

11-26-1
20
1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

EFFECTO DE LA DESNERVACION PELVICA PARASIMPATICA SOBRE
LAS PROPIEDADES FUNCIONALES DEL MIOMETRIO GRAVIDO EN
LA RATA Y SU IMPLICACION EN EL TRABAJO DE PARTO.

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
BIOMEDICAS (FISILOGIA)

FALLA DE ORIGEN

ARMANDO ANAYA ALVAREZ

1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I.-	RESUMEN	3
II.-	INTRODUCCION	6
II.1)	Características morfológicas del miometrio grávido y no grávido.	6
II.1.a)	Estructura fina.	6
II.1.b)	Uniones Estrechas.	9
II.1.c)	Inervación.	11
II.2)	Propiedades eléctricas de la membrana miometrial.	12
II.2.a)	Propiedades pasivas de la membrana.	12
II.2.b)	Potencial de reposo de la membrana.	13
II.2.c)	Potencial de acción.	15
II.3)	Acoplamiento de la excitación y la contracción de la célula del miometrio.	17
II.4)	Propiedades mecánicas del miometrio.	19
II.4.a)	Actividad espontánea.	19
II.4.b)	Contracturas.	20
II.5)	Susceptibilidad farmacológica	21
II.5.a)	Oxitocina.	21
II.5.b)	Prostaglandinas.	26
II.5.c)	Indometacina.	28
II.6)	Control endócrino del trabajo de parto.	29
II.6.a)	Control endócrino.	29
II.6.b)	Modelos que explican el desencadenamiento del parto.	32
II.6.b.i)	Bloqueo de la progesterona.	32
II.6.b.i.i)	Papel de la oxitocina.	35
II.6.b.i.i.i)	Formación de uniones estrechas.	36
II.7)	Control nervioso sobre la función del miometrio.	37
II.7.a)	Desnervación funcional simpática.	37
II.7.b)	Desnervación parasimpática pélvica.	38

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .	40
IV.- MATERIALES Y METODOS .	42
V.- RESULTADOS .	45
V.1.- Efecto de la oxitocina sobre las capas circular y longitudinal del útero grávido con innervación intacta y parasimpatectomizado.	45
V.2.- Efecto de la acetilcolina sobre las capas circular y longitudinal del miometrio grávido innervado y desnervado.	51
V.3.- Efecto de oxitocina y acetilcolina sobre las capas circular y longitudinal del miometrio grávido innervado y desnervado en solución de alto potasio, bajo calcio y EGTA.	54
V.4.- Efecto del tiempo de carga sobre la respuesta a la oxitocina de la capa longitudinal del miometrio grávido innervado y desnervado.	56
V.5.- Efecto de la neurectomia pélvica, indometacina y prostaglandinas F 2 α sobre la duración del embarazo.	59
V.6.- Efecto de la oxitocina sobre la capa longitudinal del miometrio grávido proveniente de la rata: normal, parasimpatectomizada, parasimpatectomizada tratada con prostaglandinas y normal tratada con indometacina.	60
V.7.- Efecto de oxitocina y acetilcolina sobre la capa circular del cérvix del útero grávido innervado y desnervado.	62
VI.- DISCUSION.	65
VII.- CONCLUSIONES.	69
VIII.- BIBLIOGRAFIA.	71

I.- RESUMEN

Se obtuvo el registro de la actividad mecánica de las preparaciones in vitro de las capas longitudinal y circular del miometrio grávido a término con inervación intacta (CLI y CCI) y con neurectomía pélvica (CLP y CCP). Asimismo, de la capa circular del cérvix en la misma condición experimental, es decir, tanto con inervación intacta (CCCI) como con neurectomía pélvica (CCCP). La administración de oxitocina (10^{-5} a 10^{-1} U/ml) a las capas CCI, CLI y CCP ocasionó aumento en la tensión basal e incremento en la fuerza de la contracción, siendo más importante en las preparaciones con inervación intacta, en contraste, en la CLP, careció de efecto sobre la tensión y produjo un pequeño aumento en la fuerza de contracción. Por otra parte, la aplicación de oxitocina (10^{-2} y 10^{-1} U/ml) en las capas CCCI y CCCP, produjo en la primera, un ligero aumento en la frecuencia de las contracciones pero, sin efecto sobre la tensión basal, por el contrario, en la segunda ocasionó aumento importante en ambas, es decir, la frecuencia de las contracciones y la tensión basal. La administración de acetilcolina (10^{-7} a 10^{-4} M) a las preparaciones CCI, CLI, CCP y CLP produjo en todas, aumento en la tensión basal, siendo éste más marcado en los dos primeros tipos de preparaciones. Por otro lado, la administración de oxitocina (10^{-1} U/ml) seguida de acetilcolina (10^{-4} M) a las preparaciones CCI, CLI, CCP y CLP bañadas con una solución de Krebs, conteniendo alto potasio, bajo calcio y EGTA (K-EGTA 4) ocasionaron contracción en las dos primeras, mientras que, en las mismas capas pero desnervadas no produjeron ningún efecto sobre

la tensión basal, más aún, la administración de oxitocina (5×10^{-2} U/ml) a la capa longitudinal del miometrio proveniente de la rata en las situaciones experimentales siguientes: a) grávida parasimpatectomizada (CLGP), b) grávida con inervación intacta (CLGI) y c) no grávida con inervación íntegra (CLNG) inmersas en la solución K^+ -EGTA 4 y para un máximo tiempo de carga (16 minutos) produjo un desarrollo de tensión que fue: mínimo, máximo e intermedio, respectivamente. Finalmente, la administración de oxitocina (10-1 U/ml) a la capa longitudinal del miometrio de la rata grávida en las condiciones experimentales siguientes: a) con su inervación intacta (GN), b) con neurectomía pélvica (GP), c) desnervada pero tratada con prostaglandinas F2 α [GP(PG)] y d) normal pero tratada con indometacina [GN(I)], produjo aumento en la frecuencia de las contracciones y en la tensión basal en todas excepto en GP, siendo máximo en GN, mínimo en [GN(I)] e intermedio en [GP(PG)].

Estos datos sugieren que la neurectomía pélvica en la rata grávida a término, afecta de manera importante las propiedades fisiológicas del miometrio, de ellas, quizás convenga destacar que la capa circular desnervada del cérvix uterino, aumenta de manera importante, su actividad mecánica, su susceptibilidad a la oxitocina y acetilcolina, lo que dificulta su dilatación es decir, su funcionamiento es contrario al del cérvix uterino normal. Lo anterior, aunado a los datos publicados por otros autores, acerca de las deficiencias en la producción de hormonas (por ejemplo: estrógenos y prostaglandinas) en ese animal en las mismas condiciones experimentales, permiten un mejor

entendimiento de los procesos que desencadena y/o inhibe la neurectomía pélvica, los que a su vez impiden el desarrollo normal del trabajo de parto.

II.- I N T R O D U C C I O N

El presente trabajo experimental tiene como propósito primordial el de encontrar el mecanismo por medio del cual la neurectomía pèlvica en la rata gràvida bloquea el parto, con la idea de aportar mäs datos en relación al control neural del trabajo de parto en el mamifero.

Es importante señalar los datos relevantes , acerca de las propiedades morfológicas, fisiológicas y farmacológicas del útero, asi como los mecanismos de control y desencadenamiento del parto. La información que se reseñará en buena parte se refiere a la rata.

II.1) Características morfológicas del miometrio gràvido y el no gràvido .

II.1.a) Estructura fina.

El útero es un órgano de la reproducción, destinado a contener durante la maduración y a expulsarlo al término del embarazo al producto de la concepción . Esta situado en la cavidad pèlvica. Durante la vida fetal, el útero se desarrolla a partir de los conductos paramesonèfricos (Mullerianos), los cuales forman dos tubos fusionados inicialmente por su extremo inferior. Dependiendo de la extensión de la fusión, el útero puede estar formado por dos cuernos (bicornes) como en la rata o bien, formar una sola cavidad (piriforme) como ocurre en el humano (Green 1959).

En el útero bicornes, la parte superior y media de cada uno

de sus cuernos forman respectivamente el fondo y el cuerpo del útero; mientras que, la parte mas inferior de cada uno de ellos, forma el cuello o cèrvix . Ambos orificios cervicales inferiores, se abren en una cavidad comùn, la vagina (Hollingsworth e Isherwood 1978).

El miometrio es un músculo que consta de dos tipos de células musculares lisas, las cuales tienen diferente origen estructura y función. Las células de cada tipo, se agrupan para formar dos capas musculares: una interna o circular y otra externa o longitudinal (Ludwig, 1952). Estas capas musculares estan constituidas, por largos haces de fibras de cerca de 100 μm de diámetro, los cuales a su vez estan compuestos por un número de células individuales con un diámetro de 10 μm y 50-300 μm de longitud, cada una de las cuales posee un sólo núcleo central y una membrana excitable . Las células del miometrio observadas con el microscopio electrónico, muestran miofibrillas de 0.5 - 1 μm de diámetro, las cuales están situadas en forma paralela al eje longitudinal de la célula, y entre ellas se encuentran abundantes mitocondrias (Csapo, 1955).

Las características histológicas del miometrio varian dependiendo de la influencia hormonal. Durante el progreso de la gestación o bien del tratamiento con estrógenos y progesterona, las células se hipertrofian (Abe, 1970). Además, el número de células también aumenta (hiperplasia), regresando a su estado inicial pocos días después del parto o de la suspensión del tratamiento hormonal (Brody y Wiquist, 1961). Por otra parte, el estiramiento crónico también ejerce efectos sobre la síntesis de proteínas y el crecimiento uterino (Csapo, 1961). Csapo en 1971,

demostró la existencia de proteínas contráctiles como la actina y la miosina en las células musculares lisas, éstas forman filamentos con un arreglo diferente al músculo esquelético. Los filamentos gruesos de miosina tienen de 14 a 20 nm de diámetro y 22 μm de longitud (Somlyo, 1975); igualmente se han observado filamentos delgados de actina-tropomiosina de 1 nm de diámetro con un arreglo hexagonal (Heumann, 1970). Los filamentos intermedios de 10 nm de diámetro han sido denominados esqueletina (Eng y col., 1971). Un complejo proteínico de tropomiosina y troponina ha sido también identificado en las células del miometrio de la rata, así como cantidades apreciables de calmodulina (Grand y Perry, 1979).

Por otra parte, hay una relación de actina/miosina de 1:8 en el miometrio. La lámina basal es discontinua y haces de fibras colágenas están directamente superpuestas a la membrana celular. La colágena intercelular alcanza una cantidad de 36 mg/gr de miometrio y esta cantidad puede aumentar por acción de los estrógenos como ocurre en el embarazo (Ross y Klebanoff, 1971), la cual es hidrolizada durante y después del parto (Harkness, 1961).

Durante el embarazo, existe una síntesis activa de enzimas proteolíticas en las células del miometrio, bajo la influencia de los estrógenos (150 pg/ml), (Goodall, 1965, 1966; Kishikawa, 1981). En presencia de altas concentraciones de progesterona (60 ng/ml) se incrementa significativamente la cantidad de actomiosina, al parecer porque esta hormona inactiva las enzimas proteolíticas permitiendo que continúe el crecimiento uterino y el embarazo. Al

nacimiento, el descenso de la progesterona provoca liberación de enzimas proteolíticas, lo cual ocasiona la involución postparto (Abe, 1970).

Entre las características ultraestructurales de la capa longitudinal del miometrio, se ha descrito un retículo sarcoplásmico bien definido con una serie de sacos y túbulos que se ponen en contacto con numerosas invaginaciones de la membrana plasmática, las cuales forman verdaderas vesículas de superficie denominadas cavéolas (Yamada, 1955), que conjuntamente, el retículo sarcoplásmico y las mitocondrias, se han postulado como sitios de almacenamiento del calcio intracelular del músculo liso. Sobre la superficie de la membrana plasmática de las células del miometrio, se ha observado una membrana basal la cual no penetra en los sitios de invaginación de la membrana para formar las cavéolas (Rubanyl, Balogh, 1979). La superficie de las cavéolas, incrementa un 70 % la superficie total de las membranas plasmáticas y como se ha observado que con el estiramiento de las células sus cavéolas tienden a desaparecer, se ha mencionado que quizás funcionen como un mecanismo para aumentar la longitud de la célula (Gabela, 1978), además se encuentran involucradas en el transporte de calcio a través de la membrana plasmática (Popescu, 1974), igualmente se ha propuesto que las cavéolas, son los sitios para el control del volumen celular (Garfield y Daniel, 1977).

II.1.b) Uniones estrechas.

Los estudios de microscopia electrónica de la célula miometrial han demostrado engrosamientos de su membrana

plasmática, con los que establece íntimo contacto con las células vecinas (uniones estrechas). Esas uniones constituyen sitios de baja resistencia o canales de comunicación entre las numerosas células, lo cual facilita el acoplamiento eléctrico del miometrio para funcionar como un sincicio (Sims, Daniel, Garfield, 1982).

Este tipo de uniones estrechas, está ausente en el miometrio de ratas inmaduras aun después del tratamiento hormonal con estrógenos y progesterona, al igual que en el útero al inicio y a la mitad del embarazo, pero inician su aparición a finales de éste y aumenta bruscamente su número al término del mismo (días 21 y 22 de la gestación). El número de uniones estrechas por unidad de área de la membrana es máximo durante el parto y disminuye durante el posparto inmediato (Garfield, Sims, Daniel, 1977, 1978, 1982). La formación de dichas uniones en el miometrio antes del parto, puede estar influenciada tanto por la disminución del nivel sanguíneo de la progesterona como por el aumento de la concentración sanguínea de estrógenos, oxitocina y prostaglandinas. Por otra parte, el estiramiento o sobredistensión uterina es también un factor que favorece la aparición de estas uniones (Garfield y col., 1977, 1978, 1980, 1982). Es importante señalar que dichas uniones se forman de manera similar en el músculo liso tanto de la capa circular como de la capa longitudinal.

La presencia de uniones estrechas entre las células del músculo liso uterino limitadas exclusivamente al periodo inmediatamente previo y durante el parto, tiene implicaciones funcionales importantes para el mantenimiento y la terminación del embarazo, ya que se requieren para la coordinación y

la sincronización de la actividad eléctrica y mecánica del útero grávido en dichos periodos (Garfield, 1982).

II.1.c) Inervación.

Las células musculares lisas que constituyen las dos capas del miometrio y el cérvix del útero, presentan una doble inervación autonómica. Una de ellas corresponde a la inervación parasimpática que se establece a través del nervio pélvico o erigens, el cuál emerge del segundo segmento sacro de la médula espinal. Sus fibras preganglionares hacen relevo en ganglios colinérgicos situados entre las capas musculares que forman el útero, cuyas fibras postganglionares forman una red plexiforme sobre todo en las dos capas del miometrio. El otro tipo de inervación, lo proporciona el sistema simpático a través de fibras nerviosas postganglionares largas, cuyos cuerpos celulares se localizan en la región pre o paravertebral formando el plexo hipogástrico, o bien a través de fibras nerviosas cortas cuyo cuerpo neuronal se localiza cerca del tejido muscular uterino y cuyas fibras preganglionares se desprenden directamente del segmento lumbar bajo y porción sacra del tronco simpático (Elmer y col., 1980).

El músculo liso del cérvix, tiene una inervación más rica que la del cuerpo uterino. Esta inervación del músculo liso cervical, es predominantemente de tipo colinérgico; los nervios adrenérgicos aunque presentes, son en menor número y su distribución es mucho menos densa. Por otra parte, en el miometrio de los cuernos uterinos las inervaciones colinérgica y adrenérgica son igualmente densas (Krantz, 1959; Bell, 1972;

Wikland y Col., 1984).

La inervación colinérgica, más abundante que la adrenérgica sobre todo en el miometrio, sufre serias modificaciones de acuerdo con el estado hormonal durante el ciclo estral y el embarazo. Así, durante la fase del estro, los nervios colinérgicos son más numerosos; en el diestro, ambos nervios colinérgicos y adrenérgicos son mucho menos numerosos, como pueden observarse con los métodos de tinción (Adham, 1969).

II.2) Propiedades eléctricas de la membrana.

II.2.a) Propiedades pasivas de la membrana.

Recientemente, se han hecho mediciones cuantitativas de las propiedades pasivas de las células del miometrio y los resultados indican que éste tiene propiedades semejantes a las del cable. El decaimiento espacial y el curso temporal del potencial electrotonico, provocados por estimulación externa y registrados intracelularmente pueden ser expresados por la ecuación del cable derivada para nervio por Hodgkin y Rushton en 1946. La constante de espacio (λ) y de tiempo (τ_m) del útero grávido es un poco más larga que la obtenida en otros músculos lisos como el intestinal (Abe, 1970). Se ha postulado como el factor responsable de los cambios que ocurren en sus parámetros eléctricos a la formación de las uniones estrechas en el miometrio grávido antes del parto. Así, λ aumenta de 2.59 mm antes del término de la gestación hasta 3.68 mm durante el parto; la τ_m aumenta de 158 msec antes del parto a 225 msec durante el parto; la resistencia total del tejido es menor en el parto que durante la gestación siendo sus valores 474 ohms y 642

ohms respectivamente y en el caso de la resistencia interna su modificación es similar, ya que, durante la gestación es de 64 ohms disminuyendo a 43 ohms en el parto (Sims y Col., 1982).

II.2.b) Potencial de reposo de la membrana.

La medición precisa del potencial de reposo de la membrana (PRM) de la célula muscular lisa es posible gracias a la técnica de registro intracelular, sin embargo, no es fácil mantener el microelectrodo dentro de la célula por tiempos relativamente prolongados debido en buena parte al tamaño de la célula (10 μ m de diámetro) y a su actividad mecánica.

Los valores del PRM del miometrio, varían según diferentes estados o influencias hormonales: el margen de variación es entre -35 y -65 mV, valores mucho más bajos que los de fibras de músculo esquelético (Abe, 1970).

Los valores más bajos de PRM - 35mV, en el útero de la rata, han sido reportados para las ratas castradas sin tratamiento hormonal por Marshall, (1959) y en la rata no grávida en estro su valor es de - 39 mV (Kuriyama, 1964 b). En la rata castrada tratada con progesterona, el valor de PRM se eleva a -64 mV (Marshall, 1959); igualmente en la rata grávida, se va incrementando el valor de PRM a medida que transcurre el embarazo, alcanzando un máximo al final de éste -62 mV a los 22 días (Casteels y Kuriyama, 1965; Marshall, 1962), decreciendo nuevamente a un valor de -48 mV durante el parto y el postparto (Kuriyama y Csapo, 1961). El valor del PRM de las células de sitios placentarios, es alrededor de 7 mV mayor que el correspondiente a las células de los sitios no placentarios,

apareciendo ésto a los 17-18 días del embarazo (Thiersh y col., 1959; Kuriyama, 1961 b). Las concentraciones iónicas intracelulares del miometrio, permanecen constantes a lo largo del embarazo (Casteels y Kuriyama, 1965), por lo que se sugiere que el incremento en el PRM, se deba a un cambio en la permeabilidad iónica, un aumento de la permeabilidad relativa de la membrana al potasio (Abe, 1970), quizás debido a los efectos de la progesterona, ya que el tratamiento con esta hormona provoca en las ratas castradas, hallazgos similares (Marshall, 1959; Jung, 1960).

Estudios realizados en células de músculo liso uterino grávido (Burnstock, 1963; Lodge y Sproat, 1981), muestran que existen áreas con actividad de marcapaso.

En las áreas no marcapaso a mitad de la gestación, el valor de PRM es de -60 mV y al final del mismo es de -55 mV; en las regiones con actividad marcapaso, los valores de PRM fueron significativamente mas bajos, siendo de -50 mV en la primera condición y de -49 mV en la segunda. Además, las áreas sin actividad de marcapaso pueden ser transformadas en marcapaso, utilizando agentes o condiciones que causen despolarización de la membrana, sin embargo en vista de que la despolarización por un aumento en el potasio no induce actividad marcapaso, se concluye que el nivel bajo de PRM es un factor importante, aunque insuficiente por si solo para explicar la actividad marcapaso (Lodge y Sproat, 1981).

Por otra parte las concentraciones externas bajas de calcio, depolarizan la membrana del miometrio, mientras que las

concentraciones externas altas de calcio la hiperpolarizan (Kuriyama, 1961; Csapo, 1963; Casteels, 1965).

Marshall en 1965, demostró que la hiperpolarización por exceso de calcio externo, en el miometrio grávido, se presenta solo si la concentración de sodio está por arriba 50 % de lo normal, a concentraciones mas bajas de sodio, la membrana siempre se hiperpolariza y un incremento en la concentración del calcio, no tiene efecto significativo. Los cambios en el PRM, producido por las modificaciones en la concentración de calcio externo, pueden ser explicados por un control en la permeabilidad pasiva del sodio por el calcio, al igual que en la fibra nerviosa (Stampfli y Nishie, 1956; Huxley, 1959).

II.2.c) Potencial de acción.

El potencial de acción de la célula muscular lisa del miometrio tiene características similares al de otras células musculares lisas, por ejemplo: su frecuencia es modificada por el estiramiento y el nivel de polarización de la membrana (el estiramiento moderado y la despolarización la aumentan y la hiperpolarización la disminuye). Presenta, además la peculiaridad de que se modifica por las influencias hormonales a las que están sujetas dichas células. Así, en las células del músculo liso uterino con dominancia estrogénica, presentan potenciales de acción de forma relativamente simple denominadas espigas. La velocidad máxima de ascenso de estos potenciales de acción es muy lenta, variando de 5 a 20 V/s, y la velocidad de repolarización es muy similar o un poco más rápida.

El miometrio no grávido, tiene baja excitabilidad y son poco frecuentes las espigas espontáneas. Además, en respuesta a la estimulación eléctrica rara vez presenta un potencial con fase de inversión; la velocidad de ascenso de la espiga varía en el margen de 3 a 8 V/s. Por el contrario, en el útero grávido, a medida que progresa la gestación, aumenta la amplitud de las espigas ya que, se incrementa el PRM y comienzan a observarse los potenciales con fase de inversión, en espigas espontáneas y provocadas eléctricamente (Casteels y Kuriyama, 1965). La amplitud del potencial de acción puede exceder los 70 mv, como ocurre a finales del embarazo (Marshall, 1962; Miller, 1964), la duración es de 10 a 50 ms y la velocidad máxima de ascenso es de 10 V/s (Marshall, 1959; Goto y col., 1961). En la célula muscular lisa del miometrio, el potencial de acción generado espontáneamente o el provocado por estimulación eléctrica, es seguido por una postdepolarización ("postpotencial negativo") en las condiciones de no embarazo, durante la gestación o en el postparto (Abe, 1970).

La actividad eléctrica espontánea en las células del miometrio, aparece como una descarga de espigas alternando con periodos de inactividad, que varían de 10 a 60 seg. Durante los estados de actividad y de inactividad, ocurren aumento y disminución en la excitabilidad respectivamente; así, durante un periodo de inactividad, la estimulación falla para producir actividad (Casteels y Kuriyama, 1965). La intensidad del estímulo debe aumentarse más de 10 veces, para que se disparen espigas en estos periodos. Además cuando ocurren las espigas por estimulación eléctrica, las descargas de espigas espontáneas se

suprimen (Kuriyama, 1964).

En cuanto al mecanismo iónico del potencial de acción de la célula muscular uterina, se necesita pequeña cantidad de sodio extracelular (15-20 mM) para generar actividad espontánea, sin embargo es posible provocar potenciales de acción estimulando eléctricamente aún en ausencia de sodio (Abe, 1970). Por otra parte, niveles críticos de la concentración del ión sodio de 7 a 20 mM, son necesarios para que la actividad espontánea ocurra, lo cual sugiere que la fase de despolarización se debe a un aumento en la permeabilidad al sodio y sería un fenómeno activo ya que es afectado por la temperatura. Por otra parte, Tomita en 1975 sugirió que la corriente de entrada para músculo liso, puede deberse al ión calcio, el cual casi siempre se une a la superficie externa de la membrana celular aunque, dicha corriente, probablemente tenga otro componente iónico (Na⁺).

II.3) Acoplamiento de la excitación y la contracción.

Hasta 1970 se creía que la regulación del sistema de contracción en el músculo liso, era esencialmente la misma que en el músculo esquelético; es decir, que la contracción del músculo liso era regulada por el sistema troponina-tropomiosina. En 1977 Harshorne y col., Perry y col., proponen la teoría de la fosforilación, misma que consiste en lo siguiente:

- 1.- En presencia de calcio, una enzima: miosina de cadena ligera, se activa y fosforila la cadena ligera de miosina (20,000 daltons).

- 2.- La actividad de Mg-ATPasa de la miosina fosforilada, se aumenta por la actina y esto conduce a un giro de los puentes cruzados, con acortamiento o desarrollo de tensión .
- 3.- En ausencia de calcio, la enzima no es activada y una fosfatasa remueve el grupo fosfato.
- 4.- La miosina desfosforilada, no es activada por actina, el complejo actina-miosina se disocia y ocurre la relajación.

Lo anterior se muestra en la figura 1.

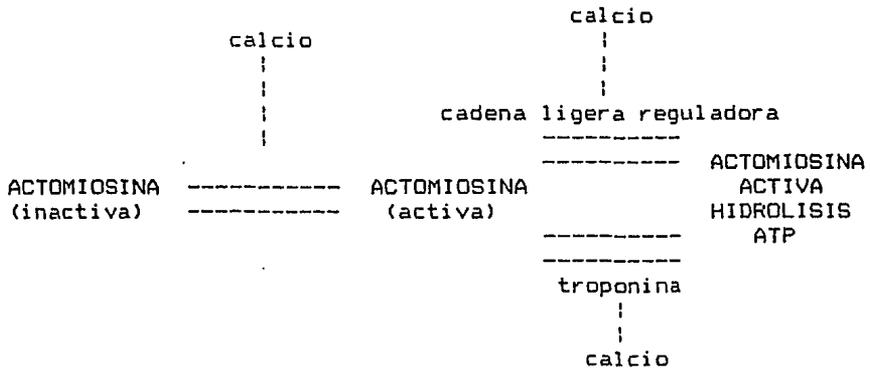


Figura 1. Esquema de la teoría de la fosforilación para el acoplamiento de la excitación y la contracción en el músculo liso.

Por otro lado, Ebashi y Col. en 1977 estudiaron, un componente de 80,000 daltons (leiotonina), el cual parece ser el factor que activa las proteínas contráctiles de músculo liso en presencia de calcio.

El retículo sacoplásmico aunque abundante en el miometrio,

no parece estar claramente relacionado con el fenómeno de almacenamiento y liberación de calcio (Casteels y Gerba, 1973), aunque es probable que se encuentre relacionado con este proceso (Carsten, 1969).

De acuerdo con los datos de Janis y col., publicados en 1977, las mitocondrias pueden actuar como un sistema de control del calcio en el miometrio de la rata, cuando la concentración intracelular de este ión es cercana a 1 mM o más alta; mientras que la membrana plasmática y los retículos sarcoplásmicos liso y rugoso, pueden ser de mayor importancia a niveles de calcio intracelular de 0.3 mM o más bajos.

II.4) Propiedades mecánicas.

II.4.a) Actividad espontánea.

El útero maduro, posee periodos de reposo y de actividad espontánea; el reposo se presenta cuando se mantiene estable el FRM mientras que, la actividad se manifiesta cuando se presentan los potenciales de acción cuyas características varían considerablemente según las condiciones endócrinas. Así, por ejemplo, se encuentran ausentes en el miometrio inmaduro exento de influencia hormonal, por lo que carece de actividad espontánea. En el útero grávido a término es cuando mayor uniformidad adquieren los potenciales de acción, registrándose solo pequeñas variaciones de una célula a otra.

La respuesta mecánica, se encuentra regulada por la frecuencia de disparo de las espigas, de tal manera que un solo potencial de acción da solo una sacudida, un tren de espigas de baja frecuencia induce un tétanos incompleto y las descargas de

espigas de alta frecuencia producen un tétanos muscular (Csapo, 1950). De manera periódica y en forma espontánea, las células del miometrio descargan trenes de espigas los cuales se manifiestan en la actividad espontánea del músculo. El útero, además de generar descargas de espigas, las propaga pero, dada la magnitud de la tensión desarrollada durante la actividad espontánea y la que se presenta durante la estimulación eléctrica o farmacológica, se sugiere que las diferentes porciones uterinas no se encuentran en completa sincronía (Csapo, 1961).

Aún no se conoce bien, el proceso involucrado en la actividad espontánea de la membrana. La despolarización drástica por exceso de K^+ o la hiperpolarización por disminución del K^+ externo, suprimen la descarga de las espigas (Kuriyama y Csapo, 1961). Ocurre lo mismo, cuando se depolarizan por deficiencia de calcio (Marshall y Csapo, 1961). La actividad espontánea se observa cuando el PRM del miometrio oscila entre - 30 a - 50 mV, aunque la mayoría de los investigadores consideran un promedio de - 45 mV para los úteros dominados por estrógenos (Csapo, 1963).

II.4.b) Contracturas.

La señal que activa al aparato contráctil en el músculo liso, es un aumento del calcio intracelular producido por:

a) La entrada de calcio del medio externo, durante la actividad eléctrica dependiente de calcio y b) La liberación de calcio de los depósitos intracelulares (Bohr, 1964; Bolton, 1979; Bozler, 1946; Casteels, 1977, 1979; Hurwitz, 1970; Mangel, 1979; Frosser, 1968; Ruegg, 1971 y Van Breemen, 1979). En algunos músculos lisos la

liberación de calcio de los depósitos intracelulares puede ser inducida por agentes tales como la acetilcolina, (Bozler, 1969; Casteels, 1977; Golenhofen, 1977; Ito, 1979; Kitamura, 1979); norepinefrina, (Bozler, 1969; Casteels, 1977; Deth, 1974; Keatinge, 1972); cafeína e histamina, (Barratt, 1979; Casteels, 1979); depolarización por potasio, (Barratt, 1979; Bozler, 1969). Los datos de Kyojuka publicados en 1983 son congruentes con lo anterior, ya que, la capa longitudinal del miometrio de la rata, bañada con solución depolarizante de alto potasio y calcio normal, respondió con una contractura, la cual desaparece cuando se le perfunde con una solución con bajo calcio y con EGTA; en estas condiciones, la administración de estimulantes uterinos tales como el carbacol y la oxitocina, ocasiona aumento de la tensión basal, la cual es directamente proporcional al tiempo de exposición a la primera solución (alto potasio y calcio normal), e inversamente proporcional al tiempo de exposición a la segunda solución (bajo calcio y EGTA). Lo anterior fué interpretado como que el músculo liso uterino, tiene un depósito de calcio intracelular, el retículo sarcoplásmico y probablemente las cavéolas (Carsten, 1969; Grover y Col., 1980), el cual requiere de la entrada de calcio externo para poder cargarse y bajo la acción de substancias estimulantes uterinas es liberado, con lo que se produce la respuesta contráctil del músculo uterino (Diamond, 1975; Ohashi y Col., 1974).

II.5) Susceptibilidad farmacológica.

II.5.a) Oxitocina.

La oxitocina, es una hormona peptídica que sintetizan los núcleos paraventriculares localizados en el hipotálamo y que es llevada por transporte axoplásmico a la neurohipófisis en donde se almacena junto con su proteína de unión o neurofisisina, en vesículas de las terminaciones axónicas (Soloff, 1979).

La susceptibilidad del miometrio a las drogas, se modifica en el curso del embarazo, existiendo por ejemplo un incremento gradual de la respuesta del miometrio a la oxitocina a medida que éste transcurre y alcanzándose una actividad máxima de esta hormona, justo antes del parto (Abe, 1970). Aún más, la sensibilidad del miometrio a la oxitocina, se incrementa rápidamente durante los últimos días de la gestación. Durante la primera mitad de la gestación, la sensibilidad del miometrio a la oxitocina es más baja que en el miometrio no grávido (Susuky y Kuriyama, 1975). El miometrio dominado por estrógenos, es mucho más sensible a la oxitocina que el miometrio dominado por progesterona (Caldeyro-Barcia y Alvarez, 1952; Csapo, 1960; Susuky y Kuriyama, 1975).

Hay varios factores que intervienen en la interacción de la oxitocina y su receptor, así, los estrógenos aumentan la población de receptores para la oxitocina en las células del miometrio, mecanismo mediante el cual aumenta la susceptibilidad a esta hormona; la progesterona tiene un efecto opuesto (Soloff, 1979).

Estas acciones hormonales tienen implicaciones funcionales importantes, así, el pico estrogénico y la caída de la progesterona a finales del embarazo, aumentan la población de receptores a la oxitocina, la cual al ser liberada interactúa con

éstos contribuyendo así a que se desencadene el trabajo de parto (Soloff y col., 1979).

Existe una controversia acerca del mecanismo de acción de la oxitocina, ya que, algunos investigadores (Fitzpatrick, 1957; Coutinho y Csapo, 1959) sugieren, que los ocitócicos ejercen su acción directamente sobre el sistema contráctil por lo que ellos llamaron a éstos agentes farmacológicos: estimulantes uterinos. Por lo contrario, Csapo en 1954, 1959; Evass y col. en 1958, postulan que los ocitócicos no estimulan directamente la maquinaria contráctil, sino que modulan la función de la membrana, regulando los mecanismos de disparo puesto que, el útero bañado con solución de Krebs con alto potasio, se vuelve inexcitable y la administración de ocitócicos no producen respuesta, a pesar de que la maquinaria contráctil se encuentra en buenas condiciones, pues responden con tensión máxima a la estimulación eléctrica de campo. Sin embargo, Kyojuka en 1983 demostró que la capa longitudinal del miometrio inmersa en solución de alto potasio, bajo calcio y EGTA bajo la acción de acetilcolina u oxitocina responde con un aumento en la tensión basal.

Se ha postulado además, que la oxitocina efectúa su acción estimulante sobre el miometrio a término, a través de la liberación de eicosanoides (prostaglandinas o leucotrininas), sin embargo, la inhibición de su producción no interfiere con dicho efecto de la oxitocina, sugiriendo que éste es independiente de los eicosanoides (Riemer y Col., 1986).

Es interesante señalar, que la potencia de los ocitócicos se ha determinado por varios métodos, a saber: mediante el registro de la actividad mecánica espontánea del miometrio, sin embargo, el incremento en la frecuencia, es una indicación mas real de los efectos de las drogas, que el incremento en la tensión (Coutinho y Csapo, 1959) o bien, por medio del empleo de preparaciones tratadas con solución de Krebs con bajo contenido de calcio lo que inhibe su actividad mecánica espontánea pero, no interfiere con el efecto excitatorio de la oxitocina (Halton, 1948).

Por otra parte, mediante el empleo de las técnicas electrofisiológicas ha sido posible obtener información acerca del mecanismo de acción de la oxitocina, así, Kleinhaus y Kao en 1969 reportaron que en el miometrio de coneja, las bajas concentraciones de oxitocina no causan despolarización aunque incrementan la amplitud y velocidad de ascenso del potencial de acción, por lo que postularon que la oxitocina, acelera la activación de la entrada de sodio. Por otro lado (Osa y Taga, 1973; Susuky y Kuriyama, 1975) concluyeron, que en el miometrio del ratón, bajas concentraciones de oxitocina no despolarizan la membrana, no incrementan la amplitud del potencial de acción, ni aumentan la velocidad de ascenso de la espiga, pero facilita la conducción de la excitación e incrementa la frecuencia y número de espigas en un tren. Sin embargo, la oxitocina produce despolarización de la membrana del miometrio de la rata en soluciones libres de calcio.

La oxitocina a concentraciones de 0.1 mU/ml, produce despolarización leve de las células del miometrio e incrementa la

amplitud de sus potenciales de acción; igualmente incrementa el pico de la corriente de entrada de sodio sin modificar el potencial de inversión, efecto muy evidente en soluciones libres de sodio, por lo que se ha propuesto que la oxitocina incrementa la conductancia máxima y la corriente de entrada. En cambio, la oxitocina no modifica la amplitud de la corriente de salida de potasio (Mironneau, 1976). Los cambios en la activación rítmica del miometrio inducidos por la oxitocina, pueden depender de una disminución del umbral de la corriente de entrada, lo cual permite que el potencial de acción inicie, en despolarizaciones más bajas de la membrana. La oxitocina aumenta la fuerza de contracción del útero, por un aumento en la amplitud del primer componente de la tensión, el cual depende de la corriente de entrada. El segundo componente de la contracción, no se modifica. La oxitocina en concentraciones fisiológicas, solo afecta la corriente de entrada de la membrana uterina y por lo tanto, modifica el acoplamiento de la excitación y la contracción. La entrada de iones de calcio, juega un papel importante en la regulación de la contracción, durante los efectos de la oxitocina (Mironneau, 1976).

Por otra parte la acción estimulante de la oxitocina sobre el miometrio grávido, persiste aún cuando la concentración de sodio externo se reduzca hasta el 10 % de lo normal, pero a concentraciones más bajas la oxitocina es ineficaz (Marshall, 1962), lo cual podría indicar que la leve despolarización de la membrana de la célula del miometrio, ocasionada por la oxitocina en condiciones normales (Jung, 1961; Marshall, 1962), puede ser el resultado de un incremento no selectivo en la permeabilidad a

todos los iones. La acción de la oxitocina en concentraciones de sodio normales, está relacionada con la concentración del ión calcio en el medio externo, pues una reducción de este ión, disminuye la efectividad de la oxitocina como estimulante uterino (Bergel y Marshall, 1961). Es posible, que en soluciones deficientes de sodio, la oxitocina movilice hacia el interior los iones de calcio, los cuales restaurarían a la normalidad tanto la amplitud como la velocidad de ascenso del potencial de acción (Marshall, 1963). Sin embargo, la oxitocina también es capaz de liberar calcio de la fracción microsomal del músculo liso uterino, previa acumulación del mismo por la acción del ATP (Carsten y Miller, 1976).

Existe evidencia experimental acerca del efecto excitatorio de la oxitocina sobre el miometrio, el cual, se debe a la interacción de la oxitocina con su receptor. Dicho efecto excitatorio, a su vez, se modifica por la acción de los cationes divalentes, así, por ejemplo, el magnesio administrado mediante la solución de perfusión lo incrementa (Osa y Col., 1981). Por otra parte, ha sido demostrado que el magnesio y el manganeso aumentan la afinidad de la oxitocina por su receptor y esto se correlaciona bien con el aumento de la susceptibilidad del miometrio aislado a la oxitocina (Soloff y Col., 1977). Estos hallazgos apoyan la antigua postulación de que los efectos de la oxitocina y vasopresina se ejercen a nivel de sus receptores (Bentley, 1965; Somlyo y Col., 1966).

II.5.b) Prostaglandinas.

Las prostaglandinas (PG), son compuestos no saturados

constituidos por 20 átomos de carbono derivados del ácido araquidónico. Las prostaglandinas, juegan un papel importante en la regulación de varias de las funciones del aparato reproductor femenino, de las que destacaré el fuerte efecto ocitócico asociado con la interrupción del embarazo en diferentes estadios de la gestación (Farris y Shaw, 1974). Las prostaglandinas del tipo PGE2 ejercen un poderoso efecto excitatorio en el último estadio de la gestación, siendo su efecto más importante sobre la capa longitudinal que sobre la capa circular del miometrio (Osa y Taga, 1973; Osa y Col., 1974; Susuky y Kuriyama, 1975). Sin embargo, en cualquier estadio de la gestación, bajas concentraciones de la PGE2, incrementan la frecuencia y el número de espigas en un tren de descarga, sin modificar el potencial de membrana; cuando se incrementa su concentración, se depolariza la membrana y se produce la generación de espigas continuas, en el miometrio del ratón (Susuky y Kuriyama, 1975). De acuerdo con estos autores, la sensibilidad del miometrio a la PGE2, sobre todo en la capa longitudinal, se incrementa a medida que transcurre el embarazo siendo cien veces mayor al final del mismo. En cuanto al mecanismo de acción las PGE2 interactúan con sus receptores sobre el miometrio, los cuales son diferentes a los de la oxitocina; las acciones de la PGE2 sobre el miometrio, podrían estar relacionadas con la movilización del calcio de los depósitos intracelulares (Carsten, 1973; 1974).

Por otra parte bajas concentraciones de la PGE2, movilizan el calcio unido a la membrana y la depolarizan, disminuyendo la permeabilidad al potasio, en cambio concentraciones mayores de

PGE₂, aumentan la permeabilidad de la membrana al sodio, lo cual es también gobernado por la concentración de calcio extracelular (Susuky y Kuriyama, 1975).

El estudio del efecto de la oxitocina, PGE₂ y PGF₂ α sobre el cèrvix del miometrio de la rata, en diferentes condiciones hormonales ha permitido concluir lo siguiente: en condiciones de no gravidéz, tienen un efecto inhibitorio, provocando relajaci3n cervical; durante el embarazo, tienen un efecto excitatorio provocando contracci3n del cèrvix, pero disminuye de manera importante justo a tÈrmino del embarazo y desaparece durante el parto. Los efectos de estas hormonas sobre el cèrvix, son contrarios a los observados sobre los cuernos uterinos, lo cual facilita el mantenimiento del embarazo y que al final de èste, ocurrá el parto (Hollingsworth e Isherwood, 1978; Bryman y Col., 1984).

II.5.c) Indometacina.

La indometacina tiene un potente efecto inhibitorio sobre la enzima ciclo - oxigenasa, misma que es necesaria para la síntesis de prostaglandinas y por lo tanto su aplicaci3n, suprime la producci3n de prostaglandinas (Vane, 1971; Thorburn y Challis, 1979). Por esa raz3n, la administraci3n de esta droga en ratas a finales del embarazo, tiene un efecto similar al de la aplicaci3n de progesterona en èstas etapas; es decir, prolonga la duraci3n de la gestaci3n, presentandose el parto con mucha dificultad, dos o tres días despuès del tÈrmino normal de la gestaci3n (Thorburn y Challis, 1979).

II.6) Control endócrino del trabajo de parto.

II.6.a) Control Endócrino.

La caída de los niveles séricos de la progesterona en la rata a término, se asocia con el aumento en la actividad de la enzima ovárica 20 α hidroxisteroide deshidrogenasa cuyo efecto final es aumentar la síntesis de estrógenos (Bast y Col., 1972). Eso explica que aumente la producción de estrógenos (estróna y estradiol) por los ovarios, elevándose sus niveles en el plasma 24 a 48 horas antes del parto (Anderson, 1972; Yoshinaga y Col., 1969).

La duración de la gestación, se prolonga en la rata ovariectomizada hasta el día 19 de embarazo; sin embargo, al administrarle estradiol induce el trabajo de parto (Csapo, 1969; Csapo y Col., 1973).

Las prostaglandinas (PG) pueden coadyuvar el inicio y el mantenimiento del trabajo de parto de una manera directa al actuar sobre el miometrio activándolo o indirectamente a través de la estimulación de la liberación de oxitocina por la hipófisis posterior (Thorburn y Challis, 1979).

Por otra parte, los niveles plasmáticos de progesterona y estrógenos intervienen en la producción de PG, así, los elevados niveles de progesterona en plasma durante el embarazo, mantienen baja la concentración de PG tanto en sangre como en los tejidos debido al aumento de 15 hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH) en el útero y los pulmones (Flower, 1977); sucediendo lo contrario al término del embarazo, debido a la disminución de los

niveles séricos y tisulares de progesterona. Los niveles de PG aumentan también al final del embarazo, debido a que, durante éste ocurre un incremento de los estrógenos y esto disminuye la actividad de la PGDH, ya que, se obtiene un efecto similar por la administración de estrógenos a la rata ovariectomizada (Flower, 1977).

Ham y col. en 1975, encontraron que la aplicación de estradiol (1 mg/kg/3 días) después de la ovariectomía, disminuye los niveles de PGE pero, aumenta los niveles de PGF en el tejido uterino; sin embargo, Castracane y Jordan en 1975 y 1976 encontraron que, la administración de progesterona (2 mg/2 días), seguidos por la aplicación de 17 beta-estradiol (10 µg/día/3 días) en ratas ovariectomizadas, aumentan tanto PGE como PGF. No se conoce bien el mecanismo mediante el cual los estrógenos aumentan la biosíntesis de prostaglandinas, se propone (Ham y Col., 1975; Mitchell y Col., 1977) que pudiera ser, actuando sobre la prostaglandin sintetasa.

Más aún, al final del embarazo aumenta la actividad de la prostaglandin sintetasa del endometrio, lo que también aumenta los niveles plasmáticos de PGF (Anteby y Col., 1975; Cawson y Col., 1974), esto produce regresión del cuerpo lúteo, con la consiguiente disminución de los niveles de progesterona, que ocasiona los efectos anteriormente señalados.

Es interesante señalar el papel que juegan varias hormonas en la secreción de progesterona durante la gestación, a saber: la prolactina es la principal hormona, que funciona como estímulo luteotrópico para prolongar la secreción de progesterona, desde el segundo hasta el séptimo día de la gestación en la rata (Smith

y Col., 1976), mientras que, un complejo LH-lactógeno placentario parece ser, esencial del octavo día al decimosegundo del embarazo (Rothchild, y Col., 1974); a partir del día 12, el cuerpo lúteo es dependiente sobre todo del lactógeno placentario ya que, se ha observado que la hipofisectomía en ese estadio de la gravidez no induce aborto (Astwood y Greep, 1938). Shiu y Col. en 1973, Gibori y Col. en 1977, mostraron evidencias de una gonadotropina coriónica, y sugirieron que ésta actúa a través de receptores para LH sobre el cuerpo lúteo para estimular la producción de estrógenos, los cuales a su vez incrementan la producción de progesterona, que normalmente ocurre después del día 12 de la gestación y esto mantendría funcional el cuerpo lúteo, aún en ausencia de la pituitaria materna.

Al final del embarazo, ocurre la disminución de los niveles plasmáticos de progesterona y el aumento de estrógenos, ambos favorecen el aumento en el miometrio de los receptores a la oxitocina, sobre todo lo último, lo que facilita la interacción de la oxitocina con su receptor, con la consecuente activación del miometrio, pero además incrementa los niveles de PGF, lo que favorece la formación de receptores a la oxitocina coadyuvando así con el efecto de la última (Thorburn y Challis, 1979).

Fuchs y Col. en 1973 han observado, que la oxitocina puede producir actividad uterina antes del parto, pero estas contracciones no lo desencadenan, sin embargo al final del embarazo la aplicación exógena de oxitocina es más efectiva que las PGE o las PGF para inducir contracciones uterinas y desencadenar el parto.

II.6.b) Modelos que explican el desencadenamiento del parto.

II.6.b.i) Bloqueo de la progesterona.

Durante la gestación, en varias zonas del miometrio un número pequeño de células están activas, sin embargo esa actividad eléctrica, permanece como evento local y no puede ser conducida al resto del tejido, es decir, la membrana carece de actividad propagada. Existe evidencia electrofisiológica de que la concentración elevada en plasma de la hormona progesterona durante la gestación, bloquea la actividad del miometrio (Csapo, 1961); encontrándose suprimidas en alto grado, tanto su actividad espontánea como su reactividad farmacológica. La región placentaria del cuerpo uterino, presenta un bloqueo mayor que la región interplacentaria y sólo cuando la placenta es removida de su sitio, la activación se extiende a esta zona, lo que explica la expulsión de cada uno de los productos en forma periódica.

El tratamiento de ratas grávidas a término con progesterona, ocasiona que la actividad eléctrica sincrónica del miometrio desaparezca, se reduce marcadamente la presión intrauterina, no hay respuesta ostensible a la oxitocina, se alarga el tiempo de duración del embarazo y se retrasa el del parto (Csapo y Lloyd, 1962); estos mismos investigadores demostraron que el embarazo de conejas puede terminarse, mediante la aplicación de soluciones hipertónicas (NaCl, dextrosa o glicerol) en el interior del saco amniótico; presentándose en un periodo de 24 horas la expulsión del contenido uterino, aún sin necesidad de oxitocina. La cantidad de progesterona liberada por

la placenta, disminuye drásticamente cuando ésta envejece, como ocurre al final del embarazo, o bien, cuando se producen cambios degenerativos de la misma como sucede con la aplicación de solución hipertónica intraamnióticamente (Csapo, 1961; Bengtsson y Csapo, 1962).

De acuerdo con lo anterior, la extirpación de los ovarios y la placenta durante el embarazo o bien, justo a término del mismo, se caracterizan por un descenso brusco de los niveles plasmáticos de progesterona produciendo en el miometrio, aumento de su actividad eléctrica, sincronía de su actividad mecánica y la reaparición de su reactividad farmacológica, sobre todo para la oxitocina, lo que ocasiona en el primer caso el aborto o en el segundo el parto (Csapo, 1962).

Es importante señalar la influencia de los estrógenos sobre la célula del miometrio, así, Csapo en 1962 demostró, que dicha célula sin estimulación estrogénica, carece de capacidad contráctil, no presenta actividad mecánica espontánea y cíclica, además no tiene reactividad farmacológica; es decir, no existe un miometrio funcional. Los estrógenos juegan un papel importante para la descarga cíclica de trenes de potenciales de acción con el consiguiente desarrollo óptimo de tensión (Csapo, 1955; 1956).

La longitud de las células del miometrio controlan su capacidad contráctil e influye profundamente sobre su actividad eléctrica espontánea (Csapo y Col., 1963), ésta se genera en sus membranas que poseen la propiedad de la excitabilidad. Las células del útero parturiento descargan trenes regulares de potenciales de acción, sin embargo, los cambios en su longitud modulan su actividad eléctrica espontánea y su fuerza

desarrollada por la maquinaria contráctil (Csapo, 1955; Kuriyama y Csapo, 1961).

De acuerdo con los datos publicados por Csapo en 1963, existe un volumen uterino óptimo, en el cual la presión intrauterina activa es máxima. El incremento del volumen uterino de la coneja antes del parto, ocasiona: incremento en la duración de los trenes de descarga y facilita la sincronía entre la actividad eléctrica y mecánica (Csapo y Col., 1963). De la fórmula $P = F/A$, en la que P significa presión intrauterina, se deduce que la fuerza (F) desarrollada por el útero es una función de la relación, porciones activas / porciones inactivas, de tal manera que a mayor área inactiva (A), menor presión es desarrollada por el saco muscular uterino (Csapo, 1961).

Csapo en 1961 propuso que el inicio del parto está determinado por la relación V/P_m , donde V es volumen y P_m es el contenido de progesterona en el miometrio, en consecuencia el embarazo termina cuando esta relación alcanza un valor crítico. Por otra parte, el inicio del parto normal, ocurre cuando el crecimiento placentario ha cesado mientras que el crecimiento fetal se ha acelerado, lo que es congruente con lo anterior (Reynolds, 1949). Aún más, en conejas embarazadas cuyo volumen uterino es inicialmente grande pero ovariectomizadas y con dislocación placentaria, tienen trabajo de parto a niveles progesteronales exógenos más altos que cuando el volumen es normal; es decir, a volúmenes uterinos mayores, se necesita más progesterona para el mantenimiento del embarazo. Así, cuando el volumen uterino se incrementa experimentalmente, por

transferencia de fetos de un cuerno al otro, en conejas grávidas ovariectomizadas y con dislocación placentaria, los animales comienzan el parto diez horas después de la operación a pesar de aplicárseles 2 mg de progesterona exógena; pero son expulsados primero los productos del cuerno uterino de mayor volumen y después los del cuerno uterino de volumen menor (Csapo y Jacob, 1963). Sin embargo, las conejas embarazadas con placentas funcionales y volumen uterino aumentado por pasar fetos de un cuerno uterino a otro, mantienen el embarazo (Csapo y col., 1963).

II.6.b.i.i) Papel de la Oxitocina.

El parto comenzaría cuando la neurohipófisis aumenta la secreción de oxitocina a 2 - 4 U/ ml, dosis que ha demostrado ser suficiente para provocar en la mujer, contracciones uterinas de intensidad y frecuencia similares a las del parto normal (Caldeyro-Barcia, 1959). Apoyan a esta hipótesis los siguientes hechos:

a).- Todas las características (forma, coordinación, intensidad, frecuencia, duración y tono) de las contracciones producidas por la infusión de oxitocina sobre el útero humano grávido, son muy similares a aquellas que se registran en el parto espontáneo (Caldeyro-Barcia, 1959).

b).- Durante el parto espontáneo en la mujer, se producen contracciones rítmicas del mioepitelio de los acinos mamarios, que es un efecto típico de la oxitocina (Sica- Blanco y Col., 1959).

Los eventos señalados en la figura 2 (paso I), es decir, por una parte el aumento de: las prostaglandinas, la distensión uterina, los estrógenos y la oxitocina, y por la otra la disminución de la progesterona, inducen la formación de uniones estrechas entre las células del miometrio (paso II); la presencia de uniones estrechas favorece el desencadenamiento del parto (paso III) con la consiguiente expulsión del producto en la rata.

Posiblemente un mecanismo disparador es necesario para estimular el miometrio una vez que se han formado las uniones estrechas (paso III); es necesario el establecimiento de las zonas marcapaso, para la génesis de los potenciales de acción, mismos que se propagarían al resto de las células a través de los puentes de baja resistencia (uniones estrechas), favoreciendo la actividad mecánica para que el parto ocurra.

De las fuentes señaladas en el paso I, sugieren que la más importante, para la formación de uniones estrechas, es el descenso brusco de los niveles plasmáticos de progesterona. La ausencia de uniones estrechas antes del parto y su aparición al tiempo en que los niveles de progesterona declinan, pueden ser la base estructural y funcional para la hipótesis del bloqueo de la progesterona para desencadenar el parto (Garfield, 1978).

II.7) Control nervioso sobre la función del miometrio.

II.7.a) Desnervación funcional simpática.

A medida que transcurre el embarazo los niveles de transmisores adrenérgicos uterinos se reducen de manera

importante, probablemente debido a la degeneración estructural de los plexos nerviosos adrenérgicos (Owman y Col., 1975; Thorbert y Col., 1979). Esto, se manifiesta durante el parto mediante, la falta de actividad de la enzima tirosina-hidroxilasa, lo que limita la velocidad de síntesis de noradrenalina (Alm y Col., 1979 a) por otra parte, no hay el mecanismo de recaptura del transmisor en el axón adrenérgico (Alm y Col., 1979 b). Además, durante el transcurso del embarazo aparecen signos ultraestructurales característicos de la degeneración nerviosa adrenérgica (Sporrong y Col., 1978).

Elmer, Alm y Thorbert en 1980, demostraron que el embarazo, ocasiona una desnervación postganglionar de las terminales adrenérgicas del cuerno uterino que contiene fetos, pero no, en el cuerno uterino carente de ellos. Lo anterior se acompaña de un aumento de la sensibilidad al transmisor adrenoceptor postsináptico, semejante a la hipersensibilidad ulterior a la desnervación adrenérgica. Por otro lado, los hallazgos estructurales y bioquímicos confirman que durante el embarazo ocurre una degeneración nerviosa adrenérgica funcional del tejido uterino que contiene fetos, lo cual probablemente representa una relación neuro - endócrina muy especial.

En relación con lo anterior, está el trabajo de Kishikawa publicado en 1981 cuyos resultados demuestran que durante la gestación, las catecolaminas actúan sobre la capa longitudinal del miometrio, a través de la activación de los receptores beta; pero, durante y después del parto, mediante la activación de los receptores alfa. En la capa circular sucede lo contrario, es decir, durante la gestación las catecolaminas actúan por

activación de los receptores alfa, pero durante y después del parto lo hacen a través de la activación de los receptores beta.

La diferencia en los resultados anteriores, apoyan la idea de que en el miometrio, su capa longitudinal es un músculo dominado por progesterona, mientras que su capa circular es un músculo dominado por estrógenos; ésto se basa en el hecho de que en dicho músculo, los estrógenos ocasionan primordialmente un aumento en la población los receptores alfa; mientras que la progesterona, produce una proliferación dominante de los receptores beta (Miller y Marshall, 1965; Moowod y Col., 1977). Sin embargo, durante el último estadio de la gestación y el parto, la actividad celular de ambas capas musculares no puede ser explicada solamente por el retiro de la progesterona o el incremento en los niveles séricos de estrógenos (Kishikawa, 1981).

II.7.b) Desnervación parasimpática pèlvica.

Kollar en 1953 demostrò que, la sección bilateral de los nervios pèlvicos parasimpáticos (neurectomía pèlvica) de la rata, inhibe su capacidad para pseudoembarazarse, proceso que ocurre normalmente en respuesta a la estimulación mecànica cervical o al apareamiento con machos vasectomizados. Para explicar lo anterior, postulò que la desnervación pèlvica ocasiona inactivación del cuerpo lùteo, por interrupción de las aferencias de la vía nerviosa genital- hipofisiaria.

Carlson y De Feo en 1965, Spies y col. en 1971, Lawrence y col., Louis y col. en 1978, demostraron que la neurectomía

pélvica realizada en ratas entre los 8 a los 10 días de gravidez, no interfiere con el embarazo, sin embargo, bloquea el trabajo de parto. El mecanismo mediante el cual la sección de estos nervios bloquea el parto, no está aún bien definido. En 1978 Garfield demostró, que la formación de uniones estrechas en el miometrio inmediatamente antes del parto, es necesaria para que éste ocurra; sin embargo, Burden, Capps y Lawrence en 1979 demostraron que la deservación pélvica parasimpática, no afecta la formación de estas uniones en el miometrio de estas ratas y que probablemente la comunicación eléctrica de sus células está presente. Por otra parte, la sección unilateral de este nervio, no afecta el parto (Burden y Col., 1980). Esto sugiere que los nervios pélvicos controlan el proceso del parto, por un efecto general tipo "todo o nada" (Burden y Col., 1982).

En algunas especies como en la cabra, la oxitocina produce aumento en los niveles de PGF útero - ováricos (Flint y col., 1975; Mitchell y col., 1976). Por otra parte la neurectomía pélvica en el mismo animal ocasiona distocia la que probablemente se explique, porque dicha neurectomía bloquea la liberación de oxitocina (Peters, 1971).

Además, la anestesia lumbar epidural, bloquea el reflejo de liberación de oxitocina y el aumento de PGF durante el periodo de parto (Flint y col., 1978); sin embargo, estudios de radioinmunoanálisis reportan, que los niveles plasmáticos de oxitocina en ratas con neurectomía pélvica, cuantificados durante los días 21, 22, 23 y 24 del embarazo, no son significativamente diferentes de aquellos medidos en los días 21 y 22 del embarazo

de ratas no neurectomizadas (Burden y col., 1982). Estos estudios evidencian que el bloqueo del parto que muestran las ratas con neurectomía pélvica, no puede ser atribuido a una alteración de los niveles plasmáticos de oxitocina.

Por otra parte, los estudios endócrinos de ratas con neurectomía pélvica durante el período del parto, muestran que los niveles plasmáticos de prostaglandinas $F2\alpha$ no aumentan (Louis y col., 1978).

En ratas grávidas (22 días) con sección de los nervios pélvicos, la concentración plasmática de 17-beta estradiol aunque generalmente está elevada, no presenta un incremento significativo como el que normalmente ocurre, en la rata con el mismo tiempo de embarazo y con la inervación íntegra (Burden y col., 1982). Estos autores sugirieron que la falta de ese incremento significativo de 17-beta estradiol en la rata con sección del nervio pélvico, pudiera explicar la falla en la elevación de los niveles de $PGF2\alpha$ al término del embarazo y esto, a su vez ocasionaría la inhibición de la aparición de receptores uterinos para la oxitocina, como ocurre en ratas normales a término (Soloff y col., 1979).

Burden y col., demostraron recientemente (1984) que en el cérvix de la rata pseudoembarazada con neurectomía pélvica, la cantidad de fibras colágenas por área, está dramáticamente reducida en comparación con el control; igualmente la birrefringencia (considerada como un índice de la organización de fibras colágenas) del cérvix de la rata pseudoembarazada y neurectomizada se encuentra disminuida en más del 50 %, en relación a la observada en el control (Burden y col., 1984). Los

resultados anteriores, probablemente sean debidos a la disminución de los niveles de progesterona observados en estos animales, ya que es conocido que el descenso en los niveles de esteroides activan las enzimas glucogenolíticas en el cèrvix (Wallis y Hillier, 1981). Alternativamente se ha propuesto, que la neurectomía pèlvica altera el equilibrio termodinámico entre la agregación y la disgregación de la proteína colàgena o bien afecte la formación de mucopolisacàridos, que son las sustancias de unión entre las fibras (Golichowski y col., 1980).

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los datos anteriores indican que el trabajo de parto es un proceso complejo, en cuyo control, intervienen mecanismos nerviosos y humorales. En la actualidad existen varias hipótesis acerca del desencadenamiento del trabajo de parto en el mamífero (véase Introducción), sin embargo, ninguna de ellas por sí sola explica el mecanismo mediante el cual se presenta el trabajo de parto; es indudable que para que se efectúe se requiere de la interacción de mecanismos nerviosos y humorales, ambos se han abordado experimentalmente sobre todo los últimos y en consecuencia hay mayor información acerca de los mismos. Así, por ejemplo, hay pocos datos acerca del posible papel que juega el sistema nervioso autónomo en el trabajo de parto. Más aún, es tan importante que la neurectomía pèlvica en la rata grávida impide el trabajo de parto, a pesar de que los niveles plasmáticos de una de las principales hormonas que intervienen en dicho proceso

(oxitocina) esta dentro de los límites normales, en consecuencia se desconocen los mecanismos de la inhibición del trabajo de parto en dicho animal. El propósito primordial del presente trabajo experimental es tratar de esclarecer los mecanismos de dicha inhibición con la idea de establecer, la importancia de la influencia nerviosa parasimpática sobre el útero grávido y su implicación en el trabajo de parto.

Con base en la información de la sección precedente, me permití elaborar las hipótesis que abajo se especifican. Es conveniente señalar que cada una de ellas constituyó una etapa del trabajo experimental, y se desarrollaron en el orden indicado. Las citadas hipótesis son:

- 1.- En la rata grávida a término, los estrógenos juegan un papel importante en la formación de los receptores del miometrio a la oxitocina, sin embargo, en ese animal pero con neurectomía pélvica no se produce un incremento significativo de esas hormonas, lo que impide, la formación de los citados receptores, en consecuencia, no se efectúa su interacción con la oxitocina, por lo tanto, es probable que se manifieste una disminución de la susceptibilidad a la oxitocina del miometrio grávido a término y parasimpatectomizado.
- 2.- Las propiedades funcionales del miometrio grávido a término deben ser óptimas para el desarrollo adecuado del trabajo de parto. Contribuye a ello, el manejo del calcio por los depósitos intracelulares, es posible, que la neurectomía pélvica interfiera con dicho manejo, el

que consistiría en una disminución de su liberación.

3.- En condiciones normales el cèrvix del útero grávido juega un papel importante tanto, durante el embarazo como en el trabajo de parto, ya que, su actividad mecánica es más importante en el primer caso, que en el segundo, lo que coadyuva al desarrollo normal del embarazo y a la expulsión de los productos durante el parto. Por otra parte, en el cèrvix, la inervación vegetativa (predomina la colinérgica) es mayor que en el resto del útero, de tal manera, que es de esperarse que el efecto de la neurectomía pélvica en la rata grávida sea más importante en la célula muscular lisa del primero que del segundo. Así, la susceptibilidad a la acetilcolina y quizás a la oxitocina del cèrvix desnervado esté aumentada.

IV.- M A T E R I A L E S Y M E T O D O S.

Se utilizaron 80 ratas hembras, vírgenes, de la cepa Sprague Dawley de 12 semanas de edad, cuyo peso variò de 250 - 300 g. Las ratas fueron apareadas, para lo cual se colocò una rata adulta macho de la misma cepa, en cada una de las cajas de ratas hembras durante la noche; en la mañana del día siguiente, se les tomaron frotis vaginales por medio de pipetas de aspiración conteniendo solución salina al 0.9 % . Las muestras se colocaron en portaobjetos y se observaron en un microscopio de luz. La presencia de espermatozoides en el frotis vaginal, fue el

indicador para considerar a la rata en su primer día de embarazo.

Se usaron dos lotes de animales, el primero constituido por ratas grávidas parasimpatectomizadas y el segundo por ratas grávidas con inervación íntegra, siendo este el grupo control. Para obtener los animales del primer lote, a las ratas grávidas (8 a 10 días) se les anestesió con hidrato de cloral (400 mg/kg de peso) administrado por la vía intraperitoneal y a continuación se les practicó el corte bilateral de los nervios pélvicos observados por medio de un microscópio estereoscópico, según la técnica descrita por Carlson y De Feo en 1965.

A los animales de ambos lotes, se les permitió que el embarazo llegara a término (22 días) ; se sacrificaron mediante un golpe en la cabeza, se desangraron y se extirparon sus cuernos uterinos los que se colocaron en solución de Krebs a temperatura ambiente, luego, se practicó una incisión a lo largo del eje mayor del cuerno y se extrajeron cuidadosamente los fetos y las placentas, a continuación se obtuvieron preparaciones de las capas longitudinal y circular del miometrio, de 10 mm de largo y 3 mm de ancho aproximadamente, mediante la observación del tejido con el microscópio estereoscópico.

Las preparaciones se montaron en un sujetador de lucita, el que se introdujo en un vaso para órganos aislados de doble pared, las que constituyen dos cámaras, la interna (6 ml de capacidad) por la que circuló continuamente solución de Krebs, cuya velocidad de flujo fué de 4 - 5 ml/min , y la cámara externa por la que circuló agua a 37 C que mantuvo la solución de Krebs a 36 C , misma que se burbujeó con una mezcla de 97 % de oxígeno y

3 % de bióxido de carbono lo cual ajustó un p H de 7.35 . Cerca del orificio de alimentación de la cámara interna, se conectó una jeringa de 1 ml, para la aplicación de las sustancias de prueba.

Las tiras del miómetro se amarraron con un hilo, por uno de sus extremos al sujetador de lucita y por el otro a un miógrafo isométrico, el cual se conectó a un registrador de plumas, con el propósito de obtener el registro isométrico de la actividad mecánica, tanto espontánea como provocada por la aplicación de sustancias.

La composición de la solución de Krebs en mM por litro se especifica a continuación : NaCl 120.6; KCl 5.9; MgCl₂ 1.2; CaCl 2.5; NaHCO₃ 15.5; KH₂PO₄ 1.2; glucosa 11.5 .

En la realización de la primera etapa del trabajo experimental, se utilizó oxitocina (Sandoz), en ampollitas de 10 U/ml de las cuales se hicieron diluciones desde 10 - 1 U/ml hasta 10 - 6 U/ml para la obtención de las curvas de dosis respuesta .

En la segunda etapa del trabajo experimental se obtuvo el registro isométrico de las contracturas producidas mediante la perfusión de una solución con alto contenido de potasio (K^+ - Ca^{++}) a las preparaciones de las capas longitudinal y circular del miómetro de ratas grávidas a término tanto con su inervación íntegra como parasimpatectomizadas. Dicha perfusión fué de duración variable y a ésto le llamamos el tiempo de carga. A continuación se le administró una solución de alto contenido de potasio, bajo de calcio y con EGTA (K^+ - EGTA 4) y ésto constituyó el tiempo de lavado que por lo general fué de 4 minutos. En ésas condiciones se le administró oxitocina (5×10^{-2} U/ml), repitiéndose la secuencia experimental para diferentes

tiempos de carga, lavando con solución de Krebs normal entre cada secuencia. La respuesta a la oxitocina se cuantificó en por ciento de la respuesta máxima y se graficó en función del tiempo de carga (Kyozyuka, 1983) .

Las soluciones indicadas en el párrafo anterior fueron soluciones de Krebs modificadas y se prepararon de la siguiente manera: la solución con alto potasio ($K^+ - Ca^{++}$) contenía 126 mM de KCl, para lo cual a la solución de Krebs normal se le sustituyó el NaCl por el de KCl y para mantener la isotonicidad se agregaron 44 mM de sacarosa, por otro lado, la solución con alto potasio y deficiente de calcio ($K^+ - EGTA 4$), se preparó de manera similar a la anterior, excepto que contenía 4 mM de EGTA y no se le agregó $CaCl_2$ (Kyozyuka, 1983) .

La tercera etapa del trabajo experimental, consistió en el registro isométrico de la actividad mecánica espontánea y provocada de las preparaciones de capa circular de cérvix de úteros de ratas grávidas a término en ambas condiciones : con inervación íntegra y parasimpatectomizadas, mismas a las que se les aplicaron diferentes dosis de oxitocina bajo las mismas condiciones experimentales de la primera etapa del trabajo experimental, además, se aplicaron dosis de acetilcolina en los márgenes de 10^{-2} a 10^{-6} M .

V.- RESULTADOS .

- V.1) Efecto de la oxitocina sobre las capas circular y longitudinal del útero grávido a término con inervación íntegra y parasimpatectomizado.

La administración de oxitocina a las capas circular y

longitudinal de úteros grávidos a término tanto con su inervación intacta como parasimpatectomizados, ocasionó aumento de la tensión basal e incremento en la fuerza de contracción siendo más importante en la primera condición experimental. La figura 3 ilustra lo anterior. Así, la aplicación de oxitocina (10-2 y 10-1 U/ ml) a la capa circular inervada (CCI) produjo aumento de la tensión basal, 9.8 ± 0.8 y 16.2 ± 0.7 mN (n=5), respectivamente, asimismo, incrementó la fuerza de contracción en un 42 % (43.3 mN) para la primera dosis y 47.6 % (44.9 mN) para la segunda dosis, siendo el valor control de 30.4 mN . Por otra parte, en la capa circular parasimpatectomizada (CCP), las mismas dosis de oxitocina (10 - 2 y 10 - 1 U/ml) ocasionaron un incremento pequeño en la tensión basal 4.9 mN y 6.4 mN respectivamente, sin embargo, ambas dosis incrementaron la fuerza de contracción, siendo de 54 % (32.6 mN) para la primera y 52 % (32.1 mN) para la segunda, ambos en relación al control cuyo valor fué de 21.1 mN .

La capa longitudinal inervada (CLI) respondió a la oxitocina (10-2 y 10-1 U/ml) con aumento en la tensión basal de 18 ± 0.8 y 34.3 ± 0.5 mN (n = 5) respectivamente; además incrementó la fuerza de la contracción en 66 % (32.6 mN) para la primera dosis y 100 % (39.2 mN) para la segunda, siendo el valor control 19.6 mN (figura 4) . Por otro lado, la aplicación de dosis similares de dicha hormona a la capa longitudinal parasimpatectomizada (CLP) ocasionó aumento de la fuerza de contracción de 38 % (71.1 mN) respecto a su valor control de 51.1 mN y no modificó la tensión basal (figura 4).

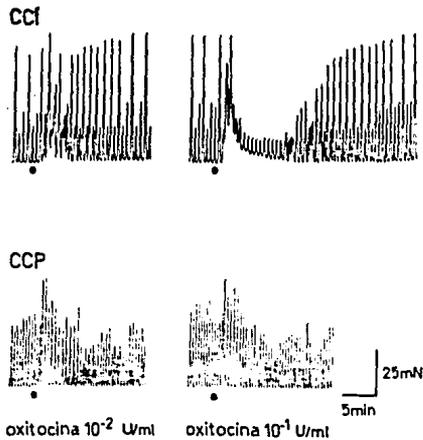


Figura 3 . Registro isométrico de la actividad mecánica de las capas circular inervada (C C I) y circular parasimpatectomizada (C C P) del miometrio de la rata y los efectos que sobre ellas produce la aplicación de dos dosis de oxitocina (señalada por el punto). Nótese que la oxitocina ocasiona solamente un pequeño aumento de la tensión basal en C C P .

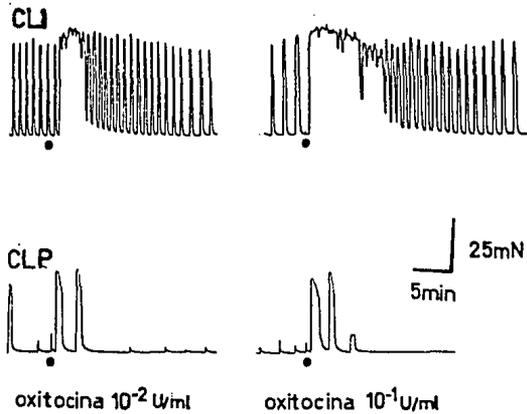


Figura 4. Registro isométrico de la actividad mecánica de las capas longitudinal inervada (C L I) y longitudinal parasimpatectomizada (C L P) del miométrio de la rata grávida a término y los efectos que sobre ellas produce la aplicación de dos dosis de oxitocina (señalado por el punto). Obsérvese que la oxitocina produce en la CLI un aumento importante en la tensión basal y la frecuencia de las contracciones, en contraste con un pobre efecto sobre ambas en la CLP.

La figura 5, muestra una curva dosis respuesta de la CCI y la CCP a la oxitocina. La dosis umbral de dicha hormona para la C C I fué de 10^{-5} U/ml, mientras que la de la C C P correspondió a 10^{-4} U/ml. Es pertinente destacar que todas las dosis de oxitocina produjeron mayor desarrollo de tensión en la C C I que en la C C P .

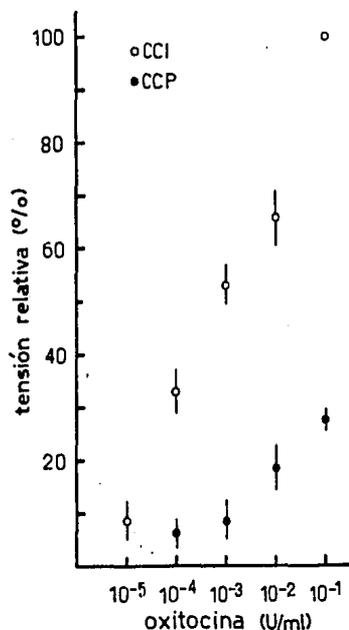


Figura 5. Curva dosis respuesta, de la oxitocina sobre las capas circular inervada (CCI) y circular parasimpatectomizada (CCP) del miometrio grávido a término de la rata. Nótese, que la oxitocina produce un menor efecto en la CCP (círculos llenos) que en la CCI (círculos vacíos). Los símbolos corresponden al valor promedio de 5 preparaciones (5 animales) y la barra a su desviación estándar.

La curva dosis respuesta de la CLI y CLP a la oxitocina se muestra en la figura 6; la dosis umbral de la citada hormona para la CLI fué de 10⁻⁵ U/ml. Por el contrario, la CLP no presentó desarrollo de tensión a ninguna de las dosis de

oxitocina aplicadas. Es importante destacar que la deservación parasimpática bilateral del útero grávido en la rata ocasiona disminución de la susceptibilidad de sus capas circular y longitudinal a la oxitocina siendo más marcada en la última.

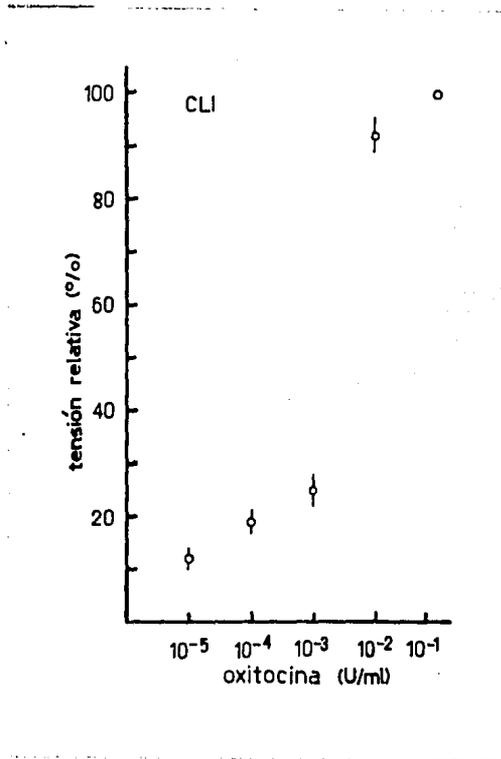


Figura 6. Curva dosis respuesta, de la oxitocina sobre la capa longitudinal inervada (CLI) del miometrio de la rata grávida a término. Las abscisas son las dosis de oxitocina aplicadas y las ordenadas la tensión relativa % desarrollada por el miometrio. (N = 5). No se graficó la respuesta de la CLP porque la oxitocina no produjo ningún efecto.

V.2) Efecto de la acetilcolina sobre las capas circular y longitudinal del miometrio grávido innervado y desnervado.

La administración de acetilcolina a las preparaciones CCI, CCP, CLI y CLP ocasionó aumento en la tensión basal, siendo más ostensible en las preparaciones con innervación intacta.

La figura 7 muestra la curva dosis respuesta del tejido CCI y CCP, observándose que la dosis umbral para la CCP a la acetilcolina fue de 10^{-7} M desarrollando un aumento de tensión de aproximadamente 4 %, mientras que, la CCI con la misma dosis desarrolló un incremento de tensión del 40 %, además la dosis máxima del neurotransmisor 10^{-4} M ocasionó en la CCP el desarrollo menor de la tensión relativa (90 %) que en el caso de la CCI (100 %) .

Las preparaciones de CLI y CLP presentaron un comportamiento similar así, la dosis umbral de la acetilcolina para la CLP fue de 10^{-7} M y ocasionó un pequeño aumento de tensión relativa (3 %), mientras que la misma dosis en la CLI ocasionó un aumento mayor de tensión relativa (15 %); por otra parte, la dosis máxima (10^{-4} M) produjo en el primer tipo de preparación un aumento menor de la tensión relativa (48 %) que en el segundo (figura 8) .

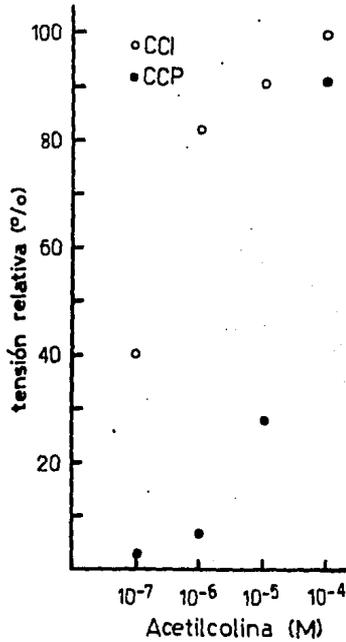


Figura 7. Curva de dosis respuesta a la acetilcolina de las capas circulares inervada (C C I) y parasimpatectomizada (C C P) del miometrio grávido a término de la rata. Nótese la menor sensibilidad de la C C P (círculos llenos) a la acetilcolina que la de la C C I (círculos vacíos).

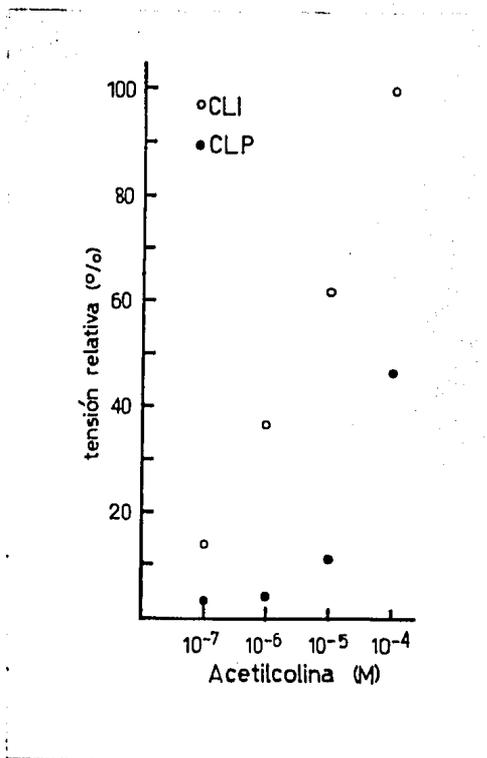


Figura 8. Curva de dosis respuesta a la acetilcolina de las capas longitudinales inervada (C L I) y parasimpatectomizada (C L P) del útero grávido a término de la rata. Obsérvese el menor efecto en la C L P (círculos llenos) que en la C L I (círculos vacíos).

V.3) Efecto de oxitocina y acetilcolina sobre las capas circular y longitudinal del miometrio grávido innervado y desnervado en solución de contenido alto en potasio bajo calcio y EGTA.

La aplicación de oxitocina (10^{-1} U/ml) y acetilcolina (10^{-4} M) a las preparaciones CCI, CLI, CCP y CLP bañadas con la solución de Krebs modificada (K - EGTA 4), produjeron contracción en las dos primeras en contraste con la carencia de efecto en las dos últimas.

En la figura 9 se observa la contractura de las preparaciones CLI y CLP producidas por la solución de alto potasio (K - Ca) y la respuesta a la oxitocina (10^{-1} U/ml) solamente de la primera bañada con solución (K - EGTA 4) además la falta de efecto en el mismo tejido de la acetilcolina (10^{-4} M), en contraste, con la carencia de efecto de ambas sustancias en la segunda preparación inmersa en la misma solución. Por otra parte, en las capas CCI y CCP se obtuvieron resultados similares ya que, en las mismas condiciones experimentales solamente se obtuvo respuesta a la oxitocina (10^{-1} U/ml) y a la acetilcolina (10^{-4} M) en la CCI mientras que la administración de las mismas dosis de dichas sustancias a la CCP no produjeron ninguna respuesta (figura 10). Ambos experimentos se realizaron a 20 C y los tiempos de carga y de lavado fueron de 8 y 15 minutos respectivamente. Es conveniente destacar que el aumento de la tensión basal de las capas CCI y CLI producido por la oxitocina y la acetilcolina en la solución

de K - EGTA 4 , se debe en buena parte a que éstas producen la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares de la célula miométrial ya que en esas condiciones experimentales, ésta se encuentra despolarizada y en un medio de bajo Ca^{2+} y con EGTA, en consecuencia, la falta de efecto de la CCP y CLP a dichas substancias sugiere que la neurectomía parasimpática pélvica ocasiona la disfunción del manejo del Ca^{2+} intracelular.

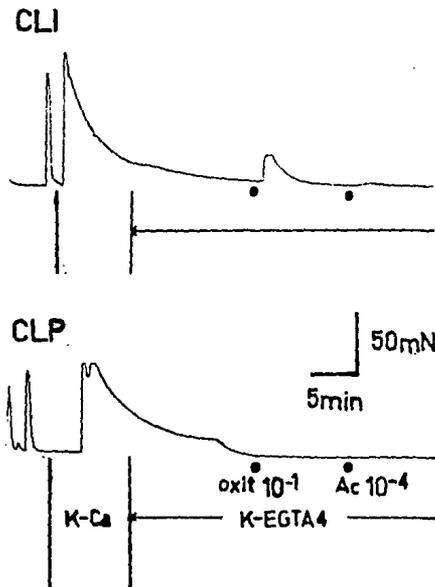


Figura 9. Efecto de la oxitocina y acetilcolina sobre la actividad mecánica de las capas longitudinal inervada (C L I) y longitudinal parasimpatectomizada (C L P) del miometrio de la rata, perfundidas con soluciones de Krebs modificadas, K - Ca y K - EGTA 4. Nótese que la C L P no respondió a la aplicación de oxitocina y acetilcolina. Los tiempos de carga y de lavado fueron de 8 y 15 minutos respectivamente.

V.4) Efecto del tiempo de carga sobre la respuesta a la oxitocina de la capa longitudinal del miometrio grávido inervado y desnervado.

La figura 11, muestra la tensión relativa (%) de la capa longitudinal del útero: grávido inervado (CLGI), grávido parasimpatectomizado (CLGP) y no grávido con inervación intacta (CLNG) producida por la administración de oxitocina (5×10^{-2} U/ml) en solución K-EGTA 4 a diferentes tiempos de carga (véase Materiales y Métodos). La CLGI desarrolla la tensión máxima con un tiempo de carga menor (12 minutos), mientras que, la CLGN produce aproximadamente el 58% de la tensión desarrollada por la CLGI con un tiempo de carga mayor (de 16 minutos), por otra parte, la CLGP produce el 33% de la tensión desarrollada por la (CLGI) necesitando un tiempo de carga mayor (16 minutos). El tiempo de lavado fue de 4 minutos.

En el caso de la CLGI desarrolló como respuesta a la oxitocina una tensión de 0.81, 1.22 y 2.45 mN para los tiempos de carga de 4, 8 y 12 minutos respectivamente, mientras que en el mismo tipo de preparaciones pero de ratas parasimpatectomizadas las tensiones fueron: 0.40, 0.42, 0.61 y 0.81 mN respectivamente, para los tiempos de carga de 4, 8, 12 y 16 minutos.

Estos datos sugieren que el miometrio grávido parasimpatectomizado presenta cierto grado de deficiencia en el manejo del Ca^{+2} proveniente de reservorios intracelulares primordialmente del retículo sarcoplásmico.

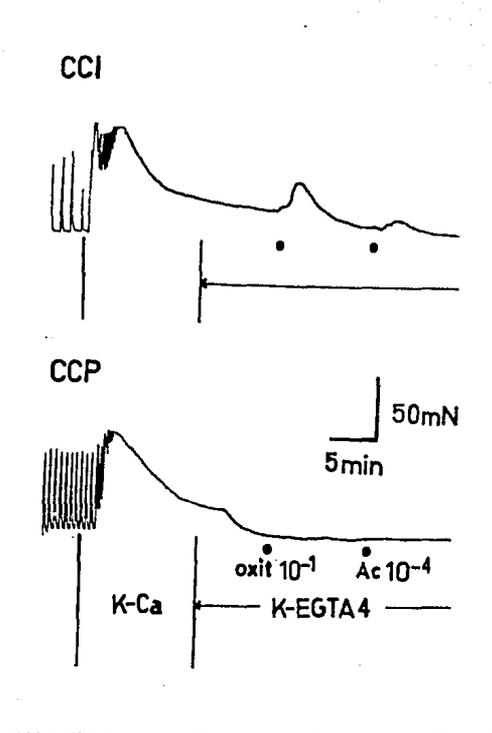


Figura 10. Efecto de la oxitocina y acetilcolina sobre la actividad mecánica de las capas circular inervada (C C I) y circular parasimpatectomizada (C C P) del miometrio de la rata, perfundidas con soluciones de Krebs modificadas, K - Ca y K - EGTA 4. Obsérvese la falta de respuesta de la C C P a la aplicación de oxitocina y acetilcolina. Los tiempos de carga y de lavado fueron de 8 y 15 minutos respectivamente.

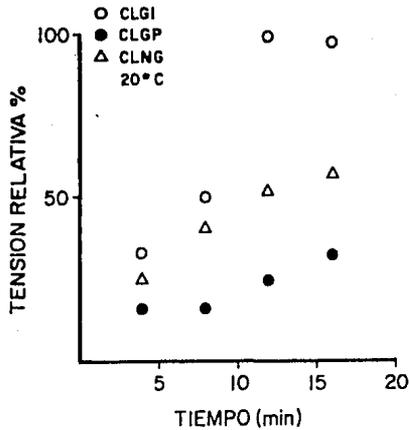


Figura 11. Efecto del tiempo de carga sobre la tensión relativa de la CLGI, la CLGP y de la CLNG. Nótese que para el máximo tiempo de carga (16 minutos) el desarrollo de tensión es mínimo (33 %) para la CLGP (círculos llenos), máximo (100 %) para la CLGI (círculos vacíos) e intermedio (50 %) para la CLNG (triángulos). El tiempo de lavado para las preparaciones fué de 4 minutos.

V.5) Efecto de la neurectomía pèlvica, indometacina y prostaglandinas F2 sobre la duraci3n del embarazo.

En condiciones normales, la rata gràvida (RGN) presenta su trabajo de parto de manera espontànea por la tarde del dìa 22 o durante la mañana del dìa 23 del embarazo. Por el contrario, la rata gràvida parasimpatectomizada (RGNP) no presenta trabajo de parto ni aún despuès del dìa 25 del embarazo, lo que ocasiona su muerte.

Por otra parte la rata gràvida pero tratada con indometacina (RGNI) a dosis de 2 mg diarios administrados por vìa intraperitoneal durante los dìa 21, 22 y 23 del embarazo, retrasan su trabajo de parto y lo presentan con mucha dificultad hasta el dìa 24 de la gravidez (Tabla 1). Los resultados en los dos ùltimos tipos de animales es decir, RGNP y RGNI sugieren que, tanto la integridad de la inervaci3n parasimpàtica, como la sntesis de prostaglandinas son indispensables para que se efectúe el trabajo de parto.

T A B L A 1

EFFECTO DE LA NEURECTOMIA PELVICA (NP)
Y LA INDOMETACINA SOBRE LA DURACION
DE LA GRAVIDEZ.

	TIEMPO DE GRAVIDEZ (días)					
	21	22	23	24	25	26
RGN(30)		X	X			
RGNP(5)	-	-	-	-	-	-
RGNI(3)	.	.	.	X		

INDOMETACINA (2mg, i.p.)

V.6) Efecto de la oxitocina sobre la capa longitudinal del miometrio grávido proveniente de la rata: normal, parasimpatectomizada, parasimpatectomizada tratada con prostaglandinas y normal tratada con indometacina.

En la tabla 2, se muestra el efecto de la oxitocina (10-1 U/ml) sobre la actividad mecánica espontánea (AE) y la tensión basal (TB) en la capa longitudinal del miometrio grávido de la rata en diferentes condiciones experimentales a saber: normal (GN), parasimpatectomizada (GP), parasimpatectomizada tratada con prostaglandinas F2 s, a dosis de 500 ug administrada el día 21 de embarazo y normal tratada con indometacina cuya dosis fue de 2 mg diarios, los días 19, 20 y 21 del embarazo [GN(I)].

En el primer tipo de preparaciones la frecuencia de la A E varió en el margen de 0.002 a 0.006 Hz y la oxitocina (10-1 U/ml) produjo un aumento en la T B que varió de 50 a 68 mN e incrementó la frecuencia de la A E en un margen de 0.030 a 0.040 Hz. En las preparaciones del segundo tipo la frecuencia de la A.E. varió de 0.001 a 0.003 Hz, la oxitocina a la misma dosis no produjo aumento en la T B pero sí en la frecuencia de la A.E. cuyo margen fue de 0.004 a 0.006 Hz, En el tercer tipo de preparaciones la frecuencia de la A E fue de 0.01 a 0.013 Hz y la misma dosis de oxitocina aumentó la T B en los valores de 11.0 a 12.2 mN e incrementó la frecuencia de la A E en el margen de 0.026 a 0.33 Hz. El cuarto tipo de preparaciones no mostró A E, sin embargo una dosis similar de oxitocina incrementó la T B en el margen de 5 - 6 mN y la frecuencia de la A E varió de

0.003 a 0.013 Hz. En cinco experimentos se obtuvieron resultados similares.

T A B L A 2

EFFECTO DE LA OXITOCINA (10⁻¹⁰ U/ml) SOBRE LA ACTIVIDAD ESPONTANEA (AE) Y LA TENSION BASAL (TB) EN LA CAPA LONGITUDINAL DEL MIOMETRIO GRAVIDO DE LA RATA

RATA	CONTROL	OXITOCINA	
	AE (Hz)	AE (Hz)	TB (mN)
GN	2X10 ⁻³ - 6X10 ⁻³	3X10 ⁻² - 4X10 ⁻²	50 - 68
GP	1X10 ⁻³ - 3X10 ⁻³	4X10 ⁻³ - 6X10 ⁻³	
GP (PG)	1X10 ⁻² - 1.3X10 ⁻²	2.6X10 ⁻² - 3.3X10 ⁻¹	11 - 12.2
GN (I)		3X10 ⁻³ - 1.3X10 ⁻²	5 - 6

PROSTAGLANDINAS F2 α , 500 μ g, IP
INDOMETACINA, 6 mg, IP

Es interesante destacar que de acuerdo con los datos del inciso anterior la RGNP no presentó trabajo de parto y en la RGNI el tratamiento con indometacina prolongó el trabajo de parto. En congruencia con esos datos, la capa longitudinal del miometrio grávido del segundo tipo de animal (GP) presentó una A E, que fue incrementada por la oxitocina pero careció de efecto sobre la T B ; en comparación con la preparación anterior, el mismo tipo de tejido, pero, tratado previamente con próstaglandinas F2 α , presentó mayor A E y la misma dosis de oxitocina produjo una respuesta mejor tanto en A E como en la T B pero ésta fue

menor que en el caso de la rata GN. Por otra parte, la misma preparación pero del segundo tipo de animal, careció de A E , siendo ésta desencadenada por la oxitocina, la que además produjo un ligero aumento de la T B .

V.7 Efecto de oxitocina y acetilcolina sobre la capa circular del cèrvix del útero gràvido inervado y desnervado.

La administraciòn de oxitocina (10^{-2} y 10^{-1} U/ml) a la capa circular del cèrvix del útero gràvido inervado (CCI) produjo un ligero aumento en la frecuencia de la actividad espontànea (A E) pero, careció de efecto sobre la tensiòn basal (T B), por el contrario, la aplicaciòn de la misma hormona a iguales dosis a la capa circular del cèrvix del útero gràvido desnervado (CCP) ocasionò el aumento importante, tanto, de la frecuencia de la A E como, de la T B (Fig.12). Por otra parte, la aplicaciòn de la acetilcolina (10^{-6} y 10^{-5} M) a la CCI Y CCP ocasionò en ambas, el aumento, tanto, en la frecuencia de la A E , como, en la T B siendo mäs importante en el segundo tipo de preparaciones, es decir, la desnervada (Fig. 13).

En la tabla 3, se muestran los datos cuantitativos, así, la administraciòn de oxitocina 10^{-3} y 10^{-2} U/ml a la CCI (GN) produjo el aumento en la frecuencia de la A E de 3.8 y 6 Hz respectivamente y el incremento en la T B para la primera dosis fuè de 0.2 mN y para la segunda 2.3 mN. Dosis similares de la misma hormona aplicadas a la CCP (GP) produjeron el aumento importante en la frecuencia de la A E de 4 y 8 Hz. respectivamente y el

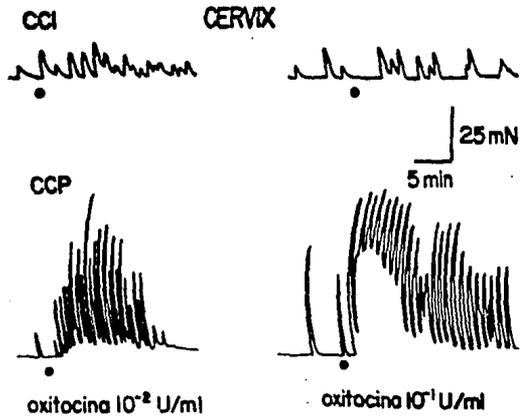


Figura 12. Efecto de la oxitocina sobre las capas de cèrvix de útero grávido inervado (CCI) y parasimpatectomizado (CCP). Nótese el aumento importante en la tensión basal y la frecuencia de las contracciones en la CCP.

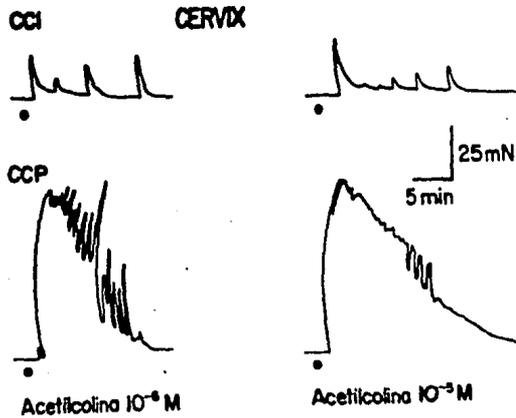


Figura 13. Efecto de la acetilcolina sobre las capas circulares de cèrvix de útero grávido inervado (CCI) y parasimpatectomizado (CCP). Nótese el incremento importante en la tensión basal y la frecuencia de las contracciones en la CCP.

TABLA 3

EFFECTO DE LA OXITOCINA Y LA ACETILCOLINA SOBRE LA ACTIVIDAD ESPONTANEA(AE) Y TENSION BASAL(TB) DEL CERVIX UTERINO GRAVIDO NORMAL (GN) Y GRAVIDO PARASIMPATECTOMIZADO (GP)

RATA	CONTROL AE(HZ)	OXITOCINA(U/ml)				ACETILCOLINA (M)			
		AE(HZ)X10 ⁻³		TB(mN)		AE(HZ)X10 ⁻³		TB(mN)	
		10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
GN	0-6	3.8	6	.2	2.3	8	10	7	6.1
GP	10-20	14	18	13	21.8	13	21.8	24	26

incremento en la T B correspondiendo en 13 mN para la primera dosis y 21.8 mN para la segunda. Datos similares se obtuvieron a la aplicación de la acetilcolina (10⁻⁶ y 10⁻⁵ M) a la CCI (GN), es decir, aumentó la frecuencia de la A E a 8 y 10 Hz respectivamente e incrementó ligeramente la T B a 7 mN para la primera dosis y 6.1 mN para la segunda. La administración de dosis iguales de la misma sustancia a la CCP (GP) produjo aumento importante de la A E de 13 y 21.8 Hz. respectivamente e incrementó ostensiblemente la T B correspondiendo a 24 mN a la primera dosis y 26 mN a la segunda.

Estos resultados preliminares sugieren un aumento importante tanto de la susceptibilidad de la capa circular del cervix del útero grávido parasimpatectomizado a la oxitocina y acetilcolina como de la actividad espontánea, con el consecuente trastorno en

la dilatación cervical, lo que quizás impida el progreso de los productos por el canal del parto.

VI.- D I S C U S I O N

La oxitocina juega un papel importante en el establecimiento del trabajo de parto (Ferguson, 1941; Fitzpatrick, 1954; Caldeyro - Barcia, 1959).

La susceptibilidad a la oxitocina del útero grávido es mayor justamente antes del parto, facilitando así, la interacción de dicha hormona con su receptor ubicado en el miometrio manifestándose tanto con el aumento de la tensión basal como de la frecuencia de la actividad mecánica espontánea, ambos precedidos por el incremento en la frecuencia de descarga de los trenes de potenciales de acción (Marshall, 1963; Osa y col., 1981). Por otra parte, existe evidencia experimental de que en el humano dicha hormona participa además, en el desencadenamiento del trabajo de parto (Caldeyro - Barcia, 1959). En vista de lo anterior, pudiera pensarse que en la rata grávida a término con neurectomía pélvica sus niveles sanguíneos de oxitocina no fuese lo suficientemente alto para la activación óptima del útero, o bien, en el caso contrario, que la susceptibilidad a la oxitocina de éste, estuviese disminuida con la consiguiente dificultad para que se efectúe el trabajo de parto normal. Lo primero, puede descartarse puesto que, se ha demostrado que el nivel sanguíneo de oxitocina es similar al de la rata normal en las mismas condiciones experimentales (Burden y col., 1982) por otra parte, lo segundo, parece ser el caso, ya que, la oxitocina tiene un pobre efecto, o bien, nulo en las capas circular y

longitudinal desnervadas respectivamente (fig.3 y 4). Es posible, que dicha susceptibilidad disminuida a la oxitocina, se deba a la carencia de los receptores correspondientes, esto posiblemente sea debido a lo siguiente: un factor importante para la formación de dichos receptores es la presencia de estrógenos, sin embargo, se sabe que en la rata grávida a término con neurectomía pélvica, el aumento de éstos no es significativo (Burden y col., 1982). La falta de interacción de la oxitocina con su receptor, también interfiere con la síntesis de prostaglandinas que se efectúa primordialmente en el útero con la consecuente disminución de sus efectos luteolítico y ocitócico (Thorburn y Challis, 1979). Por otra parte, la disminución de la luteólisis evitaría la disminución brusca de progesterona lo que a su vez, abatiría aún más, la síntesis de prostaglandinas con la dificultad consiguiente para el desarrollo normal del trabajo de parto (Thorbourn y Challis, 1979; Burden y col., 1982). En efecto la neurectomía pélvica en la rata grávida interfiere con la producción de prostaglandinas ya que, su concentración es inferior a la del animal normal (Louis y col., 1978).

Cabe señalar que para que se efectúe el trabajo de parto, el miometrio debe estar en condiciones funcionales óptimas, de éstas conviene resaltar la formación de uniones estrechas (Garfield y col., 1977, 1978), cuya implicación funcional primordial es el establecimiento de la comunicación eléctrica entre las células musculares lisas, lo que les permitiría el desarrollo sincrónico de la actividad eléctrica con el consiguiente desarrollo similar de la actividad mecánica. No obstante que la neurectomía pélvica

en la rata gràvida no interfiere con la formaci3n de dichas uniones, aquella no presenta tabajo de parto (Burden y col., 1979).

Recientemente, ha sido descrito que la c3lula muscular lisa de la capa longitudinal del miometrio no gràvido de la rata, se contrae bajo la acci3n de acetilcolina y oxitocina probablemente debido a que, 3stas liberan calcio de los dep3sitos intracelulares, primordialmente del reticulo sarcoplàsmico, puesto que la preparaci3n estaba inmersa en una soluci3n conteniendo alto potasio cero calcio y EGTA (Kyozyuka, 1983). Hemos confirmado y ampliado estas observaciones, asi, el miometrio gràvido a t3rmino presenta un comportamiento similar pero desarrollando mayor tensi3n que el no gràvido (fig. 11). Por otra parte, las preparaciones de 3tero gràvido pero desnervadas carecen de dichas respuestas (figs. 9 y 10) lo que sugiere deficiencia en el manejo de calcio intracelular , que probablemente intervenga en cierta medida en la disminuci3n de la susceptibilidad a la oxitocina arriba mencionada, siendo esto quizàs un factor que interfiere en cierta medida con el desarrollo del trabajo de parto.

Por otra parte, es un hecho bien establecido que la secci3n del nervio motor de la c3lula muscular lisa ocasiona su hipersensibilidad al neurotransmisor correspondiente (Westfall, 1981). Nuestros resultados sugieren que aproximadamente dos semanas despu3s de efectuada la neurectomia p3lvica bilateral, las c3lulas musculares lisas de las capas longitudinal y circular del miometrio a t3rmino no presenta hipersensibilidad por desnervaci3n, ya que, la curva dosis respuesta a la

acetilcolina no está desplazada hacia la izquierda con respecto a la curva control (figs. 7 y 8), aunque no tenemos una explicación satisfactoria, se podría explicar de manera tentativa, que para el establecimiento de la hipersensibilidad por desnervación en ese tipo de preparación, requiere de un tiempo mayor de dos semanas.

Hemos confirmado los datos que existen en la literatura acerca de que la administración de indometacina en la rata grávida a término interfiere con el trabajo de parto (tabla 1), debido probablemente a su acción inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas $F2\alpha$ (Thorbourn y Challis, 1979). Por otra parte, se sabe que en la rata grávida a término con neurectomía pélvica el nivel de dichas prostaglandinas está disminuido (Louis y col., 1978) lo que pudiera explicar la inhibición del trabajo de parto en el mencionado animal, sin embargo, la rata grávida en similares condiciones experimentales pero tratada con prostaglandinas $F2\alpha$ a dosis de 500 mg diarios durante tres días no presentó trabajo de parto .

Más aún, el registro in vitro de la capa longitudinal del útero proveniente de la rata en estas condiciones experimentales [GN(I)], mostró que la oxitocina (10-1 U/ml) produjo un incremento de la frecuencia de las contracciones pero un pequeño efecto sobre la tensión basal (tabla 2), desde luego ambos mayores que en el caso del mismo tipo de preparación, es decir, desnervada pero sin tratamiento previo con prostaglandinas (tabla 2).

Es importante destacar que el cérvix uterino de la rata

durante el embarazo tiene cierto grado de actividad espontánea y presenta además, vigorosas respuestas a la administración de acetilcolina, sin embargo, al final del mismo, se observa lo contrario, es decir, disminuye tanto, la actividad espontánea como la susceptibilidad a dicho fármaco, lo que sugiere que el cèrvix, en el primer caso, permanezca cerrado y de esa manera contribuya al mantenimiento del embarazo, mientras que en el segundo caso, se relaja permitiendo la expulsión de los productos (Hollingsword y col., 1978). Sin embargo el cèrvix uterino a término pero desnervado, presenta un comportamiento opuesto al del cèrvix en idénticas condiciones experimentales, pero con inervación íntegra, es decir, presenta actividad espontánea y la administración tanto de oxitocina como de acetilcolina ocasionan importantes repuestas (fig. 12 y 13, tabla 3), es pertinente señalar, que bastaron pequeñas dosis del último fármaco para producir dicho efecto; lo que sugiere hipersensibilidad por desnervación, sin embargo, conviene resaltar que la acentuada respuesta del cèrvix desnervado a la oxitocina constituye probablemente el factor más importante para explicar de manera tentativa la inhibición del trabajo de parto en la rata grávida a término con neurectomía pèlvica.

VII.- C O N C L U S I O N E S

El presente estudio permite concluir que la neurectomía pèlvica en la rata grávida a término :

- 1.- Disminuye la sensibilidad a la oxitocina en las capas

longitudinal y circular del miometrio, siendo más ostensible en la primera; al parecer, no afecta de manera sustancial su sensibilidad a la acetilcolina.

- 2.- Aumenta de manera importante la sensibilidad a la oxitocina y acetilcolina de la capa circular del cèrvix uterino.
- 3.- Ocasiona en la capa longitudinal del miometrio un manejo inadecuado del calcio en los depósitos intracelulares (principalmente del reticulo sarcoplásmico) que consiste probablemente en una disminución de su liberación.
- 4.- Interfiere con la síntesis de prostaglandinas, sin embargo, la administración de prostaglandinas F2 α no evita el parto distócico.

En vista de lo anterior, son varios los factores involucrados en el parto distócico ocasionado por la neurectomia pélvica, cabe destacar, sin embargo, el importante cambio en las propiedades funcionales del cèrvix, el que en buena medida lo explicaría.

VIII.- B I B L I O G R A F I A

- Abe, Y. (1970). The hormonal control and the effects of drugs and ions on the electrical and mechanical activity of the uterus. *Smooth Muscle*. Edith Bulbring. Chapter 13; 396-417.
- Adham, N. and Schenk, E.A. (1969). Autonomic innervation of the rat vagina, cervix and uterus and its cyclic variation. *Am. J. Obstet. Gynec.* 104 : 508 - 516 .
- Alm, P., Bjorklund, A., Owman, Ch. and Thorbert, G. (1979). Tyrosine hydroxylase and dopa decarboxylase activities in the guinea - pig uterus : further evidence for functional adrenergic denervation in association with pregnancy . *Neuroscience.* 4 : 145 - 154 .
- Alm, P., Owman, Ch., Sjoberg, N. D. and Thorbert, G. (1979). Uptake and metabolism of ^3H - Norepinephine in myometrial adrenergic nerves of the guinea - pig . Effect of pregnancy. *Am. J. Physiol.* 236 : C 227 - C 285 .
- Anderson, L.L. (1972). Uterine control of ovarian function . In : *Biology of the uterus*. Edited by R.M. Wynn. New York : Plenum. 587 - 651 .
- Anteby, S.O., S. Bauminger, U. Zor and H.R. Lindner. (1975). Prostaglandin synthesis in decidual tissue of the rat uterus. *Prostaglandins.* 10 : 991 - 999 .
- Astwood, E.B., and R.O. Greep. (1938). Corpus luteum - stimulating substance in rat placenta. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 38 : 713 - 716 .
- Barratt, L., and H. Huddart. (1979). Spontaneous activity and related calcium movements of fish intestinal smooth muscle. The effect of depolarization, caffeine and lanthanum. *Gen. Pharmacol.* 10 : 21 - 30 .
- Bast, J.D., and R.M. Melampy. (1972). Luteinizing hormone, prolactin and ovarian 20 s hydroxysteroid dehydrogenase levels during pregnancy in the rat. *Endocrinology.* 91 : 1499 - 1505 .
- Bell, C. (1972). Autonomic nervous control of reproduction, circulatory and other factors. *Pharmacol. Rev.* 24: 677.
- Bengtsson, L.P., and Csapo, A. (1962). Oxytocin response, withdrawal and reinforcement of defence mechanisms of the human uterus at midpregnancy. *Am. J. Obst. and Gynec.* 82 : 1083 - 1093 .
- Bentley, P. J. (1965) . The potentiating action of magnesium and manganese on the oxytocic effect of some oxytocin

- analogues. *J. Endocrinol.*, 32: 215 - 222.
- Berger, E. and J. M. Marshall. (1961). Interactions of oxytocin, potassium and calcium in rat uterus. *Am. J. Physiol.* 201 : 931 - 934 .
- Bohr, D, F. (1964). Electrolytes and smooth muscle contractions. *Pharmacol. Rev.* 16 : 86 - 111 .
- Bolton, T. B. (1979). Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* 59 : 607 - 718 .
- Bozler, E. (1946). The relation of the action potentials to mechanical activity in intestinal muscle. *Am. J. Physiol.* 46: 496 - 501 .
- Bozler, E. (1969). Role of calcium in initiation of activity of smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 216 : 671 - 674 .
- Brody, S. and Wiqvist, N. (1961). Ovarian hormones and uterine growth : Effects of estradiol, progesterone and relaxin on cell growth and cell division in the rat uterus. *Endocrinology.* 68 : 971 - 977 .
- Brummer, H.C. (1971). Interaction of E prostaglandins and syntocinon on the pregnant human myometrium. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 78 : 305 - 309 .
- Brummer, H. C. (1972). Further studies on the interaction between prostaglandins and syntocinon in the isolated pregnant human myometrium. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 79 : 526 - 530 .
- Bryman, I. Swadesh. S. Anders N, and B.O. Lindblom. (1984). Influence of prostaglandins on contractility of the isolated uterus human cervical muscle. *Obstet. Gynecol.* 63: 280 - 284 .
- Burden, H. W., Capps and Irvin, E. Lawrence, Jr. (1979). Gap Junctions in the myometrium of pelvic-neurectomized rats with blocked parturition. *American Journal of Anatomy.* Vol. 156, No. 1 , 105 - 114 .
- Burden, H. W., R. C. Gorwit, T. M. Louis, PD. Mose and I. E. Lawrence, Jr. (1982). Plasma oxytocin and estradiol in pelvic neurectomized rats with blocked parturition. *Endokrinologie.* 79: 379 - 384 .
- Burden, H. W., M. Leonard, C.P. Smith, T. M. Louis and I. E. Lawrence. (1984). The effects of pelvic neurectomy on collagen in the cervix of the pseudopregnant rat. *Anatomical Record.* 210: 575 - 581 .

- Burden, H. W., T. M. Louis, and I. E. Lawrence, Jr. (1980). Lack of effect of unilateral pelvic neurectomy on parturition and luteolysis in the rat. I. *RCS. Med. Sci. B*: 166 - 167 .
- Burnstock, G., M. E. Holman and C. L. Prosser. (1963). Electrophysiology of smooth muscle. *Physiol. Rev.* 43 : 482 - 527 .
- Caldeyro - Barcia, R. and Poseiro J. J. (1959). Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 75 : 813 - 830 .
- Caldeyro - Barcia, R. and Alvarez H. (1952). Abnormal uterine action in labour. *J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw.* 59: 646 - 656 .
- Carlson, R. R., and V. J. De Feo. (1965). Role of the pelvic nerve vs. the abdominal sympathetic nerves in the reproductive function of the female rat. *Endocrinology.* 77: 1014 - 1022 .
- Carsten, M. E. (1969). Role of calcium binding by sarcoplasmic reticulum in the contraction and relaxation of uterine smooth muscle. *The Journal of General Physiology.* Vol. 53: 414 - 426 .
- Carsten, M. E. (1973). Prostaglandins and cellular calcium transport in the pregnant human uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117 : 824 - 832 .
- Carsten, M. E. (1974). Prostaglandins and oxytocin : Their effects on uterine smooth muscle. *Prostaglandins.* 5: 33-40.
- Carsten, M. E. and Miller, J. D. (1977). Purification and characterization of microsomal fraction from smooth muscle in excitation - contraction coupling in smooth muscle. Ed. by Casteels, T. Godfraind and J.C. Ruegg. Elsevier North - Holland Biomedical Press: Amsterdam, New York, Oxford, 155 - 163 .
- Casteels, R. (1965). The choride distribution in the smooth muscle cells of the guinea - pig's taenia coli. *J. Physiol.* 178 : 10 - 11 .
- Casteels, R. Droogmans, G. and Hendricky, H. (1973). Active ion transport and resting potential in smooth muscle cells. *Phil. Trans. R. Soc.* 265: 47 - 56 .
- Casteels, R. Droogmans, G. and Hendricky, H. (1973). Active ion transport and resting potential in smooth muscle cells. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci.* 265: 47-56.
- Casteels, R., K. Kitamura, H. Kuriyama, and H. Susuky. (1977). Excitation - Contraction coupling in smooth muscle

- cells of rabbit main pulmonary artery. *J. Physiol. London.* 217 : 63 - 79 .
- Casteels, R. and Kuriyama, H. (1965). Membrane potential and ionic content in pregnant and non - pregnant rat myometrium. *J. Physiol.* 177 : 263 - 287 .
- Casteels, R., and L. Raeymaekers. (1979). The action of acetylcholine and catecholamines on an intracellular calcium store in the smooth muscle cells of guinea pig taenia coli. *J. Physiol. London.* 294 : 51 - 68 .
- Castracane, V. D., and B. C. Jordan. (1975). The effect of estrogen and progesterone on uterine prostaglandin biosynthesis in the ovariectomized rat. *Biol. Reprod.* 13 : 587 - 596 .
- Castracane, V. D. and B. C. Jordan. (1976). Considerations into the mechanisms of oestrogen stimulated uterine prostaglandin synthesis. *Prostaglandins.* 12 : 243 - 249 .
- Castracane, V.D. and A.A. Shaikh. (1976). Effect of decidual tissue on the uterine production of prostaglandins in pseudopregnant rats. *J. reprod. Fertil.* 46 : 101 - 108 .
- Cawson, M.J., A.B.M. Anderson, A. C. Turn - Bull, and L. Lampe. (1974). Cortisol, cortisone and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 81: 737 - 745 .
- Coutinho, E. M.; and A. Csapo. (1959). Effect of oxytocics on "Ca - deficient" uterus, *J. Gen. Physiol.* 43: 13 - 27 .
- Csapo, A. (1950). Actomyosin of uterus. *Am. J. Physiol.* 160: 46 - 52 .
- Csapo, A. and Gergely. (1950). Energetics of uterine muscle contraction. *Nature.* 166: 1078 - 1079 .
- Csapo, A. (1954). A link between 'models' and living muscle. *Nature.* 173 : 1019 - 1021.
- Csapo, A. (1955). In Bowes, Kenneth, Editor. *Moder trends in obstetrics and gynaecology, series 2* London, Butterworth and Co., Ltd, P. 20 - 45 .
- Csapo, A. (1956). Relation of threshold to K gradient in myometrium. *J. Physiol. London.* 133 : 145 - 158 .
- Csapo, A. (1959). Function and regulation of the myometrium. *Ann n. Y. Acad. Sci.* 75 : 790 - 808 .
- Csapo, A. I. (1960). Molecular structure and function of smooth muscle. Vol. I ed. Bourne, G. New York Academic

Press. 229 - 264 .

- Csapo, A. I. (1961). Defense mechanism of pregnancy. In: Ciba Foundation study group No. 9 Progesterone and the defense mechanism of pregnancy. Edited by G.E.W. Wolsten Holme and Margaret T. Cameron. London: Churchill. 3 - 31 .
- Csapo, A. I. (1962). Smooth muscle as a contractile unit. *Physiol. Rev.* 42 Suppl. 5 : 7 - 33 .
- Csapo, A. I. (1963). Model experiments and clinical trials in the control of pregnancy and parturition. *Am. J. Obst. Gynecol.* 85 : 359 - 379 .
- Csapo, A. I. (1969). The four direct regulatory factors of myometrial function, In: progesterone; its regulatory effect on the myometrium, edited by G.E.W. Wolsten holme and J. Knight, London : Churchill. 13 - 15 .
- Csapo, A. I. (1971). The uterus : A model for medical considerations. In : contractile proteins and muscle. Eds. K. Iaki Dekker, New York. 413 - 482 .
- Csapo, A.I. (1977). The see - saw theory of parturition. In: Ciba Found Symp. the fetus and birth. Edited by J. Knight and M. O'Connor, Amsterdam : Elsevier. No. 47 : 159 - 195.
- Csapo, A.I., E.F. Csapo, E. Fay, M.R. Henzl, and G. Salav. (1973). The delay of spontaneous labor by naproxen in the rat model. *Prostaglandins.* 3 : 827 - 846 .
- Csapo, A.I. and Kuriyama, H. (1963). Effects of ions and drugs on cell membrane activity and tension in the postpartum rat myometrium. *J. Physiol.* 165 : 575 - 592 .
- Csapo, A. and Lloyd - Jacob, M.A. (1961). Function and regulation of the myometrium. *Am. J. Obst. and gynec.* 82 : 1349 - 1367 .
- Csapo, A.I., and Lloyd - Jacob, M.A. (1962). Placenta uterine volume, and the control of pregnant. *Am.J.Obst.and Gynecol.* 82 : 1073 - 1082 .
- Csapo, A.I., Takeda H. and Wood Carl. (1963). Volume and activity of the parturient rabbit uterus. *Am. J. Obst. and Gynec.* 85 (6) : 813 - 818 .
- Daniel, E.E. and S. Lodge. (1973). Electrophysiology of the myometrium. In: uterine contraction - side effects of steroidal contraceptives, edited by J.B. Josimovich. New York : Wiley . 19 - 64 .
- Deth, R. and C. Van Breemen. (1974). Agonist induced release of intracellular Ca²⁺, in the rabbit aorta. *J. Membr. Biol.* 30 : 363 - 380 .

- Diamond, J. and Holmes, T. G. (1975). Effects of potassium chloride and smooth muscle relaxant on tension and cyclic nucleotide levels in rat myometrium. *Can. J. Physiol. Pharmac.* 53: 1099 - 1107.
- Ebashi, S., Mikawa, T., Hirata, M. Toyo - Oka, T. and Nonomura Y. (1977). Regulatory proteins of smooth muscle. In: *Excitation - Contraction coupling in smooth muscle*. Ed. by R. Casteels, T. Godfraind and J.C. Ruegg. Elsevier, North - Holland Biomedical Press : Amsterdam , New York, Oxford. 377 - 384 .
- Elmer, M., Alm, P. and Thorbert, G. (1980). Electrical field stimulation of myometrial strips from non - pregnant and pregnant guinea pigs. *Acta Physiol. Scand.* 108: 209 - 213 .
- Eng, L. F., Vanderhaeghen, J.J. Bignami, A. and Gerstl B. (1971). An acidic protein isolated from fibres smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 28: 351 - 354 .
- Evans, D.H.L., Schild, H.O., and Thesleff S. (1958). Effects of drugs on depolarized plain muscle. *J. Physiol. London.* 143: 474 - 485 .
- Ferguson, J. K. W. (1941). A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg. Gynecol.Obstet.* 73: 359 - 366.
- Fitzpatrick, R. J. (1954). On oxytocin and uterine function. In the neurohypophysis. Butter Worth. London, England. 203 - 220 .
- Fitzpatrick, R. J. (1957). The activity of the uterine cervix in ruminants. *Vet. Rec.* 69: 713 - 717 .
- Fitzpatrick, R. J. (1977). Changes in cervical function at parturition . *Ann Rech. Vet.* 8 (4): 438 - 449 .
- Flint, A. P. F.; Forsling, M. L.; Mitchell, M. D.; Turnbull, A. C. (1975). Temporal relationship between changes in oxytocin and prostaglandin F levels in response to vaginal distension in the pregnant and puerperal ewe. *J. Reprod. and Fertil.* 43: 551 - 554 .
- Flint, A.P.F.; Forsling, M.L.; Mitchell, M.D. (1978). Blockade of the ferguson reflex by lumbar epidural anesthesia in the perturient sheep : Effects on oxytocin secretion and uterine venous prostaglandin F levels. *Hormone and Metabolic Res.* 10: 545 - 547 .
- Flower, R. J. (1977). The role of prostaglandins in parturition with special reference to the rat. In: *Ciba Found Symp. The fetus and birth*, Edited by J. Knight and M. O'Connor. Amsterdam: Elsevier. No. 47, 297 - 311 .

- Fuchs, A. R. (1973). Endocrine factors in labour. Edited by A. Klopfer and J. Gardner. London: Cambridge Univ. Press. 163 - 179 .
- Gabella, G. (1973). Fine structure of smooth muscle. Phil. Trans. R. Soc. 265: 7 - 16 .
- Gabella, G. (1978). Inpocketings of the cell membrane (caveolae) in the rat myometrium. J. Ultrastruct. Res. 65: 135 - 147 .
- Garfield, R. E. ; S. M. Sims and E.E. Daniel (1977). Gap Junctions their presence and necessity in myometrium during parturition. Science. Vol. 198: 958 - 960 .
- Garfield, R. E.; S. M. Sims ; M. S. Kannan ; and E.E. Daniel. (1978). Possible role of gap junctions in activation of myometrium during parturition. Am. J. Physiol. 235 (5): 168 - 179 .
- Garfield, R. E. ; M. S. Kannan and E.E. Daniel. (1980). Gap junction formation in myometrium control by estrogens, progesterone and prostaglandins. Am.J. Physiol. 238: 81-89.
- Garfield, R.E.; Furi, C.P. and Csapo, A.I. (1982). Endocrine structural and functional changes in the uterus during premature labor. Am. J. Obst. Gynec. 142: 21 - 27 .
- Gibori, G. ; E. Antczak, and Rothchild. (1977). The role of estrogen in the regulation of luteal progesterone secretion in the rat after day 12 of pregnancy. Endocrinology. 100: 1483 - 1495 .
- Golenhofen, K., B. Wagner, and A. H. Weston. (1977). Calcium systems of smooth muscle and their selective inhibition. In: Excitation - Contraction coupling in smooth muscle, edited by R. Casteels, T. Godfraind, and J.C. Ruegg. New York. Elsevier / North - Holland. 131 - 137.
- Golichowski, A.M., S.R. King, and K. Mascaro. (1980). Pregnancy - related changes in rat cervical glycosaminoglycans. Biochem. J. 192: 1 - 8 .
- Goodall, F.R. (1965). Degradative enzymes in the uterine myometrium of rabbits under different hormonal conditions. Arch. Biochem. Biophys. 112: 403 - 410 .
- Goodall, F.R. (1966). Progesterone retards postpartum involution of the rabbit myometrium. Science. 152: 356-358.
- Goto, M. , Kuriyama, H. and Abe, Y. (1961). Refractory period and conduction of excitation in the uterine muscle cells of the mouse. Jap. J. Physiol. 11: 369 - 377 .

- Grand, R.J.A., Perry, S.V. and Weeks, R.A. (1979). The troponin - like components of smooth muscle. In: excitation contraction coupling in smooth muscle. Ed. by R. Casteels, T. Godfraind and J.C. Ruegg. Elsevier/North - Holland Biomedical Press: Amsterdam, New York, Oxford. 335 - 341.
- Green, E. C., (1959). Anatomy of the rat. Chapter IV . 85 - 10B. Hafner Publishing Co, New York.
- Grover, A. K., C. Y. Kwan, J. Crankshaw, D.J. Crankshaw, R. E. Garfield, and E.E. Daniel. (1980). Characteristics of calcium transport and binding by rat myometrium plasma membrane subfractions. Am. J. Physiol. 239: C 66 - C 74 .
- Ham, E.A.; V.J. Cirillo; M.E. Zanetti; and E. A. Kuehl Jr. (1975). Estrogen directed synthesis of specific prostaglandins in uterus. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 72: 1420 - 1424 .
- Harkness, M. L. R.; Harkness R. D. (1961). The mechanical properties of the uterine cervix of the rat during involution after parturition. J. Physiol. London. 156: 112 - 120.
- Hartshorne, D. J. ; Gorecka, A. and Askoy, M. D. (1977). Aspects of the regulatory mechanism in smooth muscle. In: Excitation - Contraction Coupling in Smooth Muscle . pp 377 - 384 . Ed. by R. Casteels, T. Godfraind and J. C. Ruegg. Elsevier / North - Holland Biomedical Press : Amsterdam, New York. Oxford.
- Heumann, H.G. (1970). A regular actin filament lattice in vertebrate smooth muscle. Experientia. 26: 1131 - 1132 .
- Hodgkin, A. L. and Rushton, W. A. H. (1946). The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc. R. Soc. B. 133: 444 - 479 .
- Holton, P. (1948). A modification of the method of dale and laidlaw for standardization of posterior pituitary extract. Brit. J. Pharmacol. 3: 328 - 334 .
- Hollingsworth, M. (1974). The innervation of the rat cervix and its pharmacology in vitro and in vivo. Br. J. Pharmac. 52: 539 - 547 .
- Hollingsworth, M. (1975). Mechanical responses of rat isolated uterine horns to transmural stimulation. Br. J. Pharmac. 55: 41 - 46 .
- Hollingsworth, M. and Isherwood C.N.M. (1978). Mechanical responses of the isolated cervix of the day 22 pregnant rat to field stimulation. Exp. 351: 72 - 73 .
- Hollingsworth, M. and Isherwood, C. N. M. (1978).

- Mechanical responses of the isolated cervix and uterine horn of pregnant rats near term to drugs. *J. Pharmac.* 63: 513 - 518 .
- Hurwitz, L. and P. D. Joiner (1970). Mobilization of cellular calcium for contraction in intestinal smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 218: 12 - 19 .
- Huxley, A. F. (1959). Ion movements during nerve activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 81: 221 - 246 .
- Ito, Y., K. Kitamura, and H. Kuriyama. (1979). Effects of acetylcholine and catecholamines on the smooth muscle cell of the porcine coronary artery. *J. Physiol. London.* 294: 595 - 611 .
- Janis, R. A., Crankshaw, D.J. and Daniel E. E. (1977). Control of intracellular calcium activity in rat myometrium. *Am. J. Physiol.* 232: 50 - 58 .
- Jung, H. (1960). Erregungsphysiologische regelwirkungen von 17 beta oestradiol am myometrium. *Acta Endocr. Copenh.* 35 : 49 - 58 .
- Jung, H. (1961). Effects of oxytocin on human uterus. In: *Oxytocin*, Ed. R. Caldeyro - Barcia and H. Heller, Pergamon Press, London. 87 - 98 .
- Keatinge, W. R. (1972). Mechanical response with reversed electrical response to noradrenaline by calcium deprived arterial smooth muscle. *J. Physiol. London* 224: 21 - 34 .
- Kishikawa, T. (1981). Alterations in the properties of the rat myometrium during gestation and postpartum. *Jpn. J. Physiol.* 31: 515 - 536 .
- Kitamura, K., and H. Kuriyama. (1979). Effects of acetylcholine on the smooth muscle cell of isolated main coronary artery of the guinea pig. *J. Physiol. London.* 293: 119 - 133 .
- Kleinhaus, A. L., Kao, C. Y. (1969). Electrophysiological actions of oxytocin on the rabbit myometrium. *J. Gen. Physiol.* 53: 758 - 780 .
- Kollar, E. J. (1953). Reproduction in the female rat after pelvic nerve neurectomy. *Anat. Rec.* 115: 641 - 658 .
- Krantz, K. E. (1958). Innervation of the human uterus. *Ann New York Acad. Sc.* 75: 770 - 784 .
- Kuriyama, H. (1961 a). The effect of progesterone and oxytocin on the mouse myometrium. *J. Physiol.* 159: 26 - 39.
- Kuriyama, H. (1961 b). Recent studies on the

- electrophysiology of the uterus. In Ciba Foundation study group, No. 9, progesterone and the defence mechanism of pregnancy. p 51 . London: Churchill.
- Kuriyama, H., and Csapo, A. (1961 a). A study of the parturient uterus with the micro - electrode technique . Endocrinology. 68: 1010 - 1025 .
- Kuriyama, H. (1964). Effect of electrolytes on the membrane activity of the uterus. In Pharmacology of smooth muscle. Ed. Bulbring, E. 127 - 140 . Oxford: Pergamon Press.
- Kozuka M. (1983). Contraction of rat uterine smooth muscle in Ca - free high K⁺ solution. Biomedical Research. 4: 523 - 532 .
- Lawrence, I. E., Jr., T. M. Louis, R. F. Becker and H. W. Burden. (1978). Pelvic neurectomy and blocked parturition in the rat. Anat. Rec. 190: 456 - 462 .
- Lodge, S. and J. Sproat. (1981). Resting membrane potentials of pacemaker and non - pacemaker areas in rat uterus. Life Sci. 28: 2251 - 2256 .
- Louis, T. M., I. E. Lawrence, Jr., R.F. Becker and H.W. Burden. (1978). Prostaglandin F_{2s}, prostaglandin E₂, progesterone, 20 s - dihydroprogesterone and ovarian 20 s - hydroxysteroid dehydrogenase activity in preparturient pelvic neurectomized rats. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 158: 631 - 636 .
- Ludwig, K. S. (1952). The structure of the muscle wall in the uterus of the rat. Acta Anat. 15: 23 - 41 .
- Mangel, Allen, W., D.O. Nelson, Joel L. Rabovsky, C. Ladd Prosser and John A. Connor. (1979). Contractions of cat small intestinal muscle in calcium - free solution. Nature London. 281: 582 - 583 .
- Marshall, J. M. (1959). Effects of estrogen and progesterone on single uterine muscle fibers in the rat. Am. J. Physiol. 197: 935 - 942 .
- Marshall, J.M. and Csapo, A.I. (1961). Hormonal and ionic influences on membrane activity of uterine smooth muscle cells. Endocrinology . 68: 1026 - 1035 .
- Marshall, J. M. (1962). Regulation of activity in uterine smooth muscle. Physiol. Rev. 42: (suppl. 5), 213 - 227 .
- Marshall, J. M. (1963). Behavior of uterine muscle in Na - deficient solution; effects of oxytocin. Amer. J. Physiol. 204: 732 - 738 .

- Marshall, J. M. and Miller, M. D. (1964). Effects of metabolic inhibitors on the rat uterus and on its response to oxytocin. *Am. J. Physiol.* 206: 437 - 442 .
- Marshall, J. M. (1965). Calcium and uterine smooth muscle membrane potentials. In *Muscle*. Ed. Paul, W. M., Daniel E.E., Kay, C. M. and Monckton. 229 - 238 . Oxford: Pergamon Press.
- Marshall, J. M. (1967). Comparative aspects of the pharmacology of smooth muscle. *Fedn. Proc.* 26: 1104 - 1110.
- Miller, M.D. and Marshall, J. M. (1965). Uterine response to nerve stimulation; relation to hormonal statu and catecholamines. *Am. J. Physiol.* 209: 859 - 865 .
- Mironneau, J. (1976). Effects of oxytocin on ionic currents underling rithmic activity of the longitudinal muscle of estrogen - treated rat uterus. *Japanese Journal of Physiology.* 31: 317 - 329 .
- Mitchell, M.D.; Flint, A. F. F.; Turnbull, A.C. (1976). Plasma concentrations of 13, 14 - dihydro - 15 - keto PGF during pregnancy in sheep. *Prostaglandins.* 11: 319 - 329 .
- Mitchell, S, N. L. Foyser and N. H. Wilson. (1977). The effect of P bromophenacylbromide, an inhibitor of phospholipase A 2, on arachidonic acid release and prostaglandin synthesis by the guinea - pig uterus in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 59: 107 - 114 .
- Moir, C. (1944). The effect of posterior lobe pituitary gland fraction on the intact human uterus. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire.* 51: 181 - 197 .
- Moowod, V. and Ruegg, J.C. (1977). The role of the regulatory light chain in pig carotid smooth muscle ATPase. In *Excitation - Contraction coupling in smooth muscle.* 386 - 395. Ed. by R. Casteels, T. Godfraind and J.C. Ruegg. Elsevier / North - Holland Biomedical Press: Amsterdam, New York. Oxford.
- Ohashi, H.T. Takewaki, and T. Okada. (1974). Calcium and the contractile effect of carbachol in the depolarized guinea pig taenia caecum. *Jpn. J. Pharmacol.* 24: 601 - 611 .
- Osa, T. , T. Ogasawara and S. Kato. (1981). Modification by magnesium and manganese ions of the effects of oxytocin on the electrical and mechanical activity of the longitudinal muscle of estrogen - treated rat uterus. *Japanese Journal of Physiology.* 31: 317 - 329 .
- Osa, T., Suzuki, H. Katase, T. and Kuriyama, H. (1974). Excitatory action of synthetic prostaglandin E 2 on the

- electrical activity of pregnant mouse myometrium in relation to temperature changes and external sodium and calcium concentrations. *Jap. J. Physiol.* 24: 233 - 248 .
- Osa, T., Taga, F. (1973). Electrophysiological comparison of the action of oxytocin and carbachol on pregnant mouse myometrium. *Jap. J. Physiol.* 23: 81 - 96 .
- Owman, Ch., Alm, P., Rosengren, E., Sjöberg, N. O. and Thorbert, G. (1975). Variations in the level of uterine norepinephrine during pregnancy in the guinea pig. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 122: 961 - 964 .
- Peeters, G. De Vos, W; Houvenaghel, H. (1971). Elimination of the Ferguson reflex by section of the pelvic nerves in the lactating goat. *J. Endocrinol.* 49: 125 - 130.
- Perry, S.V. (1977). Phosphorylation and the regulation of contraction in smooth muscle. In excitation - contraction coupling in smooth muscle. 418 - 425. Ed. by R. Casteels, T. Godfraind and J.C. Ruegg. Elsevier / North - Holland Biomedical Press: Amsterdam, New York . Oxford.
- Pharris, B.B. and Shaw, J. E. (1974). Prostaglandins in reproduction. *A. Rev. Physiol.* 26: 391 - 412 .
- Popescu, L.M. (1974). Conceptual model of the excitation - contraction coupling in smooth muscle: the possible role of the surface microvesicles. *Studia Biophysica.* 44:141 - 153.
- Prosser, C. L. and A. Bortoff. (1968). Electrical activity of intestinal muscle under in vitro conditions . In: *Handbook of physiology alimentary canal.* Washington, DC. Sect. 6, Vol. IV, Chapt. 99 , 2025 - 2050 .
- Reynolds, S. R.M. (1949). *Physiology of the uterus.* Ed 2, New York. Paul B. Hoeber, Inc. 489 - 512.
- Riener, R. K., A.C., Goldfien, A, and Roberts, S.M. (1986). Rabbit uterine oxytocin receptors and in vitro contractile response: abrupt changes at term and the role of eicosanoids. *Endo.* 119 : 699 - 709.
- Ross, R. and Klebanoff, S.J. (1971). The smooth muscle cell. T. in vivo synthesis of connective tissue proteins. *J. Cell. Biol.* 50: 159 - 171 .
- Rothchild, I., G. J. Fepe, and W. K. Morishige. (1974). Factors affecting the dependency on LH in the regulation of corpus luteum progesterone secretion in the rat. *Endocrinology.* 95 : 280 - 288 .
- Rubanyi and Balogh (1979 - 80). Ultrastructure and localization of calcium in uterine smooth muscle. *Acta Morphologica Acad. Sci. Hung.* 28 (3): 269 - 278 .

- Ruegg, J.C. (1971). Smooth muscle tone. *Physiol. Rev.* 51: 201 - 248 .
- Sica - Blanco, and Mendez - Bauer C. , Sala, N, Cabot H.M. and Caldeyro - Barcia, R. (1959). Disimintion of uterine activity after interuption of oxytocin infusion in pregnant women. *Archivos Ginec. Obstet.* 17: 63 - 78.
- Sims, S.M., E.E. Daniel and R.E. Garfield. (1982). Improved electrical coupling in uterine smooth muscle is associated with increased numbers of gap junctions at parturition. *J. Gen. Physiol.* Vol. 80: 353 - 375 .
- Smith, M. S., B.K.Mc.Lean, and J.D. Neill. (1976). Prolactin the initial luteotropic stimulus of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* . 98 : 1370 - 1377 .
- Soloff, M.S. (1974). Characterization of oxytocin receptors in the uterus and mammary gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 1052 - 1058.
- Soloff, M.S. Chakraborty, B.T., and Pearlmutter, A. (1977) Characterization of oxytocin receptors in the uterus and mammary gland. *Fed. Proc.*, 36: 1861 - 1866.
- Soloff, M.S. (1979). Regulation of oxytocin action at the receptor level. *Life Sciences.* Vol. 25: 1453 - 1460 .
- Somlyo, A.P., Somlyo. A.V. (1975). Ultrastructure of smooth muscle. In: *Methods in pharmacology.* Vol. 3 Smooth Muscle. Eds. E.E.Daniel, D.M. Paton, Plenum Press, New York. 3 -45.
- Spies, H.G., Y.M. Forbes and M.T. Clegg. (1971). The influence of coitus suckling and prolactin injections on pregnancy in pelvic neurectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 470 - 474 .
- Sporrong, B. Alm, P., Owman, Ch., Sjöberg, N-O and Thorbert G. (1978). Ultrastructural evidence for adrenergic nerve degeneration in the guinea pig uterus during pregnancy. *Cell. Tiss. Res.* 420 - 429 .
- Stampfli, R. and Nishie, K. (1956). Effects of calcium - free solutions on membrane potential of myelinated fibers of the brazilian frog, *leptodactylus ocellatus.* *Helv. Physiol. Pharmac. Acta.* 14: 93 - 104.
- Suzuki, H. and Kuriyama, H. (1975). Effects of prostaglandin E 2 on the electrical property of the pregnant mouse myometrium. *Jap. J. Physiol.* 25: 201 - 215.
- Suzuki, H. and Kuriyama, H. (1975). Comparison between prostaglandin E 2 and oxytocin actions on pregnant mouse myometrium. *Jap. J. Physiol.* 25: 345 - 356 .

- Thiersch, J.E., Landa, J. and West, T.C. (1959). Transmembrane potentials in the rat myometrium during pregnancy. *Am. J. Physiol.* 196: 901 - 904 .
- Thorbert, G. (1979). Regional changes in structure and function of adrenergic nerves in guinea pig uterus during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 79: 5 - 16 .
- Thorbert, G., Alm P., Bjorklund A.B. (1979). Adrenergic innervation of the human uterus: disappearance of the transmitter-forming enzymes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 223 - 236.
- Thorburn, G.D. and J.R.G. Challis. (1979). Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.* Vol. 59 (4): 863 - 918 .
- Tomita, T. (1975). Electrophysiology of mammalian smooth muscle. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 30: 185 - 203 .
- Van Breemen, C.P. Aaronson, and R. Loutzenhiser. (1979). Sodium calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmacol. Rev.* 30: 167 - 208 .
- Vane, J.R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 231 - 237 .
- Vane, J. R. , and K. I. Williams. (1973). The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 48: 629 - 639 .
- Wallis, R.M. and K. Hillier (1981). Regulation of collagen dissolution in the human cervix by oestradiol - 17 beta and progesterone. *J. Reprod. Fertil.* 62: 55 - 61.
- Westfall, D.P. (1981). Supersensitivity of smooth muscle. In: *Smooth Muscle*, ed. by Bulbring, Brading, Jones, Tomita. University of Texas Press, Austin . Chapter 13: 285 - 310 .
- Wikland, M., Lindblom, B., Dahlstrom, A. and Haglid, K.G. (1984). Structural and functional evidence for the denervation of human myometrium during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 64: 503.
- Yamada, E. (1955). The fine structure of the gall bladder epithelium of the mouse. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1: 455 - 458 .
- Yoshinaga, K., R.A. Hawkins, and J.L. Stocker. (1969). Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the estrous cycle and pregnancy. *Endocrinology.* 85: 103 - 112 .

RESUMEN

Se obtuvo el registro de la actividad mecánica de las preparaciones in vitro de las capas longitudinal y circular del miometrio grávido a término con inervación intacta (CLI y CCI) y con neurectomía pélvica (CLP y CCP). Asimismo, de la capa circular del cérvix en la misma condición experimental, es decir, tanto con inervación intacta (CCCI) como con neurectomía pélvica (CCCP). La administración de oxitocina (10^{-5} a 10^{-1} U/ml) a las capas CCI, CLI y CCP ocasionó aumento en la tensión basal e incremento en la fuerza de la contracción, siendo más importante en las preparaciones con inervación intacta, en contraste, en la CLP, careció de efecto sobre la tensión y produjo un pequeño aumento en la fuerza de contracción. Por otra parte, la aplicación de oxitocina (10^{-2} y 10^{-1} U/ml) en las capas CCCI y CCCP, produjo en la primera, un ligero aumento en la frecuencia de las contracciones pero, sin efecto sobre la tensión basal, por el contrario, en la segunda ocasionó aumento importante en ambas, es decir, la frecuencia de las contracciones y la tensión basal. La administración de acetilcolina (10^{-7} a 10^{-4} M) a las preparaciones CCI, CLI, CCP y CLP produjo en todas aumento en la tensión basal, siendo éste más marcado en los dos primeros tipos de preparaciones. Por otro lado, la administración de oxitocina (10^{-1} U/ml) seguida de acetilcolina (10^{-4} M) a las preparaciones CCI, CLI, CCP y CLP bañadas con una solución de Krebs, conteniendo alto potasio, bajo calcio y EGTA (K-EGTA 4) ocasionaron contracción en las dos primeras, mientras que, en las mismas capas pero desnervadas no produjeron ningún efecto sobre la tensión basal, más aún, la administración de oxitocina (5×10^{-2} U/ml) a la capa longitudinal del miometrio proveniente de la rata en las situaciones experimentales siguientes: a) grávida parasimpatetectomizada (CLGP), b) grávida con inervación intacta (CLGI) y c) no grávida con inervación íntegra (CLNG) inmersas en la solución K-EGTA 4 y para un máximo tiempo de carga (16 minutos) produjo un desarrollo de tensión que fue: mínimo, máximo e intermedio respectivamente. Finalmente, la administración de oxitocina (10^{-1} U/ml) a la capa longitudinal del miometrio de la rata grávida en las condiciones experimentales siguientes: a) su inervación intacta (GN), b) con neurectomía pélvica (GP), c) desnervada pero tratada con prostaglandinas F2 α (GP(PG)) y d) normal pero tratada con indometacina (GN(I)), produjo aumento en la frecuencia de las contracciones y en la tensión basal en todas excepto en GP, siendo máximo en GN, mínimo en (GN(I)) e intermedio en (GP(PG)).

Estos datos sugieren que la neurectomía pélvica en la rata grávida a término, afecta de manera importante las propiedades fisiológicas del miometrio, de ellas, quizás convenga destacar que la capa circular desnervada del cérvix uterino, aumenta de manera importante, su actividad mecánica, su susceptibilidad a la oxitocina y acetilcolina, lo que dificulta su dilatación es decir, su funcionamiento es contrario al del cérvix uterino normal. Lo anterior, aunado a los datos publicados por otros autores, acerca de las deficiencias en la producción de hormonas (por ejemplo: estrógenos y prostaglandinas) en ese animal en las mismas condiciones experimentales, permiten un mejor entendimiento de los procesos que desencadena y/o inhibe la neurectomía pélvica, los que a su vez impiden el desarrollo normal del trabajo de parto.

SUMMARY

It was obtained the isometrical recording of the mechanical activity of the smooth muscle of the isolated layers longitudinal and circular of the pregnant rat myometrium at term both, with normal innervation (ILL and ICL) and with pelvic neurectomy (PLL and PLC). The innervated and pelvic neurectomized (parasympathetic denervation) smooth muscle cells of the circular layer of the pregnant uterine cervix (ICCL and PCCL respectively) was also recorded. The ICL, ILL and PCL under oxytocin (oxyt) (10^{-5} - 10^{-1} U/ml) produced the increase both, the basal tension (bt) and the contraction strenght (cs) being more important on the innervated preparations (ICL and ILL), in contrast, the application of the same doses of oxyt to PLL elicited a slight increase of the cs but no effect at all on bt. By the other side, the ICCL and PCCL under oxyt (10^{-2} and 10^{-1} U/ml) produced on the first one a slight increase of the spontaneous activity (sa) but a lack of effect on the bt in sharp contrast, the second one showed an important increase of sa and bt. The administration of acetylcholine (Ach) (10^{-7} - 10^{-4} M) to ICL, ILL, PCL and PLL produced the increase of bt being more important on ICL and ILL. The application of oxyt (10^{-1} U/ml) followed by a dose of Ach (10^{-4} M) to ICL, ILL, PCL and PLL bathed with a modified Krebs solution containing: high potassium, low calcium and EGTA (K-EGTA ⁴) elicited a contraction on the innervated preparations (ICL and ILL) but, no effect at all on the denervated preparations (PCL and PLL). Furthermore, the longitudinal layer of the myometria obtained from the rat in the following experimental conditions: a) pregnant and parasympatectomized (PPLL), b) pregnant with normal innervation (IPLL) and c) non pregnant with normal innervation (NPLL), all of them immersed in K-EGTA ⁴ solution and under oxyt (5×10^{-2} U/ml) and for a maximal time of charge of 15 minutes produced an increase of bt being small, large and medium respectively. Finally, the longitudinal layer of the uterus coming from pregnant rat in the following experimental conditions: a) with intact innervation (NP), b) with pelvic neurectomy (PP), c) denervated but under PGF₂ (PP(PG)) and d) normal but under indomethacin (NP(I)); the administration of oxyt (10^{-1} U/ml) to the just described preparations elicited the increase of both, sa and bt on all of them except on PP, such as responses were large on NP, small on (NP(I)) and medium (PP(GP)).

These data suggest that the pelvic neurectomy on the pregnant rat at term, change substantially their physiological properties of myometrium. There seems to be that the most important change occurs on the uterine cervix, thus PCCL exhibits an important increase both, sa and sensitivity to oxyt and Ach, therefore his dilatation become difficult, consequently being his function contrary to that of the normal uterine cervix. The results just mentioned joined to some data about the neurectomized pelvic pregnant rat reported in the current literature for instance the deficit in the production of certain hormones (estrogens and prostaglandins) allow us a better understanding about the functional processes are produced and/or inhibited by the pelvic neurectomy which in turn impair the normal process of parturition.