de esos músculos y del tracto urinario inferior (Thor y de Groat 2010). La información generada en tales estructuras, a través de vías aferentes, es enviada a la médula espinal, al tallo cerebral, al cerebelo y hace relevo en la corteza cerebral, estructura donde se procesan y establecen los comandos que se envían por vías descendentes y eferentes espinales que inervan la vejiga urinaria, uretra, esfínter externo de la uretra, músculos pélvicos y perineales (Thor y de Groat 2010). Las vías eferentes pueden ser autonómicas (constituidas por el nervio hipogástrico, predominantemente simpático, y el nervio pélvico, preferentemente parasimpático) y somáticas (representado por el nervio pudendo). Cambios en su función, estructura, interrupción o daño en algunas de estas vías nerviosas ocasionan disfunciones del tracto urinario inferior, como trastornos del piso pélvico, problemas de retención urinaria u otras patologías del tracto urinario inferior. Estas condiciones constituyen un problema fisiológico de importancia médica. Sin embargo, las principales lesiones que alteran las vísceras del tracto urinario inferior y músculos, como el esfínter externo de la

uretra, son el rompimiento o avulsión de los axones a nivel de las raíces ventrales lumbosacras o nervios periféricos, como el nervio pudendo.

2.1 Inervación del esfínter externo de la uretra

El esfínter externo de la uretra desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la continencia urinaria, y se refiere a dos tipos de músculos distintos: el esfínter uretral interno, compuesto por músculo liso y continuo con el músculo detrusor, ambos bajo control involuntario; y el esfínter externo de la uretra, formado por haces circulares de músculo liso que envuelven la mitad proximal de la uretra, así como por un componente de músculo estriado que contribuye aproximadamente a la mitad de la actividad muscular uretral, quien se encuentra bajo control voluntario, a través del sistema nervioso somático. La uretra es una estructura compuesta por una mucosa interna revestida de urotelio, una submucosa esponjosa que produce moco, una capa de músculo liso y una envoltura externa de tejido conjuntivo fibroelástico (Oelrich 1983), que en su parte externa la cubre el músculo estriado esfínter externo de la uretra. Desde el punto de vista anatómico, existen diferencias notables entre hombres y mujeres sobre el esfínter externo de la uretra.

En las mujeres el esfínter externo de la uretra se sitúa distal y por debajo del cuello vesical, entre el orificio vaginal y el clítoris. Asimismo, el esfínter externo de la uretra se denomina rabdoesfínter y está compuesto por tres partes distintas. La primera parte es de forma circular. La segunda parte, es conocida como músculo compresor de la uretra, fibras musculares que se extienden hacia adelante de la uretra y se insertan a las ramas isquiáticas. La tercera parte es el esfínter uretrovaginal, cuyas fibras rodean tanto a la vagina como a la uretra.

La contracción del esfínter uretrovaginal provoca la constricción tanto de la uretra como de la vagina. Recientemente, Hernández-Bonilla y cols. (2023) en la coneja demostraron que la estimulación eléctrica del músculo bulboglandular o esfínter externo de la uretra desencadena incrementos de presión uretral y vaginal, debido a que las miofibras circulares del esfínter externo de la uretra envuelven la uretra distal y la vagina pélvica.

El esfínter externo de la uretra recibe inervación somática, a través del nervio pudendo, que se origina a partir de las motoneuronas de la asta ventral de los segmentos S2-S4. Las

terminales sinápticas de los axones del nervio pudiendo liberan acetilcolina (ACh), la cual se une a los receptores nicotínicos (N1) en las fibras musculares estriadas del esfínter externo de la uretra y los músculos periuretrales del piso pélvico, lo que provoca una respuesta contráctil voluntaria y amplificada para la continencia urinaria (Figura 4) (Mistry y cols 2020).

Se han realizado estudios en el gato, rata, perro y mono, enfocados a determinar la participación de los axones eferentes del nervio pudiendo en la regulación del esfínter externo de la uretra. En ratas, la vejiga urinaria y el esfínter externo de la uretra reciben su inervación eferente de neuronas parasimpáticas y motoneuronas del esfínter externo de la uretra ubicadas en los niveles lumbosacros (L6-S1) de la médula espinal. De hecho, el plexo sacro tiene una organización anatómica que resulta ser semejante en algunos modelos animales y en los humanos, pero con pequeñas variaciones (Iwata y cols. 1993). Chang y cols. (2007) sugirieron que el circuito nervioso en la rata está ubicado en distintos segmentos de la médula espinal y éste es el responsable de generar contracciones tónicas del esfínter externo de la uretra durante el almacenamiento de orina y contracciones con relajaciones rítmicas en su expulsión. Por ejemplo, la actividad tónica del esfínter externo de la uretra (que se caracteriza por una contracción sostenida) estaría regulada a nivel de L6-S1, mientras que la actividad fásica estaría regulada entre los segmentos espinales T8-T9 y L3-L4, cuya estimulación provocaría contracciones intermitentes y rápidas del esfínter externo de la uretra.

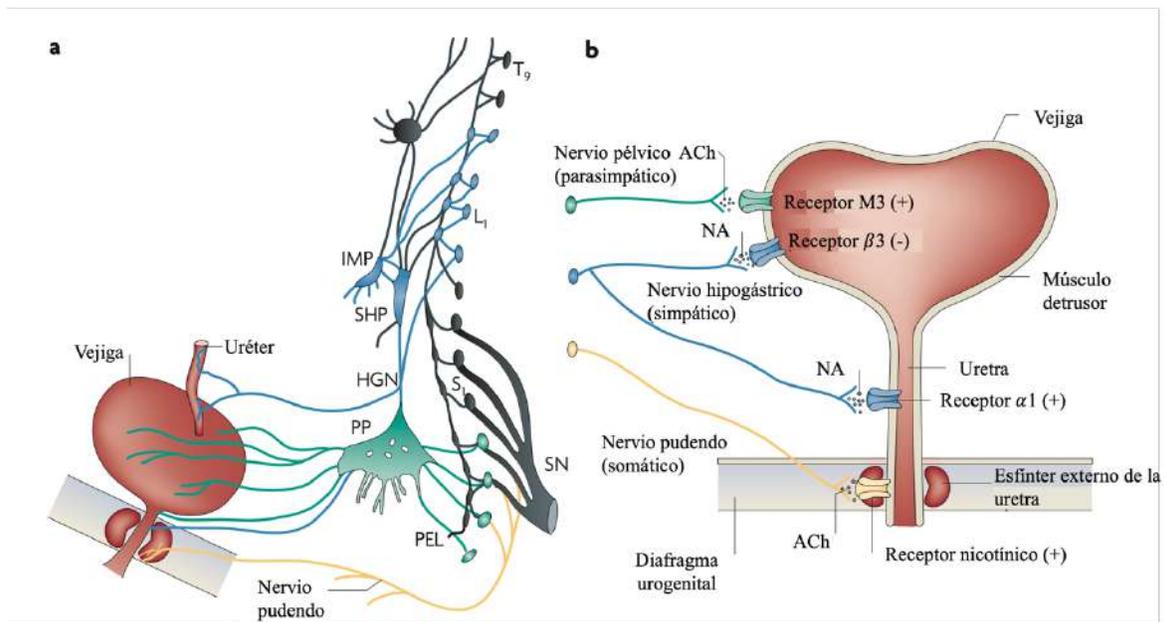


Figura 4. Vías eferentes del tracto urinario inferior. a) Inervación del tracto urinario inferior femenino. b) Vías eferentes y neurotransmisores que regulan el tracto urinario inferior; HGN, nervio hipogástrico; PEL, nervios pélvicos; PP, plexo pélvico; IMP, plexo mesentérico inferior; ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina; L₁, primera raíz lumbar; S₁, primera raíz sacra; SHP, plexo hipogástrico superior; SN, nervio ciático; T₉, novena raíz torácica (modificado de Fowler y cols. 2008).

2.2 Inervación del aparato reproductor femenino

En la mayoría de los mamíferos, como en la coneja, se produce una fusión entre la vagina y la uretra, formando una vía común que forma un conducto urogenital, a través del cual las hembras llevan a cabo la micción, la cópula y el parto. Esta característica anatómica proporciona un modelo adecuado para investigar la relación entre los sistemas reproductivo y urinario.

El sistema reproductor femenino se caracteriza por tener un plexo nervioso autónomo complejo que controla la contracción de los músculos lisos vasculares y no vasculares, así como las secreciones glandulares. Este sistema también facilita la interacción de las células inmunitarias, y transmite información hacia el sistema nervioso central acerca del entorno interno y posibles estímulos dañinos (Monica Brauer y Smith 2015). El ovario recibe inervación simpática, a través de fibras nerviosas esplánicas, procedentes de los segmentos espinales lumbares superiores, y la inervación parasimpática proviene de los nervios vagos. Numerosas funciones de los oviductos están reguladas por el sistema nervioso autónomo y los

nervios sensoriales, los cuales inervan los músculos, la vasculatura y, en menor medida, la mucosa de los oviductos. El oviducto tiene una densa inervación de procedencia simpática, la cual proviene de la cadena simpática toracolumbar y los ganglios prevertebrales. En el caso de los cerdos, los ganglios paracervicales también suministran inervación simpática a los oviductos. Sin embargo, en las ratas, este plexo nervioso no inerva la porción superior del tracto genital (Czaja y cols. 2001).

En el oviducto, la inervación es de origen parasimpático, pero su inervación resulta limitada y, principalmente, inerva a la vasculatura y la capa muscular. La unión tubo-uterina presenta un desarrollo notable de estos nervios, lo cual sugiere su participación en el control del esfínter externo de la uretra. Para el caso de las ratas, los nervios sensoriales se originan en los ganglios de la raíz dorsal de los segmentos T13 a L2 y siguen la trayectoria de los nervios ováricos superiores y el plexo ovárico (Nance y cols. 1988).

El útero cuenta con una irrigación nerviosa que incluye nervios simpáticos, parasimpáticos y sensoriales, los cuales principalmente inervan los vasos sanguíneos y el músculo liso del miometrio.

En ratas, la parte superior del cuerno uterino recibe aproximadamente el 90% de su inervación simpática, proveniente de las neuronas ubicadas en los ganglios suprarrenales y la cadena simpática T10-L3. Por otro lado, la parte inferior del útero y el cuello uterino obtienen su inervación de los ganglios paravertebrales, principalmente en el nivel L2-L4. En las hembras del cobayo y del humano, una parte significativa de la inervación simpática del cuerpo uterino y el cérvix se origina en las neuronas del plexo pélvico que se encuentra en la unión entre el útero y la vagina. En la rata, las fibras nerviosas que inervan la región craneal del cuerno uterino se originan en los ganglios de la raíz dorsal T13-L1, pero de las neuronas preganglionares de L6 y S1 inervan la región caudal del cuerno uterino y el cérvix. Los ganglios nodosos, a través del nervio vago, contribuyen a la inervación aferente del útero de la rata (Ortega-Villalobos y cols. 1990).

En la mayoría de las especies de mamíferos, el endometrio presenta una escasa inervación por fibras eferentes autónomas y aferentes, y las que están principalmente asociadas a los vasos sanguíneos.

El cérvix es ampliamente inervado por el sistema simpático, a través del nervio hipogástrico, como por el sistema parasimpático, mediante las ramas provenientes de los nervios pélvico y vago. Las vías nerviosas hipogástricas y pélvicas del cuello uterino establecen conexiones con áreas sensoriales y autonómicas de la médula espinal toracolumbar, que a su vez se conectan de manera ascendente con centros integradores ubicados en el tronco encefálico y el hipotálamo (Yellon y cols. 2010).

En la rata, la inervación vaginal se compone de nervios simpáticos, y nervios parasimpáticos. El clítoris también está inervado por fibras sensoriales, simpáticas y parasimpáticas que viajan a través del nervio dorsal del clítoris y el plexo del clítoris (Munarriz y cols. 2003). El estudio de Berkley y cols. (1993) muestra que en ratas adultas nulíparas la inervación de distintos tipos de fibras aferentes, que componen a los nervios pélvicos e hipogástricos, cumplen diferentes funciones en la reproducción y la sensibilidad; por ejemplo, las fibras nerviosas pélvicas parecen estar estrechamente vinculadas a los procesos sensoriales y de comportamiento, asociados con el apareamiento y la concepción; mientras, las fibras nerviosas hipogástricas parecen estar estrechamente vinculadas al embarazo y la nocicepción; pero fibras en ambos nervios regularían algunas funciones durante el parto.

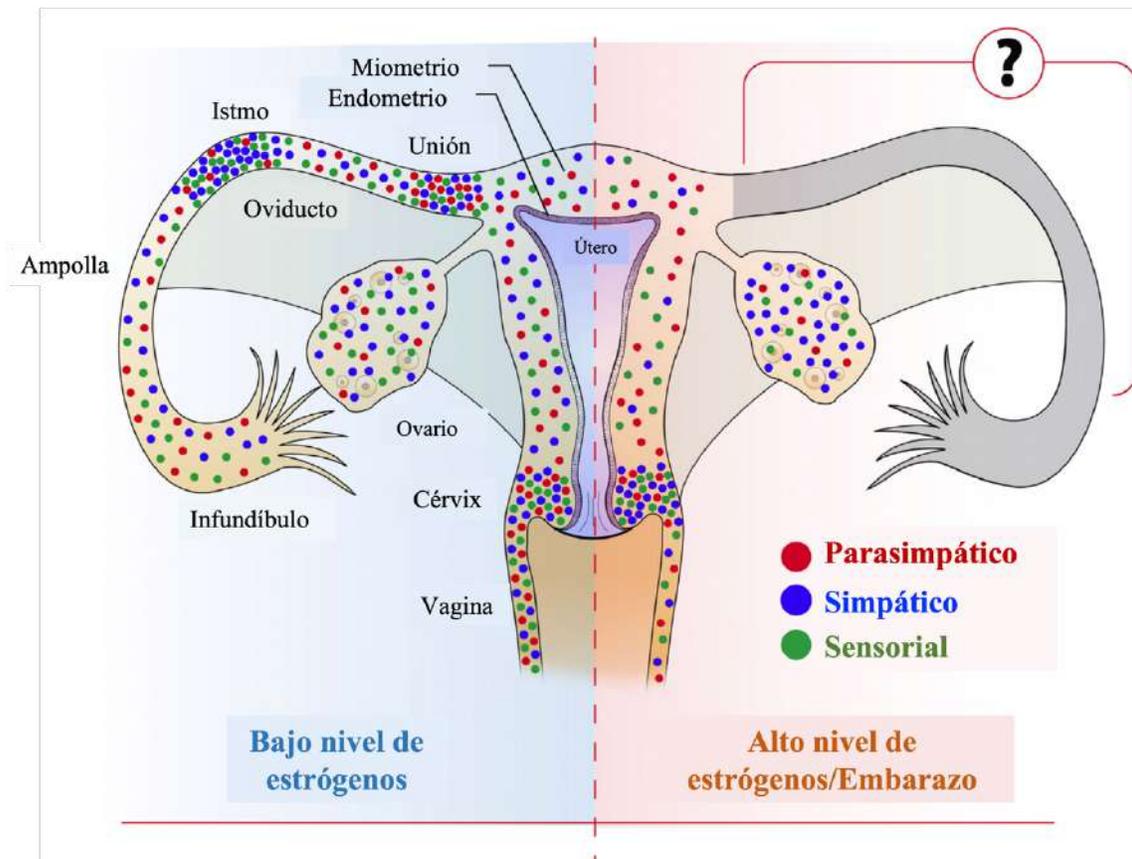


Figura 5. Diagrama esquemático de las principales estructuras del tracto reproductor femenino, muestra una representación “consensuada” de su inervación. La distribución de los nervios se basa en observaciones realizadas en diversos mamíferos, como el cerdo, la cobaya, la rata y el ser humano (Monica Brauer y Smith 2015).

2.3 Avulsión de la raíz ventral y respuestas al daño.

La médula espinal es una estructura larga y delgada que se encuentra dentro del conducto vertebral de la columna vertebral. Se extiende desde la base del cráneo, donde se conecta con el tronco encefálico, hasta aproximadamente el nivel de la segunda vértebra lumbar. Por debajo de éste, el canal vertebral contiene la denominada “cauda equina” o “cola de caballo”, un haz de raíces nerviosas.

La médula espinal está organizada por 31 segmentos (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo), cada uno de los cuales (excepto el primer segmento cervical, que sólo tiene una raíz ventral) tiene un par de raíces dorsales y ventrales y un par de nervios raquídeos. La médula espinal desempeña diversas funciones, entre las cuales se destacan: servir como canal de comunicación entre el cerebro y el resto del cuerpo, capacidad para

integrar y procesar información proveniente de la periferia, y la habilidad de generar comandos que controlan de manera automática los efectores periféricos; ejemplos de estos efectores incluyen la marcha y la actividad rítmica copulatoria, entre otros.

La médula espinal está conformada por una sustancia blanca y una sustancia gris. La sustancia blanca consiste en fibras nerviosas mielinizadas que transmiten señales ascendentes y descendentes entre el cerebro y el resto del cuerpo. La sustancia gris contiene cuerpos celulares de neuronas, que son responsables del procesamiento de la información; además de transmitir señales, la médula espinal también tiene la capacidad de realizar ciertas funciones de procesamiento de manera independiente, conocidas como reflejos espinales. Estos reflejos son respuestas automáticas y rápidas a estímulos específicos. Una lesión en algunos de los componentes de la médula espinal interrumpe las funciones senso-motoras entre los receptores, centro integrador y efectores; lo que provoca déficits en la sensibilidad, el movimiento, la regulación autonómica y muerte neuronal (Bican y cols. 2013).

La lesión de la médula espinal se refiere al daño que padece dicha estructura, lo cual produce alteraciones tanto temporales como permanentes en su funcionamiento. Estas lesiones se pueden clasificar en dos categorías: traumáticas y no traumáticas. La lesión de la médula espinal traumática ocurre como consecuencia de un impacto físico externo, como un accidente automovilístico, una caída, una lesión relacionada con la práctica deportiva o actos de violencia. En estos casos, el daño a la médula espinal se produce de manera aguda. Por otro lado, la lesión de la médula espinal no traumática se origina debido a un proceso patológico, ya sea agudo o crónico, como un tumor, una infección o una degeneración discal, y este es el proceso que ocasiona la lesión primaria (Ahuja y cols. 2017).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la lesión medular traumática se subdivide en lesiones primarias y secundarias, y también se puede clasificar temporalmente en distintas fases. Estas fases son: a) la aguda (en menos de 48 horas), b) la subaguda (de 48 horas a 14 días), c) la intermedia (de 14 días a 6 meses) y d) la crónica (más de 6 meses). Tras el evento traumático inicial, es decir, la lesión primaria, se produce una interrupción mecánica inmediata que lleva a la dislocación de la columna vertebral, resultando en la compresión o transección de la médula espinal. En la zona de daño se afectan las neuronas y los oligodendrocitos, estos últimos son las células responsables de generar la mielina en el sistema

nervioso central. También, se producen alteraciones en la vasculatura y compromete la integridad de la barrera entre la sangre y la médula espinal.

Estos sucesos desencadenan de forma inmediata una cascada de lesiones secundarias persistentes, lo cual resulta en mayores daños hacia la médula espinal y disfunción neurológica. En muchas ocasiones, las lesiones secundarias pueden ser más graves, que la que ocasiona el daño primario. Durante la fase aguda de la lesión, se producen alteraciones celulares secundarias, como disfunciones y muerte celular. Tales alteraciones son ocasionadas por la permeabilización celular, la señalización pro-apoptótica y la lesión isquémica resultante de la destrucción del suministro microvascular de la médula espinal, minutos después del evento traumático (Choo y cols. 2007).

La lesión de los vasos sanguíneos, también, da lugar a hemorragias graves, lo que facilita la llegada de células inflamatorias, citocinas y péptidos vasoactivos hacia la médula espinal. De hecho, algunos estudios han determinado un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 β en la médula espinal. De manera simultánea, en la médula espinal se desencadenan procesos inflamatorios, llegan células inflamatorias, como macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Estas células inflamatorias permanecerán en la médula espinal durante un periodo prolongado.

La respuesta inflamatoria que se desencadena en la fase aguda y subaguda de la lesión es un daño combinado con la alteración de la barrera hematoencefálica y, gradualmente, contribuye a la inflamación de la médula espinal. Esta inflamación puede ocasionar una mayor compresión mecánica de la médula espinal, que se extiende a través de múltiples segmentos medulares, lo cual empeora los efectos de la lesión (Figura 5) (Pineau y Lacroix 2007).

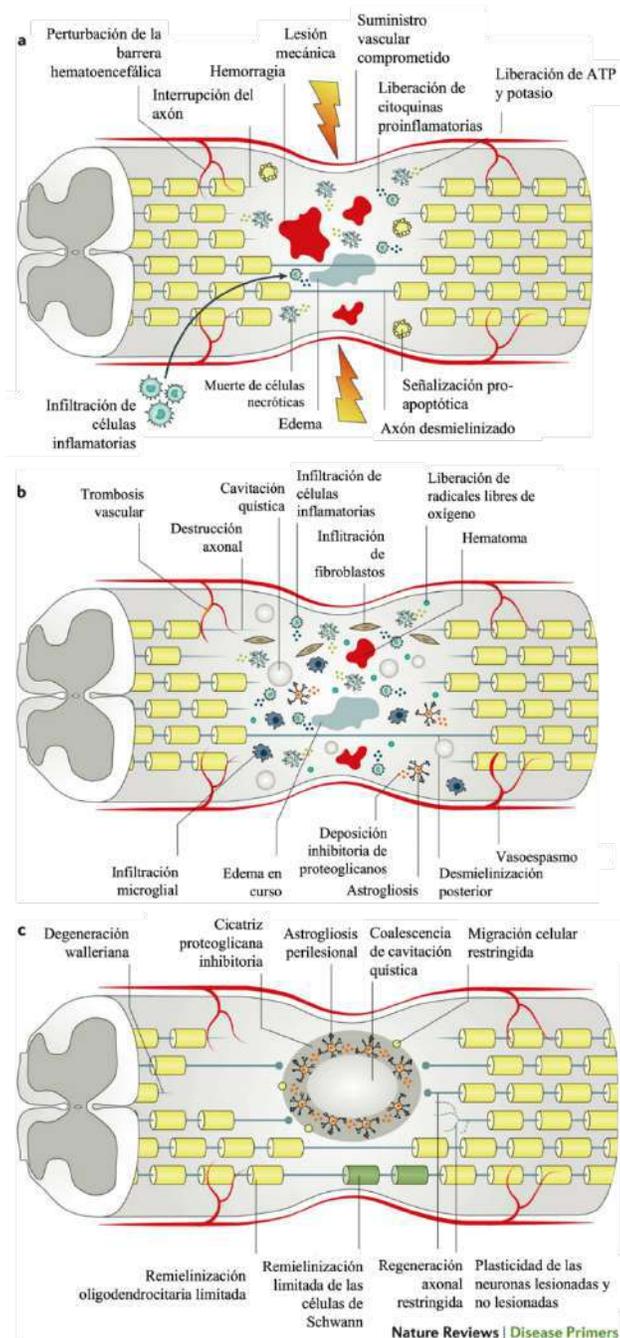


Figura 6. Fisiopatología de la lesión medular traumática. Observe en el esquema el traumatismo mecánico inicial de la médula espinal (A); seguida de la fase subaguda (B), con fase intermedia y crónica (C) (modificado de Ahuja y cols. 2017).

Los procesos patológicos se suman para agravar el daño inicial adquirido como consecuencia de la lesión primaria. Después del traumatismo inicial, las lesiones medulares inducen un daño prolongado y la pérdida de neuronas y células de glía que sobrevivieron. Al

transcurrir los días o semanas post-lesión, se inicia una fase secundaria. Las lesiones de médula espinal se clasifican en cuatro etapas según el tiempo transcurrido post-lesión y la patogénesis de la enfermedad: 1) aguda temprana, 2) subaguda, 3) intermedia y 4) crónica (Jiang y cols. 2020).

La fase aguda temprana se refiere al período post-lesión temprano, es decir en las primeras 48 horas después de sufrir un traumatismo mecánico en la médula espinal. Durante esta fase, la hemorragia y la isquemia constantes son resultado de alteraciones en los vasos sanguíneos. Además, se producen irregularidades en la circulación vascular, hinchazón y reacción inflamatoria. Estos eventos son seguidos por reacciones del sistema inmune, excitotoxicidad causada por el glutamato, infiltración de neutrófilos, estrés oxidativo y generación de radicales libres, peroxidación lipídica, neurotoxicidad con cambios en los gradientes iónicos regionales y aumento del flujo de calcio (Ca^{2+}), así como apoptosis. Estos son algunos de los eventos que contribuyen al daño posterior después de una lesión medular traumática. Durante la necrosis, se liberan alarminas que desencadenan la activación de la glía residente y la infiltración de células inmunitarias periféricas en el tejido (Tran y cols. 2018).

Después de las 48 horas post-lesión y 14 días, se inicia la fase subaguda en la que se observa la respuesta de la glía reactiva, donde los astrocitos y otras células gliales responden de manera inespecífica a la lesión. Esto conduce a la acumulación de estas células alrededor del sitio de la lesión y la formación de una cicatriz glial, que se asocia con una persistente desmielinización. Aunque, el mecanismo de cicatrización glial es un proceso reparador, también representa un obstáculo u obstrucción para el crecimiento axonal (Silver y Miller 2004).

La lesión de la médula espinal, también, estimula la activación de los astrocitos locales y las células periféricas, así como el reclutamiento de fibroblastos y células de Schwann invasoras desde la periferia, como resultado se forman cicatrices gliales (compuestas por células) y cicatrices fibrosas (compuestas por tejido no celular) en el área de la médula espinal afectada. La activación de los astrocitos y la formación de los bordes de la cicatriz glial son potenciados por el factor de crecimiento transformante beta ($\text{TGF-}\beta$). Mientras, las moléculas de la matriz extracelular tienen la capacidad de aumentar la rigidez del entorno, lo que crea

una barrera física y genera señales topográficas imprecisas. Esto puede dificultar el movimiento celular y su migración en el tejido afectado (Orr y Gensel 2018).

Las contusiones agudas causan una separación efectiva de la materia gris, la cual puede necrosarse y volverse líquida. Además, durante la fase intermedia de la lesión (≤ 6 meses), se observa de manera notable la formación de quistes. Posteriormente, se produce la formación de una cicatriz glial que representa un obstáculo para el crecimiento axonal, lo que resulta en una capacidad limitada de regeneración.

La persistencia de las cascadas fisiopatológicas, más allá de los 6 meses de duración, da paso a una fase crónica de la lesión, la cual puede desencadenar la degeneración Walleriana, una forma agravada de lesión secundaria. Como resultado, se produce un deterioro neurológico completo, ya que no se llevará a cabo la regeneración neuronal en esta región. Por consiguiente, la disminución de la cicatriz glial se convierte en uno de los principales desafíos para promover la regeneración neuronal (Guest y cols. 2018). Es así como varias complicaciones sistémicas crónicas resultantes de la lesión de la médula espinal afectan sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y su independencia funcional.

La lesión de la médula espinal a nivel lumbosacro suprime el control voluntario de la continencia urinaria y la expulsión de orina. En animales y seres humanos con lesiones lumbosacras muestran ineficacia en el vaciamiento vesical, porque la actividad asincrónica del esfínter externo de la uretra continúa durante la fase de expulsión, por lo que se produce la llamada patología disinergia del detrusor-esfínter. La ARV también produce muerte neuronal (Torres-Espín y cols. 2013) y como resultado la disminución de la sobrevivencia de neuronas pre-ganglionares parasimpáticas a nivel de L6-S1 (Hoang y cols. 2003). El modelo de la ARV L6-S1 representa una oportunidad para estudiar la reorganización y/o plasticidad morfofisiológica de la médula espinal y, sobre todo, la ARV de forma aguda nos permite determinar ¿cuáles son los circuitos nerviosos que regulan funciones de vejiga urinaria, uretra y músculos estriados periuretrales y del piso pélvico?

2.4 Modelos animales en el estudio de la micción

Para el entendimiento de la fisiología y/o patologías del tracto urogenital se han utilizado diversos modelos animales: primates (Ghoniem y cols. 1996), perros (Harada y cols. 1989;

Níkel y Venker–van Haagen 1999), cerdos (Shaw y cols. 2007), gatos (Danuser y Thor 1996), ratas (Maggi y cols. 1986; Cruz y Downie 2005), ratones (Pandita y cols. 2000), hamsters (Lecci y cols. 2001), cobayos (Doi y cols. 1999) y conejos (Kontani y cols. 1992; Corona-Quintanilla y cols. 2009, 2015, 2020). Para el estudio de la función vesical y uretral se utilizan técnicas urodinámicas en las que se registra la presión intravesical (cistometrogramas, CMG's) y, simultáneamente, la actividad eléctrica de músculos estriados adyacentes (electromiogramas, EMG's).

La cistometría es una valoración urodinámica que evalúa la presión intravesical, a través de un transductor que censa los distintos cambios de presión dentro de la vejiga urinaria durante las fases de almacenamiento y expulsión de orina. El resultado del registro es un gráfico que muestra los cambios de presión intravesical, ocasionados por el incremento del volumen dentro de la vejiga urinaria, y a los trazos o registros se les denominan cistometrogramas (CMG's) (Hughes y cols. 2002; McMurray y cols. 2006). El registro de cistometría combinado con otras técnicas (electromiografía –EMG's-, registro y/o estimulación de centros nerviosos superiores, neurectomía o modelos de lesión medular) se utiliza para conocer la regulación nerviosa de la micción, evaluar el efecto de drogas sobre el funcionamiento vesical, comparar el funcionamiento de animales control *versus* alguna patología o manipulación (Pandita y cols. 2000; Hijaz y cols. 2008) y/o para evaluar la participación de músculos estriados como el esfínter externo de la uretra y del piso pélvico, tomando en cuenta su potencial papel terapéutico en patologías como la disinergia y la incontinencia urinaria.

Los primeros estudios sobre este mecanismo fisiológico se realizaron en modelos animales machos. Sin embargo, existen diferencias anatómicas sexuales del tracto urogenital. Por ejemplo, en los machos la uretra distal recorre el pene y termina en el orificio urinario. Mientras, en hembras el orificio uretral puede desembocar directamente en el exterior del cuerpo, por ejemplo, en la mujer y en la rata, o en la borrega (Stieger-Vanegas y McKenzie 2021) y la coneja (Wake 1992), la uretra desemboca en la porción pélvica de la vagina formándose un seno urogenital. Este dimorfismo sexual también se observa en la musculatura estriada perineal adyacente (McKenna y Nadelhaft 1986; Cruz y Downie 2005).

Estudios en perros describen que la fase de expulsión de la orina ocurre cuando la vejiga urinaria alcanza cierto grado de almacenamiento de orina; mientras la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra se silencia en la primera parte de la expulsión y se activa cuando se registran oscilaciones de alta frecuencia. La denervación del esfínter externo de la uretra produce aumento del volumen de orina residual y de la duración de la fase de expulsión, así como una disminución del volumen expulsado y la presión máxima (Nishizawa y cols. 1984).

En la rata macho, modelo animal donde se implementó el registro típico de cistometría, en los CMG's, durante la fase de expulsión se registran oscilaciones de alta frecuencia (Maggi y cols. 1986). Estas oscilaciones son producidas por la contracción de musculatura estriada, porque la aplicación de un bloqueador neuromuscular, como la *d*-tubocurarina, conduce a la ausencia de oscilaciones de alta frecuencia y el volumen de orina residual aumenta (Maggi y cols. 1986; Conte y cols. 1991). En modelos como la rata macho, durante los registros simultáneos de CMG's y EMG's del músculo pubococcígeo muestran que su actividad coincide con las oscilaciones de alta frecuencia de la vejiga urinaria. Es decir, el músculo pubococcígeo se activa cuando la vejiga urinaria presenta su máxima contracción (Figura 7). Esta actividad produce inhibición refleja de la contracción vesical y, probablemente, permite la ocurrencia del patrón intermitente de expulsión de orina de los machos durante los CMG's (Manzo y cols. 1997). En rata macho se evaluó la actividad de los músculos perineales durante el proceso de micción; para ello, se realizaron registros simultáneos de CMG's y EMG's de los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso, se determinó que la actividad de ambos músculos se presenta durante la contracción vesical, es decir inicia a los 0-8 mmHg y un componente de mayor amplitud se registra a los 20 mmHg. Mientras que en otro grupo de animales se observó el efecto de cortar o neurectomizar bilateralmente la rama motora del plexo lumbrosacro, rama que inerva dichos músculos, los resultados obtenidos muestran una reducción del tiempo que pasa entre contracciones vesicales y la presión umbral. Además, del aumento de la duración de la contracción vesical, eliminación de las oscilaciones de alta frecuencia y la reducción de la eficiencia vesical, hasta en un 45%, denotando que la musculatura perineal podría contribuir en la expulsión de orina (Cruz y Downie 2005).

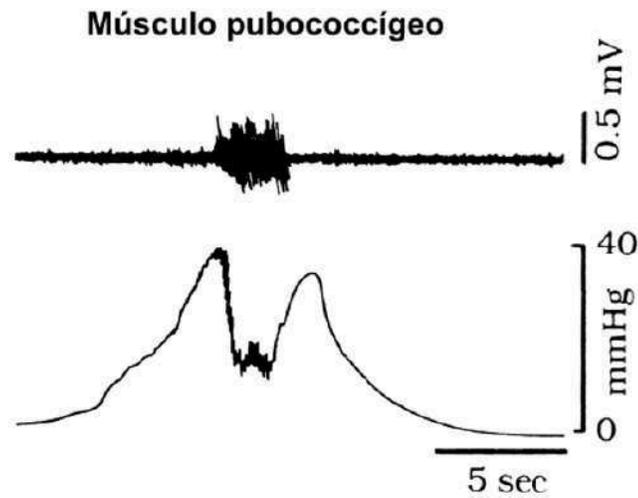


Figura 7. Registro simultáneo de cistometrogramas y electromiogramas del músculo pubococcígeo durante la micción inducida en la rata macho. Observe que la actividad del músculo se relaciona con las oscilaciones de alta frecuencia en la fase de expulsión de orina (modificado de Manzo y cols. 1997).

Los estudios en hembras se han enfocado principalmente en determinar el funcionamiento del tracto urogenital, la variación que existe con respecto a los machos y, principalmente, para evaluar algunos factores de riesgo (edad, número de partos, etc.) involucrados en la presencia de incontinencia urinaria en las mujeres. Por ejemplo, en la perra se evaluó el mecanismo esfintérico de la uretra para compensar el aumento de presión vesical pasiva provocado por un incremento en la presión intraabdominal. Para ello, se realizaron registros simultáneos de presión intravesical e intrauretral durante el estornudo y encontraron que existen dos mecanismos de cierre: proximal (intrínseco) y distal (extrínseco). El mecanismo intrínseco se produce a través de la contracción de la musculatura lisa que mantiene el cierre de la uretra a nivel proximal durante el aumento de transmisión pasiva que ejerce la presión abdominal hacia la vejiga urinaria. En cambio, el mecanismo extrínseco se lleva a cabo por la contracción refleja del esfínter externo y de los músculos del piso pélvico. Durante repentinos aumentos de presión vesical ocasionados por un esfuerzo como el toser o estornudar, la contracción de ambos músculos mantendrá el cierre de la uretra a nivel distal (Thüroff y cols. 1982).

Para la rata hembra se ha descrito que la neurectomía o denervación bilateral del nervio pudendo y de la rama motora del nervio pélvico que inervan al músculo pubococcígeo y al

iliococcígeo, reduce significativamente la presión intravesical e intrauretral. Esto es, la actividad del esfínter externo de la uretra, del pubococcígeo e iliococcígeo durante el mecanismo de cierre uretral evita escapes de orina cuando ocurre un aumento brusco de presión intraabdominal como en el estornudo (Kamo y cols. 2003, 2004, 2007; Conway y cols. 2005; Figura 8).

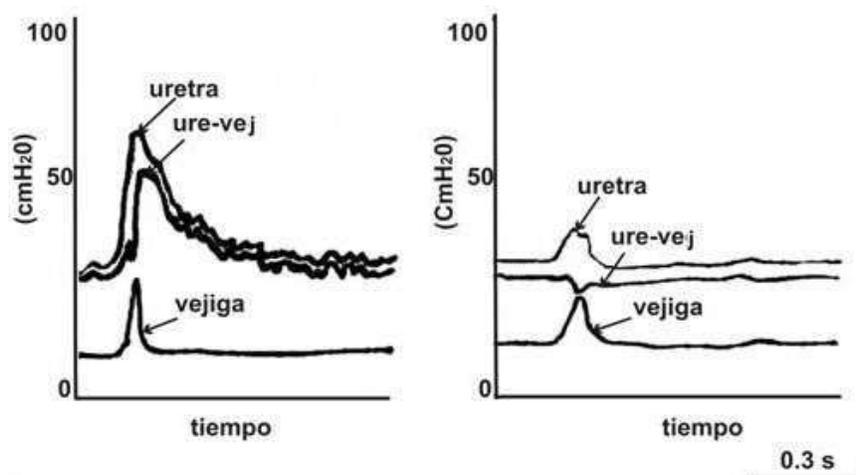


Figura 8. Registro de la presión uretral y vesical antes y después de la denervación bilateral del nervio pudendo y la rama somatomotora del nervio pélvico (modificado de Kamo et al., 2003).

En este modelo también se evaluó la actividad del esfínter externo de la uretra y se mostró que se activa justo antes de la contracción vesical, es decir, el esfínter externo de la uretra se activa cuando en la vejiga urinaria se genera una presión de 4-7 mmHg y se registra un componente de mayor amplitud durante las oscilaciones de alta frecuencia. Cuando la presión intravesical retorna a la basal se observó una menor amplitud en la actividad del esfínter externo de la uretra. En cambio, después de la neurectomía bilateral de la rama motora del plexo lumbrosacro se observa un aumento en la capacidad vesical, reducción en la presión máxima y en la duración de la contracción vesical. A partir de estas observaciones, se concluyó que, durante la micción, la actividad del esfínter externo de la uretra en las ratas hembra sostiene la contracción vesical y contribuye a lograr un vaciamiento eficiente de la vejiga urinaria (Cruz y Downie, 2005). Otros estudios del mismo grupo de Cruz y cols.

caracterizaron la respuesta del esfínter externo de la uretra a la estimulación mecánica de la piel perineal, los genitales, el recto y la uretra, así como también se caracterizaron las vías neurales periféricas del reflejo.

En la rata hembra anestesiada se estableció que el esfínter externo de la uretra responde a los estímulos cutáneos, genitales y rectales (Figura 9) (Pastelín y cols. 2012). Sin embargo, la respuesta electromiográfica del esfínter externo de la uretra es significativamente mayor cuando se produce una estimulación genital. El nervio dorsal del clítoris y el nervio cavernoso, que inervan la uretra y la vagina distales, así como el clítoris y la piel perigenital, son las principales vías aferentes para producir el reflejo genito-esfintérico. Los axones eferentes viajan a través del nervio pudendo y del tronco lumbosacro para converger en la rama motora del plexo lumbosacro, que inerva el esfínter externo de la uretra. Dado que los nervios están situados en las paredes vaginales, son susceptibles a sufrir daños durante el parto. Es importante tener en cuenta la fisiología y la anatomía de las diferentes vías neurales que regulan la actividad del esfínter externo de la uretra cuando se induce un daño nervioso para obtener un modelo de incontinencia urinaria (Pastelín y cols. 2012).

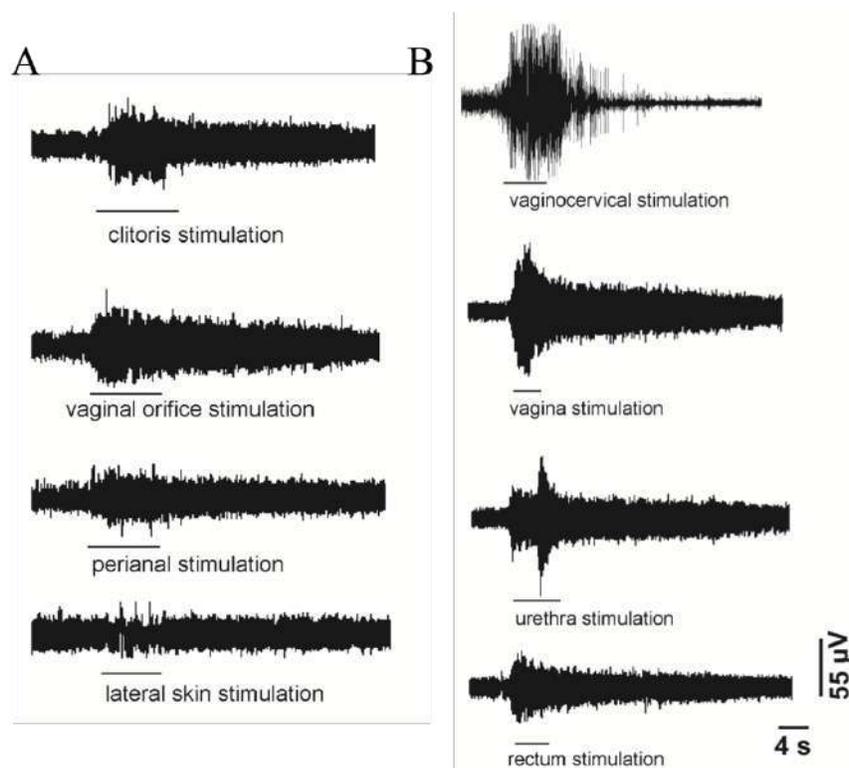


Figura 9. Respuesta electromiográfica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación somática o visceral. Registros electromiográficos del esfínter externo de la uretra obtenidos durante la estimulación cutánea (A) o la estimulación mecánica visceral (B). La línea horizontal debajo de cada registro electromiográfico indica la duración del estímulo (Pastelín y cols. 2012).

Investigaciones realizadas en ratas antes y después de la transección espinal a nivel torácico (T8) o toracolumbar (T13-L1), han revelado alteraciones en el proceso de micción como consecuencia de la lesión en la médula espinal. Sin embargo, existen diferencias entre ratas anestesiadas o no anestesiadas. Con respecto a ello, se hicieron evidentes varias anomalías comparables después de la transección en cualquiera de los dos niveles, incluyendo: contracciones repetitivas del esfínter externo de la uretra sin vaciamiento; aumento de la prevalencia, la intensidad y la duración de la actividad del esfínter externo de la uretra; disminución de la tasa de evacuación de orina durante su actividad; aumento del vaciamiento y disminución del número de vaciamientos diarios. Los resultados sugieren que el retraso en el inicio de la actividad del esfínter externo de la uretra, inducido por la transección, posibilita una co-contracción entre la vejiga urinaria y el esfínter externo de la uretra. Esta co-contracción limita la evacuación de la orina, lo que da lugar a un fenómeno similar a la disineria detrusor-esfínter. (LaPallo y cols. 2017).

Después de la transección medular, la frecuencia es mayor a la normal con la que se produce la actividad del esfínter externo de la uretra y es asociada con periodos silenciosos de menor duración, lo que interfiere en la micción, debido a que la velocidad de evacuación vesical es menor a la normal. Sin embargo, los resultados son comparables después de realizar alguno de los dos tipos de lesiones, lo que sugiere que el generador de patrones, a nivel de médula espinal, que regula la actividad del esfínter externo de la uretra está localizado en la parte caudal del segmento espinal L1 (LaPallo y cols. 2017). Pero, para otras especies, como la coneja, se ha sugerido un patrón central de regulación nerviosa para generar la contracción de los músculos perineales, como el isquiocavernoso y bulboesponjoso, durante la expulsión de orina. Sin embargo, hace falta información, sobre la regulación central del esfínter externo de la uretra en el modelo de la coneja.

2.5 La coneja: un modelo de estudio.

La coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*) se caracteriza por tener cópulas y partos breves en comparación con otras especies polítoacas e incluso especies monotocas como las mujeres. Otro proceso fisiológico peculiar de los conejos es la micción, ambos sexos presentan diferentes formas de expulsar la orina dependiendo del contexto social: en cuclillas expulsan volúmenes grandes de orina; en presencia de congéneres que orinan en chisguete, goteo y en rocío. Goteo y rocío han sido relacionados en machos con la función de comunicación química. Aunado a dichas características conductuales se observa que la musculatura estriada pélvica y perineal de la coneja está bien desarrollada y se relaciona anatómicamente con el aparato urogenital. El aparato urogenital de la coneja presenta dos úteros que terminan en dos cervices, unido a una vagina larga que se extiende por tres regiones: abdominal, pélvica y perineal. La vagina pélvica se encuentra cubierta por un prominente plexo venoso y en su pared ventral se encuentra la desembocadura de la uretra; la vagina perineal es la porción más caudal de la vagina, está protruida, fuera de la cavidad pélvica, y termina en el orificio uretrovaginal, a estas dos regiones también se les denomina tracto urogenital, alrededor de él se localizan músculos estriados pélvicos y perineales bien desarrollados (Martínez-Gómez y cols. 1997; Cruz y cols. 2010). En este modelo animal las fibras estriadas del músculo bulboglandular o esfínter externo de la uretra pueden separarse de la uretra y la vagina, de manera similar a un esfínter estriado. Este hallazgo se asemeja al esfínter uretrovaginal que forma el esfínter urogenital estriado en las mujeres y regula la continencia urinaria (Corona-Quintanilla y cols. 2015). El modelo de la coneja se ha establecido para el estudio de la función urodinámica y una variedad de patologías del tracto urinario inferior, incluyendo la obstrucción uretral, isquemia e hipoxia (Martínez-Gómez y cols. 2011; Corona-Quintanilla y cols. 2020); así como de la participación de la musculatura perineal durante la expulsión de orina (Martínez-Gómez y cols. 2011). Asimismo, las aferencias de nervios del plexo lumbosacro se distribuyen desde L6 hasta S2; segmentos medulares donde se integra la información aferente de nervios lumbosacros (Flores-Lozada y cols. 2021). Además, la avulsión de raíz ventral (ARV) L6-S2 inhibe el reflejo somatovisceral que involucran vejiga urinaria-uretra-isquiocavernoso-bulboesponjoso, reduce la duración y frecuencia de activación de ambos músculos perineales durante la expulsión de orina (Corona-Quintanilla y

cols. 2020). De igual manera, estudios previos muestran que la ARV L6-S2 modifica la frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra (Flores-Hernández y cols. 2021). Este estudio pretende determinar la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación del tracto urogenital (vejiga urinaria, uretra proximal, uretra medial, uretra distal) de la coneja y el efecto de la avulsión de raíz ventral L6-S2. A futuro, en este modelo animal se podrían determinar algunas estrategias o terapias de neuroprotección y regeneración de la médula espinal y recuperación de la actividad del esfínter externo de la uretra.

2.6 Control de la micción en respuesta a la estimulación genital

El control voluntario del tracto urogenital requiere una serie de interacciones, en las cuales participan vías eferentes autonómicas, que son mediadas por los nervios simpáticos y parasimpáticos, y vías somáticas, las cuales son reguladas por los nervios pudendos. La inervación simpática emerge de la porción toracolumbar de la médula espinal, mientras que la inervación parasimpática y somática se origina en los segmentos sacros de la médula espinal. Asimismo, los axones eferentes del tracto urinario inferior forman parte de estos nervios. Durante la micción, la médula espinal recibe señales de llenado de la vejiga urinaria de los nervios pélvicos e hipogástricos, mientras que la información sensorial del cuello vesical y de la uretra se transmite a través de los nervios pudendos e hipogástricos (de Groat 2006; Fowler y cols. 2008). Es así como la actividad del esfínter externo de la uretra está modulada por las neuronas sensoriales de la vejiga urinaria y la uretra. Existen varios reflejos que influyen en la función de las vísceras pélvicas en neonatos y en la edad adulta; dichos reflejos son desencadenados por la estimulación sensorial en diversas especies, tales como ratas, gatos, y humanos. En ratas y gatos neonatos, el vaciamiento vesical está controlado por un reflejo somatovesical espinal, desencadenado por el lamido de la madre en la región perigenital de las crías (Maggi y cols. 1986; Thor y cols. 1989). En gatos adultos con lesiones medulares y estimulación eléctrica de la región perianal induce respuestas vesicales reflejas inhibitorias y excitatorias (Wang y cols. 2009). En humanos adultos, la estimulación de la mucosa anal o de la piel perineal, o la aplicación de estimulación eléctrica perianal, inducen la actividad del esfínter anal externo (Pedersen y cols. 1982; Shafik 1993). La estimulación vaginal mecánica en conejas provoca una actividad electromiográfica refleja de los músculos

iliococcígeo y pubococcígeo (Cruz y cols. 2002). En ratas se demostró que la estimulación genital produce actividad refleja del esfínter externo de la uretra, los nervios que principalmente llevan aferencias son el dorsal del clítoris y el cavernoso; mientras la rama motora del plexo sacro resulta ser la principal vía eferente (Pastelín y cols. 2012). En la coneja, el nervio dorsal del clítoris emerge de una rama del nervio pudendo, e inerva el clítoris, la vagina perineal, las glándulas prepuciales, el vestíbulo constrictor y la piel perigenital (Cruz y cols. 2017). Por lo que, el mantenimiento de orina, además de involucrar el reflejo vejiga urinaria-esfínter externo de la uretra, también implicaría la activación del reflejo genital-esfínter externo de la uretra, que permite la modulación de la expulsión de orina, y el mantenimiento de la continencia urinaria durante la penetración.

3. JUSTIFICACIÓN

La micción implica normalmente la activación coordinada del músculo detrusor (pared de la vejiga urinaria) y la relajación del esfínter externo de la uretra. Durante el mantenimiento de la continencia urinaria, el músculo detrusor permanece relajado, mientras las contracciones del esfínter externo de la uretra participan en el cierre uretral y evitan pérdidas involuntarias de orina. Durante la fase de expulsión, el patrón de actividad del esfínter externo se invierte y el esfínter externo de la uretra se relaja, mientras el detrusor se contrae, lo que permite que la orina sea expulsada. Pero, en diferentes modelos animales, como la rata, se ha propuesto que la activación del esfínter externo de la uretra se puede desencadenar por medio de la estimulación cutánea, y visceral, por tanto, es posible que los receptores sensitivos, a través de aferentes, envíen información a segmentos de la médula espinal donde se localizan motoneuronas del esfínter externo de la uretra, específicamente en los núcleos dorsolaterales de los segmentos espinales lumbosacros. Sin embargo, en el modelo de la rata la actividad del esfínter externo de la uretra y de la vejiga urinaria es simultánea para producir una eficiente fase de vaciamiento vesical, contrario a lo que sucede en el modelo de la coneja, donde el esfínter externo de la uretra se activa durante la fase de almacenamiento y se inhibe durante la fase de expulsión de orina, similar a lo que sucede en la mujer. Sin embargo, lesiones como la avulsión de raíz ventral (ARV), alteran el control normal de la micción y músculos periuretrales al dañar directamente a la médula espinal y el rompimiento de sus axones, lo que

provocará una afectación en el control nervioso de la función vesical y uretral. Además, se ha mostrado que después de una lesión medular se desencadena la patología denominada disinergia del detrusor-esfínter. La disinergia del detrusor-esfínter es un fenómeno que sucede con frecuencia en las personas que han sufrido un daño a nivel de médula espinal, la actividad del esfínter externo de la uretra sucede de forma refleja durante las contracciones vesicales; esto evita que la expulsión de orina se lleve a cabo de manera eficiente. Por lo que resulta necesario determinar en qué segmentos medulares se lleva a cabo la regulación del esfínter externo de la uretra y si su actividad eléctrica se produce por la estimulación mecánica de las distintas regiones del tracto urogenital (vejiga urinaria, uretra proximal, medial y distal, así como regiones vaginales -perineal, pélvica y abdominal-) y la coneja sin y con avulsión de raíces ventrales lumbosacras resulta un modelo para determinarlo.

4. HIPÓTESIS

La estimulación del tracto urogenital desencadena la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en el modelo de la coneja, mientras la avulsión de las raíces ventrales desde L6 a S2 inhibe la actividad de dicho músculo.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Determinar la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación del tracto urogenital de la coneja y el efecto de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

5.2 Objetivos específicos

En conejas vírgenes antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2:

- Determinar la frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal).
- Comparar en ambas condiciones la frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

- Determinar la frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, de la vagina perineal, pélvica y abdominal
- Comparar en ambas condiciones la frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, de la vagina perineal, pélvica y abdominal antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

6. METODOLOGÍA

La investigación se realizó en el Laboratorio de Fisiología de la Reproducción del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala.

6.1 Animales

En el estudio se utilizaron 12 conejas vírgenes de raza chinchilla (*Oryctolagus cuniculus*) de 6 a 8 meses de edad. Los animales se alojaron en jaulas individuales de acero inoxidable y se mantuvieron a una temperatura de 20 ± 2 °C en condiciones estándar del bioterio (una proporción de luz y oscuridad de 16:8 horas con las luces encendidas a las 6:00 a.m.). Se les proporcionó diariamente comida en pellets de Conejina (Purina®) y acceso *ad libitum* de agua. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Tlaxcala y se siguieron los lineamientos para el tratamiento de animales del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, UATx.

6.2 Experimento 1: Determinación de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga y uretra (proximal, medial, y distal) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

6.2.1 Disección del esfínter externo de la uretra y registros electromiográficos

Las conejas (n= 6) fueron anestesiadas con uretano al 20% a una dosis ponderal de 1.5 g/Kg de peso corporal, inyectados por vía intraperitoneal. Una vez corroborado el estado anestésico por los reflejos palpebral y álgido abolidos, se continuó con la tricotomía en el área perigenital. Se

les realizó registros electromiográficos (EMG) para obtener la actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

Las conejas fueron colocadas en posición supina ventral, se les realizó una incisión en la piel y los músculos abdominales. Se retiró una parte de la sínfisis púbica para separar y cortar los músculos obturadores externo e interno, a continuación, se localizó, y observó el esfínter externo de la uretra, y en las fibras musculares se insertaron electrodos bipolares (0,01 mm electrodos de plata), específicamente en la parte medial del esfínter externo de la uretra. Los electrodos fueron conectados a un amplificador Grass P511 AC y de éste se enviaron las señales al programa Polyview 2.5 (Grass), instalado en computadora PC.

6.2.2 Estimulación mecánica de la vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal).

Para la realización de la estimulación mecánica se localizó la vejiga urinaria, y en el ápice vesical se realizó una pequeña incisión para insertarle un catéter, el cual se desplazó hasta el exterior del conducto urogenital donde se conectó con un globo. Posteriormente, el globo se ubicó en la vejiga urinaria con ayuda del catéter. En el exterior del conducto urogenital se dejaron unos centímetros de hilo que sujetaban el catéter con el globo. Una vez colocado el globo en la vejiga urinaria se suturó la incisión vesical y se inició la infusión de 0.8 mL/min de solución salina al 9% a 39°C. El catéter se conectó a una bomba de infusión (Kd Scientific, 2010) y a un transductor de presión (Statham Hato Rey, P23BC) el cual censa las variaciones de presión intravesical. El transductor de presión fue conectado a un amplificador DC (Grass) y de ahí fue enviada la señal al programa Polyview 2.5 (Grass), instalado en computadora PC (Pentium IV) que capturó y almacenó la información.

A) Estimulación de la vejiga urinaria.

Para la estimulación de la vejiga urina se tomó como referencia un valor de 16 ml de solución salina infundida hacia el globo, que fue colocado en la vejiga urinaria, lo cual simuló un ciclo de micción. Al mismo tiempo, se registró la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra. Después de haber infundido el volumen determinado, se procedió a vaciar el globo y,

posteriormente, se realizaron 2 repeticiones más de la infusión para estimular la vejiga urinaria. Después de la tercera infusión, se vació la vejiga urinaria y se retrajeron o desplazaron 2.4 cm del hilo sujetado al globo.

B) Estimulación de la uretra proximal, medial y distal.

Para la estimulación de la uretra proximal, el volumen infundido fue de 12 ml de solución salina, para uretra medial fue de 8 ml, y para uretra distal fue de 5ml. En cada una de las regiones uretrales se realizó la estimulación por triplicado, y entre cada repetición se vaciaba el globo. Para ubicar el globo y estimular específicamente cada una de las regiones uretrales se retrajeron 2.4 cm del hilo sujetado al globo que se encontraba en el exterior del conducto urogenital. Simultáneamente a cada estimulación se registró la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra.

6.2.3 Laminectomía y avulsión de las raíces ventrales L6-S2

Una vez realizadas las repeticiones de estimulación de vejiga y de las regiones uretrales (proximal, medial, y distal) las conejas fueron colocadas en posición decúbito dorsal y a la altura lumbosacra, se realizó una incisión en la línea media de la piel, se retrajeron los músculos paravertebrales para exponer la columna vertebral. Se realizó una laminectomía unilateral en el lado derecho y se identificaron las raíces ventrales y dorsales de L6-S2 y con un gancho avulsionador se procedió a la lesión de las raíces ventrales, de acuerdo a Corona-Quintanilla y cols. 2020. Se dejó pasar una hora y se reanudaron los registros de EMG's, realizando la estimulación de vejiga urinaria, uretra proximal, uretra medial, y uretra distal, con 3 repeticiones cada una.

6.3 Experimento 2: Determinación de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal antes y después de la avulsión de raíz ventral L6-S2.

En conejas (n= 6) anestesiadas con uretano al 20% a una dosis ponderal de 1.5 g/Kg de peso corporal, inyectados por vía intraperitoneal, se les realizó registros de electromiogramas (EMG) para registrar la actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación

mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal antes y después de la avulsión de raíz L6-S2. Para ello, se realizó la disección del esfínter externo de la uretra como se describió anteriormente.

6.3.1 Estimulación de piel y vagina

Para la estimulación mecánica de la piel perigenital se utilizó un pincel de madera del No. 4. Las cerdas del pincel tocaron el área perigenital, a través de un cepillado en forma circular por un lapso de 6 segundos. Posteriormente, se procedió a realizar la estimulación de la vagina perineal, para lo que se usó una pipeta de plástico de 2 ml, una vez lubricada con aceite mineral fue introducida en la vagina perineal y se mantuvo por 6 segundos; después, se introdujeron 3 cm más de la pipeta para estimular la vagina pélvica por el mismo tiempo. Finalmente, para la estimulación de la vagina abdominal se introdujeron otros 3 centímetros más de la pipeta y se dejó por 6 segundos. Se realizaron tres estimulaciones mecánicas de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal dejando entre cada repetición un descanso de 5 minutos. Una vez realizadas las tres repeticiones, se realizó la laminectomía como se describió anteriormente. Se dejó pasar una hora, y post-avulsión se realizaron tres repeticiones más de estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal.

6.4 Análisis de datos

El esfínter externo de la uretra se consideró activado o inhibido cuando el trazo de EMG aumentó o permaneció sin cambios desde la línea de base. Los EMG's del esfínter externo de la uretra fueron analizados en el programa PolyView: la frecuencia de activación determinada por el análisis espectral de la Transformada Rápida de Fourier (FFT) y filtrada con la ventana de Hamming para ayudar a evitar la distorsión del gráfico FFT causada por el inicio y parada discontinuos de los datos seleccionados.

Se graficaron las medias \pm errores estándares de los datos obtenidos. Para determinar las diferencias entre los grupos se consideró el valor de $P < 0,05$. Debido a que los datos son frecuencias obtenidas de los EMG se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y una prueba Post hoc de comparación múltiple de Dunn's. Todos los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism versión 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

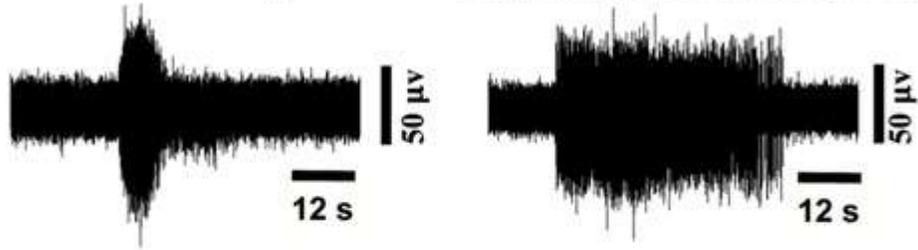
7. RESULTADOS

7.1 Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la vejiga urinaria y la uretra (proximal, medial, y distal) en conejas.

En conejas durante la estimulación mecánica de la vejiga urinaria y la uretra distal, se observa que el esfínter externo de la uretra tiene algunas ráfagas de actividad. Pero, el esfínter externo de la uretra muestra mayor frecuencia de actividad cuando se estimula la parte proximal de la uretra en comparación a la frecuencia producida durante la estimulación de la uretra medial, donde el esfínter externo de la uretra no presentó actividad (Figura 8). El esfínter externo de la uretra se activó en respuesta a la estimulación de vejiga y uretra proximal y distal, sin embargo, parece tener postdescargas. La frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del cuerpo vesical fue de 1.39 ± 0.02 Hz y durante la estimulación de la uretra proximal la actividad fue de 5.64 ± 0.2 Hz. Durante la estimulación de la uretra medial, la respuesta fue de 0.97 ± 0.01 Hz y con la uretra distal de 1.08 ± 0.01 Hz. Por lo que, la frecuencia de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la uretra proximal fue significativamente mayor ($K_w = 902$, $P < 0.0001$) en comparación con la frecuencia del esfínter externo de la uretra que se desencadena durante la estimulación del cuerpo vesical ($P < 0.0001$), uretra medial ($P < 0.0001$) y uretra distal ($P < 0.0001$) (Gráfica 1).

EMG EEU

Estimulación Cuerpo Vesical Estimulación Uretra Proximal



Estimulación Uretra Medial Estimulación Uretra Distal

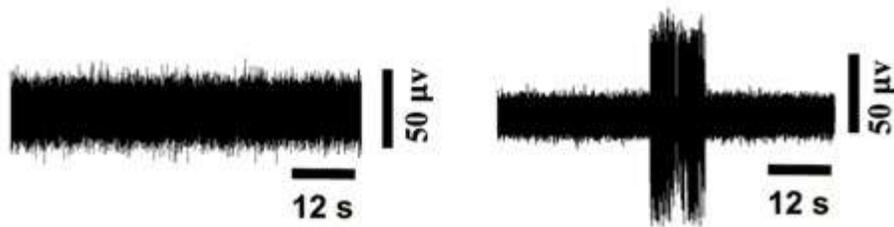
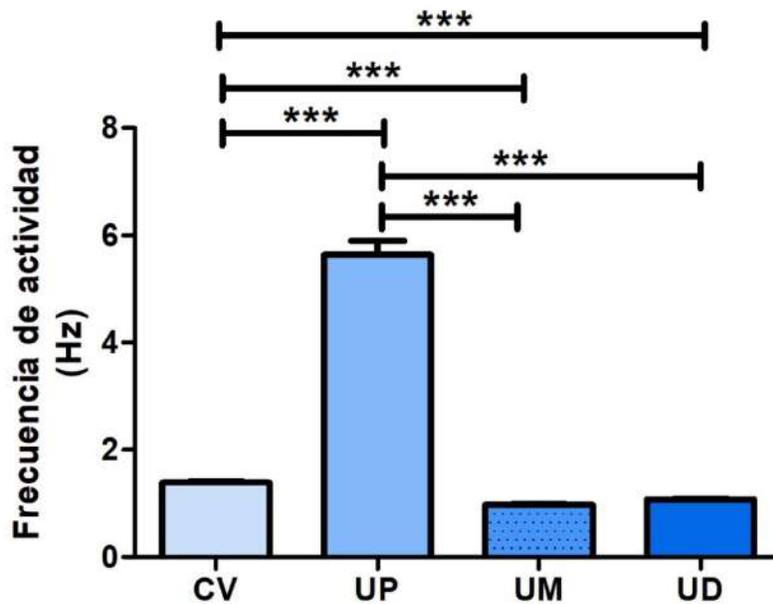


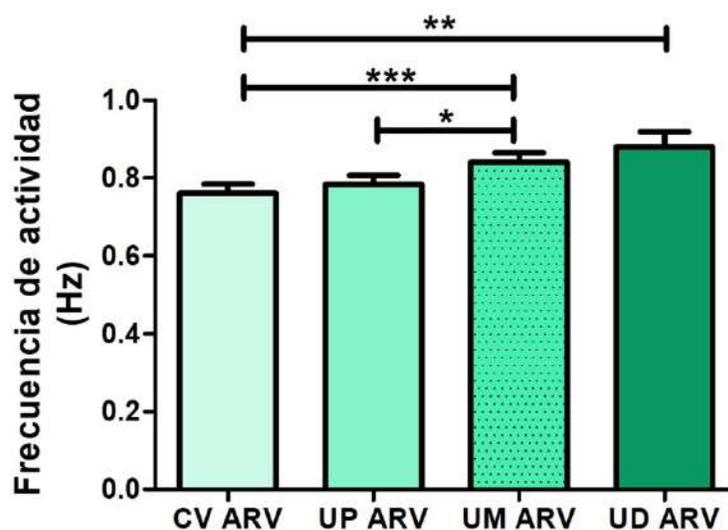
Figura 10. Actividad electromiográfica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación del cuerpo vesical, uretra proximal, uretra medial, y uretra distal. El esfínter externo de la uretra se activó en respuesta a la estimulación de vejiga y uretra proximal y distal, sin embargo, parece tener postdescargas.



Gráfica 1. Frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del cuerpo vesical (CV), uretra proximal (UP), uretra medial (UM), y uretra distal (UD) en conejas nulíparas (control). Los datos son la media \pm error estándar (n= 6). Para determinar las diferencias significativas se realizó una prueba de Kruskal Wallis y una prueba Post hoc de comparación múltiple de Dunn's (**P< 0.0001).

7.2 Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga urinaria y uretra (proximal, medial, y distal) después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

En conejas con avulsión de raíz ventral L6-S2 la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del cuerpo vesical fue de 0.761 ± 0.02 Hz y cuando se estimula la uretra proximal se obtiene una frecuencia de 0.784 ± 0.02 Hz. En el caso de la uretra medial se obtiene una respuesta de 0.841 ± 0.02 Hz y con la uretra distal de 0.880 ± 0.03 Hz. Por lo que, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra fue significativamente mayor durante la estimulación de la uretra medial y distal (Kw= 21.96, P <0.0001) en comparación con la frecuencia que se desencadena durante la estimulación del cuerpo vesical (P <0.0001), y de la uretra medial (P= 0.002). La frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación del cuerpo vesical no fue significativamente diferente respecto a la estimulación de la uretra proximal (P= 0.06). En cambio, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la uretra proximal fue significativamente diferente que la obtenida por la estimulación de la uretra medial (P=0.01), mientras que la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la uretra proximal no fue significativa respecto a la obtenida por la estimulación de la uretra distal (P= 0.06). La frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la uretra medial no presento diferencias significativas con respecto a la estimulación de la uretra distal (P= 0.06) (Gráfica 2).



Gráfica 2. Frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del cuerpo vesical (CV ARV), uretra proximal (UP ARV), uretra medial (UM ARV), y uretra distal (UD ARV) después de la avulsión de raíz ventral L6-S2 (ARV). Los datos son la media \pm error estándar ($n=6$). Se realizó una prueba de Kruskal Wallis y una prueba Post hoc de comparación múltiple de Dunn's para determinar las diferencias significativas (* $P=0.01$, ** $P=0.002$, *** $P<0.0001$).

7.3 Comparación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de vejiga y uretra (proximal, medial, y distal) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

La actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra se manifiesta abolida después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 en comparación con la actividad que se desencadena antes de la avulsión durante la estimulación de la uretra proximal (Figura 9). El esfínter externo de la uretra se activa, principalmente, durante la estimulación mecánica de cada una de las regiones del tracto urinario inferior y la ARV L6-S2 afectó significativamente su frecuencia de activación ($F=26.70$, $P=0.0001$). Asimismo, los factores por separado de acuerdo a la región estimulada o ARV fueron significativos (región de estimulación $F=25.06$, $P<0.0001$; lesión (ARV L6-S2) $F=42.93$, $P<0.0001$). La ARV L6-S2 afectó significativamente la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra cuando se estimuló la región del cuerpo vesical ($P<0.0001$), la uretra proximal ($P<0.0001$), medial ($P=0.002$) y la distal ($P=0.002$) (Gráfica 3).

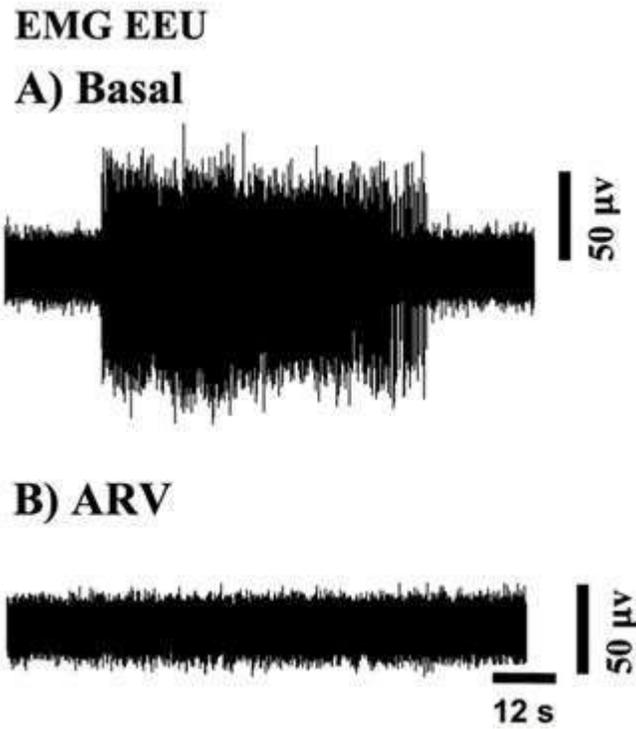
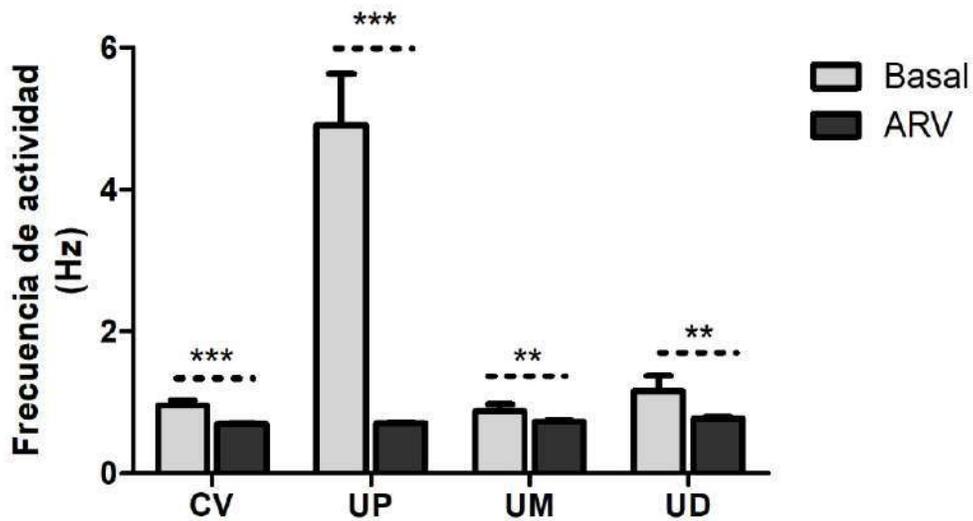


Figura 11. Actividad electromiográfica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación de la uretra proximal antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 (ARV).



Gráfica 3. Frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica del cuerpo vesical (CV), uretra proximal (UP), uretra medial (UM), y uretra distal (UD) antes y

*después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 (ARV). Los datos son la media \pm error estándar (n= 6). Se realizó un ANOVA de dos vías para para determinar las diferencias significativas (**P= 0.002, ***P< 0.0001)*

7.4 Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal en conejas.

En conejas nulíparas, el esfínter externo de la uretra manifiesta una actividad refleja que se desencadena durante la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal, observándose mayor actividad durante la estimulación de la vagina pélvica. El esfínter externo de la uretra mostró una frecuencia de actividad en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital de 0.3434 ± 0.01 Hz, mientras que durante la estimulación de la vagina perineal de 0.5928 ± 0.01 Hz. Cuando se estimula la vagina pélvica fue de 1.020 ± 0.02 Hz, y para la vagina abdominal fue de 0.8132 ± 0.02 Hz (Figura 10). Por lo que, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra fue significativamente mayor durante la estimulación de la vagina pélvica (Kw= 516.1, P< 0.0001) en comparación con la frecuencia de la actividad que se desencadena durante la estimulación de la piel perigenital (P< 0.0001), vagina perineal (P < 0.0001) y abdominal (P< 0.0001). La frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la piel perigenital resulto ser significativamente menor que la actividad eléctrica desencadenada durante la estimulación de la vagina abdominal (P= 0.01) (Gráfica 4).

EMG EEU

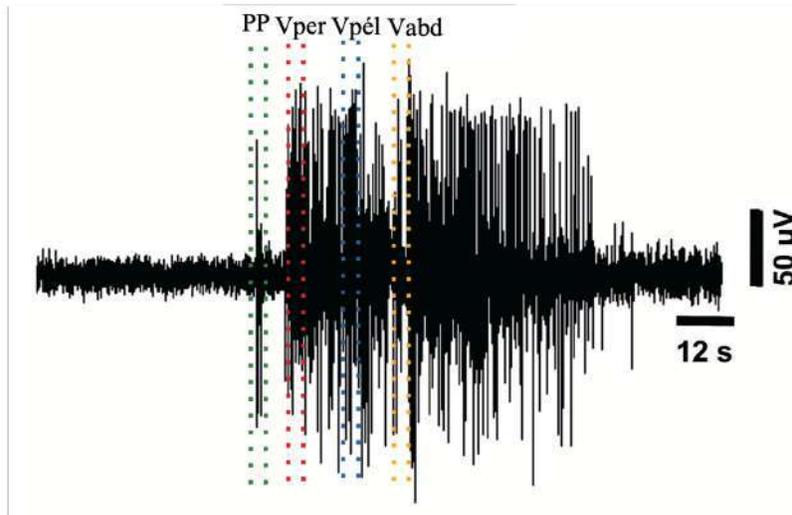
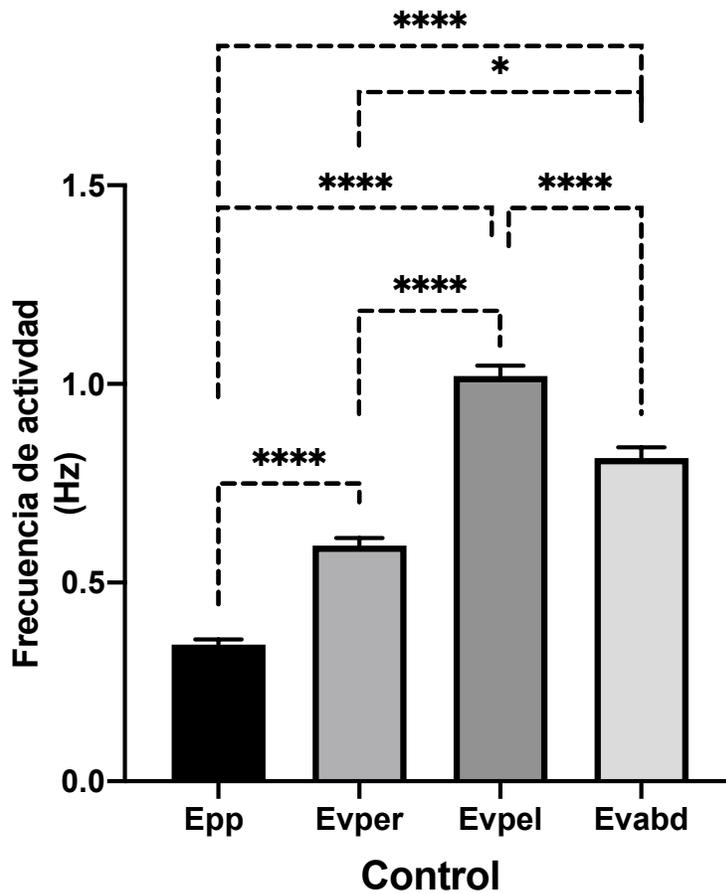


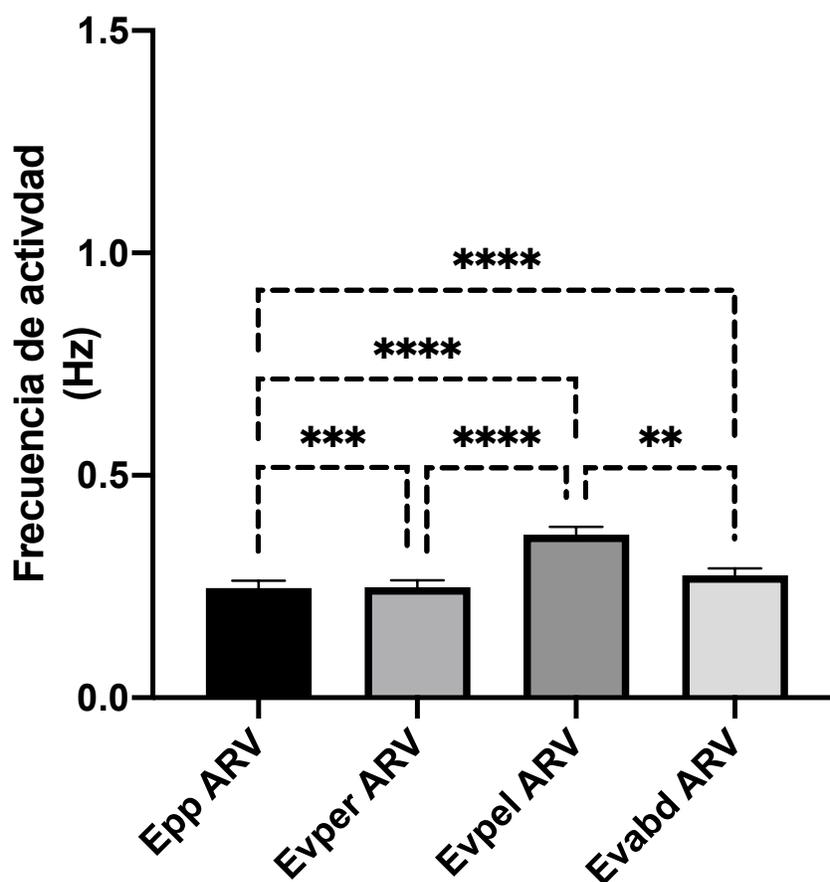
Figura 12. Actividad electromiográfica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal.



Gráfica 4. Frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital (Epp), vagina perineal (Eyper), pélvica (Evpel) y abdominal (Evab) en conejas nulíparas. Los datos son la media \pm error estándar (n=6). Para determinar diferencias significativas se realizó una prueba de Kruskal Wallis para datos no paramétricos (*P= 0.0111, ***P< 0.0001).

7.5 Determinación de la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal después de la avulsión de raíces ventrales L6-S2.

En conejas con avulsión de las raíces ventrales L6-S2, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital fue de 0.2462 ± 0.01 Hz, cuando se estimula la vagina perineal fue de 0.2480 ± 0.01 Hz, para la vagina pélvica fue de 0.3673 ± 0.01 Hz y para la vagina abdominal de 0.2753 ± 0.01 Hz. Por lo que, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra fue significativamente mayor durante la estimulación de la vagina pélvica (Kw= 85.96, P<0.0001) con respecto a la que se desencadena durante la estimulación de la piel perigenital (P< 0.0001), vagina perineal (P< 0.0001), y vagina abdominal (P= 0.0018). La frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la vagina perineal no fue significativamente diferente que la actividad debida a la estimulación de la vagina abdominal (P= 0.7636). En cambio, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la vagina perineal fue significativamente diferente que la obtenida por la estimulación de la vagina perineal (P= 0.0003) (Gráfica 5).



Gráfica 5. Frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital (Epp ARV), vagina perineal (Evper ARV), pélvica (Evpel ARV) y abdominal (Evabd (ARV) después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 (ARV). Los datos son la media \pm error estándar (n= 6). Se realizó una prueba de Kruskal Wallis para datos no paramétricos y determinar las diferencias significativas (**P= 0.0018, ***P= 0.0003, P< 0.0001).

7.6 Comparación de la frecuencia de la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal, antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

En conejas vírgenes después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2, la frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra disminuye significativamente durante la estimulación de la piel perigenital (P < 0.0001), vagina perineal (P< 0.0001), vagina pélvica (P< 0.0001), y vagina abdominal (P< 0.0001) (Kw=1235, P< 0.0001) (Figura 10A; Gráfica 6). Después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2, la actividad eléctrica del esfínter

externo de la uretra muestra sólo algunas ráfagas de actividad durante la estimulación mecánica de las distintas regiones vaginales (Figura 10B).

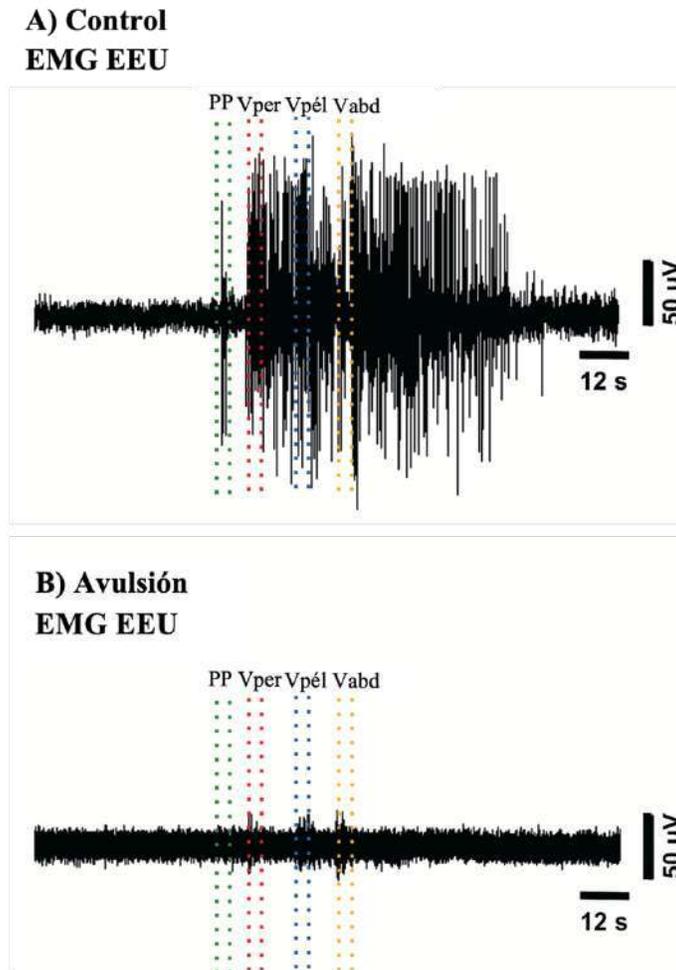
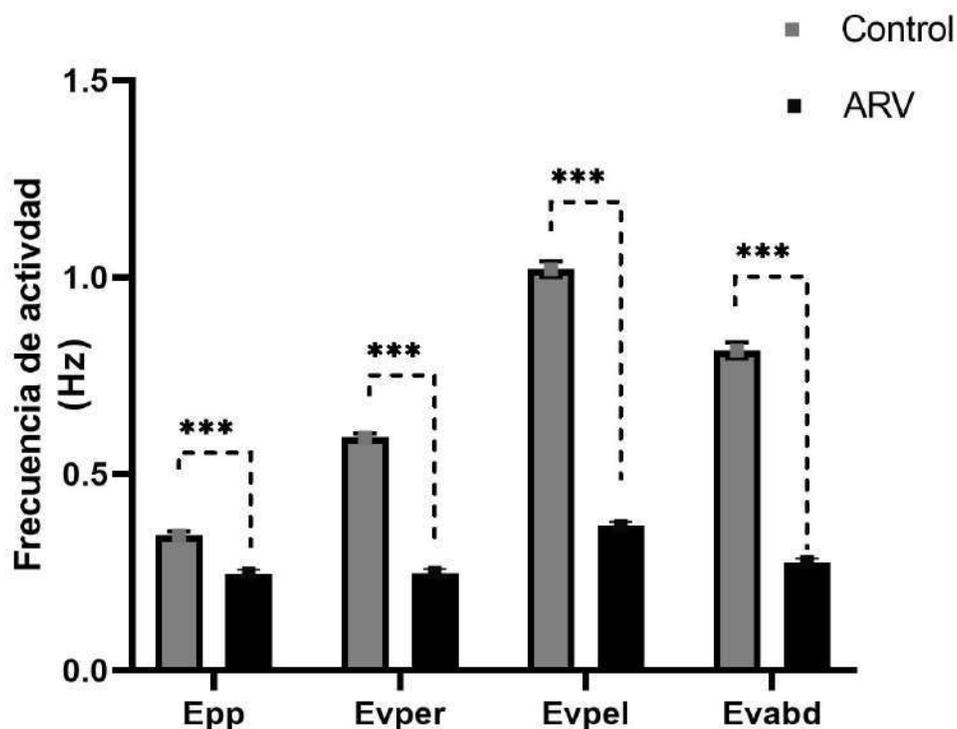


Figura 13. Actividad electromiográfica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital (PP), vagina perineal (Vper), pélvica (Vpél) y abdominal (Vabd) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 (ARV).



Gráfica 6. Frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital (Epp), vagina perineal (Evper), pélvica (Evpel) y abdominal (Evabd) antes y después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 (ARV). Los datos son la media \pm error estándar ($n=6$). Se realizó un ANOVA de dos vías para determinar las diferencias significativas ($***P= 0.0001$).

8. DISCUSIÓN

En este estudio se mostró que la estimulación mecánica del aparato urogenital inferior de la coneja desencadena de manera diferencial la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra. Específicamente, cuando se estimulan mecánicamente estructuras localizadas en la región pélvica, como la uretra proximal y la vagina pélvica, se desencadena una actividad de gran frecuencia en el esfínter externo de la uretra, en comparación con la obtenida en otras regiones del aparato urogenital (vejiga urinaria, uretra medial y distal) que también fueron estimuladas mecánicamente. Posterior a la avulsión de las raíces ventrales L6-S2, la estimulación mecánica de las regiones vesico-uretrales no provocó actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra. Mientras, la estimulación mecánica de las regiones vaginales solamente produjo algunas ráfagas de actividad refleja de dicho músculo. Nuestros resultados sugieren que a nivel de la uretra proximal se localizan mecanoreceptores, que a través de

aferencias, envían información a nivel de médula espinal sacra para activar motoneuronas que inervan al esfínter externo de la uretra y producir de forma refleja la actividad de dicho músculo; debido a que estudios en gatos han mostrado que la información de las aferencias del esfínter externo de la uretra se solapan con la información de las aferencias del nervio pélvico; nervio que inerva a la vejiga urinaria y la uretra (Morgan y cols. 1981). Asimismo, se sugiere que en la uretra proximal se localiza el mayor número de mecanorreceptores que censan la distensión de esa región uretral, la estimulación de esos mecanorreceptores podría, de manera refleja, activar al esfínter externo de la uretra. A su vez, las aferencias uretrales activarían las neuronas preganglionares parasimpáticas e inhibirían las motoneuronas del esfínter externo de la uretra, para que éste se relaje, permitiendo la expulsión de orina (Morgan y cols. 1981). En adición, se ha mostrado evidencia experimental que sugiere la existencia de una interacción sináptica entre motoneuronas y neuronas preganglionares parasimpáticas. En el gato, se observó que los patrones dendríticos de las motoneuronas del esfínter externo de la uretra y de las neuronas preganglionares parasimpáticas se encuentran muy cerca entre sí (Morgan y cols. 1993; Sasaki y cols. 1994), dando la posibilidad de que realicen sinapsis entre ellas. Además, se ha observado que ambos grupos de neuronas envían dendritas dorso-lateralmente a las láminas V-VII de Rexed y medialmente a la lámina X, alrededor del canal central, la comisura dorsal y lateralmente al funículo lateral. Es así como las neuronas preganglionares parasimpáticas están íntimamente conectadas con las motoneuronas del esfínter externo de la uretra, cuya posible función es la de regular la micción. Asimismo, Wiedey y colaboradores (2008) mostraron en la rata que la estimulación de la rama sensorial del nervio pudendo y del nervio pélvico promueve la activación de neuronas espinales a nivel lumbar 5 y sacro 1 (L5-S1) de la médula espinal. En su estudio, los autores, también, identificaron áreas espinales relacionadas con la activación de las motoneuronas, incluso sugieren que hay áreas de intercomunicación a partir de la asta dorsal medial, la comisura gris dorsal, lateral e intermedia. Estas áreas fueron localizadas en respuesta a la estimulación de la rama sensorial del nervio pudendo y del nervio pélvico. Por ello, se propuso que en esas regiones medulares se integra la información de los reflejos somato-motores y viscerales que se observan durante la función sexual y la micción (Wiedey y cols. 2008). Lo anterior, posiblemente, indica que la estimulación de las aferencias del nervio pélvico (aferencias que

inervan a la uretra), activan las motoneuronas del nervio pudendo, nervio que inerva al esfínter externo de la uretra y, que, a su vez promueve su activación durante el paso de fluido a través de la uretra proximal.

DeLancey en 1997, propone una hipótesis que denomina “Hamaca”, la cual señala que la presión abdominal transmitida hacia la uretra proximal empuja la pared anterior contra la pared posterior, la que a su vez permanece rígida, presentándose así un cierre del canal uretral, lo que proporciona el soporte pélvico adecuado y dado por el tejido conectivo, así como la contracción de los músculos estriados periuretrales y del piso pélvico. Esto último, apoya la idea de que a nivel de la uretra proximal existe mayor densidad de receptores y aferencias que participan en la activación refleja del esfínter externo de la uretra y se genere el mecanismo del cierre uretral.

En algunos estudios se ha demostrado que la mayoría de la inervación del tracto urinario inferior también inerva la mucosa del cuello vesical y la uretra proximal. Particularmente, la uretra proximal está revestida por un epitelio especializado, denominado urotelio, y su lámina propia subyacente. Este tipo de epitelio de transición consiste en una capa basal, para el caso de roedores, o más capas celulares intermedias para mamíferos de mayor tamaño, incluidos los humanos, además de una capa celular superficial. El urotelio se considera una barrera entre el lumen, o el espacio hueco del tracto que recubre, e impide la reabsorción de desechos tóxicos y/o patógenos acarreados por el torrente sanguíneo. En la actualidad, el urotelio se reconoce como un tejido activo que percibe y transmite la información originada por la estimulación física y química del tracto urinario inferior. Ello debido a que cuenta con terminaciones nerviosas sensoriales; además, la lámina propia también tiene una participación fundamental en los mecanismos de sensibilidad uretral. De esta forma, en la coneja, el aumento de presión uretral a nivel de uretra proximal produciría la mayor frecuencia de actividad del esfínter externo de la uretra y evitaría salidas involuntarias de orina.

Los mecanismos exactos que explican como los aferentes perciben y transmiten la información sensorial generada por la uretra, aún faltan de comprenderse totalmente, pero representan una área primordial para su estudio, porque existen evidencias que sugieren que la sensación uretral, posiblemente, dependa de algún tipo de células uroteliales especializadas,

las cuales podrían denominarse como “paraneuronas”, debido a que tienen características "neuronaes", tales como la capacidad de detectar y responder a estímulos químicos y mecánicos, lo que les permitiría establecer comunicación con los nervios y miofibroblastos presentes en la lámina propia (Birder y cols. 2014). Asimismo, se ha demostrado que las células uroteliales especializadas establecen una conexión íntima con aferentes sensoriales, lo que indica que, después de la estimulación, pueden liberar mediadores que podrían activar las fibras nerviosas del nervio hipogástrico, pélvico, o ambos, y por tanto participarían en la activación refleja del esfínter externo de la uretra durante la estimulación de la uretra proximal. También, se ha evidenciado que las aferentes primarias que inervan la vejiga urinaria y la uretra proximal presentan diferencias en cuanto a sus características histológicas y electrofisiológicas en comparación con aquellas que inervan a la uretra distal (Yoshimura y cols. 2003).

En este estudio proponemos que en el modelo de la coneja, la estimulación de la uretra proximal desencadenaría la activación de la vía simpática (a través del nervio hipogástrico) y a nivel de médula espinal se llevaría a cabo la inhibición de las las neuronas preganglionares parasimpáticas, lo que evitaría la activación del detrusor, y a su vez excitaría las neuronas preganglionares simpáticas, a nivel toracolumbar (T11-L2), para mantener relajado el músculo detrusor e inhibir la contracción vesical (Fowler y cols. 2008). Al mismo tiempo, debido a las áreas de intercomunicación entre las aferencias del nervio pélvico y el nervio pudendo, activarían a las motoneuronas del esfínter externo de la uretra, por lo tanto, su contracción contribuiría al cierre uretral y así se evitaría la expulsión involuntaria de orina, generando un reflejo, que proponemos se denomine el “reflejo uretro-esfintérico”(Figura 11).

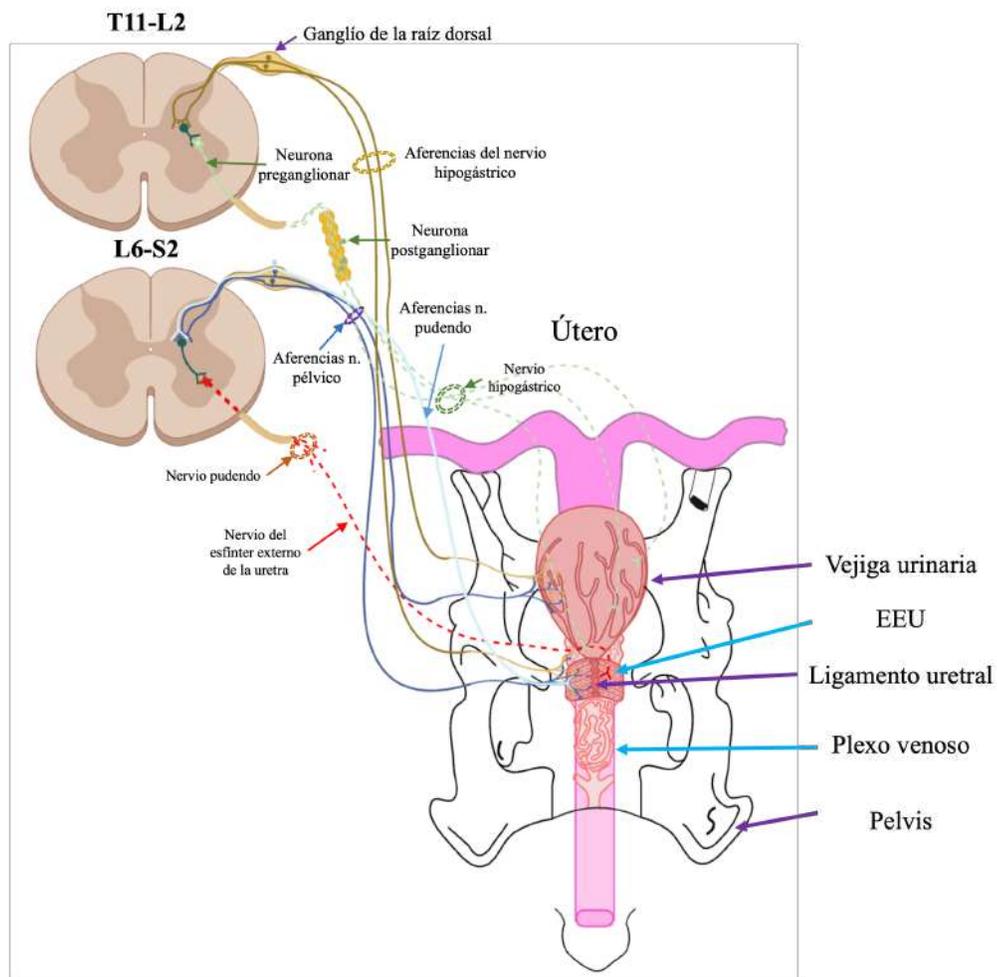


Figura 14. Esquema del reflejo uretro-esfintérico en la coneja doméstica. En el esquema se observa como al estimular la uretra proximal se desencadena la activación de la vía simpática (a través del nervio hipogástrico). Información que a nivel de médula espinal inhibe las neuronas preganglionares parasimpáticas (L6-S2), lo que evitaría la contracción del músculo detrusor; a su vez, esa información activaría las neuronas preganglionares simpáticas, a nivel toracolumbar (T11-L2), para mantener relajado al músculo detrusor e inhibir la contracción vesical. Al mismo tiempo, en las áreas de intercomunicación entre las aferencias del nervio pélvico y motoneuronas del nervio pudendo desencadenarían la actividad del esfínter externo de la uretra.

La estimulación de las vías aferentes musculares conducen información hacia la médula espinal lumbosacra para inhibir las neuronas preganglionares parasimpáticas y, de esta forma evitar la contracción del músculo detrusor y el vaciamiento de orina. Esta inhibición podría ser resultado de la estimulación de alguno de los mecano-receptores ubicados en vísceras como: el pene, la vagina, el ano, el recto, el perineo, el esfínter externo de la uretra y el esfínter externo del ano (de Groat y cols. 2006; 2015). Particularmente, la información de las aferentes vagino-cervicales, que componen el nervio pélvico y el nervio hipogástrico,

transmitirían esta información a la médula espinal, y esta a su vez hacia el área preóptica medial, en donde podría desencadenarse su modulación durante el apareamiento. (Peters y cols. 1987; Pacheco y cols. 1989; Sato y cols. 1989) y promover la relajación de la uretra y, a su vez, contracciones vaginales.

En los ganglios de las raíces dorsales de los segmentos L6-S1 de la médula espinal se encuentran los somas neuronales de las fibras aferentes vaginales y del cérvix (Steinman y cols. 1992). De hecho, en respuesta a la estimulación de las paredes vaginales, el extremo vaginal del cérvix y la piel perineal (ubicada entre la vagina y el ano) provocan la activación del nervio pélvico (Komisaruk y cols, 1972; Peters y cols. 1987; Berkley y cols. 1993), mientras que la estimulación del útero y del extremo uterino del cérvix activan el nervio hipogástrico (Peters y cols. 1987; Berkley y cols. 1993). La interrupción del nervio pélvico tiene el efecto de bloquear o disminuir los efectos conductuales, autonómicos y neuroendocrinos asociados con la estimulación vagino-cervical (Cunningham y cols. 1991).

En la coneja, el conducto vaginal se divide en tres regiones: abdominal, pélvica y perineal. En este estudio, observamos que la actividad refleja del esfínter externo de la uretra fue mayor durante la estimulación de la vagina pélvica, por lo que existe la posibilidad de que exista una mayor participación de aferencias del nervio pélvico, cuya información al llegar a la médula espinal converja con eferencias del nervio pudendo, lo que permitirá la actividad refleja del esfínter externo de la uretra. Esta actividad desencadenaría el cierre uretro-vaginal para el mantenimiento de orina; además de involucrar el reflejo vesico-esfínter externo de la uretra, también implicaría la activación de otros reflejos, como el reflejo genito-esfínter externo de la uretra, propuesto en este estudio. Este reflejo permitiría la modulación de la expulsión de orina y el mantenimiento de la continencia urinaria durante la penetración en el apareamiento, tal y como lo sugieren Cruz y colaboradores (2016). Pero, después de la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 aún se registraron algunas ráfagas de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra, predominantemente durante la estimulación de la vagina pélvica. Tal actividad podría deberse a la participación de fibras aferentes del nervio hipogástrico, ya que al emerger de segmentos torácicos T13-L3, la avulsión de las raíces ventrales L6-S2 no provocaría daño alguno en esos segmentos medulares.

En el modelo de la rata se demostró que el esfínter externo de la uretra se contrae de forma tónica durante el almacenamiento de la orina en la vejiga urinaria, pero, durante la expulsión de orina el patrón intermitente de contracciones y relajaciones rítmicas del esfínter externo de la uretra cambia. Este patrón resulta esencial para llevar a cabo un eficiente vaciamiento vesical (Maggi y cols. 1986; Langdale y Grill, 2016). Por otra parte, estudios de Chang y colaboradores (2007), sugieren que el circuito nervioso responsable de generar los patrones de actividad del esfínter externo de la uretra parece estar ubicado en diferentes segmentos de la médula espinal; por ejemplo, la actividad tónica se localizaría a nivel de los segmentos L6-S1 y su estimulación produciría una contracción sostenida, mientras que la estimulación de niveles T8-9 y L3-4 producirían la actividad fásica del esfínter externo de la uretra, actividad caracterizada por contracciones intermitentes y rápidas.

En la coneja y en el humano, la activación del esfínter externo de la uretra ocurre durante la fase de almacenamiento, a diferencia de otros modelos animales como el descrito para la rata, donde la activación se produce en la fase de expulsión. Es posible, que en la coneja y en el humano, estos patrones de actividad del esfínter externo de la uretra también se presenten durante el reflejo que se produce en respuesta a la estimulación vaginal, porque durante la penetración peneana resulta de gran importancia la activación del esfínter externo de la uretra. Esto podría tener la función de mantener la continencia urinaria y prevenir la pérdida involuntaria de orina durante el coito.

Los mecanismos fisiológicos implicados en la conducta sexual aún no se han estudiado a profundidad. Diversos factores parecen influir en la actividad sexual, entre ellos los estímulos sensoriales y hormonales, así como las respuestas locales y reflejas. El papel de la inervación simpática y parasimpática en la conducta sexual continúa siendo objeto de especulación. En este tenor, se considera que las señales sensoriales de la región genital alcanzan a los segmentos sacros de la médula espinal a través del nervio pudendo y el plexo sacro antes de ser transmitidas al cerebro. Los reflejos espinales a nivel sacro y lumbar también pueden estar involucrados en su regulación (Shafik y cols. 2008).

La estimulación sexual no solamente provoca respuestas reflejas en los órganos reproductivos femeninos externos e internos, sino también respuestas extra-genitales. Durante el comportamiento sexual en las mujeres, las respuestas genitales abarcan la vasocongestión

vaginal y clitoriana, la lubricación, así como las contracciones de la vagina, el esfínter anal y el piso pélvico. Específicamente, el incremento del flujo sanguíneo, la lubricación vaginal y los cambios en el diámetro luminal vaginal están estrechamente relacionados con la excitación sexual. Con frecuencia se producen contracciones de los músculos pélvicos durante la fase orgásmica, que se han asociado a la sensación de orgasmo y clímax durante el coito. De igual manera se ha demostrado que la distensión vaginal induce una disminución de la presión vesical y un aumento de la presión uretral. A pesar de que hay diferencias funcionales y patrones de inervación distintos entre los órganos genitales, también existe cierto grado de solapamiento anatómico y coordinación de funciones. Por ejemplo, los nervios pudendos y pélvicos regulan la lordosis, y los nervios pélvicos, hipogástricos y pudendos se activan rítmicamente durante los reflejos relacionados con el clímax (Shafik y cols. 2008; Cai y cols. 2008).

En la coneja se ha demostrado que la estimulación de la región perigenital desencadena la activación de los músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso. Este fenómeno se conoce como reflejo vagino-cavernoso y se ha sugerido que desempeña un papel relevante en la erección del clítoris durante el coito. Además, este reflejo también puede ser importante para sostener la cabeza del feto durante el proceso de parto, ayudando de esa manera a prevenir desgarros vaginales y perineales (Cruz y cols. 2010). Por tanto, proponemos que a nivel de la vagina pélvica, así como a nivel de la uretra proximal, se localizan receptores sensoriales cuya activación enviaría patrones de potenciales de acción, que podrían considerarse como códigos de información que se transmitirían por los axones aferentes del nervio pélvico e hipogástrico; por su parte el nervio hipogástrico se encargaría de inhibir la actividad del músculo detrusor, y a través de un proceso de retroalimentación, los códigos de información transmitidos a través de los axones en el nervio pélvico, al llegar a la médula espinal harían contacto sináptico con las motoneuronas del nervio pudendo, lo que desencadenaría la actividad del esfínter externo de la uretra, a través de axones motores, para ejercer una mayor fuerza a este nivel como se ha descrito en el estudio de Hernández-Bonilla y cols. (2023), en el cual demostraron que al aplicar estímulos eléctricos al esfínter externo de la uretra se desencadenan incrementos de presión uretral y vaginal, debido a que las miofibras circulares del esfínter externo de la uretra

envuelven la uretra distal y la vagina pélvica. Por el tipo de activación observada proponemos que se trata de un reflejo vagino-esfintérico en la coneja (Figura 12).

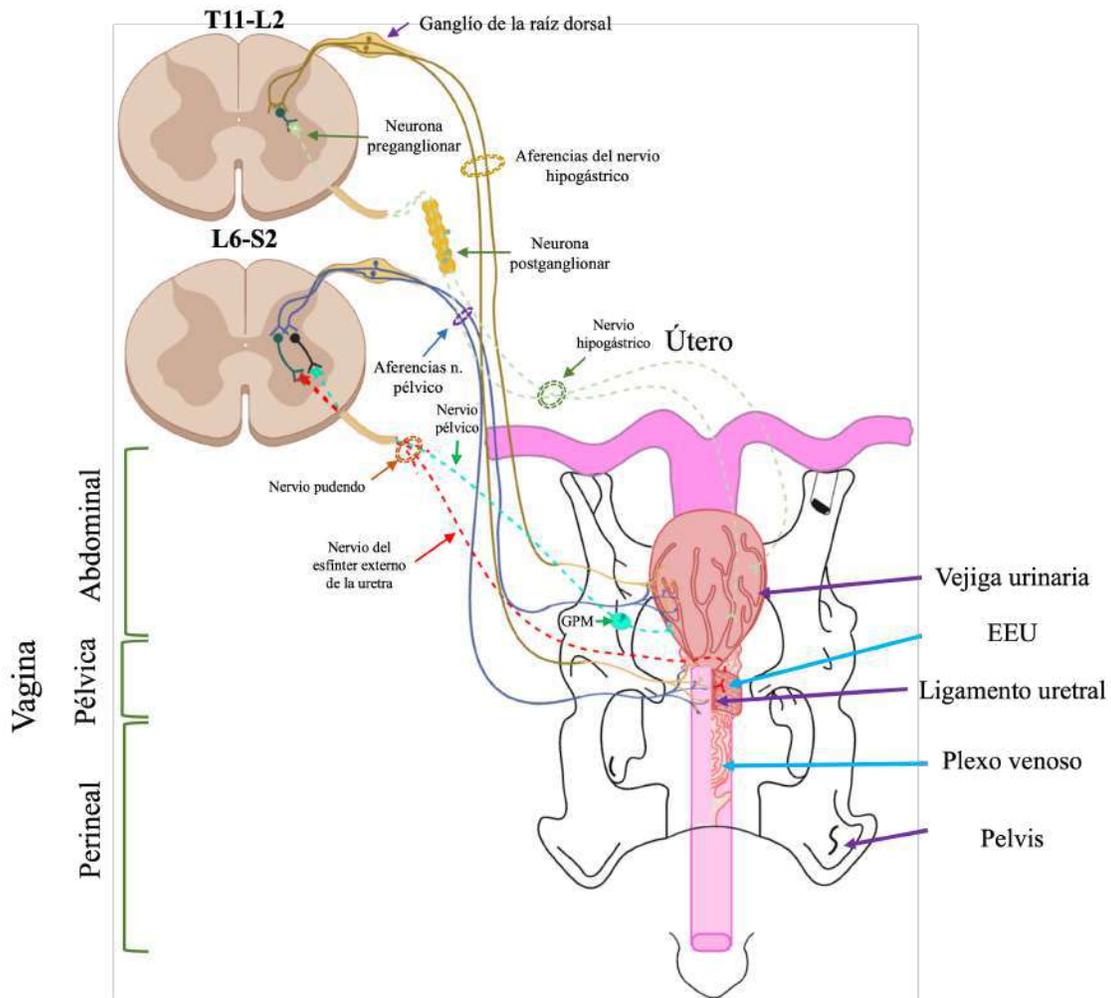


Figura 15. Propuesta del reflejo vagino-esfintérico, el cual se desencadenaría por la estimulación de los receptores sensoriales ubicados en la vagina pélvica, cuya información se enviaría por axones aferentes del nervio pélvico e hipogástrico; a su vez, el nervio hipogástrico inhibiría la actividad del detrusor, y a través de un proceso de retroalimentación, la información proveniente del nervio pélvico al llegar a la médula espinal convergería con motoneuronas del nervio pudendo, desencadenando una respuesta del esfínter externo de la uretra para evitar la salida de orina durante la estimulación de la vagina, posiblemente, en eventos como la cópula y el parto.

9. CONCLUSIONES

La frecuencia de actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra se presenta de manera diferencial en respuesta a la estimulación mecánica de las distintas regiones del tracto

urogenital (cuerpo vesical, uretra proximal, uretra medial, uretra distal, piel perigenital, vagina perineal, vagina pélvica, vagina abdominal). El esfínter externo de la uretra muestra mayor actividad durante la estimulación del cuerpo vesical, uretra proximal y vagina pélvica. Para este estudio, proponemos que la actividad eléctrica del esfínter externo de la uretra se desencadena en dos tipos de reflejos: a) el uretro-esfintérico y b) el vagino-esfintérico, respectivamente, para modular la función de continencia urinaria y evitar escapes de orina durante la cópula y el parto.

10. PERSPECTIVAS

1. Realizar el marcaje de las motoneuronas que inervan al esfínter externo de la uretra, así como identificar las vías aferentes que inervan la región de uretra proximal y la región de vagina pélvica en la coneja.
2. Describir si existen mecanorreceptores o células especializadas denominadas “paraneuronas” en el urotelio de la uretra.
3. Describir la actividad del esfínter externo de la uretra después de la lesión de diferentes regiones medulares (T8-T9, L3-L4), o mediante la estimulación eléctrica de las raíces ventrales con respecto al patrón de actividad mostrado en este trabajo.
4. Implementar una estrategia para recuperar la función del esfínter externo de la uretra después la avulsión de las raíces ventrales L6-S2.

11. REFERENCIAS

Abdel-Gawad M, Boyer S, Sawan M, Elhilali MM. 2001. Reduction of bladder outlet resistance by selective stimulation of the ventral sacral root using high frequency blockade: a chronic study in spinal cord transected dogs. *J Urol* 166(2): 728-733.

Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MR, Druschel C, Curt A. 2017. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17018.

Ashton-Miller JA, DeLancey JO. 2007. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci* 1101: 266-296.

Augsburger HR, Cruz-Orive LM, Arnold S. 1993. Morphology and stereology of the female canine urethra correlated with the urethral pressure profile. *Acta Anat (Basel)* 148(4): 197-205.

Berkley KJ, Hubscher CH, Wall PD. 1993. Neuronal responses to stimulation of the cervix, uterus, colon, and skin in the rat spinal cord. *J Neurophysiol* 69(2): 545-556.

Berkley KJ, Robbins A, Sato Y. 1993. Functional differences between afferent fibers in the hypogastric and pelvic nerves innervating female reproductive organs in the rat. *J Neurophysiol* 69(2): 533-544.

Bican O, Minagar A, Pruitt AA. 2013. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. *Neurol Clin* 31(1): 1-18.

Birder LA, de Wachter S, Gillespie J, Wyndaele JJ. 2014. Urethral sensation: basic mechanisms and clinical expressions. *Int J Urol.* 21 Suppl 1:13-16.

Buss RR, Shefchyk SJ. 2003. Sacral dorsal horn neuron activity during micturition in the cat. *J Physiol* 551(Pt 1):387-396.

Cai RS, Alexander MS, Marson L. 2008. Activation of somatosensory afferents elicit changes in vaginal blood flow and the urethro-genital reflex via autonomic efferents. *J Urol.* 180(3): 1167-1172.

Chang HY, Cheng CL, Chen JJ, de Groat WC. 2007. Serotonergic drugs and spinal cord transections indicate that different spinal circuits are involved in external urethral sphincter activity in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 292(3): F1044-F1053.

Choo AM, Liu J, Lam CK, Dvorak M, Tetzlaff W, Oxland TR. 2007. Contusion, dislocation, and distraction: primary hemorrhage and membrane permeability in distinct mechanisms of spinal cord injury. *J Neurosurg: Spine SPI* 6(3): 255-266.

Conte B, Maggi CA, Parlani M, Lopez G, Manzini S, Giachetti A. 1991. Simultaneous recording of vesical and urethral pressure in urethane-anesthetized rats: effect of neuromuscular blocking agents on the activity of the external urethral sphincter. *J Pharmacol Methods* 26(3):161-171.

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(5): 359-363.

Corona-Quintanilla DL, Acosta-Ortega C, Flores-Lozada Z, López-Juárez R, Zempoalteca R, Castelán F, Martínez-Gómez M. 2020. Lumbosacral ventral root avulsion alters reflex activation of bladder, urethra, and perineal muscles during micturition in female rabbits. *Neurourol Urodyn* 39(5): 1283-1291.

Corona-Quintanilla DL, Castelán F, Fajardo V, Manzo J, Martínez-Gómez M. 2009. Temporal coordination of pelvic and perineal striated muscle activity during micturition in female rabbits. *J Urol* 181(3):1452-1458.

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): 689-695.

Cruz Y, Corona-Quintanilla, DL, Juárez, M, Martínez-Gómez, M. 2010. Características anatómicas y fisiológicas de los músculos pélvicos en la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Méx* 41(4): 263-274.

Cruz Y, Downie JW. 2005. Sexually dimorphic micturition in rats: relationship of perineal muscle activity to voiding pattern. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289(5): R1307-R1318.

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, Juárez R, Medel A, Corona-Quintanilla DL, Pacheco P, Juárez M. 2016. Coital Urinary Incontinence Induced by Impairment of the Dorsal Nerve of the Clitoris in Rats. *J Urol* 195(2): 507-514.

Cruz Y, Rodríguez-Antolín J, Nicolás L, Martínez-Gómez M, Lucio RA. 2010. Components of the neural circuitry of the vaginocavernosus reflex in rabbits. *J Comp Neurol*. 518(2): 199-210.

Cunningham ST, Steinman JL, Whipple B, Mayer AD, Komisaruk BR. 1991. Differential roles of hypogastric and pelvic nerves in the analgesic and motoric effects of vaginocervical stimulation in rats. *Brain Res* 559(2): 337-343.

Czaja K, Kaleczyc J, Pidsudko Z, Franke-Radowiecka A, Łakomy M. 2001. Distribution of efferent neurones innervating the oviduct in the pig. *Folia Morphol (Warsz)* 60(4): 243-248.

Danuser H, Thor KB. 1996. Spinal 5-HT₂ receptor-mediated facilitation of pudendal nerve reflexes in the anaesthetized cat. *Br J Pharmacol* 118(1): 150-154.

de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. 2015. Neural control of the lower urinary tract. *Comp Physiol* 5(1): 327-396.

de Groat WC. 2006. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 2(Suppl 2): S25-S40.

de la Portilla F, López-Alonso M, Borrero JJ, Díaz-Pavón J, Gollonet JL, Palacios C., Vázquez-Monchul J, Sánchez-Gil JM. 2011. The rabbit as an animal model for proctology research: anatomical and histological description. *J Invest Surg* 24(3): 134-137.

DeLancey JO. 1997. The pathophysiology of stress urinary incontinence in women and its implications for surgical treatment. *World J Urol* 15(5): 268-274.

Doi T, Kamo I, Imai S, Okanishi, S, Ishimaru T, Ikeura, Y, Natsugari H. 1999. Effects of TAK-637, a tachykinin receptor antagonist, on lower urinary tract function in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 383(3):297-303.

Flores-Hernández A, Flores-Lozada Z, Ahuactzin-Pérez, M, Corona-Quintanilla DL. 2021. Efecto de la electroestimulación de la raíz ventral sacro 1 sobre el esfínter externo de la uretra e el modelo coneja con avulsión de raíz ventral L6-S1. *Foro Virtual, IX Simposio de Actividad Integradora y XXVII Foro de Avances de Investigación*. Mayo 27–28. Ixtacuixtla, Tlax. México. pp. 33

Flores-Lozada Z, Sánchez-Rosas D, Martínez-Gómez M, Jiménez I, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL. 2021. Effect of the avulsion of the lumbar ventral root on locomotion and afferent information of the spinal cord in the domestic rabbit. *Society for Neuroscience Global Connectome*. January 11-13.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. 2008. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6): 453-466.

Ghoniem GM, Shoukry MS, Monga M. 1996. Effects of anesthesia on urodynamic studies in the primate model. *J Urol* 156(1): 233-236.

Guest JD, Moore SW, Aimetti AA, Kutikov AB, Santamaria AJ, Hofstetter CP, Ropper AE, Theodore N, Ulich TR, Layer RT. 2018. Internal decompression of the acutely contused spinal cord: Differential effects of irrigation only versus biodegradable scaffold implantation. *Biomaterials* 185: 284-300.

Harada T, Kumazaki T, Kigure T, Etori K, Tsuchida S. 1989. Effect of adrenergic agents on urethral pressure and urethral compliance measurements in dog proximal urethra. *J Urol* 142(1): 189-192.

Hernández-Bonilla C, Zacapa D, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL, Castelán F, Martínez-Gómez M. 2023. Multiparity Reduces Urethral and Vaginal Pressures Following the Bulboglansularis Muscle Stimulation in Rabbits. *Reprod Sci*. 10.1007/s43032-023-01263-3.

Hijaz A, Daneshgari F, Sievert KD, Damaser MS. 2008. Animal models of female stress urinary incontinence. *J Urol* 179(6): 2103-2110.

Hinata N, Murakami G. 2014. The urethral rhabdosphincter, levator ani muscle, and perineal membrane: a review. *Biomed Res Int* 2014: 906921.

Hughes, NP, y Abrams O. 2002. Cystometry. En: *Textbook of Female Urology and Urogynaecology*. Cardozo L Staskin D (eds.) Editorial. Isis Medical Media Ltd. pp.198-204

Iwata M, Inoue K, Mannen T. 1993. Functional localization in the Onufrowicz nucleus in man. *Clin Neuropathol* 12(2): 112-116.

Jiang C, Li Z, Wu Z, Liang Y, Jin L, Cao Y, Wan S, Chen Z. 2020. Integrated Bioinformatics Analysis of Hub Genes and Pathways Associated with a Compression Model of Spinal Cord Injury in Rats. *Med Sci Monit* 26: e927107.

Kamo I, Cannon TW, Conway DA, Torimoto K, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. 2004. The role of bladder-to-urethral reflexes in urinary continence mechanisms in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 287(3): F434-F441.

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): F920-F926.

Kamo I, Torimoto K, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. 2003. Urethral closure mechanisms under sneeze-induced stress condition in rats: a new animal model for evaluation of stress urinary incontinence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285(2): R356-R365.

Komisaruk BR, Adler NT, Hutchison J. 1972. Genital sensory field: enlargement by estrogen treatment in female rats. *Science* 178(4067): 1295-1298.

Kontani H, Nakagawa M, Sakai T. 1992. Effects of adrenergic agonists on an experimental urinary incontinence model in anesthetized rabbits. *Jpn J Pharmacol* 58(4): 339-346.

Langdale CL, Grill WM. 2016. Phasic activation of the external urethral sphincter increases voiding efficiency in the rat and the cat. *Exp Neurol* 285(Pt B): 173-181.

LaPallo BK, Wolpaw JR, Yang Chen X, Carp JS. 2017. Spinal Transection Alters External Urethral Sphincter Activity during Spontaneous Voiding in Freely Moving Rats. *J Neurotrauma* 34(21): 3012-3026.

Lecci A, Carini F, Tramontana M, Birder LA, de Groat WC, Santicioli P, Giuliani S, Maggi CA. 2001. Urodynamic effects induced by intravesical capsaicin in rats and hamsters. *Auton Neurosci* 91(1-2): 37-46.

Leñero E, Castro R, Viktrup L, Bump RC. 2007. Neurofisiología del tracto urinario inferior y de la continencia urinaria. *Rev Mex Urol* 67(3): 154-159.

López-Juárez R, Zempoalteca R, Corona-Quintanilla DL, Jiménez-Estrada I, Castelán F, Martínez-Gómez M. 2018. Multiparity modifies contractile properties of pelvic muscles affecting the genesis of vaginal pressure in rabbits. *Neurourol Urodyn*. 37(1): 106-114.

Lose G, Griffiths D, Hosker G, Kulseng-Hanssen S, Perucchini D, Schäfer W, Thind P, Versi E, Standardization Sub-Committee, International Continence Society. 2002. Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21(3): 258-260.

Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P, Meli A. 1986. Analysis of factors involved in determining urinary bladder voiding cycle in urethan-anesthetized rats. *Am J Physiol* 251(2 Pt 2): R250-R257.

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): 2402-2406.

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): 486-495.

Martínez-Gómez M, Mendoza-Martínez G, Corona-Quintanilla DL, Fajardo V, Rodríguez-Antolín J, Castelán F. 2011. Multiparity causes uncoordinated activity of pelvic- and perineal-striated muscles and urodynamic changes in rabbits. *Reprod 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(4): 532-549.

McMurray G, Casey JH, Naylor AM. 2006. Animal models in urological disease and sexual dysfunction. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 2(Suppl 2): S62-S79.

Mistry MA, Klarskov N, DeLancey JO, Lose G. 2020. A structured review on the female urethral anatomy and innervation with an emphasis on the role of the urethral longitudinal smooth muscle. *Int Urogynecol J* 31(1):63-71.

Mónica Brauer M, Smith PG. 2015. Estrogen and female reproductive tract innervation: cellular and molecular mechanisms of autonomic neuroplasticity. *Auton Neurosci*. 187: 1-17.

Morgan C, Nadelhaft I, de Groat WC. 1981. The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J Comp Neurol*. 1981;201(3):415-440.

Morgan CW, de Groat WC, Felkins LA, Zhang S-J. 1993. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 331: 161–82.

Munarriz R, Kim SW, Kim NN, Traish A, Goldstein I. 2003. A review of the physiology and pharmacology of peripheral (vaginal and clitoral) female genital arousal in the animal model. *J Urol* 170(2 Pt 2): S40-S45.

Nance DM, Burns J, Klein CM, Burden HW. 1988. Afferent fibers in the reproductive system and pelvic viscera of female rats: anterograde tracing and immunocytochemical studies. *Brain Res Bull* 21(4): 701-709.

Nickel RF, Venker-van Haagen AJ. 1999. Functional anatomy and neural regulation of the lower urinary tract in female dogs: a review. *Vet Q* 21(3): 83-85.

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): 1036-1039.

Oelrich TM. 1983. The striated urogenital sphincter muscle in the female. *Anat Rec* 205(2): 223-232.

Orr MB, Gensel JC. 2018. Spinal Cord Injury Scarring and Inflammation: Therapies Targeting Glial and Inflammatory Responses. *Neurotherapeutics* 15(3): 541-553.

Ortega-Villalobos M, García-Bazán M, Solano-Flores LP, Ninomiya-Alarcón JG, Guevara-Guzmán R, Wayner MJ. 1990. Vagus nerve afferent and efferent innervation of the rat uterus: an electrophysiological and HRP study. *Brain Res Bull* 25(3): 365-371.

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.

Pandita, R.K., Fujiwara, M., Alm, P., y Andersson, K.E. (2000). Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet obstruction. *The Journal of urology* 164(4), 1385–1389.

Peters LC, Kristal MB, Komisaruk BR. 1987. Sensory innervation of the external and internal genitalia of the female rat. *Brain Res* 408(1-2): 199-204.

Pineau, I, Lacroix S. 2007. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: Multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. *J Comp Neurol* 500: 267-285.

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.

Sasaki M. Morphological analysis of external urethral and external anal sphincter motoneurons of cat. 1994. *J Comp Neurol* 349: 269–87.

Sato S, Hayashi RH, Garfield RE. 1989. Mechanical responses of the rat uterus, cervix, and bladder to stimulation of hypogastric and pelvic nerves in vivo. *Biol Reprod* 40(2): 209-219.

Shafik A, Shafik AA, El Sibai O, Shafik IA. 2008. Effect of micturition on clitoris and cavernosus muscles: an electromyographic study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19(4):531-535.

Shafik A, Shafik AA, Shafik IA, El Sibai O. 2008. The electromyographic activity of the external and internal urethral sphincters and urinary bladder on vaginal distension and its role in preventing vaginal soiling with urine during sexual intercourse. *Arch Gynecol Obstet.* 277(3): 213-217.

Shaw MB, Herndon CD, Cain MP, Rink RC, Kaefer M. 2007. A porcine model of bladder outlet obstruction incorporating radio-telemetered cystometry. *BJU Int* 100(1):170-174.

Silver J, Miller JH. 2004. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 5(2): 146–156.

Steinman JL, Carlton SM, Willis WD. 1992. The segmental distribution of afferent fibers from the vaginal cervix and hypogastric nerve in rats. *Brain Res* 575(1): 25-31.

Stieger-Vanegas SM, McKenzie E. 2021. Imaging of the Urinary and Reproductive Tract in Small Ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 37(1): 75-92.

Tai C, Roppolo JR, de Groat WC. 2005. Response of external urethral sphincter to high frequency biphasic electrical stimulation of pudendal nerve. *J Urol* 174(2): 782-786.

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 JW, Bazeed MA, Schmidt RA, Tanagho EA. 1982. Mechanisms of urinary continence: an animal model to study urethral responses to stress conditions. *J Urol* 127(6): 1202-1206.

Torres-Espín A, Corona-Quintanilla DL, Flores J, González F, Xavier N. 2013. Neuroprotección y regeneración axonal después de la avulsión de la raíz ventral lumbar por reimplantación y terapia combinada de trasplante de células madre mesenquimales. *Neurourology and Urodynamics* (2): 354-368.

Tran AP, Warren PM, Silver J. 2018. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury. *Physiol Rev* 98(2): 881–917.

Wake MH. 1992. The comparative anatomy of the urogenital system. En: Hyman's *Comparative Vertebrate Anatomy*. Wake MH (ed.) Editorial. Chicago and London: The University of Chicago Press. pp. 555-614

Wiedey J, Alexander MS, Marson L. 2008. Spinal neurons activated in response to pudendal or pelvic nerve stimulation in female rats. *Brain Res* 1197: 106-114.

Yellon SM, Grisham LA, Rambau GM, Lechuga TJ, Kirby MA. 2010. Pregnancy-related changes in connections from the cervix to forebrain and hypothalamus in mice. *Reproduction* 140(1): 155-164.

Yoshimura N, Seki S, Erickson KA, Erickson VL, Hancellor MB, de Groat WC. 2003. Histological and electrical properties of rat dorsal root ganglion neurons innervating the lower urinary tract. *J Neurosci* 23(10): 4355-4361

12. PUBLICACIONES

1. Resumen presentado en II Congreso Virtual de Neuro-Biomateriales. Diciembre 20-21, 2021.

II Congreso Virtual de Neuro-Biomateriales
Del 20 al 21 de diciembre 2021

NEURO Biomateriales

El Comité del Congreso Virtual de Neuro-Biomateriales
Otorga la presente

CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN A:

Alan Flores-Hernández, Miguel Angel Bello-Zamora, Zamantha Flores-Lozada,
Margarita Martínez-Gómez, Juan Morales, Dora Luz Corona-Quintanilla

Por su participación en el trabajo titulado:

“Implante del Poly (n-[2-hydroxypropyl] methacrylamide) sobre la avulsión de raíz ventral: efecto sobre el patrón de actividad de músculos perineales durante la micción en la coneja.”

[Signature]
Dra. Ana Laura Álvarez Mejía
Presidenta del Comité del Congreso de Neuro-Biomateriales
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

[Signature]
Dr. Rodrigo Mondragón Lozano
Secretario del Comité del Congreso de Neuro-Biomateriales
CONACyT-Instituto Mexicano del Seguro Social

[Signature]
M. en C. Estephanny Jocelyn Alvarado Muñoz
Coordinadora General del Congreso de Neuro-Biomateriales
Universidad Autónoma Metropolitana

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AM
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

Centro de Investigación **CAMINA**
por cada 100 personas

2. Resúmenes presentados en Annual Meeting Neuroscience 2022. Society for Neuroscience.

L1

Effect of L6-S2 root avulsion on the morphophysiological characteristics of the urinary bladder in the female rabbit

Misael Mercado¹, Alan Flores-Hernández², Zamartha Flores-Lozada², Octavio Sánchez¹, René Zempoalteca-Ramírez³, Francisco Castelan⁴, Margarita Martínez-Gómez⁴, Dora Luz Corona-Quintanilla³

¹Licenciatura en Química Clínica, Universidad Autónoma de Tlaxcala, ²Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, ³Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, ⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

The spinal cord is a center specialized in the reception and sending of stimuli. At the lumbosacral level (L6-S2) the excitatory-inhibitory reflexes are integrated to regulate different functions of the lower urinary tract and pelvic floor musculature. The nerve roots that emerge from the ventral horn of the spinal cord have a certain fragility and the axons carry information to effectors, such as viscera and pelvic floor muscles. However, ventral roots are susceptible to a variety of mechanical damage. For example, its stretching or rupture (avulsion) interrupts the transmission of bioelectrical signals between the central nervous system and effectors. The aim was to determine if the physiological alterations of the urinary bladder are derived from its hypertrophy, caused by the L6-S2 ventral root avulsion (VRA) in female rabbit. For this purpose, virgin rabbits were randomly assigned into two groups (n= 16): A) Sham and B) L6-S2 VRA. Once the rabbits were anesthetized, group A) Sham was performed VRA simulation, and B) L6-S2 VRA, the ventral roots of the lumbosacral plexus (L6-S2) were avulsed unilaterally. On the 15th day after the lesion, simultaneous cystometrograms and urethral profile were recorded. Subsequently, they were perfused with paraformaldehyde, the urinary bladder was located and obtained, to continue with histological processing and the performance of the sections. The results obtained demonstrated that the rabbits at 15 days with L6-S2 VRA show urodynamic affectations, such as a decrease in bladder efficiency and bladder contraction, due to the morphological changes shown in the histological sections of the urinary bladder, as well as an increase in its weight and in the thickness of the lamina propria and serous layers, in addition to the thinning of the smooth muscle layer. These findings provide insight into the level of damage that is in the urinary bladder due to VRA.

Support: Conacyt CF1311312, ZFL 1001233



[Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Control/Tracking Number: 2022-S-6028-SfN

Activity: Scientific Abstract

Current Date/Time: 6/14/2022 9:30:48 PM

Effect of unilateral lumbar 6 avulsion on nerve conduction of five peripheral nerves of the lower extremity in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*).

AUTHOR BLOCK: Z. FLORES-LOZADA¹, A. FLORES-HERNANDEZ¹, R. ZEMPOALTECA³, I. JIMENEZ-ESTRADA⁴, F. CASTELÁN⁵, M. MARTINEZ-GOMEZ⁶, *D. L. CORONA-QUINTANILLA²;

¹Posgrado en Ciencias Biológicas, ²Ctr. Tlaxcala de Biología de la Conducta, Univ. Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico; ³Univ. Autónoma Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico; ⁴IPN Ctr. Invest & Adv Studies, Mexico City, Mexico; ⁵Inst. de Investigaciones Biomedicas, UNAM, Tlaxcala, Mexico; ⁶Inst. de Investigaciones Biomédicas UNAM, Tlaxcala, Mexico

Abstract:

Skeletal muscle is involved in vital behaviors such as locomotion and posture. Locomotion is a fundamental behavior for bipedal and quadrupedal individuals. In the spinal cord there are sensory-motor regulation nerve circuits that actively participate in maintaining posture or performing locomotion. Specifically, at the lumbar level (L6) is integrated somatic and visceral reflexes to regulate lower urinary tract, posture and locomotion functions. But, with the spinal cord injury produced a muscular deterioration and the unrest in the sensation of balance. The separation of the spinal cord from the anterior roots is nominated ventral root avulsion (VRA), this type of injury commonly occurs at the L6, and this produces a low survival of motor neurons. But, the effect of VRA on nerve conduction of nerves affected by injury is lacking. The objective is to determine what happens with the nerve conduction of peripheral nerves of the lower extremity after L6 VRA. Young female rabbits (aged 8 ± 2 months, $n=14$) were used for this study. The rabbits were anesthetized and divided into three groups: 1) Control, to characterize the compound action potentials at the L6 dorsal root level during electrostimulation of the quadratus femoris muscle (nCuaF), sciatic nerve (nC), lateral femoral cutaneous nerve (nCutF) and branches 1 and 2. ($n=4$). Other 10 females were randomly divided into two groups, 2) sham ($n=5$) and 3) L6 VRA ($n=5$). In the sham and L6 VRA groups. After of 30 days in both groups were recordings of action potentials compound on the dorsal root during electrical stimulation of the five peripheral nerves of the lower extremity were performed. The results show that there are differences with respect to the parameters of the action potentials compound from the five lower extremity nerves. Specifically, the nC shows significant differences with respect to the other nerves in latency, amplitude and number of components. These differences are possibly due to the type of axons that form the nC (sensory and motor), whereas the axons of the nCuaF, R1 and R2 nerves are motor and the nCutF axons are only sensory. AVR L6 lesions significantly and differentially affect compound action potentials at the dorsal root level of all five nerves. After injury the composite action potentials that could be recorded at the dorsal root are those of the nCuaF, nC and nCutF nerves. Thus, L6 VRA differentially affects nerve conduction in the nerves of the lower extremity. Nerves considered motor (nCuaF, R1 and R2) are more susceptible to degeneration by injury VRA L6 than nerves with sensory components (nC and nCutF).

Author Disclosure Information:

Z. Flores-Lozada: None. **A. Flores-Hernandez:** None. **R. Zempoalteca:** None. **I. Jimenez-Estrada:** None. **F. Castelán:** None. **M. Martinez-Gomez:** None. **D.L. Corona-Quintanilla:** None.

Presentation Preference (Complete): Poster Only

Linking Group (Complete): None selected

Theme and Topic (Complete): C.11.b. Spinal cord injury – Animal models and human studies ; D.08.b. Cross-modal processing – Neural circuitry and development

Nanosymposium Information (Complete):

Nanosymposium cannot have more than two abstracts from the same lab. Does your linking group contain more than two abstracts from the same lab? Yes

Keyword (Complete): SPINAL CORD INJURY ; NERVE ; ACTION POTENTIAL

Support (Complete):

Support: Yes

Grant/Other Support: : Conacyt CF1311312

Grant/Other Support: : Conacyt ZFL 1001233.

Special Requests (Complete):

How do you plan to participate in Neuroscience 2022?: Virtually Only

Religious Conflict?: No Religious Conflict

Additional Conflict?: No

If additional conflicts exist, please describe below.

(Special Requests) : no

Is the presenting author of this abstract a high school or undergraduate student?: None

Special Needs Accommodations: : no

Status: Finalized

1121 14th Street NW, Suite 1010 Access the Member Center | Accessibility Policy | Disclaimer | Contact Us
Washington, DC 20005

3. Resumen presentado en el LXV Congreso Nacional De La Sociedad Mexicana De Ciencias Fisiológicas, A.C. 2022 / Congreso Internacional 2022 De La Asociación Latinoamericana De Ciencias Fisiológicas.

LXV Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C.
Congreso Internacional 2022 de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas

o140

Actividad del esfínter externo de la uretra en respuesta a la estimulación vaginogenital en coneja

Flores-Hernández Alan¹ (estudiante de posgrado), Flores-Lozada Zamantha¹, Zempoalteca René², Jiménez-Estrada Ismael³, Martínez-Gómez Margarita^{2,4}, Corona-Quintanilla Dora Luz²

1 Posgrado en Ciencias Biológicas, UATx; 2 Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, UATx 3 Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN; 4 Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Las alteraciones morfofisiológicas de los componentes del piso pélvico producen trastornos que afectan en mayor proporción a mujeres con gestaciones y/o partos. Uno de los trastornos más comunes es la salida involuntaria de orina o incontinencia urinaria, que puede ser por urgencia, esfuerzo (IUE) y mixta. La IUE está relacionada con la salida de orina durante el coito (IUC), debido al daño ocasionado en el esfínter externo de la uretra. Es posible que la estimulación sensorial desencadene durante el coito influya en la función de las vísceras pélvicas y al estar dañado el esfínter externo de la uretra (EEU) el cierre uretral disminuye durante el coito. Sin embargo, pocos estudios han abordado los mecanismos fisiopatológicos que subyacen la IUC. Un primer acercamiento y objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de actividad del EEU en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal en el modelo de la coneja. Para ello, en conejas anestesiadas se les realizó registros electromiográficos del EEU en respuesta a la estimulación mecánica de la piel perigenital, vagina perineal, pélvica y abdominal. En este estudio se demostró que la frecuencia de actividad del EEU fue mayor durante la estimulación de la vagina pélvica en comparación con la frecuencia de actividad que se desencadena durante la estimulación de la piel perigenital, vagina perineal, y vagina abdominal. Posiblemente, a nivel de vagina pélvica se localiza la mayor cantidad de mecanorreceptores que desencadenan la activación refleja del EEU para ejercer una mayor fuerza de contracción y mantener el cierre uretral durante la continencia urinaria o estimulación vaginal durante el coito. De esta forma, evitar episodios involuntarios de expulsión de orina.

Puebla, Mexico; October 5-8, 2022