

Posible función del núcleo motor dorsal del vago sobre el trabajo de parto en la rata

Cap. I/o. M.C. Ret. Jesús G. Ninomiya,* Dra. Nuria Gispert Cruells,** Dra. Irma Zarco de Coronado***

RESUMEN. La lesión electrolítica unilateral o bilateral del núcleo motor dorsal del vago (NMDV) en la rata grávida produjo distocia, la que consistió en la supresión del trabajo de parto o bien, en el retraso del mismo (5-34 horas). Por lo que respecta a la salud de los productos, en el primer caso, todos murieron en el útero, mientras que en el segundo, la mortalidad varió del 37 al 100%. En contraste, el parto en las ratas embarazadas con falsa lesión del NMDV ocurrió en la fecha esperada o bien, con un ligero retraso de 2 a 4 horas pero, en todos los casos, los productos nacieron en buenas condiciones de salud.

Finalmente, los resultados se discuten en un modelo del control neuroendocrino del parto en la rata y sugieren que la lesión del NMDV en la rata grávida produce distocia, ésta puede explicarse de manera tentativa por la falla de la función integradora del núcleo paraventricular y/o del núcleo supraquiasmático, con la consiguiente disfunción de los sistemas eferentes oxitocinérgicos y/o el aumento de la susceptibilidad farmacológica principalmente del cérvix a la ocitocina y a la acetilcolina.

Palabras clave: Núcleo motor del vago, núcleo del tracto solitario, núcleo paraventricular, útero, reproducción, parto, núcleo supraquiasmático.

SUMMARY. The unilateral or bilateral electrolytic lesion of dorsal motor nucleus of the vagus nerve (DMNX) in the pregnant rat at term elicited dystocia which consisted of both, a lack of parturition or a delayed labor (5-34 hours). In regard to the fetus health, in the former all died in the uterus and in the latter died in a range 10 to 69%. In contrast, the sham-operated pregnant rats, its parturition mostly occurred in the normal date or three animals showed a negligible delay (2-4 hours) but, in all cases the pups were born normal.

Finally, the results are discussed on the ideas of our model of the neuroendocrine control of parturition of the rat and these data suggest that the injury of DMNX on the pregnant rat produces dystocia which might be explained as follows: a) the failure of the integrative role of both, the paraventricular nucleus (PVN) and/or the supraquiasmatic nucleus (SCN) which in turn, produces a disfunction of the oxtocinergic efferent systems and/or b) the increase of the pharmacological susceptibility to oxytocin and acetylcholine principally on the uterine cervix.

Key words: Vagus nerve, nucleus tractus solitarius, paraventricular nucleus, uterus, reproduction, labor, supraquiasmatic nucleus.

* Profesor Asociado, Departamento de Fisiología, Escuela Médico Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad, U.D.E.F.A., Profesor e Investigador, Centro de Investigaciones Fisiológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala.

** Profesor Titular, Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

*** Profesor Titular de C., Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

Departamento de Fisiología, Escuela Médico Militar, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, U.D.E.F.A., Boulevard Manuel Avila Camacho y Batalla de Celaya, Lomas de Sotelo, C.P. 11649, Centro de Investigaciones Fisiológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Av. Tlahuicole S/N Col. Centro, C.P. 90000, A.P. 262, Tlaxcala, Tlaxcala y Facultad de Medicina A.P. 70250, U.N.A.M., C.P. 04510, México, D.F. Depto. de Fisiología, Escuela Médico Militar, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, U.D.E.F.A., Centro de Investigaciones Fisiológicas, Universidad Aut. de Tlaxcala y Fac. de Medicina, U.N.A.M.

Correspondencia:

Cap. I/o. M.C. Ret. Jesús G. Ninomiya

Escuela Médico Militar y

Escuela Militar de Graduados de Sanidad, U.D.E.F.A.

Depto. de Fisiología,

Boulevard Manuel Avila Camacho y Batalla de Celaya,

Lomas de Sotelo,

11649, México, D.F.

Introducción

El complejo vagal del tallo cerebral está involucrado en la integración de las siguientes funciones: gastrointestinal, cardiovascular y respiratoria. Se ha descrito que el núcleo motor dorsal del vago es la fuente principal de las fibras eferentes de dicho complejo.^{1,4}

En relación a los órganos de la reproducción hay datos importantes en la literatura, a saber: la vagotomía abdominal durante el embarazo ocasiona una reducción en los fetos vivos,⁵ el retraso en el inicio de la pubertad⁶ y la ruptura del ciclo estral,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

Hemos diseñado un modelo sobre el control neuroendocrino del trabajo de parto en la rata, en el que se considera la conexión directa bidireccional entre el complejo vagal y el útero a través del nervio vago y la posible integración recíproca que ocurre en el núcleo paraventricular (NPV) de los sistemas de inervación espinal y vagal del útero en la rata.⁹ Por otra parte, nuestros datos previos acerca de la distocia

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

Rata	Retraso del parto			Productos		Mortalidad
	Lesión	Horas	Número	Vivos	Muertos	
1	Bilateral	12	10	3	7	70
2	Bilateral	8	8	5	3	37
3	Bilateral	30	13	4	9	69
4	Unilateral	34*	13	0	13	100
5	Bilateral	5	13	0	13	100
6	Unilateral	7	12	3	9	75
7	Bilateral	24*	11	0	11	100
8	Unilateral	7	12	4	8	66

*Murió antes del parto.

que ocurre en la rata grávida a término con lesión electrolítica del núcleo del tracto solitario (NTS) se explica mediante dicho modelo. De acuerdo con lo anterior, el complejo vagal del tallo cerebral está involucrado en el trabajo de parto, sin embargo, no hay datos acerca de la función del núcleo motor dorsal del vago (NMDV) en dicho proceso, por lo que se decidió efectuar este trabajo y los resultados que consistieron en la distocia que presentaron las ratas grávidas a término con lesión del NMDV se discuten en el marco conceptual del citado modelo y sugieren que el NMDV forma parte del complejo circuito de control neuroendocrino que involucra al NPV y quizás al núcleo supraquiasmático (NSQ) con una posible función integradora en el complejo proceso del trabajo de parto.

Material y métodos

Se utilizaron 13 ratas vírgenes de la cepa Wistar, de aproximadamente 12 semanas de edad y cuyo peso varió de 250 a 300 g. Las ratas se aparearon durante la noche y al día siguiente se les practicó frotis vaginal, la presencia de espermatozoides en éste, indicó el primer día de embarazo. Las ratas se distribuyeron en dos lotes, a saber: el experimental ($n = 8$) y el control ($n = 5$). A los animales 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 estereotáxico (Horsley-Clarke). Se les practicó la trepanación unilateral o bilateral a 13.8 mm posterior a bregma y 0.5 mm lateral a la línea media, a través del trépano, un electrodo monopolar fue descendido 5.9 mm de la superficie cerebelosa. A los animales del grupo experimental, se les aplicó a través de dicho electrodo, una corriente directa de 0.5 mA durante 20 segundos, con el propósito de lesionar unilateralmente el NMDV, mientras que para la lesión bilateral de éste, se efectuaron las mismas maniobras experimentales excepto que se utilizaron dos electrodos monopolares. Por otra parte, los animales del grupo control, se sometieron al mismo procedimiento experimental pero, no se les aplicó la corriente directa

(falsa lesión). Los animales de ambos grupos continuaron su gestación y se registró el día del trabajo de parto, así como sus características y las condiciones de los productos al nacer. Con el fin de obtener las preparaciones histológicas, que permitieran la ubicación precisa de las zonas lesionadas, se hizo lo siguiente: en el puerperio inmediato, 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 NMDV 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. En el *cuadro 1*, se muestran los resultados de la lesión unilateral (derecha o izquierda) o bilateral del NMDV de la rata grávida a término ($n = 8$). Ambos tipos de lesión ocasionaron distocia, que consistió en la supresión del trabajo de parto debido a la muerte del animal ($n = 2$) o bien, en un retraso del mismo que varió de 5 a 34 horas ($n = 6$). Dicha distocia repercutió 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

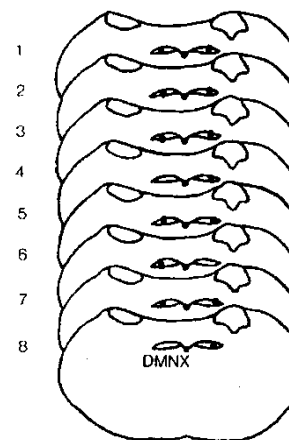


Figura 1. Dibujos de las preparaciones histológicas de las secciones coronales del tallo cerebral, que muestran las lesiones electrolíticas, unilateral o bilateral del NMDV (círculos negros). Los números indican los animales del grupo experimental.

Cuadro 2. Efecto de la falsa lesión del NMDV de la rata grávida a término sobre el parto y los productos

Rata	Retraso del parto			Productos	
	Lesión	Horas	Número	Vivos	Muertos
1	Bilateral	0	8	8	0
2	Unilateral	3	16	16	0
3	Bilateral	2	15	15	0
4	Bilateral	4	11	11	0
5	Unilateral	0	13	13	0

ellos murió durante el parto, cuyo porcentaje varió del 37 al 100%.

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 NMDV y el número corresponde al animal experimental. Por otra parte, la observación de las preparaciones histológicas por medio del microscopio fotónico, mostró primordialmente una disminución importante de la población neuronal en la zona lesionada del NMDV.

Efecto de la falsa lesión del NMDV 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 NMDV y se observó, por una parte, que el parto ocurrió normal en el día 23 del embarazo ($n = 3$) y por la otra, con un pequeño retraso de 2 a 4 horas ($n = 5$), sin embargo, en todos los casos, los productos nacieron normales. Es pertinente señalar que los cortes histológicos de estos animales mostraron el NMDV normal.

Discusión

Está bien establecido que la ocitocina (Ox) juega un papel importante para el desarrollo normal del parto.^{12,13} Los datos de la literatura sugieren que el sistema nervioso central está también involucrado,¹⁴ de hecho, la división magnocelular del NPV sintetiza la Ox y la libera del lóbulo posterior de la hipófisis, así, la Ox y la innervación espinal uterina son necesarias para la función uterina durante el parto, en consecuencia la distensión del canal del parto durante el mismo está relacionado con el aumento de los niveles sanguíneos de Ox.^{16,17} Aún más, la neurectomía pélvica no interfiere con el embarazo, pero, inhibe el parto, quizás por las siguientes razones: la disfunción en la liberación de Ox durante el trabajo de parto;¹⁸ la carencia del reflejo de la expulsión fetal;¹⁷ el aumento de la susceptibilidad farmacológica del cérvix a la Ox y a la acetilcolina (Ac)¹⁹ y el manejo inadecuado de la liberación del Ca^{2+} intracelular por la célula muscular lisa uterina.²⁰

Con los datos de un trabajo previo⁹ y los de la literatura, hemos diseñado un modelo del control neuroendocrino del trabajo de parto en la rata que se muestra en la *figura 2*, cuya descripción se hará en esta sección y se aprovechará para la discusión de los resultados del pre-

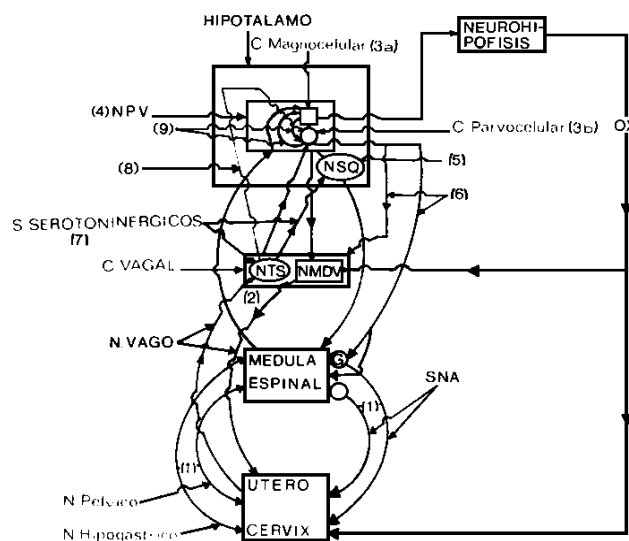


Figura 2. Modelo de la regulación neuroendocrina del trabajo de parto en la rata. 1) Innervación espinal uterina. 2) Innervación adicional vagal del útero. 3) Sistemas eferentes ocitocinérgicos: a) magnocelular y b) parvocelular. 4) Núcleo paraventricular (NPV). 5) Núcleo supraquiasmático (NSQ). 6) Conexión entre las células ocitocinérgicas parvocelulares, el complejo vagal dorsal y la médula espinal. 7) Sistemas serotoninérgicos. 8) Conexión entre el NTS y el NPV. 9) Conexión entre los sistemas magnocelular y parvocelular. Ox: ocitocina. NMDV: Núcleo motor dorsal del vago. SNA: Sistema nervioso autónomo. Para más detalles ver el texto.

sente trabajo. Ha sido demostrado que en dicho animal existe una conexión directa bidireccional entre el útero y el complejo vagal del tallo cerebral a través del nervio vago⁹ (*Figura 2;2*) además de la bien conocida innervación autonómica (*Figura 2;1*). Los datos del presente trabajo apoyan dicha conexión y su posible implicación en el parto. Así, la lesión unilateral o bilateral del NMDV en la rata a término produce distocia, es decir, hay un retraso en el parto (5-34 horas) o bien, el parto no se presenta por la muerte del animal, con la consecuente repercusión en la salud de los productos, cuya mortalidad en el primer caso varió del 37 al 100%, mientras que para el segundo fue de 100%. En contraste, en los animales del grupo control, el trabajo de parto fue normal o bien, presentaron un ligero retraso (2-4 horas), sin embargo, en ambos casos, todos los productos nacieron normales.

Ha sido descrito además, un sistema ocitocinérgico adicional que proyecta al complejo vagal dorsal. Así, los datos histo-

lógicos sugieren que las células ocitocinéricas en la división parvocelular del NPV proyecta a los grupos celulares autonómicos en la médula espinal y/o al complejo vagal dorsal²¹ (Figura 2;6); aún más, se ha demostrado que las neuronas del NMDV responden a la Ox con un aumento en la tasa de sus descargas.²² Más aún, ha sido demostrado que el NTS tiene una conexión directa con el NPV, sustancialmente con la división parvocelular pero no con la magnocelular²³ (Figura 2;8). En relación con las conexiones intrínsecas del NPV, se ha descrito que las neuronas magnocelulares tienen dendritas que se ramifican a través del área parvocelular. Asimismo, las neuronas parvocelulares proyectan axones a la región magnocelular y los botones terminales de esos axones hacen contactos con las dendritas de las neuronas magnocelulares²⁴ (Figura 2;9). De acuerdo con lo anterior, la información sensorial uterina conducida por el nervio vago y que releva en el NTS podría influenciar a las neuronas magnocelulares secretoras de Ox a través de las conexiones entre las neuronas magnocelulares y parvocelulares⁹ (Figuras 2; 3a y 3b). De hecho, la carencia de esa influencia podría ser la explicación de la distocia producida por la lesión electrolítica del NTS en la rata embarazada a término.¹⁰ Por otra parte, se ha descrito por lo menos dos sistemas ocitocinéricos eferentes para el útero, a saber: un sistema magnocelular humoral y un sistema neural parvocelular en los que el NMDV participaría quizás como una estación de relevo⁹ (Figuras 2; 3a y 3b).

Ha sido descrito también que los sistemas de la inervación espinal y vagal del útero de la rata se integran recíprocamente en el NPV⁹ (Figura 2; 4), sin embargo, hay otras estructuras nerviosas posiblemente involucradas en dicho proceso, como por ejemplo: el núcleo supraquiasmático (NSQ), ya que su lesión en la rata grávida ocasiona distocia²⁵ (Figura 2; 5).

En concordancia con lo anterior, la distocia producida por la lesión del NMDV podría ser explicada tentativamente de la siguiente manera: a) por la falla de los sistemas eferentes ocitocinéricos (Figuras 3; 3a y 3b), principalmente el sistema neural parvocelular, esto a su vez interferiría con el papel integrador del NPV o del NSQ (Figuras 2; 4 y 5) y/o b) la posible modificación de la susceptibilidad farmacológica del cérvix y del cuerno del útero, tanto a la Ox como a la Ac. Es pertinente señalar que es factible dicha postulación puesto que, ha sido descrito que el cérvix y el tercio rostral de los cuernos uterinos parece que están inervados preferencialmente por las áreas laterales del NMDV⁹ y la mayoría de las lesiones descritas en este trabajo corresponden a dichas áreas del mismo núcleo. En efecto, datos preliminares sugieren que la lesión del NMDV aumenta la susceptibilidad farmacológica de la capa circular del cérvix *in vitro* tanto a la Ox como a la Ac ya que, la dosis efectiva 50 (ED₅₀) para la Ox de las preparaciones experimental y control fue: 10⁻³ y 6 X 10⁻³ U/mL, respectivamente, mientras que la ED₅₀ para la Ac de las preparaciones experimental y control fue: 6 X 10⁻⁷ y 6 X 10⁻⁶, respectivamente.²⁶

Finalmente, conviene señalar que en el citado modelo del control neuroendocrino del parto, están involucradas

las vías serotoninérgicas puesto que, la administración de serotonina (5-100 µg) en el NTS a través de una cánula en la rata grávida a término produce distocia²⁷ (Figura 2; 7).

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud al C. Gral. de Bgda. M.C. Jorge Islas Marroquín y al C. Tte. Cor. M. C. Ret. Marcos Guillermo de la Rosa Viejo, por sus valiosas sugerencias durante el desarrollo del trabajo.

Referencias.

1. Kalia M, Mesulam MM. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheo-bronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol* 1980; 193: 467-508.
2. Kalia M, Sullivan JM. Brainstem projections of 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 efferent and efferent projections in the rat. *Brain Res Bull* 1982; 8: 37-43.
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. Lawrence IF, 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.
6. Ojeda SR, White SS, Aguado LI, Advise JP, Andersen JM. Abdominal vagotomy delays the onset of puberty and inhibits ovarian function in the female rat. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 261-267.
7. Burden HW, Lawrence IE, Louis TM, Hodson CA. Effects of abdominal vagotomy on the estrous cycle of the rat and the induction of pseudopregnancy. *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 Fertil* 1985; 74: 87-94.
9. Ortega-Villalobos M, García-Bazán M, Solano-Flores LP, Ninomiya-Alarcón JG, Guevara-Guzmán R, Wayner MJ. Vagus nerve efferent and efferent innervation of the rat uterus: An electrophysiological and HRP study. *Brain Res Bull* 1990; 25: 365-371.
10. Ninomiya JG, Zarco de Coronado I. Efecto de la lesión del núcleo del tracto solitario en la rata grávida a término y su implicación en el trabajo de parto. *Rev Sanid Milit Méx* 1996. En prensa.
11. Kishikawa T. Alterations in the properties of the rat myometrium during gestation and postpartum. *Jpn J Physiol* 1981; 31: 515-536.
12. Thornburn GD, Challis JRG. Endocrine control of parturition. *Physiol Rev* 1979; 59: 863-918.
13. Chan WY, Dong-Ling C. Myometrial oxytocin receptors and prostaglandin in the parturition process in the rat. *Biol Reprod* 1992; 46: 58-64.
14. Ninomiya JG, Zarco de Coronado I. Fisiología de la reproducción. En: Ninomiya JG, Zarco de Coronado I, Aguilar Roblero R (Eds.). *Fisiología humana. Endocrinología y metabolismo*. México: El Manual Moderno 1996; 357-409.
15. Brownstein MJ, Russell JT, Gainer H. Synthesis, transport and release of posterior pituitary hormones. *Science* 1980; 207: 373-378.
16. 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.
17. 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.
18. Higuchi T, Uchida K, Honda K, Negoro H. Oxytocin release during parturition in the pelvic-neurectomized rat. *J Endocrinol* 1986; 109: 149-154.

19. Anaya A, Ninomiya JG. The effects of oxytocin and acetylcholine on the uterine smooth muscle fibers of pregnant rats at term with pelvic neurectomy. *Proc West Pharmacol Soc* 1994; 37: 11-12.
20. Anaya AA, Ninomiya JG. El manejo del Ca^{2+} intracelular por la célula muscular lisa del útero en la rata grávida a término a la que se le hace la neurectomía pélvica. *Rev Sanid Milit Méx* 1993; 47: 148-152.
21. Sawchenko PE, Swanson LW. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 1982; 205: 260-272.
22. Dreifuss JJ, Raggenbass N, Charpak S, Dubois-Dauphin M, Tribollet E. A role of central oxytocin in autonomic functions: Its action in the motor nucleus of the vagus nerve. *Brain Res Bull* 1988; 765-770.
23. Kannan H, Yamashita H. Connections of neurons in the region of the nucleus tractus solitarius with the hypothalamic paraventricular nucleus: Their possible involvement in neural control of the cardiovascular system in rats. *Brain Res* 1985; 329: 205-212.
24. Van den Pol AN. The magnocellular and parvocellular paraventricular nucleus of rat: Intrinsic organization. *J Comp Neurol* 1982; 206: 317-345.
25. Reppert SM, Henshaw D, Schwartz WJ, Weaver DR. The circadian-gated timing of birth in rats: disruption by maternal SCN lesions or by removal of the fetal brain. *Brain Res* 1987; 403: 398-402.
26. Santiago Avila MA, Pérez Bolde Hernández LA, De la Rosa Viejo MG, Ninomiya Alarcón JG. Algunas propiedades farmacológicas del cuerno y del cérvix del útero de la rata embarazada a término y con lesión del núcleo motor dorsal del vago. *Gac Méd Méx* 1995; 131(1): 38-39.
27. Santiago Avila MA, Cobos Zapiaín G, Ninomiya JG. Efecto de la administración de serotonina en el núcleo del tracto solitario de la rata grávida a término y su implicación en el trabajo de parto. *Memorias del XI Congreso Internacional de la Fed Latino Amer de Estud de Med, Cusco, Perú, 20-27 de julio 1996.*