



Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen

RESUMEN

La oxitocina es el fármaco más prescrito en la práctica de la Obstetricia para inducción o conducción del trabajo de parto. Debido a su decisivo papel en este proceso y a todos sus efectos en el cuerpo, la oxitocina debe de ser ampliamente conocida por todos los obstetras. En esta revisión se enumeran sus datos más relevantes y se revisa la evidencia en 31 artículos de texto completo publicados entre 1999 y 2013 en revistas indexadas. La oxitocina se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, se libera sobre todo de la neurohipófisis y de terminaciones nerviosas. Viaja del cerebro al corazón y de ahí a todo el cuerpo, activa o modula una amplia gama de funciones y emociones. Su efecto principal son las contracciones del miometrio y de las células mioepiteliales de la mama para la eyección de leche. Sus efectos adversos se relacionan con la dosis. En la actualidad no se conocen con exactitud las dosis mínimas y máximas en que debe administrarse. Se necesita más investigación de receptores centrales y periféricos, del uso que se le da actualmente a los agonistas y antagonistas de oxitocina y su receptor. Sus efectos adversos documentados han sido subvalorados.

Palabras clave: oxitocina, receptores de oxitocina, oxitócicos, arginina vasopresina, hemorragia posparto, inducción del trabajo de parto.

Cinthia Elizabeth López-Ramírez¹
Jaqueline Arámbula-Almanza²
Eva Elizabet Camarena-Pulido³

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

² Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Chihuahua Salvador Zubirán.

³ Coordinadora de la Unidad de Investigación en Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.

Oxytocin, the hormone that everyone uses and that few know

ABSTRACT

Background. Oxytocin is a well known drug most commonly used in obstetrics for induction or augmentation of labor. Due to its essential role in labor, and the overall effect in the body, oxytocin must be deeply understood by all obstetricians who use it and prescribe it. There is relevant data listed about oxytocin and has reviewed the evidence in 31 full text articles of indexed journals between 1999 and 2013. In search engines like MEDLINE, MedicLatina, PUBMED, Wolters Kluwer Health, with keywords like: oxytocin, oxytocin receptor, oxytocin vasopressin, oxytocin postpartum, oxytocin review, oxytocin labor, oxytocin release. The best evidence from the literature based on the methodology they used is included. The word oxytocin comes from the Greek words $\omega\chi\gamma\iota\varsigma$, $\tau\omicron\chi\omicron\chi\epsilon\varsigma$, which means "swift birth". It is synthesized in the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus is mainly released from the neurohypophysis and nerve terminals. It travels from the brain to the heart and the whole body, activating or modulating a wide range of functions and emotions. Mainly cause myometrial contractions and myoepithelial cells of the breast for milk ejection. Its adverse effects

Recibido: febrero 2014

Aceptado: junio 2014

Este artículo debe citarse como

López-Ramírez CE, Arámbula-Almanza J, Camarena-Pulido EE. Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. Ginecol Obstet Mex 2014;82:472-482.



are dose-related. No one knows exactly the minimum and maximum dose of oxytocin. More research is needed about central and peripheral receptors, coupled with the use to which they currently give to agonists and antagonists of oxytocin and its receptor. As of 2013, the documented adverse effects to date have been undervalued.

Key words: Oxytocin, Oxytocin Receptors, Oxytocics, Arginine Vasopressin, Postpartum Hemorrhage, Labor, Induced.

ANTECEDENTES

A lo largo de los años se han efectuado numerosos estudios e investigaciones para conocer más a fondo a la oxitocina, para la creación de agonistas y antagonistas, para conocer sus alcances y limitaciones en la Obstetricia moderna. El objetivo de esta revisión es recordar los conocimientos acerca de la oxitocina y conocer las experiencias recientes.

METODOLOGÍA

En este ensayo se enumeran los datos más relevantes de la oxitocina y se revisa la evidencia en 31 artículos de texto completo publicados entre 1999 y 2013 en revistas indexadas. La búsqueda se efectuó en MEDLINE, MedicLatina, PubMed, Wolters Kluwer Health con los términos: oxytocin, oxytocin receptor, oxytocin vasopressin, oxytocin postpartum, oxytocin review, oxytocin labor, oxytocin release. Se incluye la mejor evidencia de la bibliografía de acuerdo con la metodología utilizada.

RESULTADOS

Antecedentes históricos de la oxitocina

La oxitocina es una hormona noapeptídica mejor conocida por su participación en la lactancia y el trabajo de parto.¹ El vocablo oxitocina

proviene del griego $\omega\chi\nu\acute{\xi}$, $\tau\omicron\chi\omicron\chi\acute{\epsilon}$, que significa “nacimiento rápido”.² El término lo acuñó el fisiólogo británico Sir Henry Halet Dale, luego de descubrir, en 1906, su influencia en las contracciones uterinas.¹ Dale encontró que los extractos de la glándula pituitaria posterior contrajeron el útero de una gata preñada.² En 1895 Oliver y Schäfer descubrieron el primer efecto biológico en la glándula pituitaria, encontraron que la inyección de los extractos de ésta a mamíferos aumentaba la presión arterial. William Henry Howell demostró, muchos años después, que esta actividad reside en el lóbulo posterior.²

En 1910 Ott y Scott describieron las características de la secreción de la leche humana y un año más tarde se agregó la de Shafer y Mackenzie.¹ Los primeros demostraron que el cuerpo lúteo es una rica fuente de oxitocina y en 1983 Wathes y Swann demostraron, mediante radioinmunoensayo y cromatografía, que el cuerpo lúteo de ovinos y humanos la contiene.³ Paton y Watson, en 1912, descubrieron en aves el efecto presor y su disminución en las concentraciones de orina de hombres; es decir, el efecto antidiurético descrito por Von del Venden en 1913.²

La oxitocina fue la primera hormona polipeptídica secuenciada y sintetizada por Vincent du Vigneaud (1953), como un neuropéptido de 9 aminoácidos² y se demostró que se escinde a partir de un precursor que contiene el polipé-

tido neurofisiología, durante el transporte axonal a la pituitaria posterior.¹ John Foley estudió la relación entre oxitocina y la secreción de leche, Richardson describió el crecimiento ductal y alveolar de la glándula mamaria. Tres años después de la aparición del artículo de Richardson, Jim Linzell, quien también había estado efectuando la misma investigación en la Universidad de Edimburgo, confirmó los hallazgos de Richardson acerca de que las células de la glándula mamaria se contraen en respuesta a la oxitocina.⁴

Estructura bioquímica de la oxitocina y su receptor

La oxitocina está constituida por nueve aminoácidos (cisteína, tirosina, isoleucina, glicina, asparagina, cisteína, prolina, leucina y glicina), un grupo amino terminal y un puente de azufre entre las dos cisteínas (Figura 1). La estructura de la oxitocina es muy similar a otro nonapéptido llamado vasopresina, que difiere de la primera en solo dos aminoácidos. Como resultado de la duplicación de genes, el gen de la oxitocina se localiza en el mismo cromosoma que la vasopresina (cromosoma 20).¹

La oxitocina y la vasopresina contienen tres exones y dos intrones muy homólogos. Los genes están separados por una región intergénica

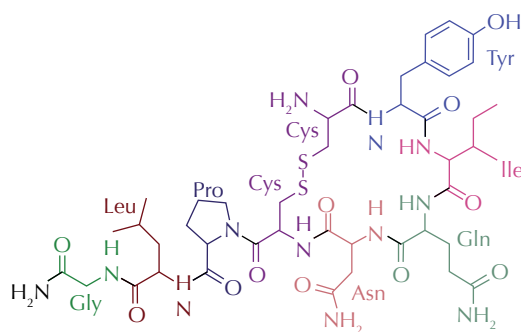


Figura 1. Estructura bioquímica de la oxitocina.

que varía en longitud según la especie (11 kb en humanos).¹ A pesar de tener una estructura muy similar, sus funciones biológicas son distintas. La vasopresina tiene importantes papeles fisiológicos en la vasoconstricción y antidiuresis; en contraste, la oxitocina cumple funciones importantes durante el parto: contracciones del miometrio y de las células mioepiteliales de la mama para la eyección de leche.⁵

Los receptores de oxitocina se encuentran en: el útero, glándula mamaria, cerebro, riñón, corazón, hueso, células endoteliales y tejido ovárico^{5,6} median las contracciones, secreción de leche e inducen un comportamiento materno específico.⁵

Producción y liberación de la oxitocina

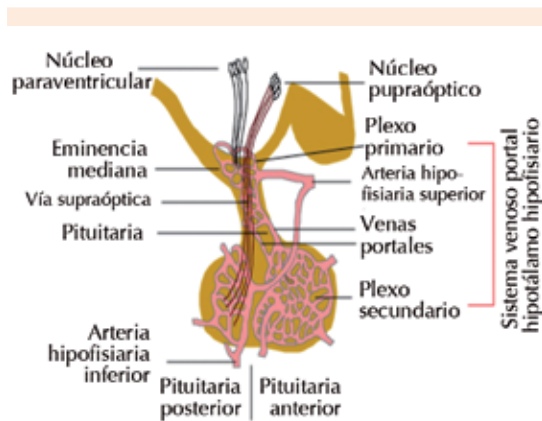
La oxitocina se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo en los núcleos magnocelulares⁷ (Figura 2) y el cuerpo lúteo.³ Se libera principalmente (por exocitosis) de la neurohipófisis y terminaciones nerviosas. Existe un aumento de la liberación de oxitocina durante el reflejo de expulsión de la leche.

En las células, la oxitocina se une a receptores específicos de oxitocina lo que provoca un aumento de Ca^{+2} (Figura 3). La oxitocina induce la movilización del Ca^{+2} en las células musculares lisas del útero y del miometrio.⁷

Receptores centrales y periféricos de la oxitocina

Hoy sólo se conoce un receptor para la oxitocina y dos de sus antagonistas: atosiban y el OVTA (análogo de ornitina vasotocina). El atosiban se indica para retrasar el parto pretérmino; sin embargo, ambos tienen leve afinidad por la vasopresina R, V1a.⁸

La selectividad para los receptores específicos de oxitocina sigue siendo un debate abierto. La



Representación esquemática de los vasos sanguíneos y las conexiones neuronales del eje hipotálamo-hipofísis. Las neuronas del núcleo paraventricular tienen terminales en la eminencia media, donde sus hormonas se liberan directamente en el plexo capilar primario, atraviesan los vasos porta largos en el tallo hipofisario y entran al plexo secundario en la glándula pituitaria anterior. El plexo primario, el sistema venoso portal largo, y el plexo secundario comprenden el sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario. En contraste, los axones del núcleo supraóptico descienden por el tracto supraóptico hipofisario y liberan a la oxitocina y vasopresina directamente en la pituitaria posterior.

Adaptado de Guillemín R, en Neuroendocrinología.

Figura 2. Representación esquemática de los vasos sanguíneos y las conexiones neuronales del eje hipotálamo-hipofísis.

selectividad de la mayor parte de los agonistas y antagonistas peptídicos se basa, principalmente, en los ensayos *in vivo* y no directamente en ensayos de receptor.⁷

El papel central de la oxitocina en el comportamiento y la fisiología es estrechamente dependiente de hormonas esteroides y el género, la distribución de la oxitocina y los receptores específicos de ésta entre cerebros de diferentes sexos. Por ejemplo, se evaluó el número de células de oxitocina teñidas por inmunohistoquímica, la cantidad de ésta y el número de

axones, los encontrados en mujeres superaron la cantidad en hombres.⁸

La expresión de receptores específicos de oxitocina desempeña un papel no sólo en el útero, sino también en otros tejidos humanos: riñón, ovario, corazón, endotelio vascular, y otros.⁹

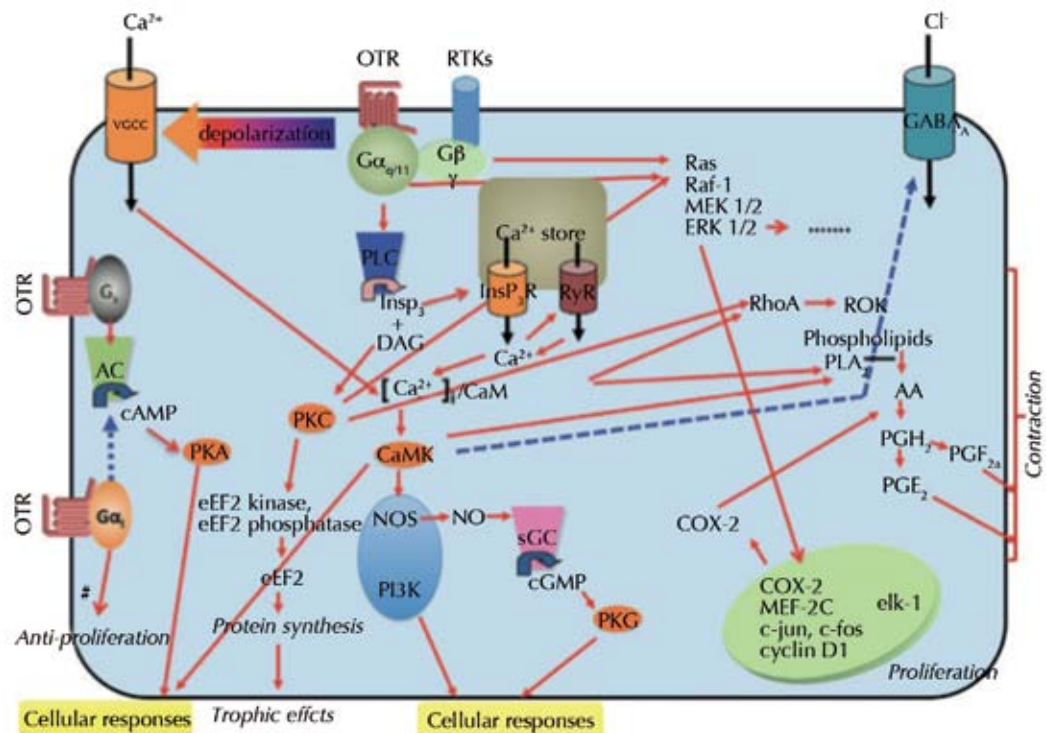
Efecto de la oxitocina a nivel central y periférico

Comportamiento

La oxitocina es una hormona neurohipofisiaria que, aún como hipótesis, coordina la causa y efecto de las interacciones sociales positivas. Existe un creciente interés por conocer si el sistema de la oxitocina participa en el comportamiento y la adaptación psicológica positiva relacionada con el crecimiento y los procesos de restauración. La oxitocina cumple una función fundamental en la creación de fuertes uniones entre la madre y el hijo. Las interrupciones de esta unión pueden alterar la química del cerebro y, específicamente, la respuesta al estrés del hijo. Los trabajos más recientes sugieren que la desregulación de la respuesta al estrés en la vida temprana se asocia con altos niveles de estrés, respuesta inmunológica desregulada y otros procesos en la edad adulta vinculados con el envejecimiento acelerado.¹⁰

Se cree que los efectos conductuales de la oxitocina se deben a sus receptores en muchas partes del cerebro y la médula espinal, incluidos la amígdala, el hipotálamo ventromedial, el septum y el tallo cerebral.²

Los estudios más recientes indican que durante el periodo neonatal la oxitocina tiene un efecto organizativo en el sistema nervioso central. La manipulación neonatal con oxitocina afecta la actividad neuronal, detectada por la expresión



La activación del receptor de oxitocina (receptores específicos de oxitocina) conduce a tres mecanismos diferentes de unión a las proteínas GTP. El mecanismo principal está mediado por el camino de ida $G_q/PLC/InsP_3$. Cuando la oxitocina se une a receptores específicos de oxitocina, se activa $G_{\alpha q/11}$ y luego fosfolipasa C (PLC), que induce la escisión de PIP2 a inositoltrifosfato ($InsP_3$) y diacilglicerol (DAG). $InsP_3$ induce la liberación de Ca^{2+} de los depósitos de Ca^{2+} a través de $InsP_3R$ y, en algunas células, a causa del Ca^{2+} induce la liberación de Ca^{2+} (CICR) a través del receptor de rianodina (RyR). La activación de G_q también provoca la despolarización de la membrana*, que, a su vez, activa canales de calcio (VGCCs) y luego da la entrada a Ca^{2+} a través VGCCs. Así, el aumento de Ca^{2+} citosólico ($[Ca^{2+}]_i$) estimula CaMK después de la unión a la proteína de unión de Ca^{2+} Calmodulina. El complejo Ca^{2+}/CaM activa entonces CaMK y provoca diversas respuestas celulares, tales como las contracciones del músculo liso, o induce la activación de varios tipos de enzimas, tales como NOS o de PI3K. DAG causa la activación de la proteína cinasa C (PKC) y también diversas respuestas celulares.

Obtenido de CNS Neuroscience and Therapeutics.

Figura 3. Representación esquemática de las vías de señalización de receptores específicos de oxitocina.

del C-Fos en neonatos, altera también el número de neuronas de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo y la distribución del receptor de estrógeno α ($ER\alpha$) en niños después del destete. El efecto de la manipulación neonatal con oxitocina es sexualmente dimórfico y específico de sitio.¹¹

El papel de las hormonas esteroideas gonadales (estrógenos, progesterona y testosterona) y los dos nonapéptidos (oxitocina y vasopresina) ha sido extensamente discutido; sin embargo, se sabe que tienen una participación decisiva en el comportamiento social de los mamíferos, a lo largo de su única influencia en el vínculo



con los padres, la elección de pareja y su apego.¹²

Los estrógenos regulan la producción de oxitocina y de los receptores específicos de ésta, mientras que la testosterona promueve ambas, la unión del receptor específico de oxitocina al hipotálamo y la producción de vasopresina que tiene una acción oponente a la oxitocina. En humanos, la testosterona parece tener efectos opuestos en el comportamiento, clásicamente asociado con la oxitocina: disminución de la credibilidad, generosidad y empatía.¹² Es necesario efectuar un análisis exhaustivo que evalúe los efectos no deseados en el comportamiento debido al paso de la oxitocina por la barrera hematoencefálica.¹

En condiciones de estrés, las altas concentraciones de receptores específicos de oxitocina conducen a un alto control vagal, reactividad más benigna al estrés (presión arterial baja, respuesta cardiovascular caracterizada por incremento en la contractilidad ventricular, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco pero disminución de las resistencias periféricas), mejor equilibrio anabólico y menor estrés subjetivo en la comparación de los cambios antes y después del estrés en los grupos con y sin oxitocina.¹⁰

La oxitocina es sólo una pequeña pieza de la compleja psicobiología del género y muchos han propuesto diferentes comportamientos relacionadas con ella: mujeres más propensas a cuidar y entablar amistades, mientras que los hombres son propensos guerreros, crean límites jerárquicos, compiten y derrotan.¹²

Sistema reproductivo

La oxitocina se conoce más por su papel en la reproducción femenina. Una de las aplicaciones más antiguas de la oxitocina es como fármaco para inducir o acelerar el parto.^{2,7} Se libera en

grandes cantidades durante el parto y después de la estimulación de los pezones.² Causa contracciones del miometrio, induce la movilización del Ca^{2+} en células musculares lisas del útero y del miometrio.⁵

Uno de los principales objetivos periféricos de la oxitocina es el tejido eréctil; es decir, el cuerpo esponjoso y el cuerpo cavernoso. La oxitocina inyectada en el área tegmental ventral de las ratas induce la erección del pene, un fenómeno que es dependiente de la afluencia de Ca^{2+} , óxido nítrico (NO) y monofosfato de guanosina cíclico (GMP). Se cree que la oxitocina puede estar asociada con la eyaculación mediante el aumento del número de espermatozoides y de la contracción de tejidos eyaculatorios, sobre todo la uretra prostática, el cuello de la vejiga y el conducto eyaculatorio. Un interesante estudio demuestra que la oxitocina estimula la eyaculación y está mediada específicamente por los receptores de vasopresina V1a, después de este conocimiento se propusieron antagonistas V1a como tratamiento para la eyaculación precoz.²

La oxitocina induce contracciones de las células mioepiteliales de la mama para la eyección de leche.⁵ Las células mioepiteliales muestran cambios estructurales consistentes con su papel como tejido contráctil que reacciona a la oxitocina para la eyección de leche.⁴

A nivel periférico, la oxitocina también parece ser un componente decisivo en la formación de hueso, la glucemia, sexualidad masculina, diferenciación cardíaca y proliferación celular no regulada.²

Riñón, sistema cardiovascular

La antidiuresis que provoca la oxitocina se relaciona con eventos moleculares, incluido el aumento de expresión de acuaporina 2 (AQP2), p-AQP2 y de acuaporina 3 (AQP3) que están

mediadas, principalmente, por el receptor V2 de la membrana basolateral de los conductos colectores del riñón, lo que provoca la retención de agua con hiponatremia sintomática aguda en mujeres embarazadas tratadas con oxitocina para inducirles el trabajo de parto.¹³

Los estrógenos estimulan la expresión de receptores específicos de oxitocina en el útero y, además, aumentan en gran medida su expresión en el riñón.¹

La oxitocina tiene propiedades mitogénicas en las células endoteliales del sistema cardiovascular mediado por la estimulación del receptor de oxitocina.⁵

Hace poco se revisaron las acciones de la oxitocina en el corazón y se la encontró en las células cardíacas; su señalización desempeña un papel en la diferenciación cardíaca a través de la señalización del óxido nítrico en la liberación del péptido natriurético (ANP) y en la expresión de los receptores de estrógenos.⁷

Indicaciones de la oxitocina en el trabajo de parto

Inducción y conducción

Alrededor de 25% de todas las parturientas requieren oxitocina para inducción o aumento del trabajo de parto. En la actualidad se recomienda iniciar la dosis entre 1 a 6 mU/minuto y el límite entre el aumento de la dosis es de 15 a 60 minutos.¹⁴ A pesar de su uso tan común no existe unanimidad en cuanto a la posología óptima.⁴ Entre las ventajas conocidas de la oxitocina se cuentan: el inicio o la mejora de las contracciones en el trabajo de parto activo.¹⁵ La indicación de la oxitocina es problemática porque no hay estándares universales basados en la evidencia para la dosis y la respuesta individual de la paciente.¹⁶

Merril y colaboradores realizaron un estudio con asignación al azar, doble ciego, en el que administraron oxitocina a dosis bajas (1.5mU/m inicialmente, aumentando 1.5mU/m cada 30 minutos) y dosis altas (4.5mU/m inicialmente, aumentando 4.5mU/m cada 30 minutos). Con la dosis alta de oxitocina disminuyó el tiempo de trabajo de parto aproximadamente dos horas. Los partos por cesárea con dosis baja de oxitocina fueron de 15%, comparado con 11.3% que utilizó dosis alta. Se observó que la oxitocina fue disminuida o descontinuada más comúnmente en el grupo de dosis alta, por hiperestimulación uterina y por anomalías en la frecuencia cardíaca fetal. La oxitocina en dosis alta se descontinuó 1.6 veces comparada con 1.2 a dosis baja. En las pacientes con dosis baja no se disminuyó ni descontinuó la oxitocina en 43% comparada con 35% de las pacientes con dosis alta. Se observó que el régimen de oxitocina administrado a dosis alta disminuyó el tiempo de trabajo de parto sin aumento significativo en la incidencia de parto por cesárea ni efectos adversos en el neonato demostrables.¹⁷

A pesar de menores tasas de partos por cesárea con dosis altas, Cahill y su grupo realizaron un estudio para estimar el efecto de las dosis máximas de oxitocina en el riesgo de ruptura uterina en pacientes atendidas por parto vaginal después de cesárea en donde encontraron mayor riesgo de ruptura uterina con la dosis alta de oxitocina.¹⁸

No está claro si la oxitocina debe continuarse una vez que inicia el trabajo de parto activo. Por sentido común se piensa que descontinuarla después que inicia el trabajo de parto activo podría prolongarlo o incrementar la tasa de parto por cesárea. Por este motivo Diven y colaboradores realizaron un ensayo clínico para observar la tasa de cesárea entre mujeres con suspensión de oxitocina una vez iniciado el trabajo de parto y mujeres que continuaron con ésta. El parto por



cesárea fue similar entre los grupos (25.2% del grupo rutina vs 19.2% grupo control). Los investigadores concluyeron que una vez que inicia el trabajo de parto activo en mujeres que fueron inducidas, la oxitocina debe discontinuarse si hay contracciones regulares que generan modificaciones cervicales, sin incremento en la tasa de parto por cesárea.¹⁵

Aumento del trabajo de parto en fase latente prolongada

Una fase latente prolongada se asocia con mayor incidencia de anomalías postparto. El trabajo de parto prolongado también se relaciona con incremento del dolor, mayor tasa de hemorragia postparto, corioamnionitis y admisión neonatal a la unidad de cuidados intensivos neonatales, puntuación Apgar baja, meconio espeso, necesidad de reanimación neonatal. La incidencia de fase latente prolongada se reporta en 3 a 4%, independientemente de la paridad.²⁰ Nachum y colaboradores realizaron un estudio donde compararon cuatro grupos: 1) mujeres a las que se realizó amniotomía, 2) mujeres que se estimularon con oxitocina, 3) mujeres que se estimularon con ambos, 4) un grupo de mujeres que evolucionó de manera espontánea sin intervención (grupo control). Doscientas trece mujeres consintieron y se asignaron al azar al grupo 1 (70 mujeres); grupo 2 (72 mujeres); grupo 3 (71 mujeres); grupo 4 (70 mujeres adicionales). Se observó una reducción media de 120 minutos en la duración del trabajo de parto entre el grupo 3 en comparación con el grupo 1 ($p=0.08$) y 180 minutos en comparación con el grupo 2 y 4 ($p=0.001$). Las mujeres del grupo 3 tuvieron menos tiempo desde el aumento hasta el comienzo de la fase activa y una primera fase más corta que el grupo 1 ($p=0.03$), grupo 2 ($p=0.001$) y el grupo 4 ($p=0.001$). La satisfacción fue mayor en los grupos 3 y 4. Concluyeron que el aumento del trabajo de parto con la combinación de amniotomía y oxitocina, entre

las mujeres con una fase latente prolongada a término, parece ser superior en comparación con cualquiera de ellos por sí sólo.¹⁹

Hemorragia postparto

La hemorragia postparto es la pérdida de sangre mayor 500 mL y hemorragia postparto grave mayor de 1000 mL. La causa más frecuente de hemorragia postparto es la atonía uterina, que aporta incluso 80% de los casos.¹⁷

Sosa y colaboradores realizaron estudio multicéntrico para evaluar el uso de la oxitocina durante el primer y segundo estadio del trabajo de parto asociado con incremento del riesgo de hemorragia postparto en mujeres que recibieron AMSTL. Con 11,323 partos vaginales la incidencia de hemorragia postparto moderada y severa fue 10.8 y 1.86%, respectivamente. El 36% recibió manejo activo del trabajo de parto. No hubo asociación entre la inducción del trabajo de parto y el aumento de la hemorragia moderada ($p=0.753$), hemorragia severa ($p=0.273$) y la transfusión sanguínea ($p=0.603$) en la población que recibió manejo activo del trabajo de parto. Por lo que sus conclusiones fueron que el manejo activo del trabajo de parto debe recomendarse, independientemente de si las mujeres embarazadas recibieron oxitocina durante la primera y segunda etapas del periodo del trabajo de parto.¹⁷

Holleboom y sus colaboradores efectuaron un estudio clínico para comparar los efectos profilácticos de la carbetocina con los de la oxitocina para prevención de la atonía uterina en pacientes con cesárea electiva. A 462 pacientes se les administraron 100 µg de carbetocina intravenosa como dosis única, fueron 1,122 pacientes divididas al azar a quienes se administró oxitocina a diferentes dosis (5UI, 10UI en bolo o 5UI en bolo seguido de 10UI para dos horas). La proporción de pacientes que

requirió tratamiento uterotónico adicional fue 3.1% (IC del 95%: 1.07 a 5.01%) en el grupo con carbetocina y 7.2% (IC 95%: 5.8 a 8.9%) en el grupo con oxitocina, $p=0.0110$. La carbetocina fue más eficaz en comparación con el subgrupo de 5 UI de oxitocina con menor necesidad de uterotónicos adicionales (3.1 vs 9.3%, $p=0.0067$) y las transfusiones de sangre (2.2 vs 3.6%, $p=0.0357$). Se concluyó que la profilaxis de la atonía uterina con carbetocina, después de una cesárea electiva, disminuyó la necesidad de uterotónicos adicionales en 50% de los casos, en comparación con oxitocina.²⁰

Efectos adversos de la oxitocina

Las reacciones adversas más comunes en pacientes hospitalizadas son las lesiones. La prescripción de la oxitocina es problemática porque no se cuenta con estándares universales basados en la evidencia para la dosis y la respuesta individual de la paciente, con respecto a las indicaciones, distribución, dosis y control de efectos maternos y fetales. El potencial de daño asociado con este fármaco con frecuencia se subestima.¹⁶ La oxitocina es el fármaco que más veces se relaciona con resultados perinatales adversos evitables. Hace poco el Institute for Safe Medication Practices añadió una lista de medicamentos de "mayor riesgo de daño" que puede "exigir salvaguardas especiales para reducir el riesgo de error".⁸

Anafilaxia

La oxitocina sintética es una causa poco común de reacciones alérgicas severas durante el trabajo de parto. Los datos experimentales señalan la posibilidad del riesgo de reacciones sistémicas severas posteriores a la infusión de oxitocina durante el trabajo de parto, mucho mayores de lo esperado en algunas mujeres alérgicas. Ogata y Minami demostraron una homología en la secuencia de proteínas de la oxitocina y

los alérgenos del látex Hev b 7.01 y Hev b 7.02 (patatina). Estos autores sugieren que las pacientes sensibilizadas a la patatina y la subsecuente administración de oxitocina podrían facilitar el reconocimiento del antígeno, resultando en una respuesta anafiláctica al látex.⁹

Liccardi y su grupo describieron dos reacciones anafilácticas que amenazaron la vida, con aparición pocos minutos después de la infusión de oxitocina en dos mujeres sensibilizadas con alérgenos de látex. El procedimiento diagnóstico confirmó la respuesta alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE) tanto por el látex como para la oxitocina. Las actividades cardiovasculares, como la disminución de la presión arterial, inotropismo y cronotropismo negativo, neuromodulación parasimpática, vasodilatación, etc., pueden inducir efectos adversos significativos durante el trabajo de parto. En este contexto es importante recalcar la necesidad de determinar las concentraciones de triptasa sérica para confirmar el diagnóstico de anafilaxia.⁹

Amrani y sus coautores demostraron que las citocinas relacionadas con el asma, interleucina 13 (IL-13) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) modulan la expresión de los receptores específicos de oxitocina en la función del músculo liso en las vías aéreas, lo que sugiere una participación potencial en cambios inducidos por la inflamación en la señalización de los receptores específicos de oxitocina, en relación con la hipersensibilidad de la vía aérea en el asma. En este modelo ex vivo, la oxitocina de baja estimulación proinflamatoria de las citocinas podría inducir una contracción del músculo liso de las vías aéreas, lo que sugiere que la oxitocina funciona como broncoconstrictor.⁹ A manera de confirmación de esta posibilidad se confirmó un caso de afectación única de la vía aérea (broncoespasmo y estridor laríngeo). Estos datos sugieren que las condiciones inflamatorias de la vía aérea, como en las mujeres con asma,



podrían constituir un factor de riesgo independiente (de la anafilaxia) para obstrucción de la vía aérea después de la infusión de oxitocina durante el trabajo de parto. El papel de los receptores específicos de oxitocina también podría explicar el muy conocido empeoramiento del asma durante el tercer trimestre del embarazo.⁹

Desde que la oxitocina causa la contracción de los alvéolos en la mama para la secreción de leche, como el reflejo de eyección de ésta, existe controversia de si las mujeres podrían o no ser alérgicas a la lactancia materna. Estos síntomas pueden incluir: prurito, enrojecimiento, eritema o urticaria en el tórax, brazos o piernas o una reacción anafiláctica. Esto sugiere que los síntomas podrían representar una reacción adversa a la oxitocina sintética.⁹

Aunque los exámenes *in vivo* con oxitocina no se han estandarizado, la solución diluida o no diluida podría indicarse para una prueba cutánea o intradérmica. En los casos reportados por Liccardi y sus colegas ambas pacientes tuvieron reacción después de la prueba cutánea con oxitocina, por lo que no fue necesaria la prueba intradérmica. La hipersensibilidad al látex podría excluirse con la aplicación *in vivo* (prueba cutánea) o *in vitro* (evaluación de anticuerpos específicos tipo IgE clásicos, o si es posible técnicas de microarreglos).⁹

En conclusión, durante el trabajo de parto la oxitocina podría constituir un factor de riesgo para anafilaxia, asma y efectos cardiacos adversos.⁹

Ruptura uterina

Holleboom y sus colaboradores realizaron un estudio en el que administraron 100 µg de carbetocina como dosis única en 462 pacientes; de éstas 11 experimentaron efectos adversos, dos tuvieron hemorragia y hemorragia retroperitoneal relacionada con carbetocina. Otra paciente tuvo

disminución significativa de la presión arterial, que se calificó como quizá relacionada con la carbetocina. Cuatro pacientes experimentaron algún efecto adverso leve (náusea, cefalea, dolor abdominal); la relación con la carbetocina se calificó como poco probable o nula. En el grupo de oxitocina se experimentaron seis efectos adversos por igual número de pacientes. Dos mujeres sufrieron fluxus y atonía, pero no se relacionó con la oxitocina. Cuatro pacientes experimentaron hipotensión o fluxus calificados como posible reacción al fármaco en estudio.²⁰

El parto vaginal después de una cesárea se ha vuelto una práctica común en los obstetras, por eso Cahill y sus colaboradores realizaron un estudio para estimar el efecto de la oxitocina en el riesgo de ruptura uterina en pacientes atendidas por parto vaginal después de un parto por cesárea. Se utilizaron las siguientes dosis de oxitocina: 1-5, 6-20, 21-30 y 31-40 mU/min. En el estudio de casos y controles se analizaron 272 pacientes expuestas a la oxitocina; 62 casos de ruptura uterina se compararon con 210 pacientes controles. Se encontró una relación dosis-respuesta entre la exposición prolongada a dosis mayores de oxitocina y mayor riesgo de ruptura uterina. En el límite de dosis de 6-20 mU/min el riesgo de ruptura uterina fue tres veces mayor (razón de momios 3.34, intervalo de confianza 95 % [IC]: 1.01 a 10.98); en rangos de dosis mayores de oxitocina de 20 mU/min el aumento en el riesgo de ruptura uterina fue de 4 veces o más (21-30mU/min: RM 3,92, IC 95%, 1.06-14.52; 31-40 mU/min: HR 4.57, IC 95 %, 1.00-20-82). Con base en los resultados de este estudio se estima un riesgo de ruptura uterina de 1% con dosis mayores de oxitocina. El riesgo se refiere, específicamente, a 2.9% con 20 mU/min y 3.6% con 30 mU/min.¹⁸

CONCLUSIONES

La oxitocina se encuentra a lo largo de nuestra vida como un misterio no resuelto. Sus funciones

en el organismo van más allá del útero porque viaja desde el cerebro hasta el corazón, riñón, ovario y endotelio vascular, activa o modula una amplia gama de funciones fisiológicas: antidiurética, mitógena, efectos cardiovasculares en situaciones de estrés que condicionan un alto control vagal y las emociones como la felicidad, la atracción, el amor, el afecto y el odio, después del estrés.

En Obstetricia, la oxitocina se indica para induir, conducir el trabajo de parto y para controlar la hemorragia obstétrica. Aún no se sabe con exactitud si deben indicarse dosis máximas o mínimas para la inductoconducción del trabajo de parto; por eso se necesita más investigación de los receptores centrales y periféricos. Los efectos adversos hasta ahora documentados han sido subvalorados, el Institute for Safe Medication Practices la considera un medicamento con mayor riesgo de daño.

REFERENCIAS

1. Lee HJ, Macbeth HA, Pagani J. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009; 88:127-151.
2. Magon N, Kalra S. The orgasmic history of oxytocin: Love, lust and labor. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:156-161.
3. Stormshak F. Biochemical and endocrine aspects of oxytocin production by the mammalian corpus luteum. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:1-6.
4. Forsyth AI, Neville CM. Introduction: the myoepithelial cell and milk letdown; Entrance to the multifunctional role of oxytocin. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009;14:221-222.
5. Tahara O, Tsukada J, Tomura Y, Wada K, Kusayama Y. Pharmacologic characterization of the oxytocin receptor in human uterine smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2000;129:131-139.
6. Manning M, Misicka A, Olma A, Bankowski K, Stoev S. Oxytocin and vasopressin agonists and antagonists as research tools and potential therapeutics. *J Neuroendocrinol* 2012;24:609-628.
7. Viero C, Shibuya I, Kitamura N, Verkhatsky A, Fujihara H. Oxytocin: Crossing the Bridge between Basic Science and Pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:138-156.
8. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, et al. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:35.e1-35.e6.
9. Liccardi G, Biló MB, Mauro C, Salzillo A, Piccolo A. Oxytocin: an unexpected risk for cardiologic and broncho-obstructive effects, and allergic reaction in susceptible delivering women. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:1-4.
10. Kubzansky DL, Mendes BW, Appleton A, Block J, Adler KG. Protocol for an experimental investigation of the roles of oxytocin and social support in neuroendocrine, cardiovascular and subjective responses to stress across age and gender. *BMC Public Health* 2009;9:1-17.
11. Kramer KM, Yoshida S, Papademetriou E, Cushing SB. The organizational effects of oxytocin on the central express estrogen receptor α and oxytocin in adulthood. *BMC Neurosci* 2007;8:1-8.
12. MacDonald SK. Sex, receptors and attachment: a review of individual factors influencing response to oxytocin. *Front neurosci.* 2013;6:1-8.
13. Chunling L, Weidong W, Sandra NS, Timothy DW, David PB. Molecular Mechanisms of Antidiuretic Effect of Oxytocin. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:225-232.
14. Fonseca L, Wood CH, Lucas MJ, Ramin MS, Phatak D. Randomized trial of preinduction cervical ripening: Misoprostol vs oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:305.e1-305.e5
15. Diven CL, Rochon LM, Google J, Eid S, Smulian CJ. Oxytocin discontinuation during active labor in women who undergo labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:471.e1-8.
16. Prasad MR, Funai E. Oxytocin use during active labor, too much of a good thing? *Am J Obstet Gynecol* 2012;439-440.
17. Merrill CD, Zlatnik JF. Randomized, Double-Masked Comparison of Oxytocin Dosage in Induction and Augmentation of Labor. *Obstet Gynecol* 1999;94:455-63.
18. Cahill AG, Waterman BM, Stamilio DM. Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:32.e1-32.e5.
19. Nachum Z, Garmi G, Kadan Y, Zafran N, Salim R. Comparison between amniotomy, oxytocin or both augmentation of labor in prolonged latent phase: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:136.
20. Holleboom CAG, Eyck JV, Koenen SV, Kreuwel IAM. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:1111-1117.