

Probable función de las vías serotoninérgicas del tallo cerebral en el trabajo de parto en la rata

Dr. Guillermo Cobos-Zapíaín,* Cabo de Cad. Marco Aurelio Santiago-Avila,**
Cap. I/o. M.C. Ret. Jesús G. Ninomiya***

RESUMEN. La aplicación de serotonina (5-HT) en el núcleo del tracto solitario (NTS) de la rata grávida a término produjo distocia, la que consistió en la supresión del parto o bien, en el retraso del mismo (7-30 horas). En relación 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 trabajo de parto (30-70%). En contraste, en las ratas del grupo control el parto ocurrió en la fecha esperada o bien, con un ligero retraso (2-4 horas), pero en ambos casos, los productos nacieron normales.

Finalmente, dicha distocia probablemente se debe a la disfunción de los sistemas eferentes ocitocinérgicos, tanto el humoral magnocelular, como el neural parvocelular, ya sea por la inhibición que ocurre en el NTS, lo que interrumpe la información proveniente principalmente del cérvix uterino o bien por la activación de las vías serotoninérgicas centrales. Esto probablemente disminuye la actividad eléctrica del núcleo supraquiasmático (NSQ), lo que a su vez, produciría una disfunción del núcleo paraventricular (NPV).

Palabras clave: Serotonina, núcleo del tracto solitario, núcleo paraventricular, núcleo supraquiasmático, útero, reproducción, parto.

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) es al parecer, la estructura más importante para el relevo sensorial de dicho complejo. Por otra parte, el nú-

SUMMARY. The administration of serotonin (5-HT) to the nucleus of the tractus solitarius (NTS) of the pregnant rat at term elicited dystocia which consisted of both, a lack of parturition or a delayed labor (7-30 hours). In regard to the fetuses health, in the former all died in the uterus and in the latter died in the range of 30 to 70%. 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.

Finally, the above mentioned dystocia probably was due to a disfunction of both oxytocinergic efferent systems: the magnocellular humoral and the parvocellular neural either, by the inhibition of the NTS which in turn, interfere with the information coming principally from the uterine cervix or for exciting the central serotonergic pathways, this probably reduces the electrical activity of the suprachiasmatic nucleus (SCN) which might produces a disfunction of the paraventricular nucleus (PVN).

Key words: Serotonin, tractus solitarius nucleus, paraventricular nucleus, suprachiasmatic nucleus, uterus, reproduction, parturition.

cleo motor dorsal del vago (NMDV), parece ser el origen principal de las vías eferentes a las estructuras relacionadas con dichas funciones.¹⁻⁴ En relación con los órganos de la reproducción han sido publicados importantes estudios, por ejemplo: la distensión de la vagina y el cuerno uterino de la mujer, modula la actividad de las neuronas de los núcleos paraventriculares (NPU) del hipotálamo, cuya descarga es tónica,⁵ la vagotomía abdominal produce una disminución en el número de fetos que nacen 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 otra parte, ha sido descrita una conexión directa bidireccional entre el complejo vagal y el útero a través del nervio vago y se ha postulado que el NPV efectuaría una función integradora en el trabajo de parto en la rata.⁹ En efecto, la lesión electrolítica del NTS,¹⁰ o bien, del NMDV en la rata grávida a término producen distocia¹¹ y en efecto, estos datos apoyan dicha postulación.

Ha sido demostrado que el NTS en la rata tiene una importante innervación serotoninérgica.¹² Por otra parte, se ha

* Profesor Asociado M.T., Departamento de Fisiología, Escuela Médico Militar, U.D.E.F.A.

** Alumno del 5/o. año de la Carrera de Mayor Médico Cirujano en la Escuela Médico Militar, U.D.E.F.A.

*** 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.

Correspondencia:

Dr. Guillermo Cobos Zapíaín

Escuela Médico Militar

Departamento de Fisiología,

Boulevard Manuel Avila Camacho y Batalla de Celaya, Lomas de Sotelo,

11649 México, D.F.

descrito que los cuerpos celulares neuronales, las fibras y las terminaciones dentro del NTS contienen serotonina.¹³ Aún más, hay datos en la literatura que sugieren de manera importante que la neurotransmisión serotoninérgica central tiene una función inhibitoria en la mediación de la conducta sexual en la rata.¹⁴ No obstante lo anterior, poco se sabe acerca del papel de la innervación serotoninérgica sobre el trabajo de parto en la rata, por lo que se decidió efectuar el presente trabajo que consistió en la aplicación de 5-HT en el NTS de la rata grávida a término y los resultados sugieren que la 5-HT produce distocia.¹⁵

Material y métodos

Se usaron 10 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 un frotis vaginal, la presencia de espermatozoides en éste, indicó el primer día del embarazo.¹⁶ Los animales se distribuyeron en dos grupos, a saber: el experimental (GE) ($n = 5$) y el control (GC) ($n = 5$). A las ratas de ambos grupos, en el día 14 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 a -12.8 mm posterior a bregma y a 1.5 mm lateral a la línea media, a través de dicho trépano se introdujo una cánula de doble pared constituida: la interna, por una aguja dental # 27 y la externa, por una aguja hipodérmica # 21, dicha cánula fue descendida 7.5 mm desde la superficie cerebelosa¹⁷ y se fijó al cráneo conacrílico dental.

A cada animal del GE, el día 22 del embarazo (a las 14:00 horas) se le aplicó a través de la cánula (por medio de una jeringa de Hamilton) una inyección (2 μ L) de 5-HT (2.5, 50 y 100 μ g) disuelta en NaCl isotónico, durante dos minutos y se esperó un tiempo igual antes de desconectar la jeringa, con el propósito de permitir una mejor difusión del fármaco. Es importante señalar, que durante la inyección, el animal se podía desplazar libremente en su caja, evitándose así, las reacciones de estrés que pudiesen interferir con la acción del fármaco.

A las ratas del GC se les practicaron maniobras experimentales similares a las del grupo GE excepto que la inyec-

ción (2 μ L) fue de NaCl isotónico. Por otra parte, a los animales de ambos grupos se les permitió continuar su embarazo y se anotaron las características del parto, el número de productos y su estado de salud.

Con el propósito de obtener las preparaciones histológicas que permitieran la ubicación precisa de la cánula, se realizó lo siguiente: al finalizar el experimento, la rata se sacrificó con una sobredosis de pentobarbital sódico, se perfundió por la vía intracardiaca, primero con NaCl isotónico y luego con formaldehído al 10%, se decapitó y se extrajo el encéfalo que se colocó en la última solución. A continuación se obtuvieron los cortes transversales del tallo cerebral, los que, finalmente se tiñeron con violeta de cresilo.

Resultados

Efecto de la administración de 5-HT en el NTS en 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.¹⁶ En el cuadro 1, se muestran los resultados de la aplicación de 5-HT en el NTS de la rata grávida a término, la que ocasionó distocia, que consistió en la supresión del parto o bien, en el retraso del mismo que varió de 7 a 30 horas. Como era de esperarse dicha distocia, se manifestó en la salud de los productos, así, en el primer caso, todos los fetos murieron en el útero, mientras que en el segundo, se presentó una mortalidad que varió de 30 a 100%.

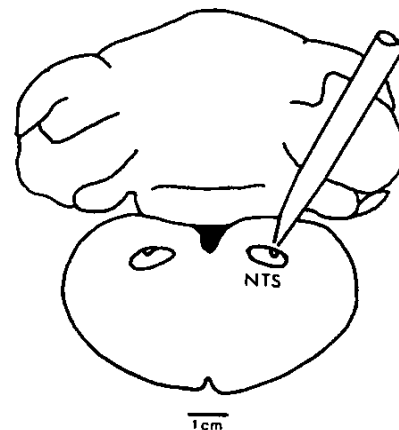


Figura 1. Dibujo de una preparación histológica representativa de las secciones coronales del tallo cerebral, que muestra la ubicación de la cánula en una zona vecina al NTS.

Cuadro 1. Efecto de la aplicación de 5-HT (2 μ L) en el NTS en la rata grávida a término sobre el parto y los productos

Rata	Dosis μ g	Retraso del parto Horas	Número	Productos Vivos	Muertos	Mortalidad %
1	100	14	10	3	7	70
2	50	12	10	4	6	60
3	2.5	7	10	7	3	30
4*	50	30	14	0	14	100
5	2.5	30	13	4	9	69

*Se sacrificó y se le practicó la autopsia.

Cuadro 2. Efecto de la administración de NaCl isotónico (2 µL) en el NTS de la rata grávida a término sobre el parto y los productos

Rata	Retraso del parto		Productos	
	Horas	Número	Vivos	Muertos
1	0	11	11	0
2	4	10	10	0
3	2	13	13	0
4	3	15	15	0
5	2	8	8	0

La figura 1, muestra un dibujo representativo de las preparaciones histológicas de las secciones transversales del tallo cerebral de los animales del GE, en la que se puede observar el trayecto de la cánula ubicada en la vecindad del NTS.

Efecto de la aplicación del NaCl isotónico en el NTS en la rata grávida a término sobre el parto y los productos. En el cuadro 2, se muestran los resultados de la administración de NaCl isotónico en el NTS y se observó, por una parte, que el parto ocurrió normal en el día 23 del embarazo y por la otra, con un ligero retraso de 2 a 4 horas, sin embargo, en todos los casos los productos nacieron normales.

Discusión

Está bien establecido que la ocitocina (Oc) juega un papel importante para el inicio y el desarrollo normal del trabajo de parto.¹⁸ Sin embargo, el sistema nervioso central también está involucrado en dicho proceso.¹⁹ Así, la Oc y la innervación espinal uterina, al parecer, son necesarias para la función uterina durante el parto; en consecuencia la distensión del canal del parto se relaciona con el aumento del nivel sanguíneo de Oc.²⁰

Hemos descrito recientemente un modelo acerca del control neuroendocrino del trabajo de parto en la rata, cuya organización funcional medular es la siguiente: la información aferente proveniente del cérvix uterino viaja a través de los nervios pélvico e hipogástrico la que finalmente llega al NPV, pero, hay una vía aferente adicional a través del nervio vago y que relea en el NTS y que también llega al NPV y en éste, las neuronas magnocelulares y las parvocelulares, mismas que están interconectadas funcionalmente, constituyen dos sistemas ocitocinérgicos eferentes al útero: el sistema magnocelular humoral y el sistema parvocelular neural. Aún más, otra información eferente al útero viajaría a través del nervio vago proveniente del NMDV cuya función sería la de una estación de relevo. Conviene destacar que dichos sistemas de innervación espinal y vagal del útero de la rata se integran recíprocamente en el NPV, sin embargo, hay otras estructuras nerviosas posiblemente involucradas en dicho proceso, por ejemplo: el núcleo supraquiasmático,^{9,11} ya que su lesión ocasiona distocia.²¹

Datos recientes sugieren que la lesión del NTS en la rata grávida a término produce distocia,¹⁰ aún más, el daño del NMDV en la rata grávida a término también produce distocia,¹¹ estos resultados se han explicado tentativamente de acuerdo a nuestro modelo, a saber: la lesión del NTS evitaría que la información sensorial uterina influenciara a las neuronas magnocelulares secretoras de Oc, que como ya se mencio-

nó es un sistema ocitocinérgico eferente al útero, por otra parte, la lesión del NMDV produce la disfunción del sistema neural parvocelular y éste también es un sistema ocitocinérgico eferente al útero, en ambos casos, la disfunción de dichos sistemas interferirían con la función integradora del NPV o del núcleo supraquiasmático (NSQ).^{9,11}

Se ha descrito que el NTS en la rata tiene una densa innervación serotoninérgica.¹² Aún más, los cuerpos celulares neurales, las fibras y las terminaciones dentro del NTS contienen 5-HT,¹³ esto originó el diseño del presente trabajo y, en efecto, la aplicación de 5-HT en el NTS de la rata embarazada a término produjo distocia que consistió en la supresión del trabajo de parto o bien, en un retraso del mismo que varió de 7 a 30 horas, por otra parte, la mortalidad de los productos en el primer caso fue de 100%, mientras que en el segundo, varió de 30 al 70%. En contraste, la aplicación de NaCl isotónico en el NTS de la rata grávida a término produjo un ligero retraso en el trabajo de parto (2-4 horas) o bien, el parto se presentó en la fecha esperada. Es pertinente señalar que en los animales de este grupo, todos los productos nacieron normales. Conviene aclarar que la aplicación de 5-HT en todos los animales produjo distocia y como consecuencia de ésta, un porcentaje variable en la mortalidad de los productos, sin embargo, se requieren más experimentos para determinar una relación más precisa de las dos variables y las dosis de 5-HT.

Estos resultados pueden explicarse de manera tentativa en nuestro modelo mediante dos postulaciones, a saber: la primera, consistiría en que la aplicación de 5-HT ocasionaría un efecto inhibitorio a nivel del NTS, lo que dificultaría la transmisión de la información proveniente del cérvix uterino, esto a su vez provocaría una disfunción de los sistemas ocitocinérgicos magnocelular y parvocelular,^{11,15} lo que ocasionaría la distocia. Por otra parte, se han descrito otros efectos inhibitorios de la neurotransmisión serotoninérgica central, como es la función inhibitoria en la mediación de la conducta sexual de la rata¹⁴ o bien, la hipotensión y la bradicardia producida por la inyección de microdosis de 5-HT en el NTS de la rata.²² La segunda postulación, se refiere a que el NSQ tiene una innervación serotoninérgica que proviene de los núcleos del rafe y se sabe además que el NSQ está conectado funcionalmente con el NPV,²³ así la activación del sistema serotoninérgico aferente al NSQ por la aplicación de 5-HT en el NTS podría inhibir la actividad eléctrica en el NSQ,²³ lo que se manifestaría con una disminución de la información, que se conduce al NPV, con la consecuente disfunción de los sistemas ocitocinérgicos eferentes, lo que ocasionaría la distocia en dichos animales.

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud a: C. Gral. Bgda. M.C. Jorge Islas Marroquín, Profesor Emérito del Departamento de Fisiología de la Escuela Médico Militar, por sus valiosas sugerencias durante el desarrollo del presente trabajo, C. Gral. Brig. M.C. Manuel C. Riestra Cano y C. Cor. M.C. Alfonso G. Lee González, Director y Subdirector de la Escuela Médico Militar respectivamente, por su decidido apoyo y al C. Tte.

Cor. M.C. Ret. Marcos G. de la Rosa Viejo, Ex-jefe del Departamento de Fisiología de la Escuela Médico Militar, por sus importantes comentarios al manuscrito.

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 of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J Comp Neurol* 1982; 211: 248-64.
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.
4. Shapiro RE, Miselis RR. The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. *J Comp Neurol* 1985; 238: 473-88.
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. *Gynec and Obstet* 1987; 53: 131-6.
7. Ojeda SR, White SS, Aguado LI, Advis JP, Andersen JM. Abdominal vagotomy delays the onset of puberty and inhibits ovarian function in the female rat. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 261-7.
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, Garefá-Bazán M, Solano-Flores LP, Ninomiya-Alarcón JG, Guevara-Guzmán R, Wayner MJ. Vagus nerve afferent and efferent innervation of the rat uterus: an electrophysiological and HRP study. *Brain Res Bull* 1990; 25: 365-71.
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; 50(4): 117-20.
11. Ninomiya JG, Gispert-Cruells N, Zarco de Coronado I. Posible función del núcleo motor dorsal del vago sobre el trabajo de parto en la rata. *Rev Sanid Milit Méx* 1996. En prensa.
12. Steinbusch HWM. Distribution of serotonin- immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neuroscience* 1981; 6: 557-618.
13. Palkovits M. Distribution of neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata. *Neurochemist* 1985; 7: 2213-9.
14. Hillegaart V. Functional topography of brain serotonergic pathways in the rat. *Acta Physiol Scand* 1991; 142(Suppl 598): 1-54.
15. Santiago-Avila Ma, Cobos-Zapalaín 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 Cong Inter de la Fed Latinoamer de Estud de Med. Cusco, Perú* 1996; 20-7.
16. Kishikawa T. Alterations in properties of the rat myometrium during gestation and postpartum. *Jpn J Physiol* 1981; 31: 515-36.
17. Paxinos G, Watson C. The rat brain stereotaxic coordinates. Academic Press, Sydney, New York, London 1982; Fig. 39.
18. Chan WY, Dong-Ling C. Myometrial oxytocin receptors and prostaglandin in the parturition process in the rat. *Biol Reprod* 1992; 46: 58-64.
19. 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* 1995: 357-409.
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: 339-46.
21. 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.
22. Merahi N, Orer HS, Laguzzi R. 5-HT receptors in the nucleus tractus solitarius: characterization and role in cardiovascular regulation in the rat. *Brain Res* 1992; 575: 74-8.
23. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. Suprachiasmatic nucleus. The mind's clock. Oxford University Press 1991; 51: 77.