

TEMA DE REVISION:

BASES FISIOLÓGICAS DEL PARTO*

Dr.: Luis Távara Orozco

Ex Jefe del Dpto. de Gineco-Obstetricia del Hospital María Auxiliadora.

INTRODUCCION

El parto es la resultante de una serie de procesos mediante los cuales la madre expulsa los productos de la concepción maduros o casi maduros (1).

El trabajo de parto es una actividad uterina rítmica y coordinada mediante la cual se logra la dilatación cervical progresiva que acaba por dilatar completamente el cuello uterino (2).

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en la mujer y en diferentes modelos animales, aun no se puede precisar exactamente el mecanismo por el cual se desencadena finalmente el parto (2). Se ha dicho no sin razón que la "fruta cae cuando está madura" (1). En los momentos actuales no cabe duda que en el inicio y mantenimiento del parto están involucrados factores maternos y fetales que trataremos de examinar en la presente revisión (1, 2, 3, 4, 5).

ANATOMIA DEL UTERO

El parto va a depender principalmente de la actividad que se desarrolla a nivel del útero, órgano en donde se aloja el producto de la concepción, y que sufre modificaciones a lo largo del embarazo. De allí la necesidad de hacer algunas precisiones.

El útero que es más o menos un órgano sólido, de unos 7 cm., de longitud, se convierte durante el embarazo en una bolsa muscular de paredes delgadas, con capacidad suficiente para contener en su interior

al feto, placenta y líquido amniótico. El volumen total al término es de aproximadamente 5 litros, aunque eventualmente puede llegar a 10 o más. Al final del embarazo, el útero tiene una longitud de más o menos 35 cm., y su capacidad es de 500 a 1,000 veces mayor. De 60 gr. que pesa el útero no grávido pasa a pesar aproximadamente 1 kilo al término. el agrandamiento uterino se debe fundamentalmente a un proceso de hipertrofia de las células musculares y en menor escala a la presencia de nuevas células. La hipertrofia muscular es causada por los estrógenos, hormonas que facilitan el depósito de actomiosina en el interior de las células. Acompañando el aumento de tamaño de las células musculares, se acumula además tejido fibroso y existe un incremento de tejido elástico (1, 4).

La musculatura lisa del útero está dispuesta en tres estratos: una capa externa, cuyos haces caen longitudinalmente desde el fondo y se extienden hacia los diferentes ligamentos, una capa interna de orientación circular y entre ambas, una red de fibras musculares entrecruzadas en forma plexiforme y perforada por vasos sanguíneos (1, 4). Al aumentar el volumen del útero, los haces de la capa intermedia se desarrollan y se hacen paralelos a la fibras longitudinales externas (4).

Las unidades funcionales o contráctiles del miometrio son las células musculares lisas, en forma de huso, cuya longitud es de 300 a 600 micras y de 5 a 10 micras de ancho. cada célula muscular lisa está rodeada de una membrana de 8 mm., de espesor, la que contiene muchas partículas; son proteínas estructurales y funcionales que constituyen lugares que funcionan como canales iónicos para transporte y ligadura y/o receptores de varias sustancias endógenas y exógenas.

* Trabajo presentado en el Curso Internacional de Endocrinología de la Reproducción. Congreso Peruano de Endocrinología. Lima-Perú. Marzo 1992.

El citoplasma o sarcoplasma contiene miofilamentos, un extenso sistema de retículo endoplasmático, un complejo de Golgi, mitocondrias, un núcleo grande situado en el centro y otras organelas (4, 6). Los miofilamentos, actina de 5 a 8 μ m., de diámetro y miosina de 15 μ m., de diámetro interactúan con el calcio y el ATP, al igual que el músculo esquelético, para producir la contracción y el acortamiento de la célula (6).

ACTIVIDAD ELECTRICA

La capacidad contráctil de las células miométricas depende de su capacidad para mantener gradientes iónicos a través de sus membranas celulares. Los iones de sodio y calcio están en mayor concentración fuera de la célula que dentro, en tanto que los iones de potasio son más elevados dentro de la célula. Si se hace una medición eléctrica (fig. 1) en condiciones de reposo se podrá verificar que la diferencia entre el interior y el exterior de la célula muscular es de -60 milivoltios, conocido como potencial de membrana, que varía dependiendo del estado hormonal. Al producir un estímulo excitación, la permeabilidad de la membrana cambia y los movimientos iónicos bajo gradientes electroquímicos atraviesan la membrana, movilizándose a su vez el registro eléctrico hacia el cero y luego se hace positivo. Este último se llama potencial de acción, el que se consigue cuando el sodio y el calcio ingresan en cantidad suficiente al interior de la célula que causa despolarización de la membrana. Cuando pasa el efecto, se ingresa a la fase de hiperpolarización de la membrana (mayor carga eléctrica negativa en el interior de la célula), que se caracteriza por salida de potasio a través de los canales dependientes de voltaje, así como dependiente del calcio (2, 3, 6, 7).

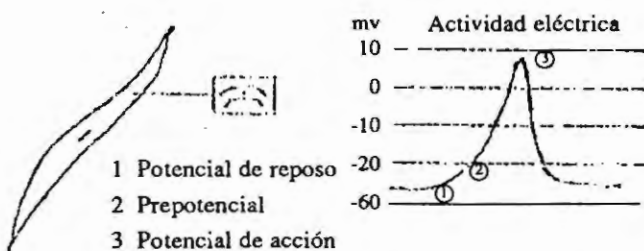


Figura 1.- Registro de la actividad eléctrica (tomado de Ref. 3).

ACTIVIDAD MECANICA DEL MUSCULO UTERINO

En condiciones normales el músculo uterino se contrae en dos circunstancias: en estado no grávido durante el flujo menstrual y en estado grávido para expulsar los productos de la concepción.

Luego del fenómeno eléctrico descrito, se induce la contracción a consecuencia de la corriente interna del calcio durante la despolarización y el efecto del calcio secuestrado o liberado al interior de la célula que interactúa con el ATP y los filamentos de actina y miosina (6). Este fenómeno puede ser registrado en el laboratorio (fig. 2) tomando un fragmento de músculo uterino y conectándolo a un registro gráfico (3).

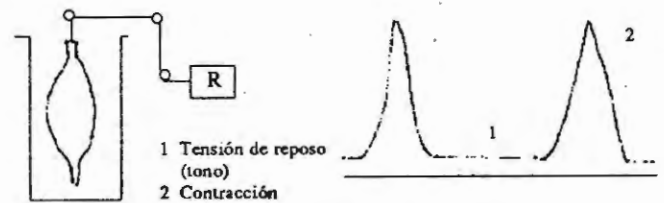


Fig. 2.- Registro de la actividad mecánica (tomado de Ref. 3).

En la gestación el músculo uterino se encuentra en actividad, la que puede ser registrada a través de un procedimiento llamado tocodinamometría, desarrollado en Montevideo (3, 4). Ver Fig. 3.

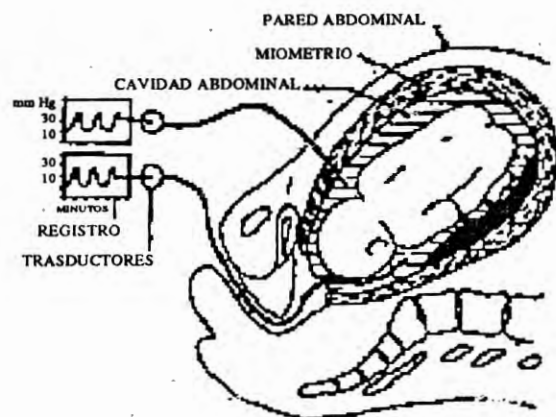


Fig. 4.- Registro de la actividad úterina: tocodinamometría (tomado de Ref. 12).

El útero durante el embarazo no es un órgano en reposo. en las 30 primeras semanas el tono uterino se registra entre 3 y 8 mmHg y la actividad uterina es menor de 20 Unidades Montevideo. En la Figura 4 se ilustra los tipos de contracción registrados en esta época: tipo A, de poca intensidad, entre 2 y 4 mm Hg, muy frecuentes y que no son percibidas por la gestante ni por la palpación abdominal; son las llamadas contracciones de Alvarez y Caldeyro. Tipo B o contracciones de Braxton-Hicks, cuya intensidad es mayor, de 10 a 15 mm Hg, que se propagan por un área mayor del útero, son percibidas por la mujer embarazada y el examinador, son de baja frecuencia y van progresando conforme avanza el embarazo. Durante las últimas semanas del embarazo, las contracciones de Braxton-Hicks aumentan de intensidad y frecuencia, adquieren un ritmo regular e invaden un área mayor del útero; son las llamadas contracciones de parto, las que ya son capaces de madurar el cuello uterino. No existe un límite exacto entre parto y parto; por el contrario, la transición es insensible (1, 3, 4).

Durante el parto podemos distinguir tres periodos: dilatación, expulsivo y alumbramiento, y en cada uno de ellos podemos identificar las características de las contracciones que se refieren a intensidad, frecuencia, duración e intervalo, además del tono. En el periodo de dilatación, la intensidad y frecuencia de las

contracciones aumenta gradualmente, teniendo al final del periodo un promedio de 40 mmHg de intensidad y una frecuencia de 4.2 contracciones por 10 minutos, el tono uterino medio es de 10 mm hg y la actividad uterina de 187 unidades Montevideo. En el periodo expulsivo, la frecuencia aumenta a un promedio de 5 contracciones en 10 minutos, la intensidad sube hasta 50 mm Hg, el tono es de 12 mmHg y la actividad uterina promedio es de 235 Unidades Montevideo. La intensidad de las contracciones uterinas se ve incrementada durante los pujos. en el alumbramiento igualmente la intensidad y frecuencia de las contracciones son aún mayores, lo que permite el desprendimiento y la expulsión de la placenta (1, 3, 4, 6).

INICIACION Y MANTENIMIENTO DEL PARTO

Para el nacimiento de un niño capaz de adaptarse sin problemas a la vida extrauterina es esencial que el parto ocurra en el momento más apropiado, entre las 37 y 41 semanas. Se han enunciado diversas teorías para explicar el inicio del parto, pero ninguna ha resultado del todo satisfactorio. Tales teorías se relacionan con: la caída de la progesterona, presencia de oxitocina, sobredistensión uterina y factores fetales. En los últimos años ha ocupado espacio importante la presencia de las prostaglandinas (PGs) (1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10).

En los momentos actuales ya no podemos afirmar únicamente que el parto depende de la presencia de oxitocina. habiéndose involucrado una gran cantidad de factores en la iniciación y mantenimiento del parto trataremos de clasificar tales hechos con Garfield (6, 11) y Casey (5) en: factores miógenos, factores neurogénos, factores hormonales y factores fetales.

Estudios en modelos animales han sostenido que el embarazo se mantiene por un equilibrio de factores de control, incluyendo hormonas y sustancias que inhiben y estimulan el miometrio. Se supone que antes del parto estos sistemas de equilibrio se descompensan propiciando una situación que bloquea la inhibición y aumenta la estimulación (6, 11).

FACTORES MIOGENOS

La actividad miógena es aquella que se presenta de manera espontánea, sin estímulo neurológico ni

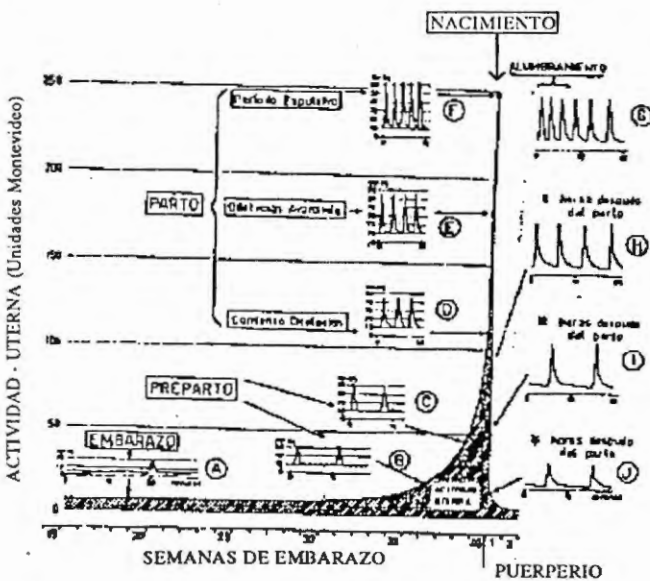


Fig. 5.- Actividad de útero durante el embarazo, parto y post parto (tomado de Ref. 12).

Humoral. El miometrio produce actividad eléctrica espontáneamente *in vivo* e *in vitro* (6, 11).

- **Marcapaso.**- A diferencia de lo que ocurre en el corazón, en el útero no existe una estructura anatómica identificada como marcapaso. Sin embargo en el cuerpo uterino, seguramente en el lado derecho con mayor frecuencia, existen células marcapaso de músculo uterino con actividad autónoma y cuyo potencial de membrana es de aproximadamente -50 milivoltios. Esto les permite que pequeñas oscilaciones en el potencial de membranas lleve a potenciales de acción cuando se alcanza un umbral. Estas células marcapaso excitan las áreas que las rodean (1, 3, 6).
- **Triple Gradiente Descendente.**- La onda contráctil del útero durante el parto presenta características que la diferencian de la onda contráctil del embarazo. La triple gradiente descendente es el fenómeno mediante el cual la actividad de las partes altas del útero es mayor que en las partes inferiores del mismo. En la Figura 5 puede observarse este hecho que ha sido demostrado mediante el estudio con tocodiñamómetro en el espesor de la pared del miometrio (1, 3, 4, 12).

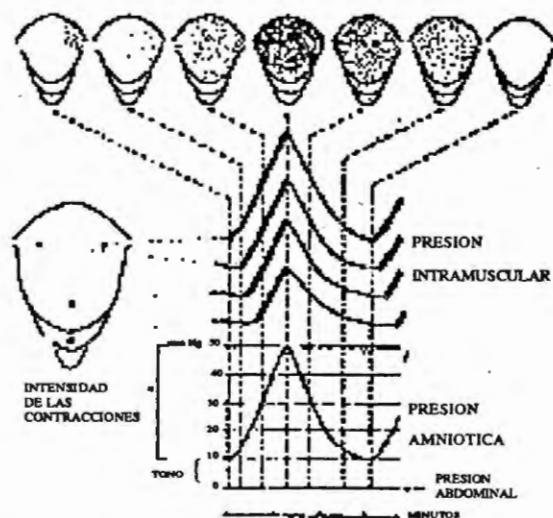


Fig. 5.- Triple gradiente descendente tomada de Ref. 12).

- **Propagación:** La propagación de la actividad eléctrica a lo largo de la superficie celular se produce

por un mecanismo local cuando una región activa estimula directamente el resto de las membranas que la rodean y les cambia el potencial de membrana o genera potenciales de acción. Se cree que la propagación de la corriente entre células ocurre por el mismo mecanismo que afecta el flujo de iones o de corriente iónica entre células a través de canales que conectan. Estos lugares de continuidad entre las células que aseguran el ensamblaje eléctrico son los llamados "gap junctions" o complejos de unión, estructuras compuestas por porciones idénticas de la membrana celular de dos células contiguas (6, 13). Los estudios funcionales han mostrado que los complejos de unión constituyen verdaderos caminos entre las células musculares que permiten el paso de corriente eléctrica (ensamblaje iónico) y el intercambio de metabolitos (ensamblaje metabólico). Recientemente se ha comprobado la difusión de 2-desoxi-d-glucosa a través de los complejos de unión, difusión que es mejor en el músculo durante el trabajo de parto, porque es el momento en que se han formado mejor los complejos de unión (6, 11, 13).

Los complejos de unión se desarrollan por mecanismos hormonales y no es suficiente su existencia para asegurar la contracción uterina. Facilitan la propagación de la corriente iónica pero no la generan; en todo caso los mismos mecanismo que la desarrollan son los encargados de producir el estímulo (4, 7, 8, 11, 13).

Investigaciones en animales y humanos revelan que los complejos de unión miométriales no existen o existen en muy bajo número durante el embarazo; al término de este aumentan, durante el parto existen con alta frecuencia y su tamaño se incrementa, y empiezan a desaparecer después del parto. Existen de modo prematuro en el miometrio humano de mujeres con parto prematuro (6, 13, 14).

- **Estiramiento.**- De acuerdo a observaciones clínicas y experimentos de laboratorio se ha podido determinar que la actividad del útero gestante está muy relacionada con su volumen. La distensión del útero provoca una respuesta miógena localiza-

da al órgano, sin mediación hormonal y que hace aumentar su contractibilidad después de pasar un nivel crítico de estiramiento, según se puede apreciar en el polihidramnios, en el embarazo múltiple o con la inyección intraamniótica de sustancias hipertónicas (1, 3).

- **Respuesta al estímulo cervical.**- En el embarazo a término se puede apreciar que la dilatación digital del cuello uterino genera aumento significativo de la contracción uterina sin que exista evidencia de liberación hormonal (3, 15, 16).

FACTORES NEUROGENOS

Se ha dicho que el estímulo o impulso nervioso a través de las sustancias adrenérgicas conducidas por las terminaciones nerviosas hacia los receptores alfa o beta de las células miométriales pueden afectar su capacidad contráctil. Según esto, la Noradrenalina a nivel de receptores alfa estimula la actividad uterina y la Adrenalina o derivados a nivel de receptores beta inhibe la actividad uterina (3, 17, 18, 19).

En la actualidad se cree que la contractilidad uterina no requiere de la modulación a través de las terminaciones nerviosas como hecho importante, opinión basada en experimentos de transección medular o de trayectos nerviosos en animales y cuya contracción uterina no se altera. Se ha visto que los axones nerviosos entre las fibras musculares llegan a la pared de los vasos sanguíneos, pero no existe un contacto neuromuscular evidente como aquel que ocurre en el músculo estriado. De otro lado ha podido precisarse que los nervios adrenérgicos degeneran y desaparecen al término del embarazo, lo que si pudiera tener relación con el inicio del parto (6, 11, 13, 20)

FACTORES ENDOCRINOS

Hoy por hoy se sabe en extenso que la actividad contráctil de miometrio está bajo el control hormonal de estrógenos, progesterona, oxitocina, prostaglandinas y relaxina, que ejercen influencia sobre la actividad miógena y neurógena. El mantenimiento del embarazo y el inicio del parto está gobernado por hormonas (6, 8, 11, 15).

- **Oxitocina.**- Desde que se demostró que la administración de oxitocina reproduce la contractilidad del útero que ocurre en forma espontánea durante el trabajo de parto, se hizo la afirmación que el parto estaba controlado por la oxitocina. Sin embargo nuevas evidencias pusieron en duda tal afirmación (1, 3, 4).

La oxitocina es un octapéptido producido en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenando en el lóbulo posterior de la hipófisis. Su acción sobre el miometrio al parecer ocurre a través de un cambio en la permeabilidad de la membrana celular al sodio. Al facilitar el ingreso de sodio al interior de la célula se crea un potencial eléctrico positivo, lo que permite la contracción del músculo (3, 21).

Se ha investigado acerca de la presencia de oxitocina durante el parto y probablemente el número de receptores a esta hormona aumenta durante el parto, lo que a su vez es responsable de la respuesta del músculo uterino a la oxitocina. Igual fenómeno ocurre en el parto prematuro. Se supone que estos cambios se deben a un efecto de los esteroides sexuales y además el efecto de la oxitocina será más evidente cuando mejor se han desarrollado los complejos de unión entre célula y célula. Fisiológicamente la oxitocina puede ser necesaria para el inicio de la actividad muscular una vez que se han constituido los complejos de unión. De otro lado, se ha demostrado que la oxitocina estimula la liberación de prostaglandinas y puede actuar además incrementando la propagación del fenómeno eléctrico entre las células mediante la apertura de poros de las "gap junctions" (6, 11). Durante el parto se ha podido verificar aumento de la oxitocina materna y fetal (10, 22, 23, 24).

- **Progesterona.**- Durante el embarazo, la progesterona es producida principalmente en el cuerpo luteo hasta la décima semana de gestación. Posteriormente la placenta se convierte en la principal fuente de producción, llegando al término a un nivel de 100 a 200 ng/ml y una producción de aproximadamente 250 mg/día (ver f. 6). La mayor parte de producción de progesterona placentaria depende del colesterol materno disponible (23, 25, 26).

Desde los trabajos iniciales de Csapo (1, 3, 4, 7, 25) se planteó la hipótesis que el inicio del parto se debería a una privación en producción placentaria de progesterona. En la oveja ocurre claramente antes del parto un descenso ostensible en los niveles sanguíneos de progesterona, disminución que conduce a una caída del potencial de reposo del

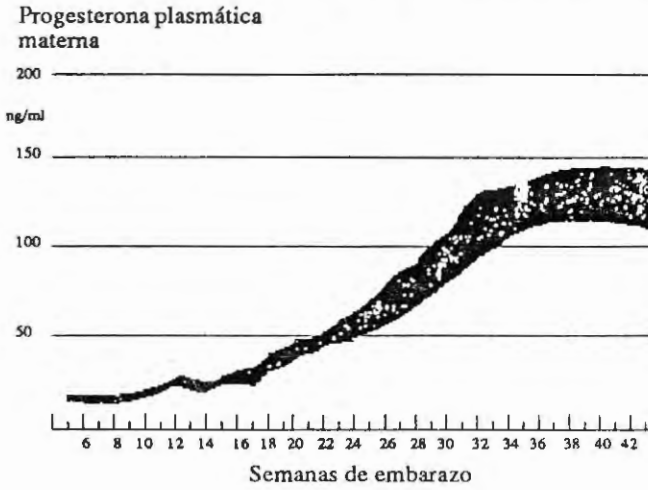


Fig. 6.- Niveles de Progesterona durante el embarazo (tomado de Ref. 23).

miometrio, es decir un aumento de la respuesta a los estímulos eléctricos y oxitócicos, la conducción del potencial de acción a través del músculo está aumentada así como también la excitabilidad del miometrio (8, 9, 23).

En el ser humano, la progesterona no declina significativamente antes del parto, aunque si la progesterona cae en las primeras semanas del embarazo sobreviene un aborto (1, 4, 6). Este último se ha observado claramente con la utilización del fármaco antiprogesterona RU486 cuya aplicación es capaz de desencadenar un aborto al ligarse a los receptores de progesterona e impedir su acción (6, 11).

Se ha sugerido que podría ocurrir durante el parto una retirada funcional de la progesterona si un descenso de sus niveles tisulares ó plasmáticos. La progesterona afecta las propiedades del músculo uterino al disminuir la conducción, aumentar el potencial de membrana, reducir la actividad marcapaso, disminuir los receptores, reducir la

síntesis de nuevas proteínas abarcando aquellas del ensamblaje excitación -conducción, receptores, filamentos contráctiles, ATP y los complejos de unión. Además inhibe la producción de PGs estimulantes o mantiene la concentración de PGs inhibitoras (6, 11, 13).

Al caer la progesterona en las postrimerías del embarazo en algunos modelos animales se incrementa el desarrollo de "gap junctions" con lo que se asegura la mejor respuesta del músculo uterino a los estímulos para la contracción (6, 11, 13), conocimiento que se refuerza al haberse encontrado que el RU 486 estimula el desarrollo prematuro de complejos de unión (11).

- **Estrógenos.**- La producción de estrógenos durante el embarazo no ocurre en un órgano aislado, sino que es el resultado de interacciones e interdependencia entre la madre, el feto y la placenta, lo que se puede sintetizar la Fig. 7. La concentración de los estrógenos en el plasma materno va aumentando progresivamente conforme avanza el embarazo,

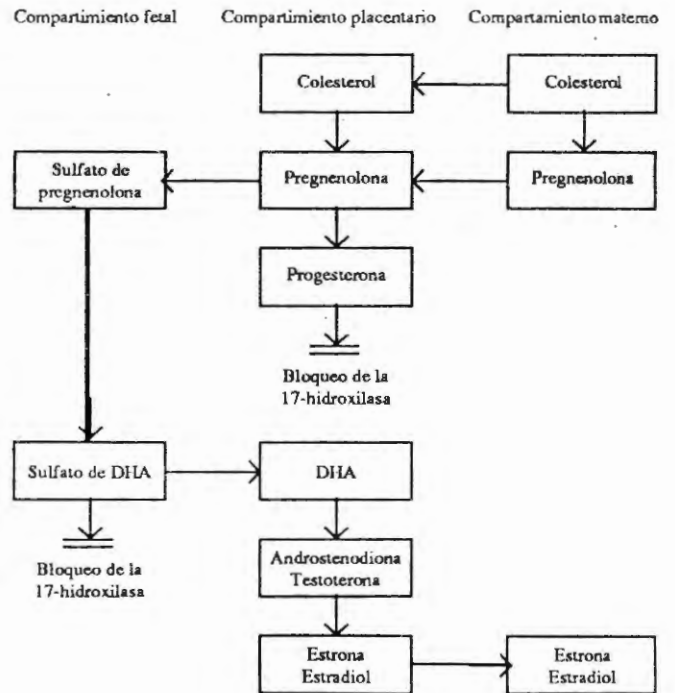


Fig. 6.- Síntesis de estrógenos durante el embarazo (tomado de REF. 23).

aunque a partir de las 35-36 semanas aumenta aún más los niveles de estradiol y estríol (23, 27; 28). Los estrógenos regulan los mecanismos miógenos de las células del útero, en acción opuesta a la progesterona. Esta última hormona inhibe y los estrógenos estimulan (6). Los cambios que ocurren en los estrógenos antes del parto, inician la formación de complejos de unión en el miometrio, lo que es mayor durante el parto (13). El tratamiento con cicloheximida previene el desarrollo de "gap junctions" en las células miometriales, confirmando que la síntesis proteica facilitada por los estrógenos es esencial para la formación de los complejos de unión (6, 11, 29).

Los estrógenos, entonces, facilitan la conducción del estímulo, facilitan la presencia de un potencial de acción, incrementan la actividad marcapaso del útero y su actividad espontánea, aumenta la síntesis de ATP y la masa muscular, aumenta sensiblemente la formación de filamentos contráctiles en la célula miometrial, aumenta la formación de sus propios receptores, de los receptores de oxitocina y otros estimulantes. Los estrógenos también aceleran la producción de prostaglandinas estimulantes. Todas estas características los hacen esenciales para el parto a término y si su presencia se precipita a través de la formación precoz de "gap junctions" tendrá lugar entonces un parto prematuro (6, 11).

– **Prostaglandinas (PGs).**– Son compuestos que desempeñan múltiples roles en la regulación de los procesos de la reproducción. Desde 1934 Von Euler en Suecia descubrió que los extractos de vesículas seminales estimulaban la contracción de los preparados de músculo liso y que poseían además actividad vasopresora. Este autor señaló que la actividad biológica era de responsabilidad de un lípido ácido que él llamó Prostaglandina. Fue desde 1950 que múltiples trabajos siguieron a los originales de Von Euler hasta conocer una variedad grande de PGs y sus múltiples funciones que cubren en el organismo humano (23, 30).

La PGs derivan del ácido araquidónico. Este ácido se puede obtener de dos fuentes: de la carne de los alimentos y a partir de su precursor el ácido linoleico que se encuentra en los vegetales. La fosfolipasa

A2 obtiene ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos (fig. 8). Liberado el ácido araquidónico, la vía de síntesis puede tomar dos caminos:

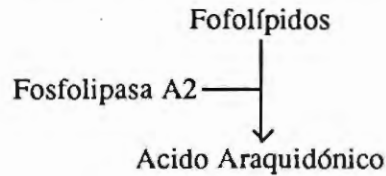


Fig. 8.- Obtención de ac. araquidónico

La 5-lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotienos (fig. 9), sustancias que estimulan el espasmo bronquial y un fuerte vaso espasmo. La vía de la ciclooxigenasa conduce a la formación de prostaglandinas según se puede ver en la figura 10.

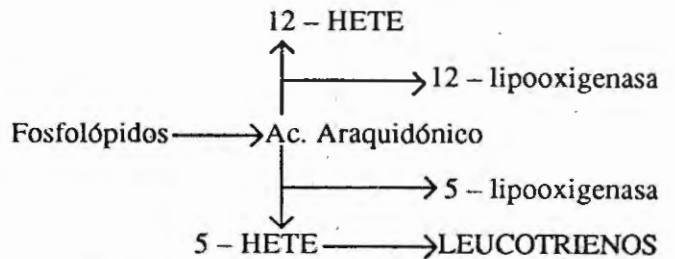


Fig. 9.- Síntesis de Leucotrienos (vía 5-lipooxigenasa)

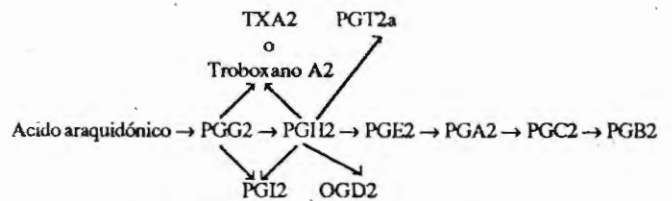


Fig. 10.- Síntesis de PGs (vía de la ciclooxigenasa)

El troboxano A2 (TXA2) es el más potente vaso constrictor conocido mientras que la prostaciclina (PGI2) es un potente vasodilatador. Estas dos sustancias tienen también efectos opuestos sobre la agregación plaquetaria. El TXA 2 se segrega en las plaquetas; pulmones y bazo, y las PGI2 en la pared de los vasos sanguíneos, corazón y estómago (23) ver Fig. 11.

Durante el parto, los niveles de PGs en sangre materna y en líquido amniótico aumentan al igual que los niveles de ácido araquidónico. De otro lado, las

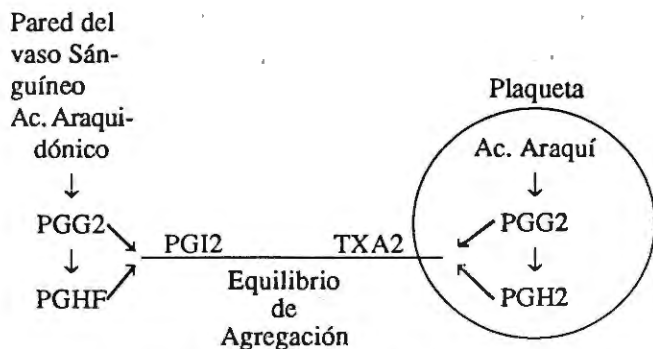


Fig. 11.- Equilibrio dinámico de las PG3 (Tomado de Ref. 23).

PGs inducen artificialmente el parto y los estímulos que liberan PGs (manipulación del cuello uterino, ruptura de membranas) desencadenan o aumentan las contracciones uterinas (1, 3, 23).

Las PGs se sintetizan a nivel de las membranas corioamnióticas y de la decidua, lugares en donde se ha demostrado la presencia de fosfolipasa A2. Esta enzima empezaría a activarse al bajar el nivel de progesterona que conduce a la degeneración de las células deciduales y liberación de enzimas lisosómicas. También es cierto que el aumento de los estrógenos en el músculo uterino y en el líquido amniótico moviliza la actividad de la fosfolipasa a nivel de corion, amnios y decidua; por tanto los estrógenos aumentan la presencia de PGF2 a y PGG2 y disminuye la PGI2 (23, 31, 32.). Además el estiramiento y contracción de las células miometriales causan también la liberación de PGs (6, 11). Es necesario recordar que las PGs conjuntamente con los estrógenos facilitan la producción de los complejos de unión de las células miometriales, y que las PGs finalmente son las que ocasionan el aumento de la concentración del calcio libre en las miofibrillas (6, 8, 11). Se ha comprobado además que la PGE2 produce la maduración del cuello uterino, mientras que la PGF2 a tiene acción ocitócica potente (23).

Las hormonas esteroides regulan la disponibilidad de PGs y el mantenimiento del embarazo sería la resultante del balance entre las PGs estimulantes e inhibitoras de la contracción (6, 11). Algunos estudios han demostrado que las PGs pueden controlar los receptores esteroides o la unión de los esteroides a los receptores (33). La apertura de los

complejos de unión está regulada por mecanismos endógenos que hacen que el músculo potencie la contracción y haga eficaz el trabajo de parto. El aumento del AMP cíclico intracelular promovido por la relaxina, receptores betaadrenérgicos y prostaciclina dificultan el acoplamiento funcional de los complejos de unión y por tanto inhiben el miometrio y el trabajo de parto. Es posible que la oxitocina o las PGF2 a PGE2 aumentan la comunicación célula-célula y por tanto promueven el trabajo de parto (8, 1, 11).

- **Relaxina.**- Es una hormona peptídica presenta sólo en mujeres embarazadas y producida en el cuerpo luteo y en la placenta. Inhibe la contracción del miometrio y además relaja la sínfisis del pubis, controla la síntesis del colágeno uterino y produce reblandecimiento del cérvix. La capacidad de la relaxina para inhibir la contractibilidad uterina sería a través del AMP cíclico que cierra los complejos de unión (6, 11).

FACTORES FETALES

Desde los tiempos de Hipócrates se ha sostenido que el feto marca el momento de su nacimiento. Más recientemente se afirmó que "la fruta cae cuando está madura", queriendo decir con ello que es el feto quien debe estar listo para iniciar el parto (1, 3, 5, 6).

Estudios en ovejas han podido precisar que pocos días antes del inicio del parto, la ACTH de la hipófisis fetal estimula la producción cada vez mayor de cortisol a partir de la glándula suprarrenal fetal, lo que tal vez estimula la producción de estrógenos a partir de la placenta. Ha podido comprobarse la elevación del cortisol dentro del líquido amniótico antes del nacimiento. Juntamente con la mayor producción de estrógenos, la progesterona declina, lo cual cambia los potenciales de membrana de las células miometriales (5, 6, 23).

En el ser humano estos cambios no ocurren así de rápido sino en forma progresiva. De hecho el cortisol juega un rol importante, probablemente a través de la mayor producción de estrógenos placentarios. Así mismo la hipófisis fetal durante el parto cantidades importantes de oxitocina (fig. 12) que facilita también

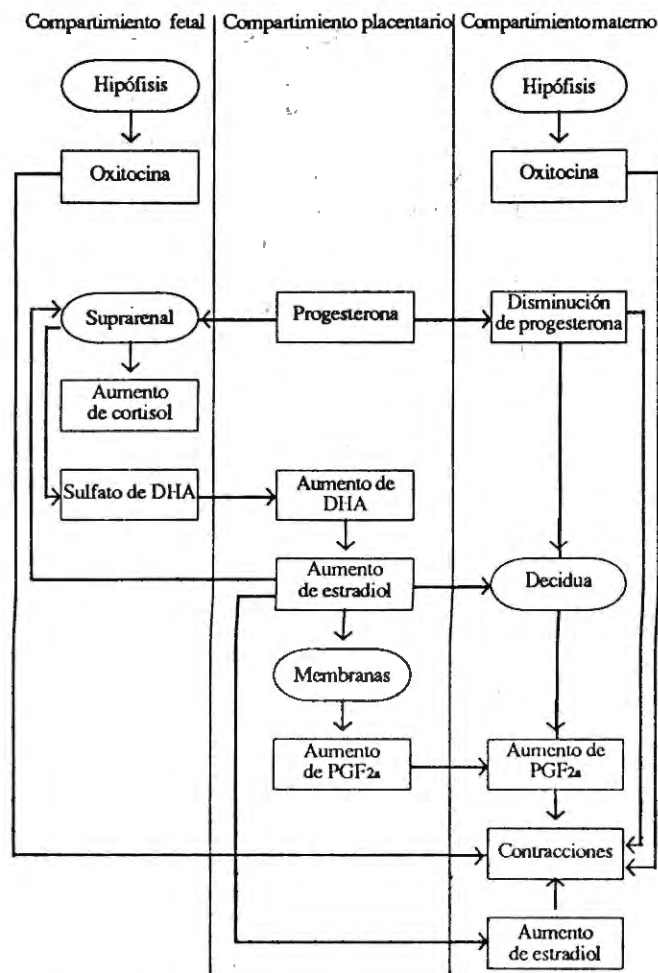


Fig. 12.- Cambios maternos, placentarios y fetales que intervienen en el parto (tomado de Ref. 23).

la contracción del útero. Clínicamente se puede verificar que la anencefalia, la agenesia de la glándula suprarenal y la deficiencia de sulfatasa placentaria que tienen en común deficiencia de cortisol y de estrógenos conducen al retraso del inicio del parto (5, 23, 34).

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA INICIACION Y MANTENIMIENTO DE LA CONTRACCION DEL PARTO

Basados en las consideraciones previas, se puede explicar el control de la contractilidad miométrial a través de un complejo mecanismo multifactorial. El parto sólo se conseguirá cuando las células miométriales son estimuladas y cuando los elementos

subcelulares se sintetizan para promocionar la excitabilidad a nivel de receptores y ensamblaje de célula a célula a través de las "gap junctions" a fin de que se extienda la capacidad del miometrio para la contracción, movilizándolo el ATP, los miofilamentos, las enzimas, y otros elementos (6, 8, 11, 13, 14).

Modernos estudios sostienen que el feto se comunica con su madre mediante una señal para iniciar el parto y que las PGs ocupan un papel central en el mecanismo íntimo. Se ha abandonado por tanto la teoría que es la oxitocina la que desencadena el parto (1, 2, 3, 4, 5, 6).

En las ovejas, el comienzo del parto ocurre normalmente cuando el hipotálamo fetal, la hipófisis fetal, las cápsulas adrenales fetales y la placenta son funcionales como se expresó anteriormente. La secreción de cortisol fetal actúa en la placenta aumentando la actividad de 17- α hidroxilasa, 17-20-desmolasa y aromatasa que producen un descenso en la formación y secreción de la progesterona y aumento en la formación y secreción de estrógenos placentarios. Como resultado el nivel de 17-BETA estradiol en el plasma de la oveja aumenta justo antes del inicio del parto (5, 9, 23, 34).

En el ser humano los niveles de progesterona no caen justo antes del comienzo del parto y tampoco aumenta la producción de cortisol fetal; sin embargo se ha demostrado que los receptores de progesterona en el miometrio de la mujer al término del embarazo son inferiores que los del miometrio de una mujer no embarazada (5, 35).

Durante el parto, los niveles de PGs y sus metabolitos aumentan en el plasma materno y en el líquido amniótico. Las PGs derivan del ácido araquidónico cuya movilización es regulada por la mayor presencia del Calcio iónico a nivel de las membranas corioamnióticas y de la decidua (31,36, 37).

El feto daría una señal a su madre a través de alguna sustancia proteica excretada por el riñón (orina fetal) pulmón o la piel fetal y que entra en el líquido amniótico para tener acceso al amnios, este factor fetal regula la síntesis del PGE2 en el amnios del PGE2 en el amnios, regulada a su vez por la presencia de ión Calcio (5).

La contractibilidad del músculo uterino depende finalmente de la interacción entre las dos proteínas

contráctiles, la actina y la miosina. Al igual que en el músculo esquelético los puntos activos de estas dos proteínas se mantendrán separados por efecto de la troponina, lo cual cambia mediante el aumento del calcio libre intracelular. El calcio libre intracelular puede aumentar por dos mecanismos: por una entrada mayor de calcio en las células o por liberación de calcio de los lugares de anclaje intracelular (fig. 13). La entrada de calcio a su vez se estimula por dos mecanismos: los estímulos que llevan a la despolarización de la membrana causan entrada de calcio a través de canales "voltaje dependiente".

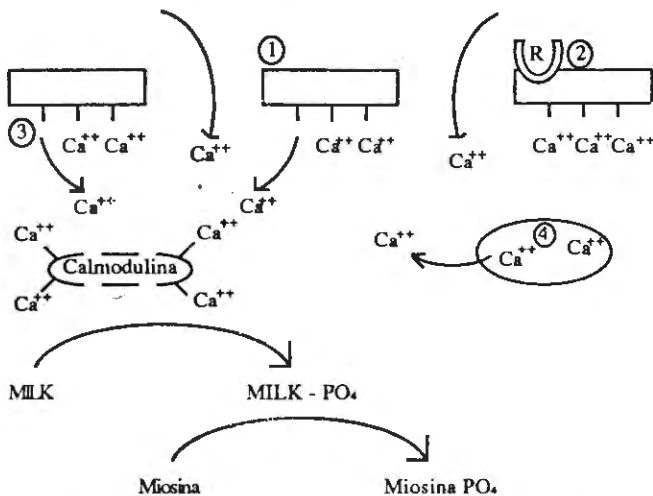


Fig. 13.- Mecanismos para el incremento de la Tasa de Ca^{++} intracitoplasmático libre. (tomada de Ref. 38).

Existe también canales de calcio "voltaje independientes" y la entrada a este nivel no requiere despolarización. El mecanismo básico de la entrada de calcio a través de estos canales independientes parece estar ligado a la hidrólisis de fosfolípidos de membrana (fosfatidil inositol) a través de una reacción de mem-

brana mediada por una fosfolipasa - C. La elevación del calcio libre intracelular hasta alcanzar un nivel de 10^{-7} M estimula un número importante de procesos. El Calcio es captado por la Calmodulina y luego permite la fosforilación de la Miosin kinasa de cadena ligera (MKL). La MKL fosforila la miosina inactiva y causa así su activación y consecuentemente su interacción con los puntos activos de la actina. Además, el aumento local de la concentración del calcio cerca de la superficie interna de la membrana celular activa la Fosfolipasa A2 que degrada los fosfolípidos de la membrana hacia ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas y de los leucotrienos. La interrelación del calcio libre y la síntesis de PGs y leucotrienos hace pensar que estos últimos se constituyen en la vía final común que lleva a la contracción o al mantenimiento de la contracción. De otro lado, el calcio o las proteínas activadas por la fosforilación estimuladas por el calcio llevan a la liberación del calcio de los depósitos intracelulares (8, 38).

Una vez que las PGs comienzan a aumentar en el útero pueden desencadenar los eventos propios del trabajo de parto, al producirse simultáneamente contracciones en las células de la pared uterina, probablemente a consecuencia del aumento de los complejos de unión y cambios en el tejido conectivo del cuello uterino, que sumados a las contracciones uterinas produce reblandecimiento del cérvix y dilatación progresiva. la contracción en las miofibrillas se producen al final por el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina, con gasto de energía proporcionada por el ATP. La hidrólisis del ATP es el resultado de la acción enzimática de la actiomiosina-ATPasa de la actomiosina, sobre la cual la troponina ejerce una acción reguladora (3, 4, 6, 8, 38).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pritchard J., MacDonald P. and Gant N. Williams': Obstetrics. Ed. Appleton Century Croft. New York 1986.
2. Quilligan E.: Maternal factors to behind the labor. Clin. Obstet. Gynecol. pag 145-152. Dec. 1973.
3. FEPAFEM: Reproducción Humana. Guías didácticas. Tema VII: El parto. Bogotá. Julio 1973.
4. Schwarcz R., Duverges C, Días A. G. y Fescina R.: Obstetricia Ed. El Ateneo. Cuarta Edición. 1984.
5. Casey M. and Mac Donald P.: Endocrinology of preterm labor. Clin. Obstet. Gynecol. 3: 721-731. Sep 1984.
6. Garfield R.: Control of myometrial function in preterm versus at term labor. Clin. Obstet. Gynecol 27: 572-584. Sep 1984.
7. Csapo A.: Am. J. Obstet. Gynecol. 85: 359. Feb 1963.
8. Verhoeff A., Garfield R., Ramondt J. and Wellenburg H.: Electrical and mechanical uterine activity and gap junctions in periparturient sheep. A. J. Obstet, Gynecol. 153: 447-454. oct. 15, 1985.
9. Liggins G.: Initiation of spontaneous labor. Clin. Obstet. Gynecol. 1: 4 March 1983.
10. Fuchs A., Goeshen K., Husslein P., Rasmussen A. and Fuchs F.: Oxytocin and initiation of human parturition: III. Plasma concentrations of oxytocin and initiation of human parturition.

- cin and 13-14-dihydro-15-keto prostaglandin F_{2a} in spontaneous and oxytocin induced labor at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147: 497-502, Nov. 1, 1983.
11. Garfield R.: celular and molecular bases of dystocias. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1: 3-17, March 1987.
12. Caldeyro-García R. and Poseiro J.: physiology of the uterine contraction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 3: 386, Sep. 1960.
13. Garfield R., Puri G. and Csapo A.: Endocrine, structural and functional changes in the uterus premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142: 21, Jan 1982.
14. Garfield R. and Hayashi R.: Appearance of gap junction in the myometrium of women during labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 140: 254, 1981
15. Fish L., Sala N. and Schwarcz R.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 90: 108, Jan 1964.
16. Schwarcz R., Sala N., Althabe O. And Fish L.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98: 577, March 1967.
17. Caldeyro-García R., Magaña M., Guevara G., Vargas D. y Poseiro J.: Asociación Latinoamericana para la investigación en Reproducción Humana. Ixtapan de la Sal, México, 5-9 Abril 1970.
18. Anderson K., Forman. and Ullmaten U.: Pharmacology of labor. *Clin. Obstet. gynecol.* 26: 56, March 1983.
19. Barden T., Peter J. and Merkatz I.: Ritodrine hypoclorige, a betamimetic for use in preterm labor. *Obstet. Gynecol* 56: 1, Jan 1980.
20. Thorbert G.: Regional changes in structure and function of adrenergic nerves. in guinea pig uterus during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. (suppl).* 79:4, Jan 1979.
21. Quilligan E.: Factores maternos que influyen en el comienzo del trabajo de parto. *Clin. Obstet. gynecol.* 145-152, Dic. 1973.
22. Baxi L. and Petris R.: Farnacology of labor. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1: 19-30, March 1987.
23. Sperof L., Glass R. and Kase N.: Clinical gynecologic endocrinology and Infertility. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. Maryland 1983.
24. Sertchik J. and Castillo M.: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor: III Multiparous patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 24: 139, Jan 1984.
25. Csapo A., Lloyd M. and Lacob M.: Placenta, uterine volume and the control of the pregnant uterus in rabbits. *Am. J. Obstet. gynecol.* 83:1073, 1972.
26. Parker C., Everett R., Quirk J., Whalley P. and gant M.: Hormone production during pregnancy in the primigravid patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:778, 1979.
27. Madden J., Gant N. and Mac Donald P.: Study of the kinetics of conversion of maternal plasma dehydroisoandrosterona sulfate to 16-ahidroxiudehidroisoandrosterone sulfate, estradiol and estriol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132:392, 1978.
28. Buster J. and Abraham G.: The applications of steroid hormone radioimmunoassays to clinical obstetrics. *Obstet. Gynecol.* 46: 489, march 1975.
29. Saito Y., Sakamoto H., Maclusky N. and Maftolin F.: Gap Junctions and myometrial steroid hormone receptors in pregnant and postpartum rats, a possible Cellular basis for the progesterone withdrwal hypotesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151:805, 1985.
30. karin S. and Sharman S.: The effect of ethyl alcohol on prostaglandin E₂ and F_{2a} induced uterine activity in pregnant women. *J. Obstet Gynaecol. Br. Com.* 78:251, 1971.
31. Schwarz B., Schultz F., Mac Donald P. and Johnston J.: Initiation of human parturition III. Fetal membrane content of prostaglandin E₂ and F_{2a} precursor. *Obstet. Gynecol* 46:564, 1975.
32. Di renzo G., Johnston J., Okasaki T., Okita J., Mac Donald P. and Bleasdale J.: Phosphatidylinositol specific phospholipase C in Fetal membranes and uterine decidua. *J. Clin. Invst.* 67: 847, 1981.
33. Santilippo J., Tiechman J., Melvin J., Osyamkpe C. and Willdiff J.: Influence of certain prostagladin synthetase inhibitors on cytoplasmic estrogen receptors in the uterus. *Am. J. Obstet. gynecol.* 145: 100, Jan 1983.
34. Liggins G., Kenedy P. and Holm L.: Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of pituitary of the fetal lamb. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98:1080, 1967.
35. Giannopoulos G. and Tulchinsky D.: Cytoplasmic and nuclear progestin receptors in human myometrium during the menstrual cycle and pregnancy at term. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 49:100, Jan 1979.
36. Mac Donald P., Schultz F., and Duenhoelter J.: Initiation of human parturition, I. Mechanism of action of arachidonic acid. *Obstet. Gynecol.* 44:629, April 1974.
37. Okasaki T., Okita J., Mac Donald P. and Johnston J.: Initiation of human parturition X. Sustrate specificity of phoggolipase A₂ in human fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:432, 1978.
38. Roberts J.: Update to pharmacologic mechanisms on the prevention of preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol.* 757-774, Sep. 1984.