

Efecto de la lesión del núcleo del tracto solitario en la rata grávida a término y su implicación en el trabajo de parto

Cap. 2º MC Jesús G. Ninomiya,* Dra. Irma Zarco de Coronado**

Escuela Médico Militar. Escuela Militar de Graduados de Sanidad
Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Ciudad de México

RESUMEN. La lesión electrolítica unilateral o bilateral del NTS en la rata grávida a término produjo distocia, misma que consistió en la supresión del parto o bien, en el retraso del mismo (7-15 horas). Por lo que respecta a la salud de los productos, en el primer caso, todos los productos murieron en el útero, mientras que en el segundo, una parte de ellos murió durante el parto (23-75%). En contraste en las ratas control, su parto ocurrió en la fecha esperada o bien, con un ligero retraso (2-4 horas), pero en ambos casos, los productos nacieron normales.

Finalmente, los resultados sugieren que la lesión del NTS en la rata grávida a término produce distocia, la que puede ser explicada de manera tentativa por la disfunción del sistema adicional de fibras vagales uterinas lo que interferiría con la actividad de las neuronas magnocelulares secretoras de oxitocina, esto aunado a una posible disfunción del sistema neural parvocelular, ocasionaría la distocia en dicho animal.

Palabras clave: núcleo del tracto solitario, núcleo motor dorsal, nervio vago, núcleo paraventricular, útero, control de la reproducción, sistema autónomo.

El complejo vagal del tallo cerebral está involucrado en la integración de las siguientes funciones: respiratoria, cardiovascular y gastrointestinal. El núcleo del tracto solitario (NTS) parece ser la estructura más importante para el relevo sensorial en dicho complejo. Por otra parte, el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) al parecer, es el origen principal de las vías eferentes a las estructuras relacionadas con dichas funciones.¹⁻⁴

* Profesor Asociado, Departamento de Fisiología, Escuela Médico Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad, U.D.E.F.A., Profesor Titular de C., Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.
** Profesor Titular de C., Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:
Cap. 2º. M.C. Jesús G. Ninomiya
Escuela Médico Militar
Departamento de Fisiología
Boulevard Avila Camacho y Batalla de Celaya
Lomas de Sotelo 11649 México D.F.

SUMMARY. The unilateral or bilateral electrolytic lesion of NTS on the pregnant rat at term elicited dystocia which consisted of both, a lack of parturition or a delayed labor around 7-15 hours. As far as, the fetuses health is concerned, in the former all died in the uterus and in the latter died 23-75%. In contrast, the control rats, its parturition mostly occurred in both the normal date or with a slight delay (2-4 hours), but, in all cases, the pups were born normal. These results suggest that the injury of NTS in the pregnant rat at term produced dystocia, which might be tentatively explained by the disfunction of the additional fibers system of the vagus nerve, that supply the uterus which in turn might interfere with the activity of magnocellular oxytocin-secreting neurons, this joined to a possible disfunction of the parvocellular neural system might produce the dystocia on the above mentioned animal.

Key words: tractus solitarius nucleus, dorsal motor nucleus, pneumogastric nerve, paraventricular nucleus, uterus, reproduction control, automatic system.

En relación con los órganos de la reproducción han sido publicados importantes estudios, por ejemplo: la distensión de la vagina y del cuerno uterino modula la actividad de las neuronas de los núcleos paraventriculares (NP) del hipotálamo, cuya descarga es tónica;⁵ la vagotomía abdominal produce una disminución en el número de fetos vivos,⁶ el retraso en el inicio de la pubertad,⁷ lo que probablemente se debe a una disminución en la función del ovario y a la falla en la liberación de la hormona luteinizante.⁸

Por otro lado, la neurectomía pélvica en la rata gestante no interfiere con el embarazo, pero bloquea el trabajo de parto.^{9,10} Los datos de nuestro laboratorio sugieren que la neurectomía pélvica produce la disfunción del cérvix uterino, que consiste en el aumento de la actividad mecánica espontánea y de la susceptibilidad farmacológica a la oxitocina (OT) y a la acetilcolina (Ac),^{11,12} lo que aunado a la deficiencia en el manejo del Ca⁺⁺ intracelular por la célula miometrial con neurectomía pélvica, podrían ser factores para la explicación de dicha distocia.

En 1990, se describió en la rata una conexión bidireccional directa entre el complejo vagal del tallo cerebral y el útero a través del nervio vago, ya que, durante la disten-

sión del cuello vaginal se observó la disminución en la frecuencia de la descarga de las neuronas del NTS, asimismo, la inyección de la peroxidasa del rábano en la pared uterina produjo la tinción de las células del ganglio nodoso y del NMDV, lo que permitió la postulación de un complejo sistema de control del útero, en el cual el núcleo paraventricular podría tener una función integradora en el trabajo de parto.¹⁴ Hemos descrito recientemente que la lesión del NMDV en la rata grávida produce distocia, misma que se podría explicar tentativamente por el aumento en la susceptibilidad farmacológica del cérvix uterino a la OT y a la Ac.¹⁵

El presente trabajo se diseñó con el propósito de estudiar el papel que juega el NTS en dicho sistema de control en la rata grávida a término. Así los datos preliminares sugieren que el NTS participa en el mencionado sistema, puesto que su lesión unilateral o bilateral ocasiona distocia.¹⁶

Material y métodos

Se usaron 10 ratas hembras vírgenes de la cepa Wistar, de aproximadamente 12 semanas de edad y cuyo peso varió de 250 a 300 gramos. Las ratas se aparearon durante la noche y al día siguiente se les practicó un frotis vaginal, la presencia de espermatozoides en éste, indicó el primer día del embarazo. Los animales se organizaron en dos lotes, a saber: el experimental ($n = 5$) y el control ($n = 5$). A las ratas de ambos grupos, en el día 21 o 22 del embarazo, se les anestesió con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (25 mg por kg de peso) y en caso necesario, se les bloqueó el nervio facial con xilocaína al 2% y se les aplicó además dicho anestésico en la zona subcutánea del cráneo. La cabeza se inmovilizó en un aparato esterotáxico (Horsley Clarke). Se les practicó la trepanación unilateral o bilateral, a 12.3 mm posterior a bregma y a 1.5 mm lateral a la línea media, a través de los trépanos, los electrodos monoplares fueron descendidos 6 mm desde la superficie cerebelosa. A los animales del grupo experimental, se les aplicó a través de dichos electrodos, una corriente directa de 0.5 mA durante 20 segundos con el propósito de lesionar unilateral o bilateralmente el NTS. Por otra parte, a los animales del

grupo control, no se les aplicó la corriente (falsa lesión), o bien, se lesionaron en sitios aledaños.

Después de la operación, se registró el día del trabajo de parto, así como sus características y las condiciones de los productos al nacer.

Con el propósito de obtener las preparaciones histológicas que permitieran la ubicación precisa de las zonas lesionadas se hizo lo siguiente: en el puerperio inmediato, se sacrificó el animal mediante una sobredosis del citado barbitúrico, se perfundió con formol al 10%, se decapitó y se extrajo el encéfalo que se colocó en dicha solución, se obtuvieron cortes transversales del tallo cerebral, los que finalmente se tiñeron con violeta de cresilo.

Resultados

Efecto de la lesión del NTS de la rata grávida a término sobre el parto y los productos en la rata grávida normal, el parto ocurre generalmente en la madrugada del día 23 del embarazo.¹⁷ En el cuadro 1, se muestran los resultados de la lesión unilateral (derecha o izquierda) o bilateral del NTS de la rata grávida a término ($n = 5$). Ambos tipos de lesión ocasionaron distocia, que consistió en la supresión del trabajo de parto o bien, en un retraso del mismo que varió de siete a 15 horas. Como era de esperarse, dicha distocia, se manifestó en la salud de los productos, así en el primer caso, todos los productos murieron en el útero, mientras que en el segundo, una parte de ellos murió durante el parto, cuyo porcentaje varió del 23 al 75.

La figura 1, muestra los dibujos de las preparaciones histológicas de las secciones transversales del tallo cerebral de los animales experimentales, cada círculo negro indica el sitio lesionado del NTS y el número corresponde al animal experimental.

Efecto de la falsa lesión del NTS o de la lesión en una zona vecina al NTS de la rata grávida a término sobre el parto y los productos. En el cuadro 2, se muestran los resultados de la falsa lesión del NTS ($n = 3$) y de la lesión de las zonas aledañas al mismo ($n = 2$) y se observó, por una parte, que el parto ocurrió normal en el día 23 del embarazo y por la otra, con un pequeño retraso de 2 a 4 horas ($n = 3$), sin embargo, en todos los casos, los productos nacieron norma-

Cuadro 1. Efecto de la lesión del NTS de la rata grávida a término sobre el parto y los productos.

Rata No.	Lesión	Retraso del parto horas	Productos		
			Número	Vivos	Muertos
1	Unilateral	0*	12	0	12
2	Bilateral	15	8	0	8
3	Unilateral	6	8	2	6
4	Bilateral	7	13	10	3
5	Bilateral	0**	7	0	7

*No hubo parto, se sacrificó 30 horas después del día que debería parir.

**No hubo parto, murió 48 horas después del día que debería parir.

Cuadro 2. Efecto de la falsa lesión del NTS y de la lesión de áreas vecinas al NTS (cerebelo) en la rata grávida a término sobre el parto y los fetos

Rata No.	Lesión	Falsa lesión	Retraso de parto horas	Productos	
				Número	Vivos
1*	Unilateral		0	8	8
2*	Bilateral		2	10	10
3		Unilateral	4	12	12
4		Bilateral	3	11	11
5		Bilateral	0	13	13

*Lesión del cerebelo.

les. Es pertinente señalar que los datos histológicos de estos animales mostraron la carencia de lesión de los NTS.

Discusión

Está bien establecido que la OT juega un papel importante para el inicio y el desarrollo normal del trabajo de parto.^{18,19} Sin embargo, el sistema nervioso central también está involucrado en dicho proceso. Así, la OT y la innervación espinal uterina, al parecer, son necesarias para la función uterina durante el parto, en consecuencia, la distensión del canal del parto, durante éste, se relaciona con el aumento del nivel sanguíneo de OT.^{20,21} Aún más, la neurectomía pélvica no interfiere con el embarazo pero bloquea el parto, lo que probablemente se debe a: la falta de liberación de OT durante el mismo;²² la carencia del reflejo de la expulsión fetal;²⁰ el aumento de la susceptibilidad farmacológica a la OT y a la Ac en el cérvix uterino¹² y a la reducción de la liberación del Ca^{++} intracelular por la célula muscular lisa uterina.¹³

Es importante señalar que, por lo que respecta al tracto reproductor, éste tiene un circuito autonómico (simpático y parasimpático) compuesto de una innervación aferente espinal y de un sistema espinal eferente. Además de éste, se ha descrito un sistema adicional de fibras vagales, tanto aferentes como eferentes que innervan al útero.¹⁴ En efecto, los resultados del presente trabajo apoyan dicho sistema adicional y su posible implicación en el trabajo de parto, ya que, la lesión unilateral (derecha o izquierda) o la bilateral del NTS en la rata grávida a término produce distocia, misma que consiste en la supresión o el retraso (7-15 horas) del parto, con el consecuente daño en los productos, así, en el primer caso, la muerte fetal fue de 100%, mientras que, en el segundo varió del 23 al 75%. En contraste, los animales del grupo control presentaron un trabajo de parto normal o bien,

con un ligero retraso de 2-4 horas, sin embargo, en ambos casos, todos los productos nacieron normales. Es pertinente señalar que los datos histológicos mostraron el daño en el NTS en los animales experimentales y la carencia de lesión del mismo núcleo en los animales control.

En estrecha relación con lo anterior se ha descrito lo siguiente: una conexión directa entre el NTS y el NP; así, la información sensorial uterina que viaja por el nervio vago y que llega al NTS podría tener una influencia sobre las neuronas magnocelulares secretoras de OT por medio de los contactos entre las neuronas magnocelulares y las parvocelulares del NP,¹⁴ esto podría explicar nuestros resultados, ya que, la lesión del NTS evitaría que la información sensorial uterina influenciara las neuronas magnocelulares secretoras de OT, lo que interferiría con el posible papel integrador del NP,¹⁴ con la consecuente disminución de los niveles sanguíneos de la OT, lo que a su vez, produciría la distocia en dicho animal. Otra explicación tentativa sería que la lesión del NTS interfiriese con el otro sistema eferente oxcito-cinérgico que es el sistema neural parvocelular, en el que el NMDV participa como una estación de relevo.¹⁴ En efecto, los datos recientes de nuestro laboratorio sugieren que la lesión del NMDV en la rata grávida a término produce distocia.¹⁵

En conclusión, los datos del presente trabajo sugieren que la lesión del NTS en la rata grávida a término ocasiona primordialmente, la disfunción del sistema adicional de fibras vagales que innervan el útero, lo que evitaría que la información sensorial uterina que viaja por el citado sistema llegue a dicho núcleo, por lo que ésta no influenciaría a las neuronas magnocelulares secretoras de OT, lo que aunado a una probable disfunción del sistema neural parvocelular, producirían la distocia en el citado animal.

Agradecimientos. Los autores expresan su gratitud a: C. Coronel M.C. José Luis Amezcua Gastelum, Subdirector de Investigación Biomédica de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, por su decidido apoyo, C. Coronel M.C. Antonio Redon Tavera, Subdirector de la Escuela Médico Militar, por sus importantes críticas al manuscrito, C. Mayor M.C. Marcos Guillermo de la Rosa Viejo, Jefe del Departamento de Fisiología de la Escuela Médico Militar, por sus valiosas sugerencias durante el desarrollo del trabajo y C. Nicasio Domínguez por su eficiente apoyo técnico.

Referencias

1. Kalia M, Mesulam MM. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol* 1980;193:467-508.
2. Kalia M, Sullivan JM. Brainstem projections on sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J Comp Neurol* 1982;211:248-264.
3. Leslie RA, Gwyn DG, Hopkins DA. The central distribution of the cervical vagus nerve and gastric afferent and efferent projections in the rat. *Brain Res Bull* 1982;8:37-43.

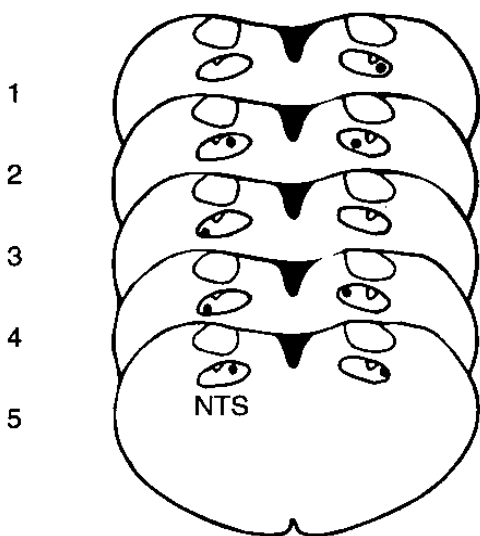


Figura 1. Dibujos de las preparaciones histológicas de las secciones coronales del tallo cerebral, que muestran las lesiones electrolíticas, unilateral o bilateral del NTS (círculos negros). Los números indican los animales experimentales.

4. Shapiro RE, Miselis RR. The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. *J Comp Neurol* 1985;238:473-488.
5. Akaishi T, Robbins A, Sakuma Y, Sato Y. Neural inputs from the uterus to the paraventricular magnocellular neurons in the rat. *Neurosci Lett* 1988;84:57-62.
6. Lawrence IE, Burden HW, Louis TM. Effect of abdominal vagotomy of the pregnant rat on LH and progesterone concentrations and fetal resorption. *J Reprod Fertil* 1978;53:131-136.
7. Burden HW, Lawrence IE, Louis TM, Hodson CA. Effects of abdominal vagotomy on the estrous cycle of the rat and the induction of pseudo-pregnancy. *Neuroendocrinology* 1981;33:218-222.
8. Allen LG, Lawrence IE, Burden HW, Hodson CA. Effects of abdominal vagotomy on serum LH concentrations in female rats. *J Reprod Fert* 1985;74:87-94.
9. Carlson RR, DeFeo VJ. Role of the pelvic nerve vs the abdominal sympathetic nerves in the reproductive function of the female rat. *Endocrinology* 1965;77:1014-1022.
10. Louis TM, Lawrence Jr IE, Becker RF, Burden WH. Prostaglandin F_2 , prostaglandin E_2 , progesterone 20α s-dihydroprogesterone and ovarian 20α s-hydroxysteroid dehydrogenase activity in preparturient pelvic neurectomized rats. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1978;158:631-636.
11. Ninomiya JG y Zarco de Coronado I. Fisiología de la reproducción. En: Ninomiya JG, Zarco de Coronado I y Aguilar Roblero R (Eds). *Fisiología humana. Endocrinología y metabolismo*. México: El Manual Moderno, 1995. (En prensa).
12. Anaya A & Ninomiya JG. The effects of oxytocin and acetylcholine on the uterine smooth muscle fibers of pregnant rat at term with pelvic neurectomy. *Proc West Pharmacol Soc* 1994;37:11-12.
13. Anaya Alvarez A y Ninomiya JG. El manejo del Ca^{++} intracelular por la célula muscular lisa del útero en la rata grávida a término a la que se le hace neurectomía pélvica. *Rev Sanid Milit Méx* 1993; 4(5):148-152.
14. Ortega-Villalobos M, García-Bazan M, Solano-Flores LP, Ninomiya-Alarcón JG, Guevara-Guzmán R and Wayner MJ. Vagus nerve afferent innervation of the rat uterus. An electrophysiological and HRP study. *Brain Res Bull* 1990;25:365-371.
15. Pérez-Bolde LA, Santiago-Avila M & Ninomiya JG. The effects of oxytocin and acetylcholine on the uterine cervix and horn of pregnant rat with lesion of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Proc West Pharmacol Soc* 1995. En prensa.
16. Zarco de Coronado I, Ninomiya JG y Rubio-Poo C. Efecto de la lesión del núcleo del tracto solitario en la rata grávida a término y su implicación en el trabajo de parto. *Rev Mex C Farmacéuticas* 1992;23:91.
17. Kishikawa T. Alterations in the properties of the rat myometrium during gestation and postpartum. *Jpn J Physiol* 1981;31:515-536.
18. Thornburn GD & Challis JRG. Endocrine control of parturition. *Physiol Rev* 1979;59:863-918.
19. Chan WY & Dong-Ling C. Myometrial oxytocin receptors and prostaglandin in the parturition process in the rat. *Biol Reprod* 1992; 46:58-64.
20. Higuchi T, Honda K, Fukuoka T, Negoro H & Wakabayashi K. Release of oxytocin during suckling and parturition in the rat. *J Endocrinol* 1985;105:339-346.
21. Higuchi T, Uchida K, Honda K & Negoro H. Pelvic neurectomy abolishes the fetus-expulsion reflex and induces dystocia in the rat. *Exp Neurol* 1987;96:443-455.
22. Higuchi T, Uchida K, Honda K & Negoro H. Oxytocin release during parturition in the pelvic-neurectomized rat. *J Endocrinol* 1986; 109:149-154.