

12/a
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA"

REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS INTERACCIONES
FARMACOLOGICAS CON LA OXITOCINA

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA GUADALUPE CORDOBA AYALA

ASESOR: O.F.B. CECILIA HERNANDEZ BARBA

266359

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO. 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCÍA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria"
"Revisión Bibliográfica de las Interacciones Farmacológicas
con la Oxitocina"

que presenta la pasante: María Guadalupe Córdoba Ayala,
con número de cuenta: 8454044-5 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 10 de Junio de 1998

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>4o. QFB. Cecilia Hernández Barba</u>		
<u>2o. QFB. Beatriz de J. Maya Monroy</u>		
<u>1o. QFB. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>		

AGRADECIMIENTOS

A Dios Nuestro Señor

Antes que nada quisiera agradecerle por haberme permitido cumplir con una de mis metas más anheladas, y asimismo por haberme dado una familia que respeta y apoya mis decisiones.

A mis Padres Carlos y Aída

Les doy las gracias por haberme dado la vida, por contar siempre con su incondicional apoyo y por todo su cariño.

A mi compañero y Esposo José Luis

Te doy gracias por el Amor, comprensión y apoyo que me has brindado en este proyecto, para poder realizarme como Profesionista .

A mi pequeño José Luis

Por participar en este esfuerzo con tu inocencia y tu amor, que me ha servido de aliciente para superarme día a día. Gracias hijo por tu apoyo .

A cada uno de mis Hermanos y sus familias

Les agradezco su valioso apoyo moral en los momentos difíciles.

A mi querido Tío el Padre

Te doy gracias por tus oraciones y bendiciones que me has dado a lo largo de mi vida; y además por el ejemplo moral, el cual trato de llevar a cabo día a día en todo lo que hago.

A mis Suegros, mis cuñados y sobrinos

Les agradezco su comprensión y muestras de cariño

A mis Amigas

María Luisa , Angeles , Leticia , Bertha y Dolores, así como a todas aquellas que con su amistad , compañerismo y afecto me han dado alientos.

A mis Maestros

Les agradezco su paciencia y profesionalismo que tuvieron en cada una de sus cátedras durante mi carrera Profesional .

En especial a los maestros del Seminario de Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: Cecilia, Maru, Ricardo y Beatriz.

INDICE

I INTRODUCCION.....	1
II ANTECEDENTES.....	3
III JUSTIFICACION.....	5
IV OBJETIVO.....	9
V GENERALIDADES.....	10
5.1 Sistema Neuroendocrino Hipotálamo-Hipofisiario.....	10
5.1.1 Unidad Hipotálamo-Neurohipofisiaria.....	12
5.1.1.1 Función Fisiológica de las Hormonas Neurohipofisiarias.....	13
VI OXITOCINA.....	14
6.1 Estructura Química y la Relación con su Acción Farmacológica	14
6.2 Farmacología y Farmacodinamia.....	17
6.3 Mecanismo de Acción.....	23
6.4 Farmacocinética.....	25
6.5 Usos Terapéuticos.....	26
6.6 Efectos Adversos y Toxicidad.....	26
6.7 Contraindicaciones y Precauciones.....	27
VII INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.....	28
7.1 Concepto.....	28
7.2 Clasificación.....	29
VIII INTERACCIONES CON LA OXITOCINA (OT).....	33
8.1 Interacciones de Sinergismo con la OT por sus efectos primarios..	33
8.2 Interacciones de Antagonismo con la OT por sus efectosrimarios .	36
8.3 Interacciones Farmacológicas con la OT por sus efectos secundarios	
.....	40
IX DISCUSION.....	47
X CONCLUSIONES.....	49
XI BIBLIO-HEMEROGRAFIA.....	50

I INTRODUCCION

El desarrollo de un poderoso armamento de medicamentos industrializados disponibles en la práctica médica diaria, trae consigo una gran diversidad de problemas a resolver y de factores a controlar, lo que ha generado la necesidad de un profesional farmacéutico altamente capacitado que garantice la apropiada selección, control, y uso de los fármacos.

Uno de esos problemas son las interacciones entre fármacos, que toman especial importancia debido a la práctica ampliamente difundida de prescripciones múltiples (politerapia irracional), y al hecho de que la industria farmacéutica ha mostrado una inclinación escasamente afortunada, al introducir en el mercado asociaciones de fármacos (polifármacos) en número creciente. No obstante, si es ya difícil averiguar el metabolismo de los fármacos solos, será aún más difícil indagar el resultante de la interacción de varios fármacos (tomados simultáneamente o con un intervalo de algunos días) entre sí(1).

Las Interacciones Farmacológicas constituyen un campo de estudio muy complejo; pero que a su vez proporciona información de gran utilidad e importancia, para la prescripción, dispensación, y administración de los medicamentos; puesto que toda vez que se administra más de un medicamento, ya sea con fines profilácticos, terapéuticos, o de diagnóstico, el usuario siempre está expuesto a riesgos nocivos o inesperados, que pueden provocar desde pequeñas molestias, hasta efectos graves que incluso pongan en peligro y comprometan la vida del paciente.

Además de las Interacciones Farmacológicas provocadas por el uso concomitante de medicamentos (sea bajo prescripción o por automedicación), también pueden existir otras, debidas a la influencia de ciertos alimentos, de la cafeína, del alcohol, de la nicotina, y hasta del agua.

Sin embargo, las *Interacciones Farmacológicas* no forzosamente tienen que ser nocivas o inesperadas, también pueden ser de gran ayuda al prescribir deliberadamente un fármaco, con el fin de modificar el efecto de otros para obtener beneficios(2).

Como herramienta para lograr una mayor seguridad, eficacia, y hasta economía en el uso de los medicamentos, es necesario un lugar donde se identifique, clasifique, evalúe, interprete, acumule, y brinde información confiable de los medicamentos, a los profesionales del equipo de salud, a los pacientes, y a la comunidad en general, para llevar a cabo un proceso informativo y educativo sobre los medicamentos, así como difundir su uso racional, al tiempo que se evita la automedicación y el uso indiscriminado de los mismos.

De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), dicho lugar se llama "Centro de Información de Medicamentos" (CIM), el cual debe ser autónomo al dar información, y ésta debe ser actualizada y proveniente de fuentes de referencia bien evaluadas y prestigiadas(16).

II ANTECEDENTES

En México, en el año de 1997, se inició la implementación de un CIM en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC), el cual pretende ser el primero en el país. Se le dio el nombre de FESCIM, y ya lleva funcionando un año y medio en su fase piloto. Cuando se perfeccione su funcionalidad dentro de la FESC y que sea acreditado por la OPS, entonces se dará servicio a externos, que pueden ser entre otros: farmacéuticos, médicos, odontólogos, psicólogos, enfermeras, auxiliares de farmacia y de enfermería, promotores de la salud, investigadores, docentes, estudiantes, pacientes, grupos comunitarios, instituciones de salud del sector público y del sector privado, instituciones gubernamentales, y la industria farmacéutica.

Dentro de las grandes ventajas que implica el contar con un CIM en el país, tenemos las siguientes:

- Son fuentes independientes de información.
- Constituyen un acervo documental de fuentes de información actualizada y prestigiada.
- Permiten brindar información completa y veraz de los medicamentos, de una manera más accesible, en tiempos mínimos, y a bajo costo.
- Elevan el nivel de conocimientos sobre los medicamentos, disminuyendo: la automedicación y el uso indiscriminado de los mismos, **“las interacciones farmacológicas nocivas”**, las intoxicaciones, la tolerancia y la dependencia, las recaídas de las enfermedades, los errores médicos, la investigación a través del ensayo-error, etc.
- Aumentan la seguridad y eficiencia en el diagnóstico.

- Facilitan la toma de decisiones para una terapia segura y eficaz, agilizándose así los servicios clínicos.
- Disminuyen los costos de los servicios de salud y los gastos por medicamentos.
- Constituyen un instrumento de integración de los miembros del equipo de salud.
- Contribuyen a la definición de políticas en lo que se refiere a los medicamentos.
- Promueven la formación de especialistas en información de los medicamentos.
- Aunque actualmente sólo existiera el FESCIM en México, los satélites y las páginas electrónicas ayudan a intercambiar información con los CIM de otros países.

A manera de ejemplo, podríamos mencionar el siguiente tipo de información que podría ser solicitada:

* Información Fármaco-Terapéutica.- usos; dosificación; contraindicaciones; reacciones adversas; toxicidad; farmacología; farmacocinética; mecanismo de acción; **“interacciones farmacológicas”**; etc.

III JUSTIFICACION

EXCELSIOR

EL PERIODICO DE LA VIDA NACIONAL

SECCION METROPOLITANA

MEXICO, D.F., VIERNES 24 DE MAYO DE 1921

Ayuda a las Interacciones Sexuales más Placenteras

Oxitocina, una Hormona Afrodisiaca

NATALIE ANGIER,

de The New York Times

Es tan sólo una poloción para un mundo belloso. En algunos casos funciona como un afrodisiaco que inspira a los machos a buscar a las hembras más ardientemente y a las hembras a insinuarse más apasionadamente.

La hormona, que se encuentra presente en los humanos y en otros mamíferos, ayuda a estimular las sensaciones de excitación y climax sexuales. Y después de la cópula, actúa como un cigarrillo proverbial, estimulando un sentimiento de satisfacción relajada.

Como otra evidencia de su importancia en el libido humano, los adultos sexualmente normales que ingieren una droga para reducir su deseo sexual, simulando de esta manera un tipo común de disfunción sexual, recuperan su vigor anterior con inyecciones de oxitocina.

Actualmente se están llevando a cabo ensayos en Europa para probar una forma aerosolizada de la hormona para tratar la impotencia severa que puede ser psicológica o física en su origen, comentó, Gustav F. Jirikowski, un anatomista de la Scripps Clinic and Research Foundation en La Jolla, California, los resultados son prometedores.

Un profesional farmacéutico, al observar este artículo en primera plana con tal información, y en un medio de comunicación tan accesible a todo tipo de gente, inmediatamente lo hace reflexionar acerca de la gran necesidad que existe de los CIM en México. Ya que aunado a esta información proporcionada de manera tan sugestiva, se encuentra una gran diversidad de problemas existentes en nuestro país, que conjuntandose algunos de ellos, pueden tener consecuencias aún más graves.

Algunos de esos problemas son los siguientes:

-- **Mensajes Persuasivos.**- el primer problema a mencionar, es el que implica este artículo, ya que lleva un mensaje antididáctico dirigido a una gran masa de consumidores, prontos a desbancar al médico y a actuar por sí mismos..... en contra propia. La persona que lee este artículo en la calle, le va a dar cualquier interpretación de acuerdo a su personalidad, puesto que no se encuentra en un lugar adecuado donde exista la orientación correcta de un profesional farmacéutico.

-- **La Fama de los Afrodisíacos.**- la anhelante búsqueda por el hombre de sacar provecho de estímulos capaces de despertar o aumentar el apetito sexual y la facultad de satisfacerlo, ha reforzado la fama de los afrodisíacos. La divulgación científica que ha dado popularidad a las “**hormonas**” y sus efectos experimentales y clínicos, ha orientado actualmente las demandas de afrodisíacos hacia ellas. Sin embargo, el verdadero tratamiento terapéutico de las deficiencias y disfunciones sexuales, no está orientado hacia los vanos y equívocos afrodisíacos, sino hacia una selección más oportuna y correcta de los fármacos en base a las causas específicas de la disfunción.

-- **Escasa Educación Sanitaria.**- la falta de educación sanitaria lleva a abusar de los fármacos, como si, basándose exclusivamente en los intereses de los medicamentos, se quisiera por instinto conferir al fármaco un poder de “*tranquilizante social*”. No se cura uno sólo con medicinas; incluso sucede a menudo que enfermamos a causa de ellas. Es más bien el modo de vivir lo que cuenta, basado en la alimentación, en las condiciones ambientales, y en la prevención de las enfermedades. No podemos limitarnos a la administración de fármacos, porque la verdadera medicina está principalmente enfocada a evitar que la enfermedad aparezca. A menudo, los síntomas de las enfermedades de las que nos lamentamos son sólo aparentemente orgánicos, pero en realidad sufrimos trastornos funcionales y neurosis, determinados en gran parte por las rápidas transformaciones de los modos de vivir y de trabajar. De aquí la necesidad de formas eficaces de educación sanitaria.

-- **Automedicación.-** mientras que la ciencia médica busca valorar las enfermedades por sus causas más ocultas y los medicamentos por la acción incluso a largo plazo sobre todo el organismo, la autoterapia cree poder valorar las enfermedades tan sólo por los efectos más aparentes y los medicamentos por su acción sintomática inmediata. Ahora, casi todos somos médicos de nosotros mismos. Los medicamentos son en algunos casos el sustituto de una cualidad de la cual carecemos; y en otros casos un antídoto contra las asperezas de la vida. El hombre para vivir con satisfacción, tiene necesidad continuamente de superar dificultades reales o de derribar obstáculos que imagina encontrar en su camino. Pero dado que raramente puede vencer en la absurda batalla en la cual se enzarza, descarga toda responsabilidad de error en su cuerpo: *“El cuerpo es considerado un imperfecto ejecutor de órdenes, las enfermedades del cuerpo, como es sabido, se tratan con fármacos y, así, dale con medicinas a más no poder para que el organismo adquiera aquellas dotes de eficiencia que no posee”*. El individuo comienza ya a contentarse al sentirse capaz de prescribirse un tratamiento, y después llevarlo adelante con tenacidad. El hombre quiere hacerse ilusiones de poder centuplicar su propia fuerza.

-- **Presión Consumística y Propaganda Farmacéutica.-** el impulso consumista y el deseo innato del hombre, han llevado al excesivo uso de los fármacos; puesto que ha sido víctima de la presión de los grandes mecanismos que hacen la propaganda del uso y abuso de los fármacos: *“Ten el medicamento siempre al alcance de la mano en la casa o en el bolsillo; si no basta la presentación normal, adquiere la grande, y cuando el producto empiece a acabarse corre a la farmacia a fin de atacar el mal en cuanto surja”*, es como si dijeran: *“autocúrese a toda velocidad”*. Es un modo de explotar la sugestionabilidad, la impulsividad y la irreflexibilidad humana, con lo que se aumenta el consumo(1).

-- **La Forma Farmacéutica y el Costo.-** antes era el hechicero quien le imponía una fórmula mágica sin mayor esfuerzo por parte del individuo; actualmente es a través de las *“pastillas”* o los medicamentos de más fácil consumo y más baratos, por los que supera su incapacidad vital.

-- **La Farmacia.**- el encargado de la farmacia casi nunca es un farmacéutico; y la automedicación sin el control de un profesional calificado puede ser muy peligrosa, ya que el encargado de la farmacia, para orientar las dudas del paciente se basa únicamente en el PLM, que básicamente contiene información sesgada hacia la publicidad y por lo tanto mantiene oculta cierta información. También es equívoco creer que la publicidad quiera "orientar" verdaderamente enfermo por enfermo, cuando que cada enfermo es un caso, ya que no existen enfermedades sino enfermos.

-- **Malas Políticas en los Medicamentos.**- en México hasta los medicamentos que no son de venta libre se pueden adquirir sin receta médica, pese a que presentan la leyenda: "su venta requiere receta médica". Un ejemplo de actualidad es la venta libre del "Viagra", lo que ha tenido consecuencias fatales.

* Así, en el caso de la Oxitocina fácilmente se podrían conjuntar todos estos factores, ya que el costo de una ampolla es de alrededor de \$27.00 (precio muy accesible), y se vende sin receta médica; además, aunque en México sólo tenemos la solución inyectable, en Inglaterra y Estados Unidos existe el aerosol nasal y las tabletas sublinguales(6,9,10,11) que son de más fácil administración, por lo tanto no estamos exentos de que en un futuro cercano existan en nuestro país.

Y podríamos preguntarnos: ¿qué pasaría si el individuo que se automedica con Oxitocina está haciendo uso a la vez de otros fármacos, o de cualquier otra sustancia capaz de interactuar negativamente con la misma?. Fácilmente tenderíamos a pensar en consecuencias graves.

* Sin embargo, no podemos ser puramente alarmistas, también hay que tomar en cuenta que si el médico acude a un CIM, y se actualiza también en cuanto a las Interacciones Farmacológicas Positivas con la Oxitocina, puede obtener grandes beneficios a partir de éstas en la práctica médica diaria.

* Estas dos posibilidades, son la causa principal de la realización de este trabajo.

V GENERALIDADES

5.1 SISTEMA NEUROENDOCRINO HIPOTALAMO-HIPOFISIARIO

Los Sistemas Nervioso y Endocrino, constituyen una enorme red de comunicación celular que ayuda a controlar los procesos homeostáticos del organismo. Aunque estos dos sistemas forman unidades en apariencia diferentes, comparten características biológicas: en ambos lo común es que son tejidos excitables y que utilizan como mensaje una sustancia química, que en el primero se llama neurotransmisor y viaja a través de un espacio intersináptico; mientras que en el segundo se llama hormona y viaja por vía sanguínea.

Están tan íntimamente relacionados entre sí, que hay algunas células del sistema nervioso que son capaces de producir hormonas, es decir, comparten tanto características de células nerviosas como de células endocrinas. Como ejemplo de esto, tenemos las neuronas del hipotálamo, cuyo producto de secreción se vierte directamente en un capilar, por lo que a este tipo de comunicación se le conoce como "secreción neuroendocrina"; la neurohormona viaja por el torrente sanguíneo, y puede interaccionar selectivamente con células blanco distantes que tienen receptores específicos para estas hormonas(3,4).

Casi toda la secreción de la hipófisis es controlada por el hipotálamo: siguiendo por el tallo hipofisiario(5), el hipotálamo modula la actividad de la hipófisis por dos vías diferentes, una hacia la parte anterior del órgano (adenohipófisis), la otra hacia la parte posterior (neurohipófisis). Por estas dos vías el hipotálamo es capaz de estimular o liberar hormonas hipofisarias(8). Ver fig. 1.

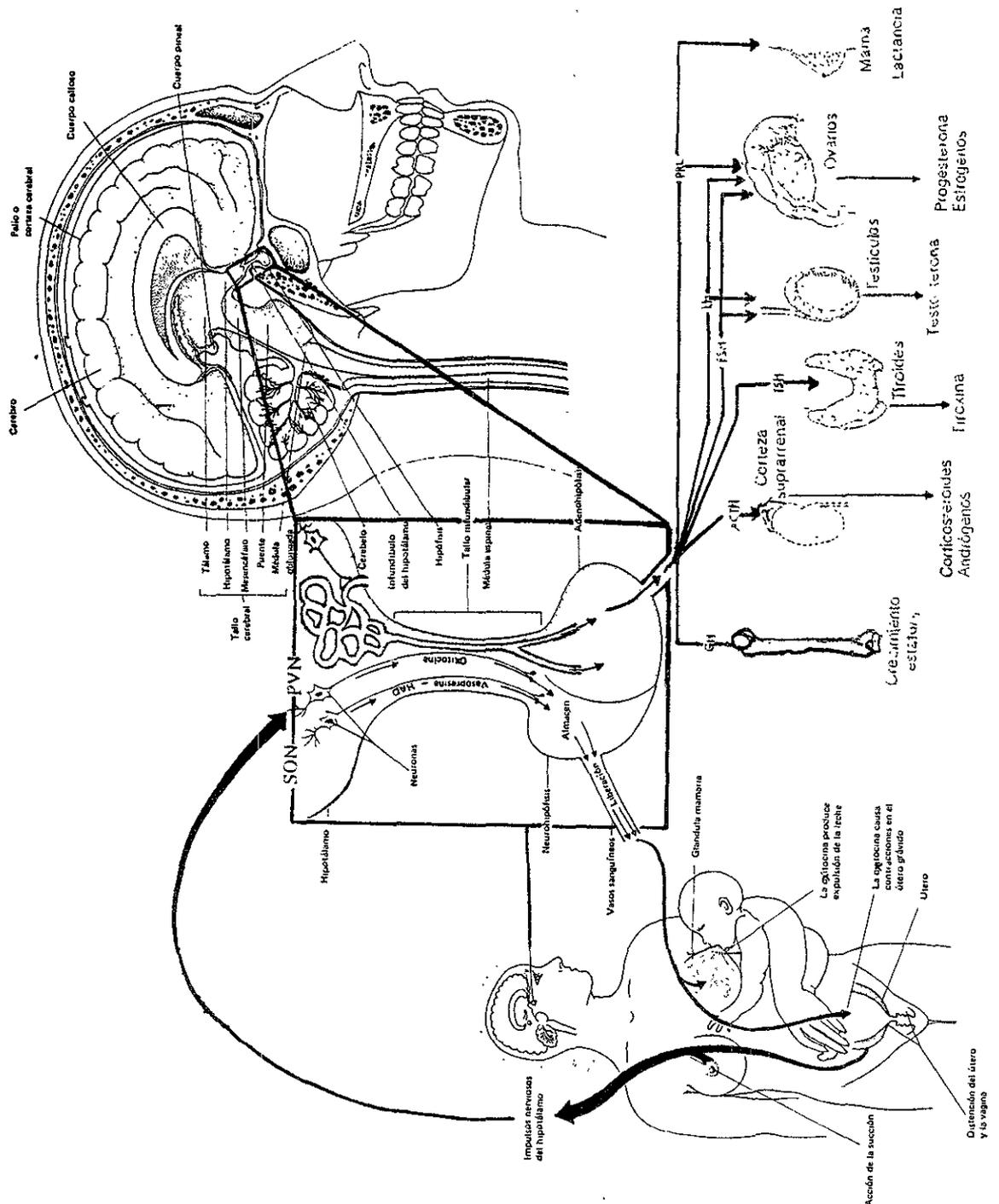


FIGURA 1

ESQUEMA ANATOMOFUNCIONAL DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO HIPOTALAMO-HIPOFISIARIO

5.1.1 Unidad Hipotálamo-Neurohipofisiaria

El hipotálamo está unido a la neurohipófisis (NH) por un haz nervioso que se origina en los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (PVN) del hipotálamo(5); los axones de estas neuronas peptidérgicas pasan desde el hipotálamo hasta la hipófisis posterior (de ahí el nombre de neurohipófisis)(6).

La NH secreta dos hormonas polipeptídicas importantes que desempeñan papeles igualmente importantes: la vasopresina (VP), también llamada hormona antidiurética (ADH); y la oxitocina (OT)(3,5,6,7,8).

Aunque estas hormonas son liberadas en la NH, no son producidas por ésta, sino que inicialmente son sintetizadas en los cuerpos celulares de las neuronas del hipotálamo; y después, en combinación con una proteína portadora llamada neurofisina, son transportadas hacia abajo recorriendo los axones de las células nerviosas de la NH(6,7,8,9). Las hormonas VP y OT son sintetizadas, transportadas y liberadas, predominante pero no exclusivamente por las células neuroendocrinas del SON y del PVN respectivamente(3,8); sin embargo, cada uno de estos dos núcleos puede secretar hormona secundaria (aproximadamente la sexta parte de la cantidad que secreta de su hormona primaria)(5).

En condiciones de reposo, se acumula y almacena gran cantidad de VP y OT en los gránulos secretorios grandes en las terminaciones nerviosas axónicas de la NH, que son botones bulbosos situados en las superficies de los capilares(6,7,8,9). En seguida, cuando se transmiten impulsos nerviosos a lo largo de las fibras desde los núcleos SON y PVN, las hormonas almacenadas son liberadas de inmediato de los gránulos de secreción(6,8,9). Así pues, la liberación en los terminales secretorios se induce mediante impulsos nerviosos; en consecuencia, el control de la liberación reside en el núcleo hipotalámico apropiado (SON ó PVN)(6). Ya en el torrente sanguíneo, las hormonas combinadas parcialmente con las proteínas del plasma, circulan y se dirigen de manera selectiva a los receptores de sus células blanco, para interactuar y efectuar alguna acción(3,5,7). Los receptores periféricos pueden estar localizados

en el efector, como en el caso del útero, la glándula mamaria, los vasos sanguíneos, y el riñón(3).

Las neuronas de la NH responden a varios tipos de estímulos: osmóticos; volumétricos; a la distensión vaginal; a la succión mamaria; a estímulos nociceptivos (situaciones de ansiedad, estrés, miedo, dolor, náuseas, hipoxia). Las hormonas secretadas ante tales estímulos, tienen una actividad hormonal bien caracterizada que incluye la regulación del balance hidroosmótico, y de la presión arterial; la contractilidad uterina, y la evacuación láctea(3,9).

5.1.1.1 Función Fisiológica de las Hormonas Neurohipofisarias

VP o ADH :

Principio vasopresor (aumenta la contracción de los vasos sanguíneos, por lo tanto también eleva la presión arterial); y efecto antidiurético (aumenta la reabsorción tubular renal de agua disminuyendo la diuresis)(3,4,6,7,8).

OXT :

Principio oxitócico (estimulante de la contracción del músculo liso uterino durante el parto); y efecto galactocinético (eyección de leche de la glándula mamaria en la lactancia)(3,4,6,7,8).

Ambas estructuras fueron determinadas y sintetizadas por Du Vigneaud en 1953, constituyendo las primeras hormonas peptídicas obtenidas sintéticamente, por lo que se le otorgó el premio Nobel(3,4,6,7,9). Las propiedades biológicas de estos dos productos sintéticos (que son los que se emplean actualmente), son cualitativa y cuantitativamente idénticas a las de las hormonas naturales purificadas(6,7). La OT es un monómero pequeño formado sólo por 9 aminoácidos (AA)(4), cuyo peso molecular es 1 007, y posee, igual que la VP, un puente disulfuro entre las posiciones 1 y 6 formando un anillo que consta de 5 AA, y una cadena lateral con 3 AA donde está aminado el carboxilo terminal(3,6,7,9). La arginina vasopresina o argipresina (AVP)*, es la VP de todos los mamíferos, (menos del cerdo). Ésta, también es un nonapéptido, con un peso molecular de 1 084. En las aves y anfibios, la molécula se denomina vasotocina, pues la fenilalanina (posición 3) es sustituida por la isoleucina como ocurre con la OT, así que contiene el anillo pentapéptido de la OT y la cadena lateral tripeptídica de la AVP(3,6), por lo tanto, esta sustancia posee las propiedades biológicas de ambas hormonas neurohipofisarias, aunque en menor grado. Para la actividad biológica de estas hormonas es indispensable el puente de disulfuro (la ruptura del mismo por reducción suprime dicha actividad); así como también es indispensable la glicinamida en la cadena terminal (la tripsina remueve dicho grupo e inactiva la hormona). El reemplazo de la isoleucina (posición 3) por la valina, leucina, fenilalanina o triptófano disminuye sensiblemente la actividad oxitócica; un cambio del AA en la posición 8, reemplazando la leucina por isoleucina, valina, lisina o arginina, también disminuye la citada actividad; si en la posición 2 se cambia el AA tirosina por fenilalanina, histidina o serina, asimismo disminuye mucho la acción farmacológica hasta casi anularse en el último caso. Para una actividad antidiurética máxima es necesario que el AA en posición 8 sea la arginina (argipresina), y si el mismo es la lisina (lipresina, que es la vasopresina del cerdo),

* Los términos vasopresina (VP), hormona antidiurética (ADH) y arginina vasopresina o argipresina (AVP), se utilizan como sinónimos.

la potencia es menor, en dicha posición es necesario AA básicos como los citados disminuyendo considerablemente la acción si se reemplazan por AA neutros como la leucina, isoleucina y citrulina. También el reemplazo del AA tirosina en posición 2 por la fenilalanina disminuye sensiblemente la actividad antidiurética y presora, tanto en la lipresina como en la AVP(7,9).

La síntesis de las hormonas naturales de la NH contribuyó a impulsar la síntesis de diversos análogos de la OT y de la AVP. Es así que se ha preparado y explorado las propiedades farmacológicas de diversas sustancias, en las cuales uno o más de los AA de la hormona natural han sido reemplazados por otros, o en las que se han suprimido o agregado AA(6).

Es común denominar estos análogos sintéticos de la OT y de las dos VP, asignando números consecutivos a los AA de la hormona natural, y usar estos números para indicar las alteraciones presentes en el producto sintético. Por ejemplo, con la OT, un sintético en el cual la leucina es reemplazada por arginina (posición 8), se denomina simplemente 8-argininaxitocina. Análogamente el nombre 2-(fenilalanina)-8-lisinvasopresina se refiere a una VP que difiere de la 8-lisinvasopresina natural en que el AA número 2 (tirosina) de la hormona natural ha sido reemplazado por fenilalanina(6).

Con el advenimiento de síntesis de péptidos, se sintetizaron muchos análogos de la AVP, con los objetivos de incrementar la duración del efecto, y la selectividad para subtipos de receptores de dicha hormona(9); actualmente contamos con análogos sintéticos de la misma, los cuales son selectivos hasta por 1000 veces para algunos de los subtipos de receptores de ésta hormona(4). Éste ímpetu por la creación de antagonistas de AVP yace en la creencia de que tales compuestos pueden ser útiles en varias situaciones clínicas. Un ejemplo importante es la síntesis de desmopresina, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP), la desaminación en la posición 1 incrementa la duración del efecto y la actividad antidiurética sin aumentar la vasopresora; la sustitución de la L-arginina por D-arginina reduce mucho la actividad vasopresora sin reducir la antidiurética. Así, la proporción entre ambas actividades para la DDAVP es unas 3 000 veces

mayor que para la AVP. También tenemos que la sustitución de glutamina por valina en la posición 4 aumenta más la selectividad antidiurética, y la proporción entre la actividad antidiurética y vasopresora para la desamino[4-val, 8-D-arg] AVP es unas 11 000 veces mayor que la de la AVP(9).

Comparando las secuencias de los AA en las estructuras de la OT y de la AVP, se observa que son casi idénticas, sólo cambian en dos AA: en la AVP, la fenilalanina y la arginina sustituyen a la isoleucina y a la leucina que hay en la molécula de OT (posiciones 3 y 8); y basta esa pequeña diferencia para que las acciones farmacológicas cambien fundamentalmente; pero al mismo tiempo, el parecido de estas fórmulas implica similitudes funcionales entre ellas(4,5,6,7).

Esta última, es la razón principal por la cual no podemos hablar de la OT sin involucrar a la AVP, ya que la OT además de sus acciones oxitócicas y galactocinéticas, también posee acciones vasopresoras y antidiuréticas leves. Del mismo modo, la AVP también presenta una ligera acción oxitócica.

6.2 FARMACOLOGIA Y FARMACODINAMIA

Las acciones de la OT natural endógena, son las siguientes:

A) Efecto de la OT en el útero.- Una sustancia "oxitócica" es la que produce contracciones uterinas, con aumento del tono y la frecuencia, y son seguidas de relajación. La OT, como su nombre lo indica, tiene un poderoso efecto estimulante selectivo sobre la actividad motora del útero grávido, con intensidad creciente a medida que evoluciona el embarazo, por lo que es más intenso al final de la gestación(4,5,6,7,8,9). Por tanto se cree que esta hormona; en parte por lo menos, es la responsable de producir el nacimiento. Esto parece confirmado por los siguientes hechos: 1) En un animal hipofisectomizado la duración del parto se

prolonga considerablemente, lo cual indicaría un probable efecto de la OT durante el parto. 2) La cantidad de OT del plasma aumenta durante el parto, especialmente durante la primera etapa. 3) La estimulación mecánica de las membranas fetales o del cuello uterino en un animal grávido desencadena señales nerviosas que pasan al hipotálamo y aumentan la secreción de OT(5); aunque últimamente se ha encontrado que en realidad son pocos los cambios en la OT plasmática(9); además, mujeres hipofisectomizadas pueden dar a luz espontáneamente sin que haya OT, sólo se prolonga el trabajo de parto en estas circunstancias; por lo cual todavía resulta incierta la importancia fisiológica de esta acción(8,9), y ha sido difícil definir el vínculo directo entre la OT endógena y el comienzo del trabajo de parto. Por lo tanto, se ha concluido que la OT materna no desencadena el comienzo del trabajo de parto, pero puede considerarse que interviene con una función facilitadora importante en éste último(9).

El mecanismo trabaja en la siguiente forma: los estímulos sensitivos provenientes del cuello uterino y la vagina causan impulsos nerviosos que se transmiten por el sistema nervioso somático hasta el encéfalo, y acaban alcanzando el PVN del hipotálamo para provocar liberación de OT(5). La OT es entonces llevada por la sangre al útero, donde produce contracciones del miometrio(5,6,7,9).

Efecto posible de la OT facilitando la fertilización del óvulo.- Se sabe que en los animales domésticos la estimulación uterina, resultante de la liberación de OT facilita el ascenso de los espermatozoides. No se ha demostrado un efecto equivalente en el aparato reproductor humano(9). La estimulación sexual de la mujer durante el coito aumenta la secreción de OT, y este aumento probablemente explique, en parte por lo menos, la actividad peristáltica o contracciones uterinas que ocurren durante el orgasmo femenino, contribuyendo a la migración de los espermatozoides. Por estos motivos se ha supuesto que la

OT facilita la fertilización del óvulo ocasionando la propulsión uterina del espermatozoide hacia arriba, siguiendo las trompas de falopio(5,6).

B) Efecto de la OT en la evacuación de la leche.- La OT tiene una función particularmente importante en el proceso de la lactancia: ayuda al transporte de leche desde las glándulas de la mama hasta los pezones, provocando la expulsión de la leche contenida en los alveolos hacia los conductos, de manera que el lactante puede obtenerla por aspiración(5). Este efecto, es producido por vía refleja debido a la succión del niño(7), comúnmente denominado: el reflejo de la "bajada de la leche" en mujeres que amamantan(8). El mecanismo trabaja en forma similar que en el útero: los estímulos de succión sobre el pezón también inducen la secreción de OT de la NH(9). La OT es entonces llevada por la sangre a las mamas, donde produce contracción del mioepitelio que rodea a las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria(5,6,7,9); la contracción de sus células impulsa la leche desde los conductos alveolares a los grandes senos o ductos, en donde el lactante puede obtenerla fácil y rápidamente(9); en menos de un minuto después de iniciada la succión, empieza a salir abundante cantidad de leche. Por tanto, este mecanismo muchas veces se denomina evacuación láctea(5,7). Este reflejo de expulsión de leche no ocurre en caso de ausencia total de OT(9).

Las acciones de la OT sintética administrada en dosis terapéuticas son las siguientes:

A) EFECTOS PRIMARIOS:

a) Efecto de la OT sintética en el útero.- La administración de OT sintética en dosis terapéuticas, produce efectos estimulantes en el músculo liso del útero que son tan potentes y selectivos como la hormona natural; desencadenando

contracciones que son idénticas en amplitud, duración y frecuencia a las que se identifican a finales del embarazo y durante el trabajo de parto espontáneo(9).

b) Efecto de la OT sintética en la evacuación de la leche.- También produce los mismos efectos que la hormona natural endógena en los alveolos de la glándula mamaria.

B) EFECTOS SECUNDARIOS:

La administración intravenosa (IV) de OT sintética, produce en otros tejidos efectos que no parecen tener relación alguna con las acciones primarias de la hormona(9):

a) Efecto de la OT sintética (inyectada por vía IV) en el sistema cardiovascular.- En el hombre, la OT inyectada por vía IV provoca un señalado pero transitorio (2 a 5 minutos) descenso de la presión arterial(7,8,9). Cuando se administran grandes dosis por infusión continua, el breve descenso de la presión sanguínea es seguido por una pequeña pero mucho más sostenida elevación. Sin embargo, cuando se dan dosis muy grandes para el aborto terapéutico o durante una intervención quirúrgica en el útero, puede producirse notable descenso de la presión arterial. Las dosis de OT administradas para casi todos los fines obstétricos, no bastan para alterar en forma importante la presión arterial(9), no existe pues depresión cardiaca, y la breve caída tensional se debe a disminución de la resistencia periférica por vasodilatación(7,8).

La inyección intravenosa (IV) de OT produce en el conejo, el gato y las aves (no en el perro y la rata), un descenso de la presión arterial debido a la vasodilatación periférica y a depresión cardiaca(7). El músculo liso de los vasos sanguíneos de las aves es bastante sensible al efecto dilatador, la respuesta hipotensiva del pollo es la base del ensayo biológico de la USP(10) para la OT. Por otra parte, la inyección de OT está sujeta a un límite máximo permisible de actividad vasopresora; no debe contener actividad vasopresora excesiva según puede determinarse por la elevación de la presión arterial después de la inyección IV de la muestra de prueba en ratas pretratadas con fenoxibenzamina(6,10).

La OT, estudiada in vitro, posee un efecto constrictor débil en las arterias renales, viscerales y de músculo estriado de diversas especies, incluida la humana. A diferencia de ello, la OT es un constrictor potente de las arterias y venas umbilicales, y la intensidad de acción en los vasos del ser humano basta para sugerir que interviene en su cierre y oclusión(9).

Con mayor intensidad que la OT, la AVP también actúa sobre los músculos lisos vasculares, donde constituye un potente vasopresor (su nombre se eligió originalmente en reconocimiento de este efecto vasoconstrictor). Los efectos estimulantes de los músculos lisos ocurren con dosis más altas que las necesarias para afectar la función renal(6,9).

b) Efecto de la OT (inyectada por vía IV) en la excreción renal de agua y de electrolitos.- Durante la administración de oxitocina en la especie humana no se produce ninguna acción predecible en la excreción renal de agua o electrolitos. En animales de experimentación, la inyección IV de OT, aumenta, como regla general, la excreción de sodio. **Si en medicina humana se necesita dar grandes dosis con un fin terapéutico, se manifiesta el “ligero efecto antidiurético” del fármaco(9).**

Efecto antidiurético y AVP.- La regulación precisa de la osmolaridad (concentración de solutos) de los líquidos corporales es esencial. Está controlada mediante un mecanismo homeostático intrincado, finamente regulado, que opera al ajustar la tasa tanto de ingestión de agua como de excreción libre de solutos por los riñones, es decir, equilibrio de agua. La AVP, es la principal hormona comprendida en la regulación de este sistema homeostático(9), por eso es denominada hormona antidiurética (ADH) por los fisiólogos y los bioquímicos, debido a que disminuye el flujo urinario aumentando la reabsorción de agua libre de solutos en los túbulos contorneados distales y en los conductos colectores del riñón(6), y así ayuda a regular la conservación del agua y a controlar la

concentración de los líquidos orgánicos(5,9). No sólo promueve la retención de agua sino que en ciertas condiciones aumenta la excreción de sodio y de cloruro, el efecto es una disminución de la osmolaridad del líquido extracelular(6).

Así, los principales estímulos para la secreción de AVP son: el incremento de la osmolaridad sérica que puede ser causado por la privación de agua; o si el sistema cardiovascular queda expuesto a hipovolemia, o hipotensión, o ambas(3,9).

Incrementos en la osmolalidad del plasma también estimulan la secreción de OT(9).

La AVP actúa también en sitios de la nefrona, además de hacerlo en los conductos colectores(9). La AVP tiene efectos en otros tejidos extrarrenales. Se ha observado que también aumenta la motilidad intestinal, por lo que ha sido empleada para tratar éstasis intestinal y para expulsar gases en etapa posquirúrgica. Las acciones vasoconstrictora y espástica intestinal son de especial utilidad para detener hemorragias en úlceras peptídicas(6); además de que la AVP también favorece la liberación de factores de coagulación por el endotelio vascular e incrementa la agregabilidad plaquetaria, por ende puede participar en la hemostasis(4,6,9), por ello se utiliza también para controlar el sangrado de várices esofágicas en los pacientes cirróticos(4), y es un importante modulador del metabolismo hepático; además de tener efectos sobre algunas neuronas, ya que la AVP también es un neurotransmisor: sus efectos en el sistema nervioso central incluyen funciones manifiestas en la secreción de ACTH (en forma análoga al factor liberador hipotalámico CRF); y en la regulación del sistema cardiovascular, de la temperatura y de otras funciones viscerales(4,6,9).

6.3 MECANISMO DE ACCION

Se han identificado receptores específicos de la OT en el miometrio de la mujer y también diferencias en el número de receptores en diversas fases del trabajo de parto. La OT ejerce dos efectos en el útero: regula las propiedades contráctiles de las células miometriales y desencadena la producción de prostaglandina por las células del endometrio. Por lo menos en modelos animales, los efectos mencionados son mediados por dos subtipos de receptores, lo cual sugiere que los antagonistas de OT sintetizados como tocolíticos para bloquear el trabajo de parto pretérmino deben bloquear las acciones uterotónicas y de liberación de prostaglandinas que son propios de la OT y, con ello, se bloquean ambos subtipos de receptores de tal sustancia. Se ha efectuado clonación de un receptor de OT humana. La ocupación de receptores se ha acoplado a la activación de la fosfolipasa C y a la liberación de calcio intracelular por parte del 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃), así como la activación directa o inducida por despolarización de los canales de calcio sensibles a voltaje, pero no se han identificado los mecanismos de envío de señales que median los diversos efectos de la OT en hipotálamo, hipófisis y útero.

Se han logrado considerables progresos en la definición de los mecanismos por los cuales los receptores de OT y AVP se acoplan a respuestas biológicas. En la figura 2 se resume el modelo actual del acoplamiento entre receptores específicos de OT y efector. Cuando la OT se une a los receptores, sobreviene activación (mediada por proteína G) de varias fosfolipasas unidas a membrana. La activación de la fosfolipasa C, quizá por medio de G_q, efectúa la hidrólisis del fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP₂), con la generación resultante de inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ se une a un receptor localizado sobre canales de liberación de Ca²⁺ en reservas de Ca²⁺ intracelulares sensibles a IP₃, fenómeno que desencadena la liberación intracelular de Ca²⁺. Si bien el mecanismo no está claro, los receptores también causan flujo de entrada de Ca²⁺ desde el compartimiento extracelular, por medio de canales del Ca²⁺ localizados sobre la membrana celular. El Ca²⁺ se une a diversas proteínas intracelulares que

contribuyen a la respuesta celular final y las activa. Por último la estimulación de la fosfolipasa A2 (PLA2) moviliza ácido araquidónico (Aar) desde fosfolípidos de membrana como la fosfatidilcolina (PC), y dicho ácido se metaboliza hacia diversas prostaglandinas (PG). Los efectos biológicos mediados por el receptor de OT incluyen: contracción uterina y expulsión de leche.

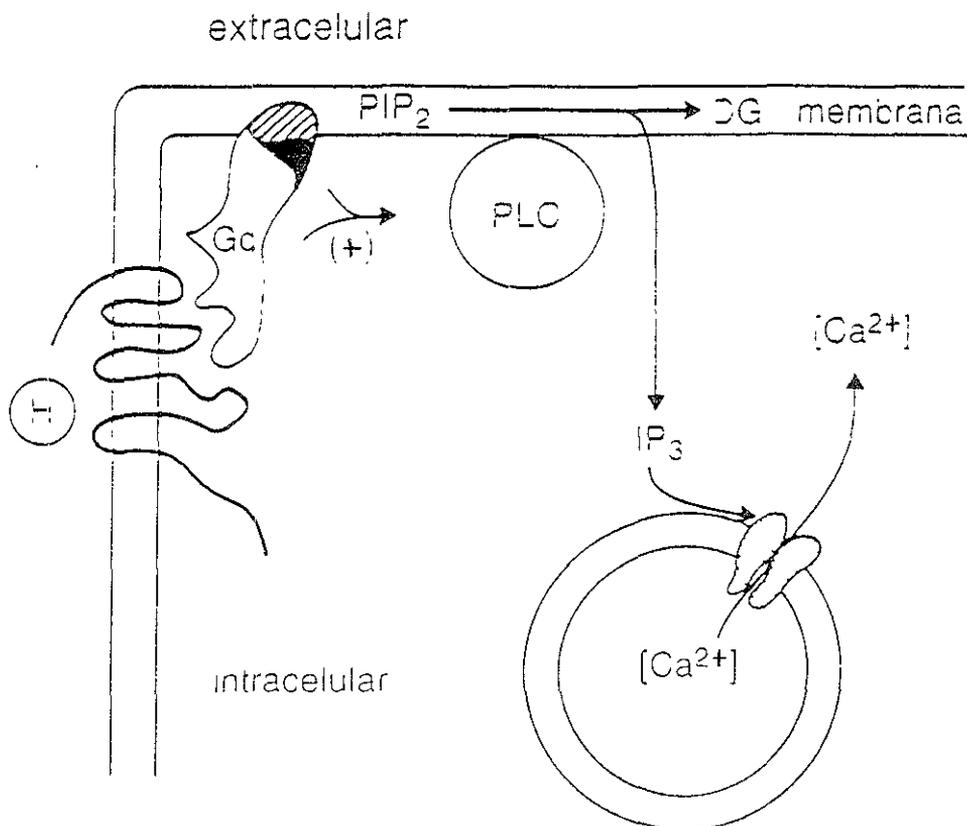


FIGURA 2 Representación del sistema de transducción de los fosfoinosítidos y el calcio. (PIP2 = fosfatidil inositol bifosfato; DG = diacilglicérido; PLC = fosfolipasa C.)

6.4 FARMACOCINETICA

Si la OT se administra por vía oral, es inactivada con rapidez por la tripsina, que desdobla el enlace péptido entre los AA 8 y 9. La hormona es efectiva por cualquier ruta parenteral. Una vía menos eficaz, pero de empleo cómodo, es la aplicación intranasal de la solución en nebulización, esta vía se reserva para casos posparto. La absorción fácil de la OT mediante trociscos para uso vestibular o sublingual también permite el empleo de la mucosa bucal como sitio de administración.

La semivida plasmática es breve. Diversos investigadores han calculado que es de uno a varios minutos (los cálculos han variado de menos de 5 min a más de 12 min), incluso más breve en la gestación avanzada y durante la lactación. La eliminación rápida del plasma es efectuada principalmente por riñones e hígado. La glándula mamaria de la mujer que lacta también inactiva parte importante de la hormona circulante. Extractos con células de hígado y riñón muestran actividad de inactivar la OT mucho mayor que los extractos de otros tejidos. Una parte muy pequeña de la OT extraída por los riñones llega a la orina en forma activa, conjugada, como la AVP, con moléculas más voluminosas no dializables. Durante la gestación, aumenta unas 10 veces la concentración en el plasma de una glucoproteína aminopeptidasa (cistilaminopeptidasa) que ha recibido los nombres de "oxitocinasa" y "vasopresinasa", y tiene la facultad de inactivar cualquiera de las hormonas por desdoblamiento del enlace peptídico entre 1-cisteína y 2-tirosina. La actividad enzimática aumenta gradualmente hasta que, al acercarse el término del embarazo, sube agudamente a niveles altos; después disminuye tras el parto. También se advierte actividad aumentada de "oxitocinasa" en la placenta y el tejido uterino durante este periodo. La mayoría de los investigadores consideran que los tejidos mencionados son el origen de la hormona circulante, sitios en los que tal vez regulen la concentración local de OT en el útero, y guarda escasa o nula relación con la desaparición de la OT desde el plasma, porque la vida media de la hormona es semejante entre mujeres durante el trabajo de parto y varones.

6.5 USOS TERAPEUTICOS

La OT se usa para la inducción y aumento del parto; las contracciones uterinas y la velocidad cardiaca fetal deben ser monitoreadas durante su uso. También se usa para promover la lactación en caso de una expulsión fallida de leche. Se usa para controlar el sangrado postparto y la hipotonicidad o atonía uterina en la tercera etapa del parto; sin embargo en general un alcaloide del cornezuelo de centeno es el fármaco de elección en el tratamiento de un sangrado posparto. Se ha utilizado en abortos fallidos, pero se prefieren otras medidas. También se han utilizado de manera similar los derivados sintéticos de la OT, la demoxitocina y treoxitocina.

Atonía Gástrica.- Se administró una infusión IV cada 4 horas por 3 días, en 3 pacientes masculinos con atonía gástrica. En los pacientes en los que había falta de función peristáltica por 2-4 meses después de la vagotonía desarrollaron contracciones gástricas a los 20-30 minutos del comienzo del tratamiento adicional de 3 días antes de que alcanzara una efectiva peristalsis del estómago. El vaciado gástrico normal se mantenía subsecuentemente sin tratamiento adicional(11).

6.6 EFECTOS ADVERSAS Y TOXICIDAD

La administración de OT en altas dosis o en personas hipersensibles puede causar violentas contracciones uterinas que conducen a ruptura uterina y a extensa laceración de los tejidos blandos, bradicardia fetal, arritmias fetales, asfixia fetal, y quizás muerte fetal o materna.

Las muertes maternas a partir de hipertensión severa y hemorragia han sido reportadas. Se ha reportado hemorragia posparto pero puede deberse a complicaciones obstétricas. Puede ocurrir retención hídrica e intoxicación con convulsiones, coma, e incluso muerte, especialmente cuando se administra OT intravenosamente por periodos prolongados. Es más probable que ocurra

actividad similar a la AVP con OT de origen natural; pero puede ocurrir hasta con el péptido sintético.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad, arritmias cardíacas, hematomas pélvicos, náusea y vómito.

Hay reportes de ictericia neonatal y hemorragia retinal asociadas con el uso de OT en el parto. Los efectos adversos después de la administración intranasal de la hormona han incluido irritación nasal, rinorrea, lagrimeo, sangrado uterino, y contracciones uterinas violentas(11).

6.7 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

No debe administrarse OT a mujeres con toxemia severa, disfunción hipertónica uterina, o una predisposición a ruptura uterina como en pacientes con gran número de partos o con cicatriz uterina de una sección cesárea previa. No debe darse para inducir el parto antes de que la cabeza del feto esté colocada en posición. Placenta previa, obstrucción mecánica al parto, mal posición del feto, o un problema fetal obvio son también contraindicaciones.

El volúmen de infusión debe ser bajo en pacientes con desórdenes cardiovasculares. No es aconsejable emplear dos rutas de administración simultáneamente. Se requiere tener cuidado en el uso de OT en pacientes que son tratados vasoconstrictores ya que se puede presentar una hipertensión severa. Para la inducción del parto la OT debe infundirse lentamente puesto que el bolo que resulta de una inyección rápida puede causar hipotensión severa. Se requiere gran cuidado en regímenes combinados con otros agentes oxitócicos para evitar excesiva estimulación uterina(11).

VII INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

7.1 CONCEPTO

Interacción Farmacológica (IF) es cuando el efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico de un fármaco, se modifica (dentro o fuera del organismo), por la acción de un segundo fármaco(16).

La importancia de estudiar las IF ya ha sido descrita en la introducción, y está dada básicamente por el uso tan común de la politerapia y de los polifármacos que está ocurriendo en la actualidad.

La probabilidad de observar una interacción entre dos fármacos que genere un efecto adverso, aumenta a medida que se eleva el número de fármacos administrados conjuntamente(16):

No. de Fármacos	Probabilidad
2-5	4%
6-10	10%
11-15	28%
16-20	54%

Numerosas investigaciones revelan que al paciente se le llegan a administrar, durante su permanencia en el hospital, de 15 a 25 fármacos distintos, lo que causa una alta incidencia de efectos colaterales, hasta ser causa de preocupación y alarma(1).

Sin embargo, no todas las IF son indeseables. Los riesgos de combinar medicamentos es más común que estén documentados; pero, en el extremo opuesto del espectro, se encuentran los múltiples beneficios que pueden conseguirse prescribiendo deliberadamente un fármaco con el fin de modificar el efecto de otro(2).

7.2 CLASIFICACION

Una primera clasificación está basada en que la IF ocurra dentro o fuera del organismo.

INCOMPATIBILIDADES.- Son las IF que se llevan a cabo fuera del organismo, es decir, "in vitro". Cuando se mezclan uno o más medicamentos con las soluciones IV de gran volumen, es posible que en el momento o con el tiempo, se alteren las características específicas físico-químicas de los componentes de la mezcla intravenosa (MIV), dando lugar a IF, que se pueden manifestar por: precipitación y/o cambio de color, o por nebulización o presencia de burbujas, etc.(16).

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS (IF).- Son las que se llevan a cabo dentro del organismo, es decir, "in vivo". El término IF se usa para este tipo de interacción(16).

Éstas a su vez, nos llevan a una segunda clasificación donde las IF están divididas en dos categorías genéricas(2); debe subrayarse, advierten los autores, que el criterio adoptado tiene más que nada valor didáctico, porque en realidad, son muchos los casos en los que no se conoce con exactitud el mecanismo preciso, o mejor dicho, el mecanismo aparece en múltiples niveles(1).

A) Interacciones Farmacocinéticas.- Son aquellas en las que se alteran la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación de un medicamento. (A menudo se emplean las siglas ADME para representar estos cuatro procesos). Estas interacciones son cuantales(2,16), puesto que pueden ser demostradas a través de la medición de las concentraciones de los fármacos en la sangre(1).

De este modo se han distinguido:

1.- IF en la absorción de los fármacos a nivel intestinal

Un tipo de IF farmacocinética es la absorción alterada de un fármaco por parte del tracto gastrointestinal. Esta clase de IF puede tener diversos efectos. Podría disminuir la absorción global del medicamento, y así, reducir su eficacia. O podría simplemente demorar la absorción, lo que también tiene implicaciones clínicas importantes cuando se desea que un producto actúe con la máxima rapidez. Aquí es importante mencionar que los alimentos pueden alterar la absorción de muchos fármacos(2).

2.- IF en la distribución de los fármacos a nivel de la unión de éstos con las proteínas plasmáticas

Otro tipo de IF farmacocinética puede producirse cuando el paciente recibe dos fármacos que se unen a la misma proteína plasmática. El que tenga mayor afinidad por los puntos de enlace desplazará al otro y alterará su distribución. En la circulación, la porción de un fármaco unida a proteínas no es farmacológicamente activa; sólo lo es la porción no fijada, o libre. En consecuencia, si se desplaza aunque sea una pequeña fracción de un medicamento altamente unido a proteínas (más del 90%), su distribución, y por ende, sus efectos pueden aumentar sustancialmente(2).

3.- IF a nivel de los procesos de metabolización

Un cierto número de fármacos, se metaboliza en el hígado. Muchas IF derivan de la alteración (incremento o inhibición) que ocasiona un medicamento en el metabolismo de otro. Por ejemplo, un producto puede causar inducción enzimática, es decir, incrementar la actividad de las enzimas hepáticas. Esto hace que un segundo fármaco que dependa de estas enzimas se metabolice y

elimine más de prisa de lo normal, con la consiguiente disminución de sus efectos. Las IF farmacocinéticas también pueden implicar una disminución o reducción importante del metabolismo de un fármaco. El resultado habitual será la prolongación e intensificación de los efectos del medicamento que se está metabolizando(2).

4.- IF a nivel de la eliminación de los fármacos

La eliminación es el último proceso que puede estar involucrado en las IF farmacocinéticas. Un cambio en el pH urinario influirá en la actividad de ciertos fármacos, especialmente en la de los que se excretan de forma inalterada o como metabolitos activos. Según como cambie el pH urinario, aumentará la reabsorción o eliminación del medicamento. Los efectos de un fármaco también pueden estar potenciados o prolongados porque otro medicamento inhiba su excreción renal(2).

B) Interacciones Farmacodinámicas.- Son las causadas por la administración concomitante de fármacos que tienen efectos opuestos o similares, por lo tanto el estudio de estas IF está basado en los mecanismos de acción, ya que en los puntos receptores pueden producirse diversas IF farmacodinámicas importantes, debidas a la competencia por los sitios receptores. Esta segunda categoría también incluye las IF en las que un producto altera la capacidad de respuesta o la sensibilidad tisular de otro. Éstas no se pueden cuantificar, son del todo o nada (se presenta o no se presenta)(2,16). Las IF provocadas por medicamentos con efectos opuestos, deberían de ser las más fáciles de detectar, aunque a veces pueden pasar inadvertidas. Es de esperarse efectos aditivos cuando se administren a un mismo paciente dos o más fármacos que ocasionan reacciones adversas similares; y más complicado sería si estas reacciones adversas fuesen similares a la sintomatología o manifestaciones de la enfermedad, ya que se correría el grave riesgo de confundir estas reacciones con una exacerbación de su trastorno, que podría tratarse aumentando la dosificación de los mismos medicamentos que están causando el problema. Varias IF farmacodinámicas importantes son debidas al hecho de que un medicamento altere las

concentraciones de electrolitos (como potasio y sodio). Cuando en la farmacoterapia de su paciente se incluya uno de estos fármacos, tendrá que controlar estrictamente sus concentraciones séricas de electrolitos(2).

Así, las IF podemos observarlas de dos grandes tipos(16):

Sinergismo.- cuando aumenta el efecto.

- Infraaditivo
- Aditivo
- Potenciación
- Supersensibilización

Antagonismo.- cuando disminuye el efecto.

- Competitivo
- No Competitivo
- Dualismo

VIII INTERACCIONES CON LA OXITOCINA

8.1 INTERACCIONES DE SINERGISMO CON LA OT POR SUS EFECTOS PRIMARIOS

1) OT/Estrógenos.- Los **estrógenos** potencian los efectos de la OT. El músculo liso del útero es extraordinariamente sensible a influencias endocrinas, y en particular, a la de estrógenos. Los efectos oxitócicos de la OT dependen notablemente de la presencia de estrógenos, de éste modo: el útero inmaduro es muy resistente a la acción de la hormona; en la pubertad aumenta en grado sumo la actividad espontánea y también la reactividad de dicha víscera a estímulos neurógenos, hormonales y farmacológicos; después de esa etapa varía en cada ciclo ovulatorio; y la sensibilidad del útero a dicha hormona se intensifica al evolucionar el embarazo, lo cual queda demostrado por las concentraciones cada vez mayores de estrógenos en plasma y líquido amniótico en los finales del embarazo, especialmente los cambios extraordinarios ocurren en las últimas dos a tres semanas, siendo óptimo durante el trabajo de parto que es cuando las concentraciones de estrógenos alcanzan su punto máximo. Entre la vigésima y la trigesimonovena semanas de la gestación, se advierte un incremento de ocho tantos en la reactividad, y gran parte de él ocurre en las últimas nueve semanas. Este "predominio" progresivo por parte del estrógeno, según algunos autores, es el factor que explica los incrementos de la excitabilidad del miometrio (a causa de incrementos en los canales lentos de calcio), la sensibilidad del miometrio a la OT, y la capacidad de las membranas fetales de elaborar prostaglandinas(9).

2) OT/Prostaglandinas.- La asociación de OT con **prostaglandinas** que también son agentes uterotónicos u oxitócicos (locales), pueden potenciar el efecto uterotónico de la OT y viceversa, por lo que su administración concomitante requiere una vigilancia muy prudente(14). Las prostaglandinas al parecer poseen también funciones importantes durante el parto en la mujer. Al término de la gestación y durante el trabajo de parto, las cifras de prostaglandinas aumentan en líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y sangre de la parturienta. La formación de prostaglandinas por el amnios aumenta en forma progresiva durante las etapas finales de la gestación. En el segundo y tercer trimestres del embarazo, la administración de las prostaglandinas PGE₂ (**dinoprostona**) ó PGF_{2a} (**carboprost**) y el derivado sintético 15-metilPGF_{2a} (**carboprost trometamina**), induce contracciones uterinas potentes y también la expulsión del feto. Como ocurre con la OT, aumenta la sensibilidad del útero a las prostaglandinas al avanzar la gestación; sin embargo, el cambio es menos intenso que con la OT. La sensibilidad del útero a dichas sustancias cambia relativamente poco durante el embarazo; y en los primeros meses del embarazo las prostaglandinas son mucho más eficaces para inducir las contracciones. Después de un aborto espontáneo o terapéutico, o parto prematuro, las indicaciones posparto para usar ergonovina, OT o PGF_{2a} con fin hemostático y para conservar el tono uterino, son semejantes a las que privan después del nacimiento de un producto a término. Los principales efectos adversos con el uso de las prostaglandinas PGE₂, PGF_{2a} o 15-metilPGF_{2a}, son causados por su acción estimuladora en el músculo liso de las vías digestivas, causando náusea, vómito y diarrea. Por las razones comentadas, se administran junto con ellas fármacos antieméticos y antidiarréicos. Además, muchas personas que han recibido PGE₂ o 15-metilPGF_{2a} muestran pirexia transitoria que quizá provenga de las acciones de estos compuestos en los centros termorreguladores del hipotálamo. Dosis grandes de PGF_{2a} o 15-metilPGF_{2a} pueden causar hipertensión al contraer el músculo liso de vasos, en tanto que dosis grandes de PGF₂ quizás originen vasodilatación(9).

3) OT/Alcaloides del Cornezuelo de Centeno.- Las preparaciones que contienen OT en asociación con **ergonovina (ergometrina)** se han administrado por inyección IV o IM en el manejo de la atonía y hemorragia del útero posparto o después del aborto(11). Los alcaloides del cornezuelo de centeno como la ergonovina y su derivado semisintético, la **metilergonovina**, se utilizan en la práctica obstétrica actual para controlar la atonía del útero o el retraso de la involución uterina después de la expulsión del feto, y evitar la hemorragia posparto en la mujer no hipertensa. La metilergonovina difiere poco de la ergonovina en sus acciones uterinas, la primera es más activa y también menos tóxica que la segunda. Debe considerarse la posibilidad de interferencia en la producción de leche si se proporciona uno y otro alcaloides. Todos los alcaloides naturales del cornezuelo de centeno intensifican notablemente la actividad motora del útero. Después de usar dosis pequeñas, la fuerza o la frecuencia de las contracciones aumentan (o ambas), pero surge inmediatamente un grado normal de relajación. Conforme se incrementan las dosis, las contracciones se tornan más potentes y prolongadas, el tono en reposo aumenta en grado extraordinario y puede haber una contractura sostenida. Tales características impiden su uso para inducir o facilitar el trabajo de parto. El útero grávido es muy sensible, y se pueden administrar dosis pequeñas de alcaloides del cornezuelo de centeno inmediatamente después del posparto para lograr una respuesta intensa del útero, por lo común, sin efectos adversos importantes. La inyección IM produce una respuesta rápida y duradera; cabe administrar uno u otro alcaloide por vía IV, si conviene una acción inmediata. La ergonovina y la metilergonovina se absorben en forma rápida y casi completa después de ingeridas y alcanzan concentraciones máximas en plasma, en términos de 60 a 90 min Después de 10 min de haber ingerido ergonovina, en la puérpera se observa un efecto uterotónico. Con base en la duración relativa de su acción, la ergonovina se metaboliza, se elimina o muestra ambos fenómenos, con mayor rapidez que la ergotamina. La vida media de la metilergonovina en plasma varía de 0.5 a 2 h. Si surge infección del útero

en el posparto, la ergonovina puede limitar su diseminación. Se necesita tener enorme cautela cuando se utiliza ergonovina durante tiempo duradero(9).

4) OT/Serotonina ó 5-HT.- También la **5-hidroxitriptamina (5-HT)** es un compuesto uterotónico u oxitócico que intensifica la actividad contráctil del útero.

8.2 INTERACCIONES DE ANTAGONISMO CON LA OT, POR SUS EFECTOS PRIMARIOS

A) Para tratar complicaciones del trabajo de parto inducido con OT o del trabajo de parto espontáneo.- Se han utilizado con buenos resultados los **agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos (terbutalina, ritodrina, fenoterol y albuterol)** y el **sulfato de magnesio** para tratar complicaciones del trabajo de parto inducido con OT, y otras más del trabajo de parto espontáneo. A veces, incluso el empleo cauto de OT estimulará al útero hasta llegar a una contracción tetánica sostenida, la cual puede interferir en la circulación placentaria al grado de que se necesite administrar un agonista β_2 -adrenérgico como la **terbutalina** para relajar dicha víscera. De hecho, algunos médicos recomiendan aplicar terbutalina por vía subcutánea a bajas dosis para evitar efectos agudos y adversos de la OT durante el trabajo de parto. También se han utilizado con éxito estos tocolíticos para hacer lenta o detener la expulsión por periodos breves, para emprender otras medidas terapéuticas, ya que hay muy diversas circunstancias en las que la inhibición de las contracciones uterinas durante lapsos cortos de tiempo, permite iniciar otras medidas terapéuticas en una situación más adecuada. Entre las más obvias están aliviar el sufrimiento fetal durante el transporte de la gestante a un hospital o durante la preparación para el parto quirúrgico, que podría ser necesario en casos de complicaciones como inadecuada presentación fetal, prolapso del cordón o desprendimiento prematuro parcial de la placenta.

B) Para retrasar o evitar el parto prematuro.- Además de los usos clínicos anteriormente mencionados de compuestos tocolíticos, también se indican para retrasar o evitar el parto prematuro en gestantes elegidas. Los partos prematuros comprenden una fracción importante de los casos de morbilidad y mortalidad perinatales. A pesar de los progresos netos habidos en la atención neonatal, la retención del feto in útero es el procedimiento preferido en casi todos los casos. Suele ser difícil saber si es inminente el parto prematuro, y si la mitad o más de las gestantes cuyo cuadro inicial es de contracciones uterinas regulares, mejorará con reposo absoluto e hidratación. De ser ineficaces tales medidas, cabe recurrir a un fármaco tocolítico. Sin embargo, es importante comparar el deseo de prolongar el desarrollo intrauterino con los peligros de la continuación del embarazo, para la embarazada y el feto, y también los peligros de la intervención farmacológica. En términos generales, se reservan los tocolíticos para casos en que la edad gestacional es mayor de 20 semanas y menor de 34 a 36 semanas. Si se decide utilizar un tocolítico, los buenos resultados terapéuticos se obtendrán muy probablemente si la dilatación cervical es menor de 4 cm y el borramiento del cuello es inferior a 80%; la tocólisis casi nunca se intenta cuando hay rotura de membranas porque existe peligro de infección. Otras contraindicaciones de los tocolíticos comprenden eclampsia o preeclampsia grave, corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta y sufrimiento fetal. Los compuestos tocolíticos más usados para retrasar o evitar el parto prematuro son:

1) OT/Agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos.- Los compuestos en cuestión se prefieren para el tratamiento de trabajo de parto prematuro. En Estados Unidos, se ha probado únicamente la ritodrina para tal indicación pero a menudo se usa también la terbutalina. El clorhidrato de ritodrina, se proporciona por vías oral e IV. Como cabría esperar, el suministro de ritodrina u otros agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos genera diversos efectos adversos en el aparato cardiovascular y metabolismo de la gestante. La presión arterial media cambia

poco, pero quizá surge taquicardia relacionada con la dosis y un incremento del gasto cardiaco. Si es excesiva la hidratación durante la terapéutica, puede surgir edema pulmonar con o sin signos de insuficiencia cardiaca. La ingestión total de líquidos debe limitarse, y se ha recomendado el monitoreo de parámetros cardiovasculares, incluida la presión capilar pulmonar. Los signos de cardiopatía constituyen una contraindicación para utilizar los compuestos mencionados. La ritodrina y fármacos similares pueden ocasionar hiperglucemia intensa; si bien esto casi nunca obliga a tratamiento, la hiperglucemia persistente (mayor que 200 mg/dl) puede ocasionar hipoglucemia reactiva en el lactante en caso de que sea expulsado. El uso de agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos en gestantes con diabetes insulino dependientes es peligroso y, por lo general, se considera como una contraindicación. En casi todos los casos, el goteo concomitante de insulina se necesita para evitar la aparición de cetoacidosis diabética. Otra consecuencia de la administración de ritodrina es la hipopotasemia. Se han utilizado también otros agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos selectivos para el tratamiento del trabajo de parto pretérmino, los cuales incluyen fenoterol y albuterol. Las indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos del empleo de ambos compuestos son semejantes a los de ritodrina y la terbutalina.

2) OT/Sulfato de Magnesio.- El fármaco en cuestión se utiliza a menudo durante el embarazo para controlar las convulsiones eclámpicas. También se le usa como un inhibidor altamente eficaz de la actividad uterina. Los efectos adversos con dicha sustancia son pocos y, por ello, constituye una alternativa atractiva cuando están contraindicados los agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos. La inhibición eficaz de las contracciones uterinas se ha logrado con concentraciones de magnesio en plasma de 4 a 8 mg/dl (3.3 a 6.6 meq/L). Las concentraciones mayores generan inhibición progresiva de la conducción cardiaca y la transmisión neuromuscular y pueden ocasionar depresión respiratoria y paro cardiaco.

3) OT/Bloqueadores de los canales de calcio.- Estos relajan el miometrio in vitro e inhiben en grado extraordinario la amplitud de las contracciones inducidas por OT. La **nifedipina** es el bloqueador de canales de calcio más utilizado para combatir el trabajo de parto pretérmino. Los estudios clínicos han mostrado que los bloqueadores de los conductos de calcio tienen la misma eficacia que los agonistas β -adrenérgicos orales para lograr la interrupción de las contracciones pretérmino.

4) OT/Inhibidores de la prostaglandina sintetasa.- Estos inhibidores, como la **indometacina**, al bloquear a la enzima ciclooxygenasa, necesaria para la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, se han utilizado para frenar el trabajo de parto pretérmino. Los efectos adversos en la gestante son mínimos. Sin embargo, el empleo de dichos compuestos durante todo el embarazo ha sido limitado por algunos efectos indeseables en el feto y en el neonato. De particular importancia es la posibilidad del cierre prematuro del conducto arterioso y la aparición de hipertensión pulmonar. La administración duradera también puede hacer que surja oligohidramnios. El empleo de indometacina y otros compuestos para inhibir el trabajo de parto pretérmino se limita a gestaciones que no alcanzan las 34 semanas. Cabe utilizar la ecocardiografía y el ultrasonido fetales para detectar los signos incipientes de constricción del conducto arterioso o de oligohidramnios, y así poder continuar la administración de inhibidores de la prostaglandina sintetasa en caso de no haber dichas anomalías fetales.

5) OT/Antagonistas de la OT.- En la actualidad, se estudia a estos fármacos como posibles tocolíticos; éstos actúan más bien al bloquear la acción de la OT a nivel celular. En una investigación con asignación aleatoria y ciega, en que las pacientes testigo recibieron placebo, advirtieron que el **atosibán** generaba una inhibición más notable de las contracciones pretérmino que el placebo. De ser eficaz, el uso de antagonistas de OT es muy atractivo dado que sus efectos adversos parecen ser mínimos. Están en marcha las investigaciones de algunos

medios terapéuticos para evitar el trabajo de parto prematuro y, específicamente, de compuestos como el **atosibán**, antagonistas de OT y péptidos similares.

6) OT/Progesterona.- La **progesterona** antagoniza el efecto estimulante de la OT in vitro, pero ha sido difícil demostrar el efecto correspondiente en el útero de la gestante humana. Al mismo tiempo que los niveles de estrógenos aumentan al evolucionar el embarazo, las cifras de progesterona pueden disminuir; aún más, una proteína que se liga a progesterona, se acumula en las membranas fetales y quizá esto sea lo que disminuya la concentración eficaz de dicha hormona en las estructuras comentadas. Por lo tanto, no se ha demostrado con nitidez si esta última hormona interviene en forma importante por mecanismos fisiológicos para regular la actividad motora del útero humano(9).

8.3 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON LA OT POR SUS EFECTOS SECUNDARIOS

Es importante recordar que las interacciones no se refieren solo al efecto terapéutico deseado, sino también a sus efectos colaterales:

1) OT/Gran ingestión de líquidos o excesivos volúmenes de soluciones IV

Cuando se administran dosis grandes de OT con fines terapéuticos, surge un efecto antidiurético. Si se proporciona de modo concomitante volúmenes excesivos de soluciones IV o gran ingestión de líquidos, surgen signos de hiponatremia lo cual es consecuencia de la retención de agua libre(9), la intoxicación hídrica generalmente se presenta con ataques y pérdidas de conciencia, pero en algunos casos puede haber signos precedentes tales como presión venosa elevada, pulso acelerado y taquicardia. Por lo tanto se debe

restringir la ingestión de líquidos. Ninguna paciente debe recibir más de 3 litros de fluido conteniendo OT, y es esencial un registro cuidadoso del balance de fluidos(11).

2) OT/Morfina

Otro factor que contribuye a la hiponatremia es el efecto antidiurético de la OT y la morfina utilizadas concomitantemente como analgesia con infusiones de OT(11).

3) OT/Anestésicos Generales

-- La administración simultánea de OT con algunos agentes anestésicos generales por inhalación, como por ejemplo, ciclopropano o halotano, puede causar trastornos del ritmo cardíaco(12,14), ya que el ligero efecto vasopresor de la OT puede causar vasoconstricción coronaria durante la anestesia. Este riesgo se reduce si se usa la OT sintética en lugar del preparado de la hormona natural, ya que el extracto del lóbulo posterior de la hipófisis puede contener AVP como impureza(12).

-- La administración concomitante de algunos anestésicos como el ciclopropano o el halotano con OT, además de la interacción anterior mencionada, también se ha encontrado que pueden potenciar el ligero efecto hipotensivo inicial de la OT y reducir su acción oxitócica(14). Por tanto, la OT puede ocasionar una disminución notable en la presión arterial en personas en anestesia profunda(9).

Los anestésicos halogenados inhiben la respuesta contráctil del útero grávido cuando se administran fármacos oxitócicos. Así, pues, proporcionan cierto grado de relajación uterina que puede ser útil para otras manipulaciones. Sin embargo, se trata de un arma de doble filo, ya que la relajación inducida por estos anestésicos aumenta la hemorragia posparto. Los anestésicos en forma de vapor

o gas pasan de la placenta al feto con gran facilidad. Estos efectos deben tenerse en cuenta durante la anestesia obstétrica(17).

4) OT/Vasoconstrictor en conjunto con la anestesia de bloqueo caudal

Se ha reportado hipertensión severa cuando la OT se suministra 3 ó 4 horas después de la administración profiláctica de un vasoconstrictor en conjunto con la anestesia de bloqueo caudal, esto ocurre porque la OT potencia el efecto presor de los agentes vasoconstrictores simpaticomiméticos(14). La fenilefrina es un agonista de los receptores alfa (vasoconstrictor adrenérgico o simpaticomimético) que actúa directamente. Se ha usado a dosis de 5mg por vía subcutánea para prevenir la hipotensión que acompaña la raquianestesia o para el tratamiento de la hipotensión ortostática. Es también un descongestionante nasal. Otros vasoconstrictores adrenérgicos son la fenilefrina, metoxamina, mefentermina y metaraminol(17).

A continuación se presentan dos tablas que resumen las IF con OT: la primera presenta básicamente IF indeseables encontradas en manuales de interacciones y en el PLM, que tuvieron que ser complementadas con información obtenida de otras fuentes biblio-hemerográficas; la segunda presenta IF que pueden ser de utilidad en la práctica médica diaria, y fueron recopiladas de libros y revistas. Y la tercer tabla presenta "posibles" IF con la OT por su similitud estructural química con la AVP:

TABLA RESUMEN I

Interacciones Farmacológicas con la OT por sus Efectos Secundarios

COMBINACION	EFECTO
1) OT/gran ingestión de líquidos o excesivos volúmenes de soluciones IV	Hiponatremia por aumento del efecto antidiurético de la OT.
2) OT/Morfina	“
3) OT/Anestésicos Generales <ul style="list-style-type: none">-- Ciclopropano-- Halotano	<ul style="list-style-type: none">-Trastornos del ritmo cardiaco por aumento del efecto vasopresor de la OT.-Disminución de la presión arterial por aumento del ligero efecto hipotensivo inicial de la OT.-Menor respuesta contráctil del útero grávido por disminución del efecto oxitócico (relajación).-Mayor hemorragia posparto por disminución del efecto oxitócico (relajación).
4) OT/Vasoconstrictor en conjunto con la anestesia de bloqueo caudal	Hipertensión severa por aumento del efecto vasopresor.

TABLA RESUMEN II

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON LA OT POR SUS EFECTOS PRIMARIOS

INTERACCIONES DE SINERGISMO CON LA OT

- 1) OT/Estrógenos
- 2) OT/Prostaglandinas
 - 15-metilPGF_{2a} (carboprost trometamina)
 - PGF_{2a} (carboprost)
 - PGE₂ (dinoproston)
 - Actualmente se investiga un análogo de PGE₁, el misoprostol
- 3) OT/Alcaloides del Cornezuelo de Centeno
 - Ergonovina (ergometrina)
 - Metilergonovina
- 4) OT/Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) *Ésta sólo se ha comprobado en algunas especies

INTERACCIONES DE ANTAGONISMO CON LA OT

- 1) OT/Agonistas de los Receptores β_2 -adrenérgicos
 - Terbutalina
 - Ritodrina
 - Fenoterol
 - Albuterol
- 2) OT/Sulfato de Magnesio
- 3) OT/Bloqueadores de los Canales de Calcio
 - Nifedipina
- 4) OT/Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa
 - Indometacina
- 5) OT/Antagonistas de la OT
 - Actualmente se investiga el Atosibán
- 6) OT/Progesterona *Ésta sólo se ha comprobado en algunas especies.

TABLA III

POSIBLES IF CON LA OT POR SU SIMILITUD ESTRUCTURAL QUIMICA CON LA AVP.

La estructura química de la OT tiene estrecha correlación con la de la AVP, al grado de que la fórmula química de la OT la podemos expresar como [3-isoleucina, 8-leucina]AVP:

OT y AVP.- El efecto vasodilatador de la OT es independiente de los receptores autónomos, por lo tanto es fácilmente bloqueado por pequeñas cantidades de AVP.

Así, puesto que AVP y OT son similares desde el punto de vista estructural, no sorprende que los agonistas y antagonistas de ambas puedan unirse a los receptores de una u otra. Por ende, casi todos los agonistas y antagonistas de la AVP disponibles poseen cierta afinidad por los receptores de OT, y a dosis altas pueden bloquear o imitar los efectos de la OT; y viceversa:

AGONISTAS DE LA AVP

1) Naturales:

Lipresina, Fenipresina, Vasotocina, Arginina conopresina, Lisina conopresina, péptido de ganglios subesofágicos de langosta.

2) Sintéticos:

A) Agonistas Selectivos de V₁, que median las respuestas presoras

-- subtipo V_{1a} (vasculares/hepáticos): [2-Phe, 2-Ile, 8-Orn]AVP

-- subtipo V_{1b} (hipofisarios): Desamino[D-3-(3'-piridil)-2-Ala]AVP

B) Agonistas Selectivos de V₂, que median las respuestas antidiuréticas

-- DDAVP

-- Desamino[4-Val, 8-D-Arg]AVP

ANTAGONISTAS DE LA AVP

1) **Péptidos.**- Los antagonistas péptidos disponibles muestran actividad limitada por vía oral y la potencia de los antagonistas péptidos de V₂ es dependiente de la especie. Asimismo, con la administración prolongada, dichos antagonistas parecen expresar actividad agonista importante:

A) Antagonista de V_{1a}

d(CH₂)₅[2-Tyr(Me)]AVP

B) Antagonista de V_{1a} y V_{1b}

dP[2-Tyr(Me)]AVP

2) **No Péptidos.**- A últimas fechas se sintetizaron antagonistas no péptidos (todavía están identificados por guía clave, ya que se encuentran en investigación clínica); que son activos por vía oral, no presentaron actividad agonista parcial y son selectivos para:

A) Antagonista Selectivo de V₁

OPC-21268

B) Antagonista Selectivo de V₂

OPC-31260

INTERACCIONES DE SINERGISMO CON LA AVP

Aumentan la respuesta antidiurética: Indometacina

Carbamazepina

Clorpropamida

INTERACCIONES DE ANTAGONISMO CON LA AVP

Inhiben los efectos antidiuréticos: Litio

Demeclociclina

IX DISCUSION

La primer tabla nos demuestra que cuando sólo recurrimos a manuales de interacciones y al PLM tratando de encontrar IF con la OT, lo único que encontramos reportado comunmente y de manera incompleta, son las IF nocivas, que si bien son de gran utilidad, no son las únicas que pueden ocurrir o que debemos tratar con cuidado. Investigando más a fondo en otras fuentes de información biblio-hemerográfica, hemos encontrado otra gran variedad de IF con la OT, que aunque también se deben tratar con extremo cuidado, se pueden aprovechar positivamente obteniendo grandes beneficios de ellas al usarlas en diversos problemas obstétricos.

Para evitar las IF nocivas con OT o con cualquier otro medicamento, los médicos deberían limitar al máximo el número de fármacos prescritos para ser administrados simultáneamente a los pacientes, y como regla rutinaria siempre preguntar al paciente de qué otros fármacos está haciendo uso, ya sea en ese momento o en días anteriores (bajo prescripción o por automedicación), así como sus hábitos en cuanto a café, alcohol, nicotina, alimentos, ingesta de agua u otros líquidos, etc., con la finalidad de que todos estos datos queden bien asentados en la anamnesis farmacológica y sean siempre tomados en cuenta.

Es de suma importancia que las medicaciones sean examinadas y reexaminadas por el Farmacéutico, antes de que sean administradas; incluso desde los primeros ensayos realizados con los medicamentos en su período de investigación y preparación, hasta todo el tiempo en el que los medicamentos estén en uso y sus posibles interacciones futuras, ya que al ser conciente de las IF, puede saber qué es probable que ocurra cuando se administren simultáneamente determinados medicamentos, y por supuesto, podrá anticipar,

reconocer y prevenir las IF, para que en colaboración con el personal del equipo de salud (Farmacéutico, Médico y Enfermera entre otros), puedan tomar decisiones con juicio crítico y de calidad, para garantizar un tratamiento farmacológico que sea seguro y eficaz.

Para lograr esa mayor seguridad y eficacia en el uso, no sólo de la OT sino de todos los medicamentos, los médicos y otros profesionales de la salud deberían acostumbrarse a consultar los CIM, ésto les daría la oportunidad de estar siempre actualizados en base a información independiente y por lo tanto más completa y verídica; y no a base de información publicitaria que les envían los laboratorios farmacéuticos, por medio del PLM o folletos con propaganda persuasiva o los representantes médicos, quienes normalmente promocionan positivamente el uso de los medicamentos manteniendo oculta cierta información.

Se debe hacer gran difusión de la existencia del FESCIM, así como fomentar a nivel nacional, tanto la implementación de otros CIM, como la motivación para que sean consultados por parte de la población en general, ya que lo importante no es que existan, sino que se utilicen, con la finalidad de inculcar una buena educación sanitaria en el país, lo que traería consigo una adecuada selección, control y uso de los fármacos, aminorando así los problemas actuales de IF nocivas y otros, causados por la automedicación y el uso irracional e indiscriminado de los medicamentos, así como las enfermedades yatrógenas, la desintegración de los miembros del equipo de salud y las malas políticas en los medicamentos.

X CONCLUSIONES

- Se recopiló información bibliográfica de las posibles Interacciones Farmacológicas con la Oxitocina.
- Se encontraron reportadas Interacciones Farmacológicas tanto deseables como indeseables con la Oxitocina.
- La información contenida en este trabajo puede ser de utilidad para el FESCIM.
- Si en la práctica de la Farmacia Clínica se consultan las tablas resumen del presente trabajo, se puede incrementar la seguridad y eficacia en el uso farmacológico de la Oxitocina.

XI BIBLIO-HEMEROGRAFÍA

- (1) Spadoni, Manlio. **PELIGROS DE LOS MEDICAMENTOS.** Cía. Editorial Continental, S. A. Méx-Esp-Arg-Chile-Colombia. Traducción de la 8a. Edición Italiana; 1a. Edición en Español, Enero, (1978). págs. 18-21; 200-219.
- (2) Hussar, Daniel A. **REVISION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.** The Philadelphia College of Pharmacy and Science. Philadelphia, Pensylvania. Nursing (1994), Mayo. págs. 18-25.
- (3) Malacara, J. Manuel. **FUNDAMENTOS DE ENDOCRINOLOGIA CLINICA.** Biblioteca Médica Mexicana. Editorial Melo, S. A. México, D.F. 4a. Edición, (1990). págs. 1-63.
- (4) Garcia Sainz, Jesús A. **HORMONAS: MENSAJEROS QUIMICOS Y COMUNICACION CELULAR.** Ciudad Universitaria, UNAM. Editorial Fondo de Cultura Económica con auspicios de la SEP y del CONACyT. México, D.F. 3a. Edición (La Ciencia para Todos), (1997). págs. 9-13; 57-64; 111,112.
- (5) Dr. Guyton, Arthur C. **TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA.** University of Mississippi. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. Méx-Esp-Brasil-Ecuador-Colombia-Venezuela. Traducción de la 5a. Edición en inglés, (1984). págs. 165-176; 1083-1099.
- (6) Remington. **FARMACIA.** The Philadelphia College of Pharmacy and Science. Editorial Médica Panamericana, S. A. Traducción de la 17a. Edición en inglés. (1985). Págs. 749-756; 954,955; 1292-1310.
- (7) Felig, Philip; Baxter, Jhon D. **ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO.** McGraw-Hill de México, S.A. de C.V. Traducción de la 1a. Edición en inglés, (1981). págs. 63-95.
- (8) Dr. Berkow, Robert. **EL MANUAL MERCK DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA.** Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México, D.F. 7a. Edición en español, (1986). págs. 907-919.
- (9) Goodman, Luis S.; Gilman Alfred. **BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.** Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México, D.F. 9a. Edición, (1996). págs. 767-783; 1003-1013.

(10) USP 23/NF 18. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA/THE NATIONAL FORMULARY. Official from January, (1995). Págs. 1148 y 1149.

(11) Martindale, M. L. THE EXTRAPHARMACOEIA. The Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Edited by James E. F. Reynolds. London, The Pharmaceutical Press. 29th Edition, (1989). págs. 1146-1148.

(12) Griffin, J.P.; D'Arcy, P.E.; Speirs, C.J. A MANUAL OF ADVERSE DRUG INTERACTIONS. Publishers Butterworth and Co. London. Fourth Edition, (1988). pág. 334.

(13) Katzung, Bertram G. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA. El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F., (1984). Págs. 9-23.

(14) Dr. Rosensteinstler, Emilio. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. Ediciones PLM, S.A. de C.V. México, D.F. 43a. Edición, (1997). págs. 1509,1510; 1843,1844; 2076.

(15) Secretaría de Salud. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México, D.F. 5a. Edición, (1988). págs. 215,216; 1376,1377.

(16) Apuntes de "SEMINARIO DE FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA".

(17) Goth, Andres; Vesell, Elliot S. FARMACOLOGIA MEDICA. Principios y Conceptos. Ediciones Doyma, S. A. Barcelona-Madrid-Buenos Aires-Méx-Santiago de Chile. 11a. Edición, (1984). págs. 158 y 159; 368; 378.

(18) Neuropharmacology. 1996, 35/11: (1635-1640). "Effects of 5-HT agonists, selective for different receptor subtypes, on oxytocin, CCK, gastrin and somatostatin plasma levels in the rat".

(19) Am. J. Obstet. Gynecol. 1987, 157(Jul): (156-160). "Effect of oxytocin infusion on the pharmacokinetics of intramuscular magnesium sulfate therapy".

(20) J. Pharm. Pharmacol. 1985, 37(Dec): (890-893). "Magnesium ions and oxytocin sensitivity of the male mouse anococcygeus".

(21) J. Pharm. Pharmacol. 1985, 37: (348-349). "The mouse anococcygeus muscle as a preparation for the bioassay of oxytocin".

(22) Am. J. Obstet. Gynecol. 1997, 177/1: (91-93). **“Central hemodynamic effects of oxytocin and interaction with magnesium and pregnancy in the isolated perfused rat heart”.**

(23) Life Sciences. 1997, 60/4-5: (PL-63-PL-68). **“Pharmacological characterization of a vasopressin V₁ receptor in the isolated human gastric artery”.**

(24) Life Sciences. 1992, 50: (1953-1958). **“Radioligand binding studies reveal marked species differences in the vasopressin V₁ receptor of rat rhesus and human tissues”.**

(25) Biochem.Biophys.Res.Comm. 1997, 234/1: (30-34). **“Electrophysiological responses to oxytocin and ATP in monolayers of a human sweat gland cell line”.**

(26) Contraception. 1980, 22(Nov): (513-525). **“Oxytocin augmentation of second trimester abortion: safe or hazardous?”**

(27) Am. J. Obstet. Gynecol. 1980, 137(Aug 1): (753-757). **“Management of intrauterine fetal death with prostaglandin E₂ vaginal suppositories”.**