

# FARMACOLOGÍA

## 2º GRADO ODONTOLOGÍA

Farmacología hormonal.

Farmacología del calcio.



# ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DEL HUESO

El **esqueleto humano** consta de un **80% de hueso cortical** y un **20% de hueso trabecular**:

- El **hueso cortical** es la porción externa, densa y compacta
- El **hueso trabecular** es la malla interior.

# Esqueleto (hidroxiapatita)



98%

**Calcio**

2%

- Transmisión nerviosa
- Lib. de neurotransmisores
- Contracción muscular
- Fertilización
- Segundo mensajero
- Coagulación



85%

**Fósforo**

15%

- Ácidos nucleicos
- Proteínas estructurales
- Enzimas
- Nucleótidos cíclicos  
(Almacén de energía, ej. ATP)
- Tampón intracelular

# CÉLULAS ÓSEAS

- ⦿ **Osteoblastos,**

  - encargados de formar hueso a través de la síntesis del osteoide y de controlar su mineralización.**

- ⦿ **Osteoclastos,**

  - encargados de destruir hueso en sitios específicos.**

- ⦿ **Osteocito,**

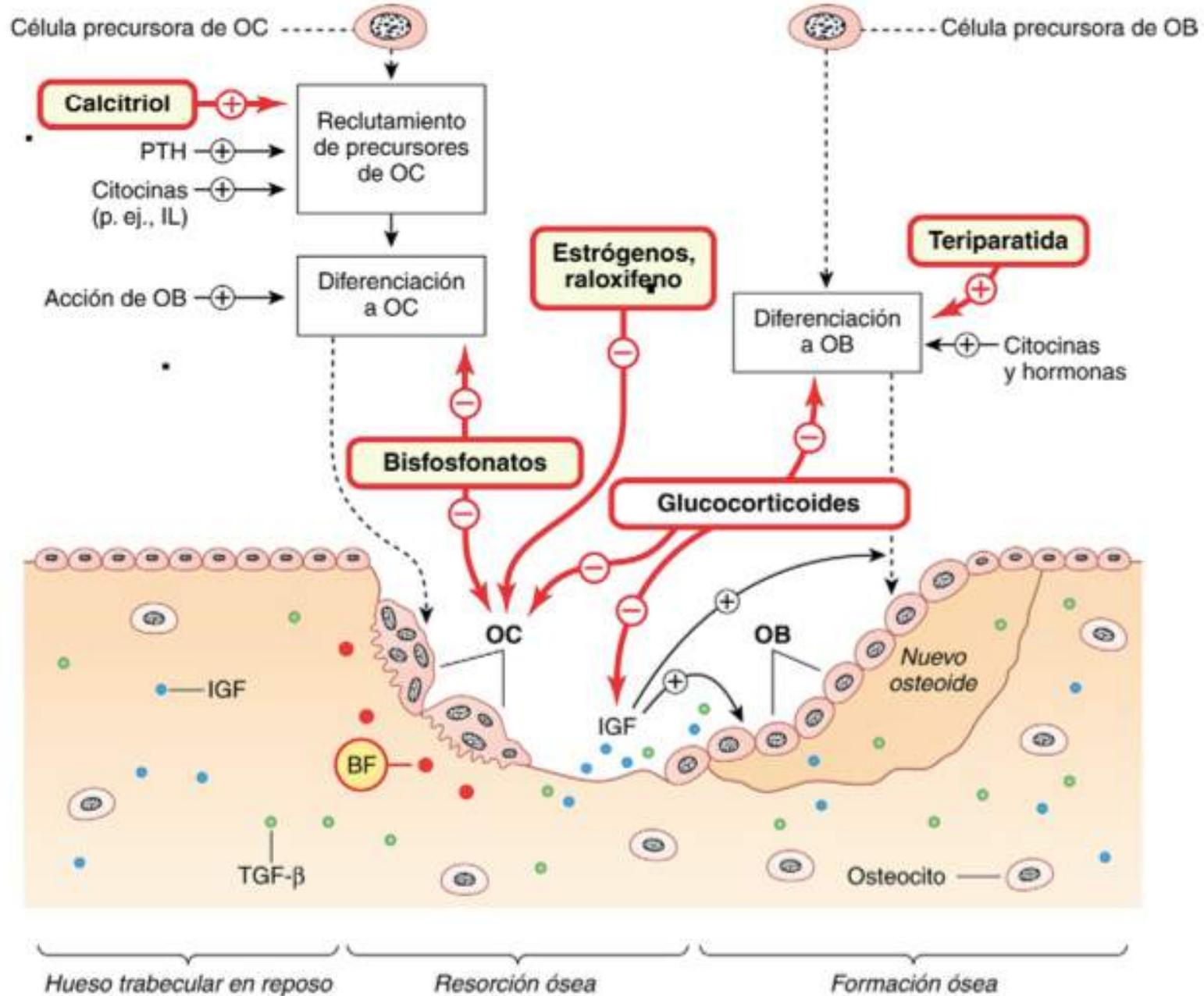
  - que son osteoblastos inactivos, incorporados en el osteoide mineralizado.**

# REMODELADO ÓSEO

El proceso de remodelado comprende:

- La actividad de dos tipos celulares principales: osteoblastos y osteoclastos.
- Las acciones de diversas citocinas.
- El recambio de los minerales óseos: en especial, calcio y fosfato.
- Las acciones de diversas hormonas: hormona paratiroidea (PTH), la familia de la vitamina D, estrógenos, hormona del crecimiento, esteroides, calcitonina y diversas citocinas.

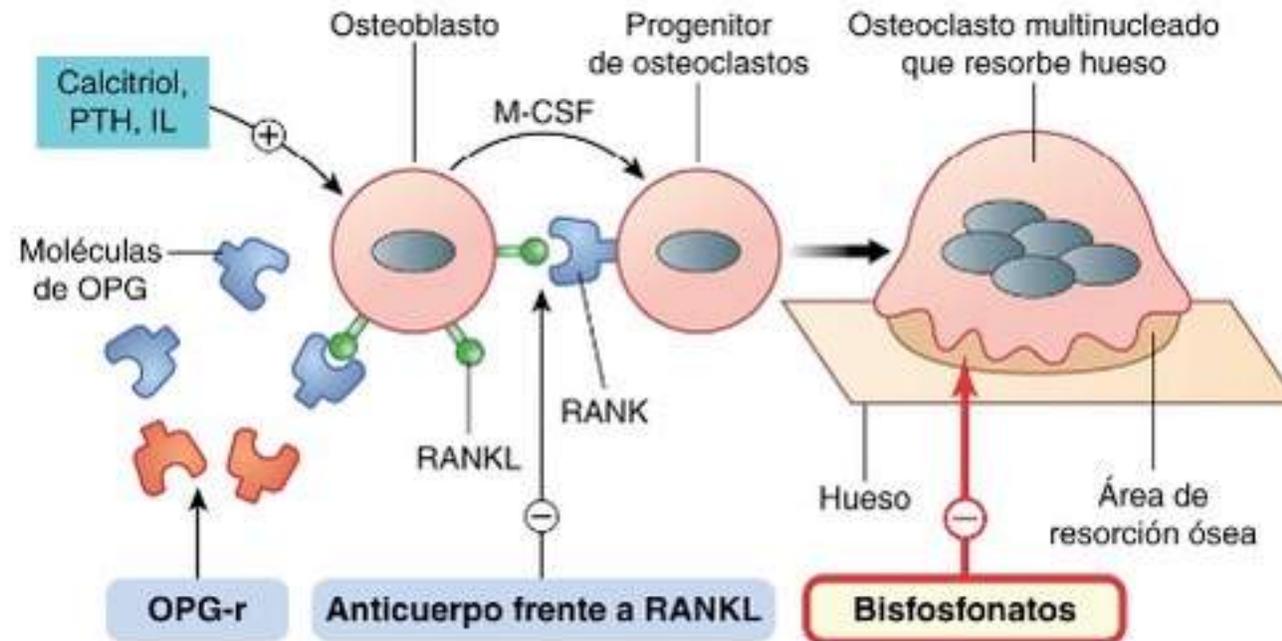
## Ciclo de remodelado óseo y participación de hormonas, citocinas y fármacos.



- **Otras citocinas involucradas** en el remodelado óseo, además del IGF-1 y el TGF- $\beta$ , son otros miembros de la familia del TGF- $\beta$ , como las **proteínas morfógenas óseas (BMP)**, una **serie de interleucinas**, **diversas hormonas** y **miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF)**.
- El **osteoblasto** es **estimulado por el calcitriol, la hormona paratiroidea (PTH) y las citocinas** para **expresar** un ligando de superficie, **el ligando de RANK (RANKL)**, un **miembro de esta última familia**
- Este receptor se denomina RANK, término creado a partir de **receptor activador del factor nuclear kappa B (NF-kB)**, siendo el NF-kB el **principal factor de transcripción que participa en la diferenciación y activación del osteoclasto**.

- Los **osteoblastos** sintetizan y liberan una molécula llamada **osteoprotegerina (OPG)**, idéntica al RANK, que funciona como un receptor de degradación.
- La OPG se puede unir al RANKL e inhibe así la unión del RANKL al receptor funcional, RANK, en la superficie de la célula precursora de los osteoclastos.
- El funcionamiento óptimo del sistema RANK, RANKL, OPG resulta fundamental para el remodelado óseo.

Esquema de la función del osteoblasto y de las citocinas en la diferenciación y activación del osteoclasto y la acción de los fármacos antirresorción.



# HORMONAS IMPLICADAS EN EL METABOLISMO Y EL REMODELADO ÓSEOS

- **Hormona paratiroidea (PTH)**
- **Calcitonina**
- **Vitamina D**
- **Glucocorticoides**
- **Hormonas tiroideas**

# 1.- Hormona Paratiroidea (PTH)

Se sintetiza en las células de la glándula paratiroides y se almacena en vesículas

## Regulación:

Concentración de CALCIO PLÁSMATICO IONIZADO

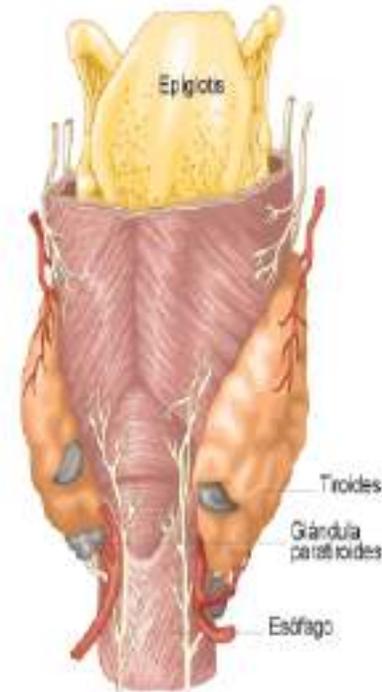
↓ [Ca<sup>2+</sup>]..... Estimula  
↑ [Ca<sup>2+</sup>]..... Inhibe

## Acciones:

- Favorece el reclutamiento y activación de los osteoclastos.
- Favorece la reabsorción de Ca<sup>2+</sup> en el riñón
- Estimula la síntesis de calcitriol
- Favorece la excreción de Fosfatos

## Efecto Neto:

- **AUMENTA** la concentración plasmática de **CALCIO**
- **DISMINUYE** la concentración plasmática de **FOSFATOS**



## 2.- CALCITONINA

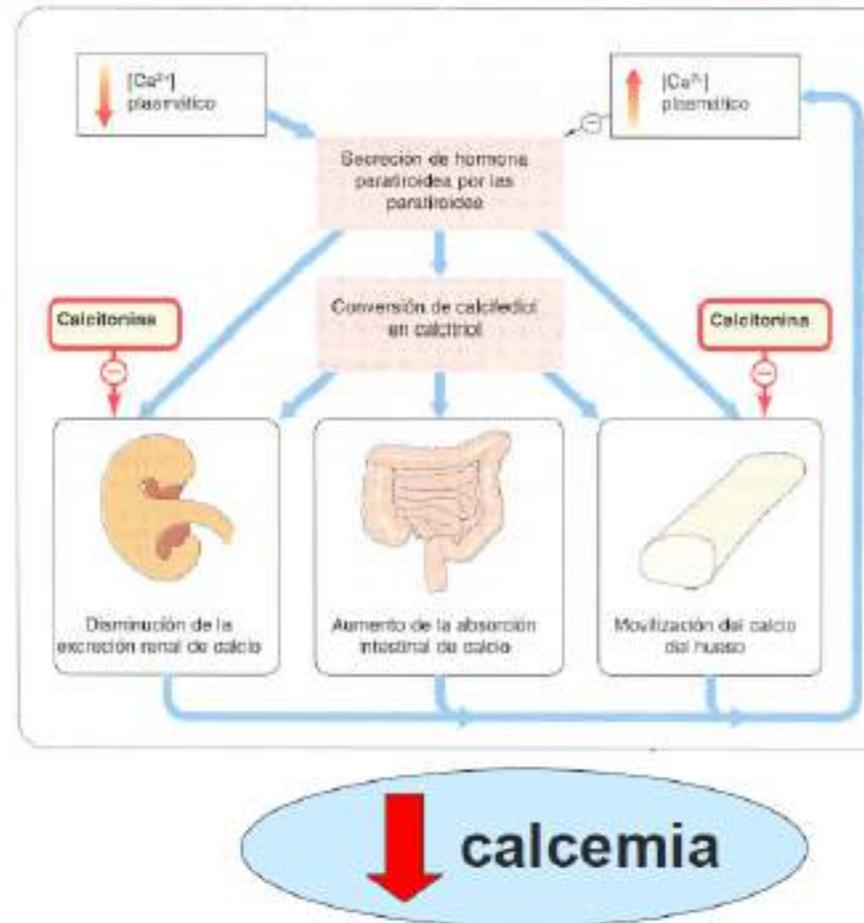
Hormona sintetizada por las células "C" de los folículos tiroideos

### Acciones:

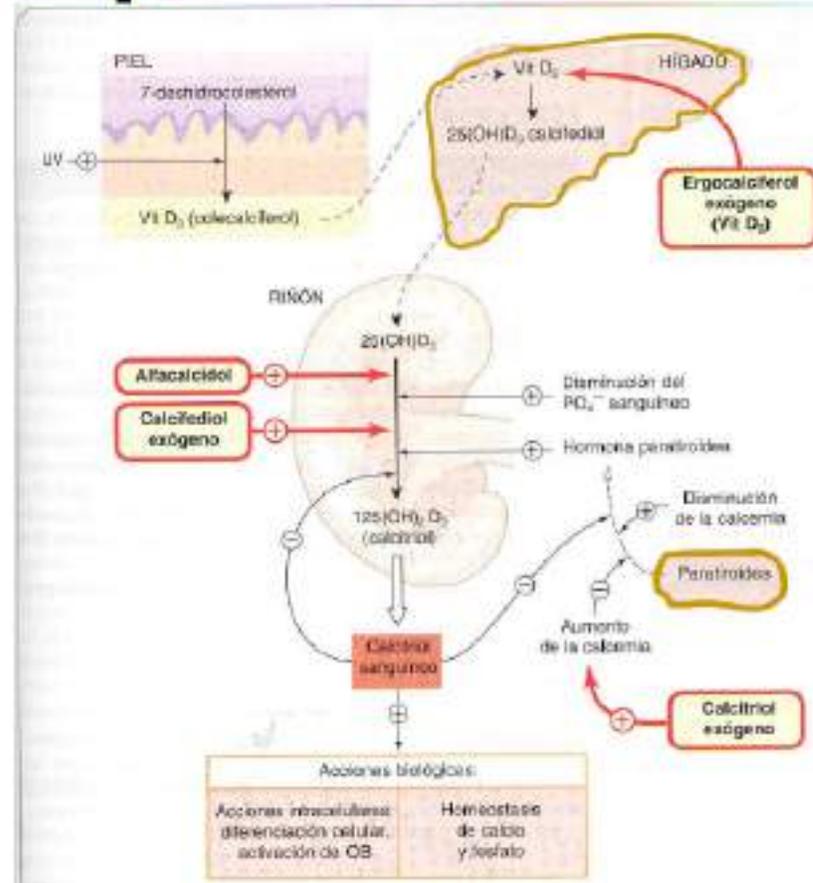
■ **Hueso:** Evita la resorción ósea mediante la unión a un receptor específico en los osteoclastos e inhibe su acción

■ **Rinón:** Disminuye la reabsorción de calcio y fosfatos en los túbulos proximales

■ **Efecto Global:** DISMINUIR la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  plasmático



## 3.- Vitamina D



**Acciones: AUMENTO DE Ca<sup>2+</sup>**

•**INTESTINO:** Aumenta la absorción del Ca<sup>2+</sup> y PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>

•**RIÑÓN:** Disminuye la excreción de Ca<sup>2+</sup>

•**HUESO:** Promueve la movilización del Ca<sup>2+</sup>

**Acciones del calcitriol a nivel óseo:**

**OSTEOCLASTOS:**

- Promueve la maduración
- Estimula indirectamente su actividad

**OSTEOBLATOS:**

- Disminuye la síntesis de colágeno

**PERO:** también puede **estimular la síntesis ósea**, en situaciones de deficiencia de vitamina D.

**Resumimos:**

Hormonas que participan controlando los niveles de calcemia.....

- Paratohormona

- Vitamina D

- Calcitonina

- Aumento  $\text{Ca}^{2+}$

- Aumento  $\text{Ca}^{2+}$

- Disminuye  $\text{Ca}^{2+}$

## **4.- ESTRÓGENOS**

- **Inhiben las citocinas que reclutan los osteoclastos**
- **Contrarrestan la acción de resorción ósea y movilización del calcio inducida por la PTH**

## **5.- GLUCOCORTICOIDES**

- **Concentraciones Fisiológicas:**  
Diferenciación de los osteoblastos
- **Concentraciones Excesivas:**  
Inhibición de la diferenciación y actividad osteoblástica.

# ENFERMEDADES ÓSEAS

## De la Estructura ósea

- 1.- **Osteoporosis:** “Un problema de salud pública”  
Reducción de la masa ósea con distorsión de la microarquitectura
- 2.- **Osteopenia:**  
Reducción del contenido mineral
- 3.- **Deficít de vitamina D:** Defecto en la mineralización
  - Raquitismo
  - Osteomalacia
- 4.- **Enfermedad de Paget:**  
Alteración en los procesos de resorción y remodelado óseo

## Del Metabolismo óseo

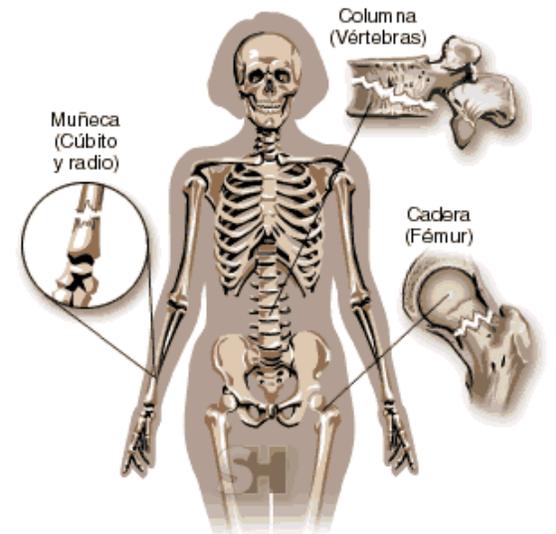
- 1.- **Hipocalcemia:**
  - Hipoparatiroidismo
  - Deficít de vitamina D
- 2.- **Hipercalcemia:**
  - Hiperparatiroidismo
  - Algunas enfermedades malignas
- 3.- **Hipofosfatemia:**
  - Malnutrición
- 4.- **Hiperfosfatemia:**
  - Insuficiencia renal,
  - Antiácidos con calcio o aluminio

# OSTEOPOROSIS

- **La osteoporosis es una enfermedad crónica que afecta entre 20 y 30% de la población mayor de 50 años.**
- **Enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la resistencia esquelética que predispone a un aumento del riesgo de fractura.**
- **RESISTENCIA OSEA: integración de cantidad y calidad**



La pérdida de altura y aspecto encorvado de una persona con osteoporosis resultado de colapso parcial de vértebras debilitadas.



# FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES ÓSEAS

## 1.- BIFOSFONATOS

- De primera generación ej. Etidronato
- De segunda generación: ej. Tiludronato
- De tercera generación: ej. Risedronato

## 2.- ESTRÓGENOS Y ANTIESTRÓGENOS

- Estrógenos
- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE):  
Tamoxifeno, Raloxifeno

## 3.- VITAMINA D

- Ergocalciferol
- Alfacalcidol
- Calcitriol

## 4.-PTH

- Teriparatida

## 5.- CALCITONINA

- Calcitonina porcina (natural)
- Salcatonina (sintética de salmón)
- Calcitonina humana (sintética)

## 6.- SALES DE CALCIO

- Carbonato calcico
- Lactogluconato calcico
- Pidolato calcico
- Citratos y acetato

## 7.- Otros

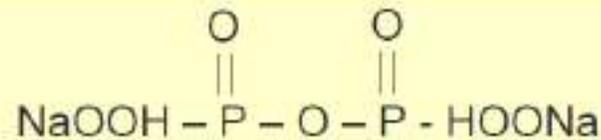
- Ranelato de estroncio

# 1.- BIFOSFONATOS (DIFOSFONATOS)

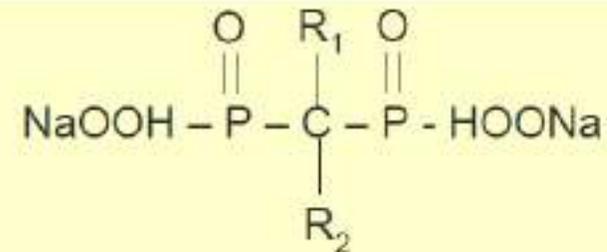
- Se emplean en los procesos donde predomina la resorción ósea.
- Son análogos a la molécula de pirofosfatos: la estructura P-O-P se ha sustituido por P-C-P (más resistentes a la hidrólisis por las FA)

## Mecanismo de acción

- "In vivo" se adsorben a los cristales de hidroxiapatita y así evitan su disolución
- Se incorporan en el osteoclasto por un proceso de endocitosis durante la reabsorción ósea e inducen su muerte por apoptosis
- Inhiben la resorción ósea
- Inhiben la activación y reclutamiento de osteoclastos
- Activan indirectamente a los osteoblastos



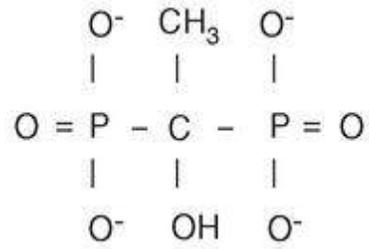
*Pirofosfato*



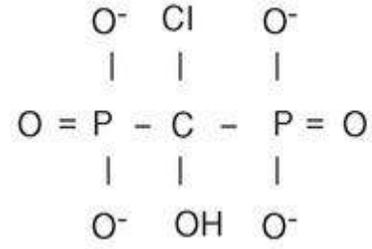
*Bifosfonato*

# 1.- BIFOSFONATOS (cont)

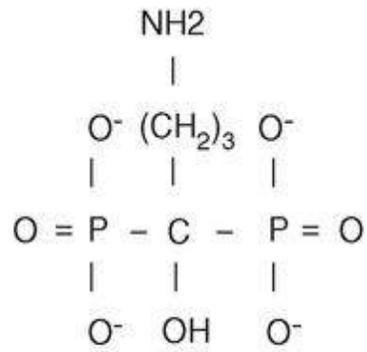
<u>CLASIFICACIÓN</u>	<u>Actividad Resortiva Relativa</u>	<u>Indicaciones:</u>
<b>Primera generación:</b>		
Etidronato	1	→ Prevención de la osteoporosis, Paget
Clodronato	10	→ Hipercalcemia aguda
<b>Segunda generación</b>		
Tiludronato	10	→ Enfermedad de Paget
Pamididronato	100	→ Hipercalcemias tumorales, metastásis óseas, Paget
*Alendronato	1.000	→ Prevención de la osteoporosis
<b>Tercera Generación</b>		
*Risedronato	5.000	→ Prevención de la osteoporosis
*Ibandronato	5.000	→ Hipercalcemias tumorales, metastásis osteolíticas óseas, Paget
Zoledronato	>10.0000	→ Hipercalcemias tumorales, metastásis osteolíticas óseas, Paget



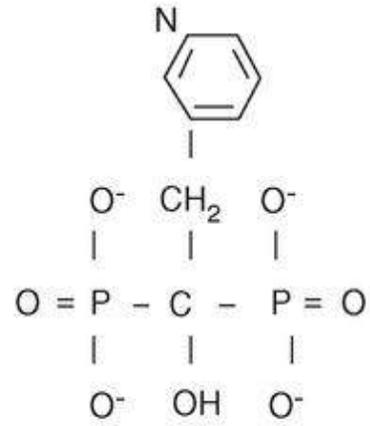
Etidronato



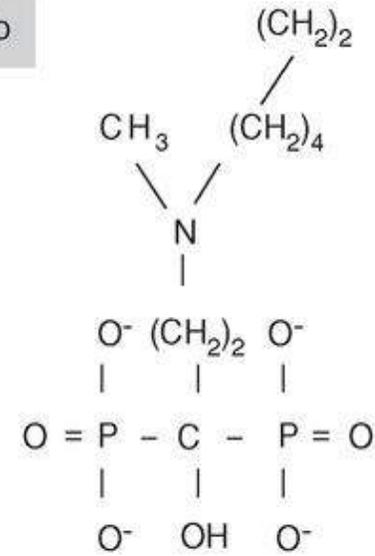
Clodronato



Alendronato



Risedronato



Ibandronato

## 2.- VITAMINA D

### PREPARADOS

- Ergocalciferol
- Calcifediol
- Calcitriol
- Alfa-calcidiol

### FARMACOCINÉTICA

- 1.- Se absorben **BIEN** por vía oral. En intestino se une a una  $\alpha$ -globulina sanguínea específica
- 2.- Semivida plasmática: 22h
- 3.- Eliminación fundamentalmente por **HECES**

## 2.- VITAMINA D (cont)

### EFFECTOS ADVERSOS

La ingesta excesiva de Vit D: **HIPERCALCEMIA:**

- Estreñimiento, debilidad, depresión, fatiga
- Renal:
  - \* Disminuye capacidad para concentrar la orina: poliuria y polidipsia,
  - \* litiasis e insuficiencia

### INDICACIONES

- 1.- **RAQUITISMO, OSTEOMALACIA O DEFICIT DE VITAMINA D**
- 2.- **HIOPARATIROIDISMO**
- 3.- **OSTEODISTROFIA** de la insuficiencia renal crónica, secundaria a una menor generación de calcitriol

**Precaución!!!**

monitorizar la calcemia (habitualmente una vez por semana)

## 3.- SALES DE CALCIO

Las más utilizadas son:

- LACTOGLUCONATO CALCICO (134mg/g)
- CARBONATO CÁLCICO (400 mg/g)
- PIDOLATO CALCICO (134 g/g)

Se administran por **VIA ORAL**

los preparados intramusculares producen: Necrosis local

### EFECTOS ADVERSOS

Trastornos gastrointestinales

### INDICACIONES

- 1.- Deficit crónico y en la hipocalcemia crónica secundaria hipoparatiroidismo o malabsorción
- 2.- Tetania hipocalcémica
- 3.- Osteoporosis posmenopáusica o secundaria a corticoides (en asociación con otros ej. Vit D, bifosfonatos, calcitonina, estrógenos)

## 4.- PTH: Teriparatida

- Fragmento 1- 34 de la PTH
- Estimula paradójicamente la formación de hueso y aumenta la densidad mineral ósea
- **Indicación:** Osteoporosis con alto riesgo de fractura
- Se administra por vía subcutánea (20 microg/día-18-24 meses)
- *Efectos secundarios:*
- Náuseas, mareos, calambres en piernas
- Hipercalcemia e hipercalcuria

# 5.- CALCITONINA

- 1.- Calcitonina Porcina
- 2.- Calcitonina Humana
- 3.- Salcalcitonina

## FARMACOCINÉTICA

- 1.- Administración: **Vía subcutánea, Intramuscular ó intranasal**
- 2.- Semivida plasmática: 30 minutos (i.v), 60-90 min (i.m)
- 3.- Se metaboliza en el **riñón**

## EFECTOS ADVERSOS

- Enrojecimiento facial
- Náuseas, vómitos, diarrea dolor abdominal (10%)
- Sensación de hormigueo en manos
- Sabor desagradable en boca

## INDICACIONES

- 1.- **HIPERCALCEMIA**: asociada a neoplasias, hiperparatiroidismo
- 2.- **ENFERMEDAD DE PAGET ÓSEA**: mejora el dolor y reduce algunas complicaciones neurológicas
- 3.- **OSTEOPOROSIS**: postmenopáusica y corticoides
- 4.- **DOLOR ASOCIADO A METASTASIS ÓSEAS**

## 6.- ESTRÓGENOS Y MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (MSRE)

### ESTRÓGENOS –Terapia hormonal sustitutiva

- Prevención de la osteoporosis posmenopáusicas
- Preparados orales, parches o geles
- Riesgos de la THS
  - Enfermedad cardiovascular
  - Tromboflebitis
  - Ictus
  - Cáncer de mama

### MSRE: RALOXIFENO

- **Acciones:**
  - Agonista en los órganos diana como **HUESO**
  - Antagonista las **MAMAS Y ÚTERO.**

#### Farmacocinética:

- Se administran por vía oral
- Sufre 1º paso hepático: solo el 2% es biodisponible
- Semivida: 32 horas
- Excreción: heces

#### Efectos Secundarios:

- sofocos (24%), riesgo de tromboflebitis, embolia pulmonar.
- Contraindicado en mujer fértil.

#### Indicación:

Prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujer menopáusicas

## [ 7.- Ranelato de Estroncio ]

- **Año-2004**
  - Gran afinidad por el tejido óseo
  - Estimula la formación ósea *in vivo* e *in vitro*
    - *Disminuye la actividad osteoclastica*
    - *Aumenta la actividad osteoblática*
  - Eficacia para reducir fracturas vertebrales y extravertebrales en mujeres con osteoporosis tras 3 y 5 años de tratamiento
  - Pocos efectos adversos.
  - Cuadro infrecuente pero grave: **DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms ): erupción cutánea, fiebre, afectación de diversos órganos como el riñón y el hígado

## 7.- Ranelato de Estroncio-cont

### ■ Farmacocinética:

- La biodisponibilidad oral: 25%
- $C_{max}$ : 3 a 5 horas tras una dosis única de 2 g.
- El estado estacionario se alcanza después de 2 semanas de tratamiento.
- El calcio o los alimentos reduce la biodisponibilidad del estroncio aproximadamente en un 60-70%, en comparación con su administración 3 horas después de las comidas

# **RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): LA REVISIÓN EUROPEA CONCLUYE QUE EL BALANCE BENEFICIO-RIESGO ES DESFAVORABLE**

## **(Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC)**

Fecha de publicación: 10 de enero de 2014

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 1/2014

**Tras finalizar la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), ha recomendado suspender su autorización de comercialización.**

**Las conclusiones se basan en los datos referentes a su riesgo cardiovascular en el contexto de su limitada eficacia en la prevención de fracturas graves.**

**Esta recomendación deberá ser valorada en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios sobre las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, autorizado para el tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

En abril de 2013, la evaluación periódica de los datos de seguridad constató un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con ranelato de estroncio en ensayos clínicos en comparación con los tratados con placebo. Como consecuencia, se restringieron las condiciones de uso con objeto de minimizar el riesgo cardiovascular y se inició una revisión detallada del balance beneficio-riesgo, que es la que el PRAC acaba de finalizar. (ver [Nota informativa de la AEMPS MUH \(FV\) 11/2013](#)).

Además, la seguridad de este medicamento ya había sido previamente evaluada en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (ver [Nota informativa MUH \(FV\) 04/2012](#)).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando del inicio (ver [nota informativa MUH \(FV\) 11/2013](#)) y finalización (ver [notas informativas MUH \(FV\) 1/2014](#) y [MUH \(FV\) 2/2014](#)) de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio en sus indicaciones autorizadas.

Con objeto de mantener actualizada la información sobre las condiciones de autorización de ranelato de estroncio en España, la AEMPS informa, tal y como ya se indicó en la nota informativa [MUH \(FV\) 2/2014](#), que **Osseor® y Protelos® acaban de ser calificados como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario, con fecha efectiva de aplicación el 1 de agosto de 2014.**

**Se recuerdan los cambios fundamentales en las condiciones de uso autorizadas** que se han establecido tras la revisión del balance beneficio-riesgo anteriormente mencionada, **reflejadas en la ficha técnica y prospecto de estos medicamentos:**

- **Ranelato de estroncio sólo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.**
- **Ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebro-vascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, este deberá interrumpirse.**
- **Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.**

## **RESUMEN:**

*Fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis.*

### **1.- Anticatabólicos o antiresortivos**

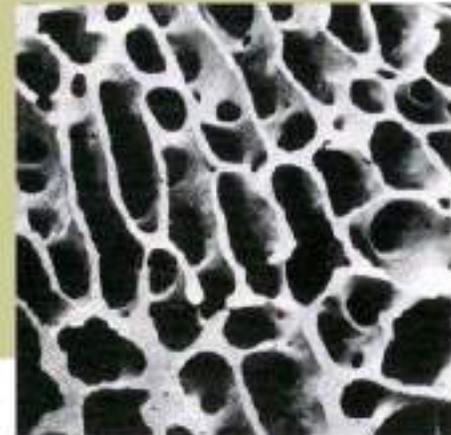
- Estrógenos
- Bifosfonatos
  - Alendronato
  - Risedronato
  - Ibandronato
- Moduladores de los receptores estrogénicos ( SERM )
  - Raloxifeno
- Calcitoninas

### **2.- Anabólicos u osteoformadores**

- Análogos de la paratohormona
  - PTH ( 1-34 ) ( Teriparatida )
  - PTH-intacta ( 1-84 )

### **3.-Acción mixta**

- Ranelato de estroncio



# POSIBLES TRATAMIENTOS NOVEDOSOS

- **Inhibidores de RANKL** (p. ej., el anticuerpo monoclonal **denosumab** =prolia).
- **Inhibidores de la catepsina K** (p. ej., **odanacatib**).
- **OPG recombinante humana** para el tratamiento de la enfermedad de Paget.

YUSTE MT

[mariateresa.yuste1@um.es](mailto:mariateresa.yuste1@um.es)



# FARMACOLOGÍA

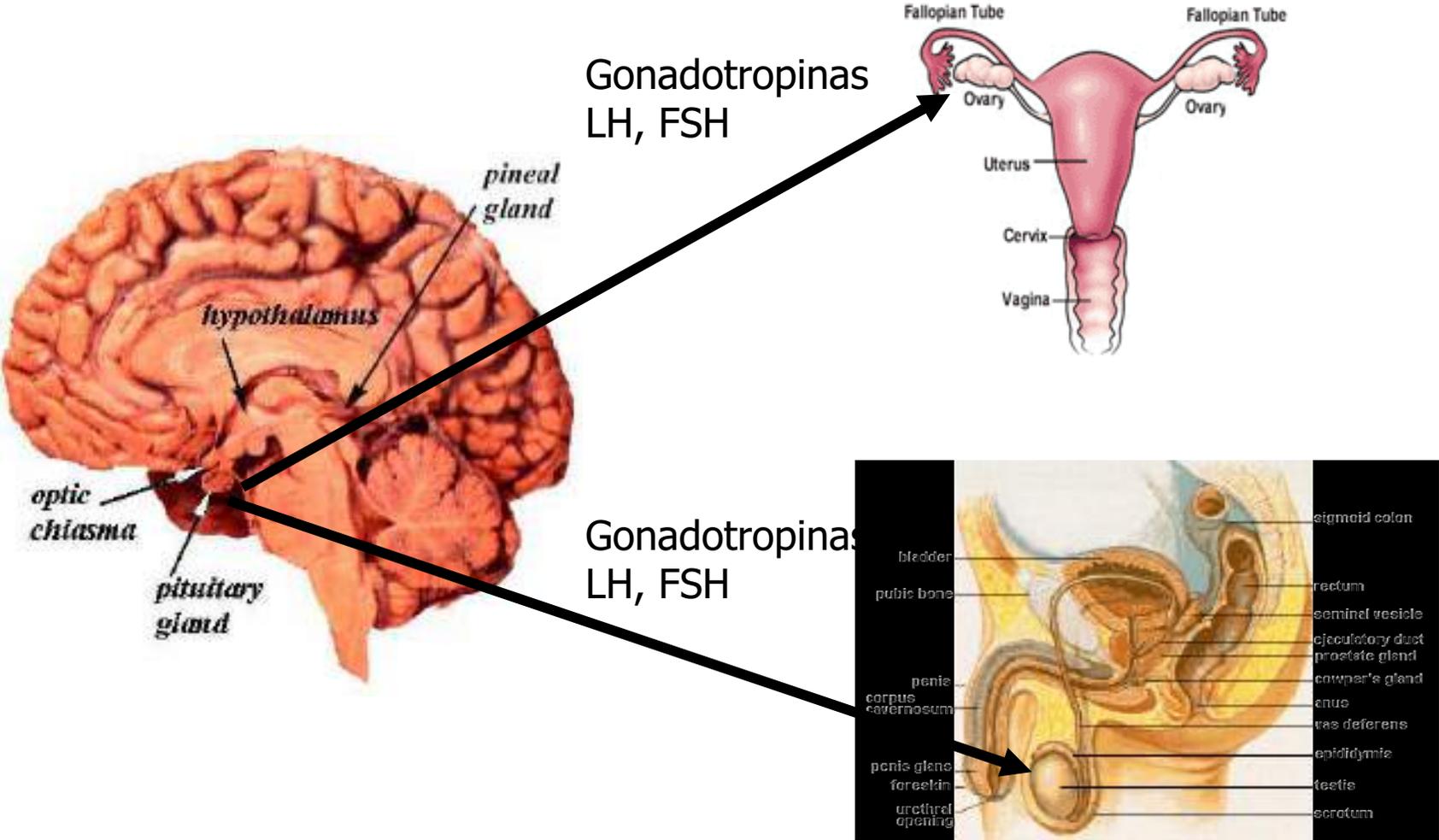
## 2º GRADO ODONTOLOGÍA

Farmacología hormonal.

Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. Farmacología de la motilidad uterina.



# Hipotalámico y glándula pituitaria regulan las hormonas sexuales

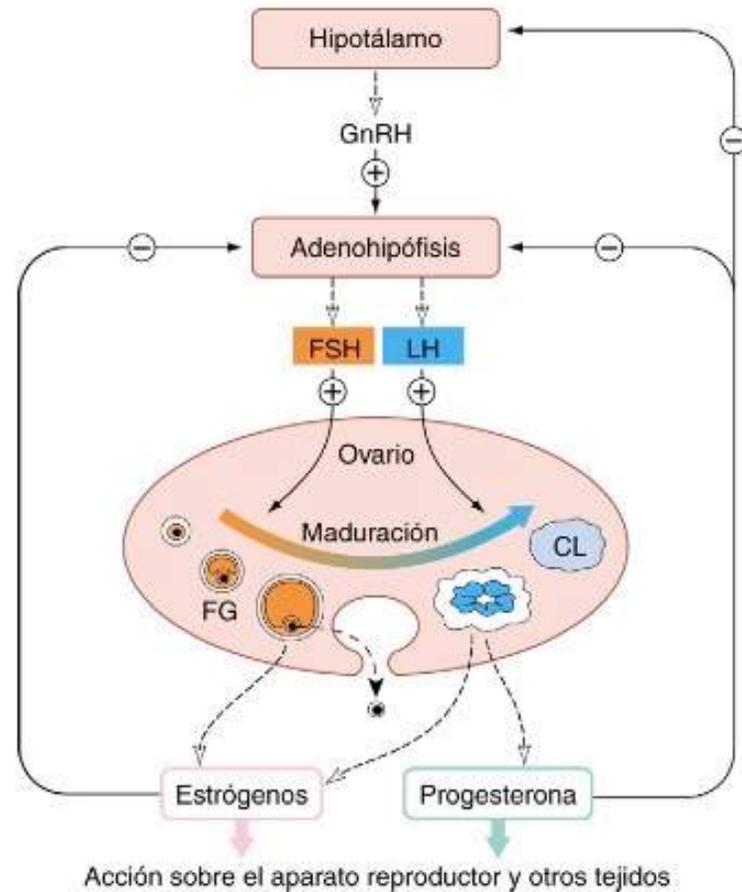


# CONTROL ENDOCRINO DE LA REPRODUCCIÓN

## CONTROL NEUROHORMONAL DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

- Durante la pubertad se produce en las jóvenes un aumento de la secreción de hormonas del hipotálamo y la hipófisis anterior, lo que estimula la secreción de estrógenos por los ovarios.
- Ello da lugar a la maduración de los órganos reproductores y al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, así como a una fase de aceleración del crecimiento, seguida por el cierre de las epífisis de los huesos largos.
- Los esteroides sexuales, estrógenos y progesterona, participan, a partir de ese momento, en el ciclo menstrual y la gestación.

## Control hormonal del aparato reproductor femenino



- El ciclo menstrual comienza con la menstruación.
- La hormona liberadora de gonadotropinas, liberada por el hipotálamo, actúa sobre la adenohipófisis, donde estimula la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).
- Las gonadotropinas estimulan el desarrollo del folículo. La FSH es la principal hormona estimulante de la liberación de estrógenos. La LH estimula la ovulación a mitad del ciclo y es la principal hormona que controla la secreción posterior de progesterona por el cuerpo lúteo.
- Los estrógenos controlan la fase proliferante del endometrio y ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis. La progesterona controla la fase secretora tardía y ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- Si un óvulo fecundado logra implantarse, el cuerpo lúteo continúa secretando progesterona.
- Tras la implantación adquiere importancia la gonadotropina coriónica humana producida por el corion y, al avanzar la gestación, la placenta secreta progesterona y otras hormonas.

En el lado izquierdo se representa el folículo de Graaf (**FG**) en desarrollo, que luego involuciona y forma el cuerpo lúteo (**CL**), representado a la derecha, después de ser liberado el óvulo.

**GnRH**, hormona liberadora de gonadotropinas; **FSH**, hormona foliculoestimulante; **LH**, hormona luteinizante.

- La progesterona ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, reduciendo la liberación de LH.
- Si no se produce la implantación del óvulo, la secreción de progesterona se detiene, desencadenando la menstruación.
- Si tiene lugar la implantación, el cuerpo lúteo continúa secretando progesterona que, debido a su acción sobre el hipotálamo y la adenohipófisis, impide nuevas ovulaciones.
- El principio de retroalimentación negativa es básico para comprender la forma en que las hormonas controlan la reproducción, así como la manera en que muchos fármacos, incluidos los utilizados para impedir o facilitar la concepción, actúan a través de estos mecanismos de retroalimentación negativa.

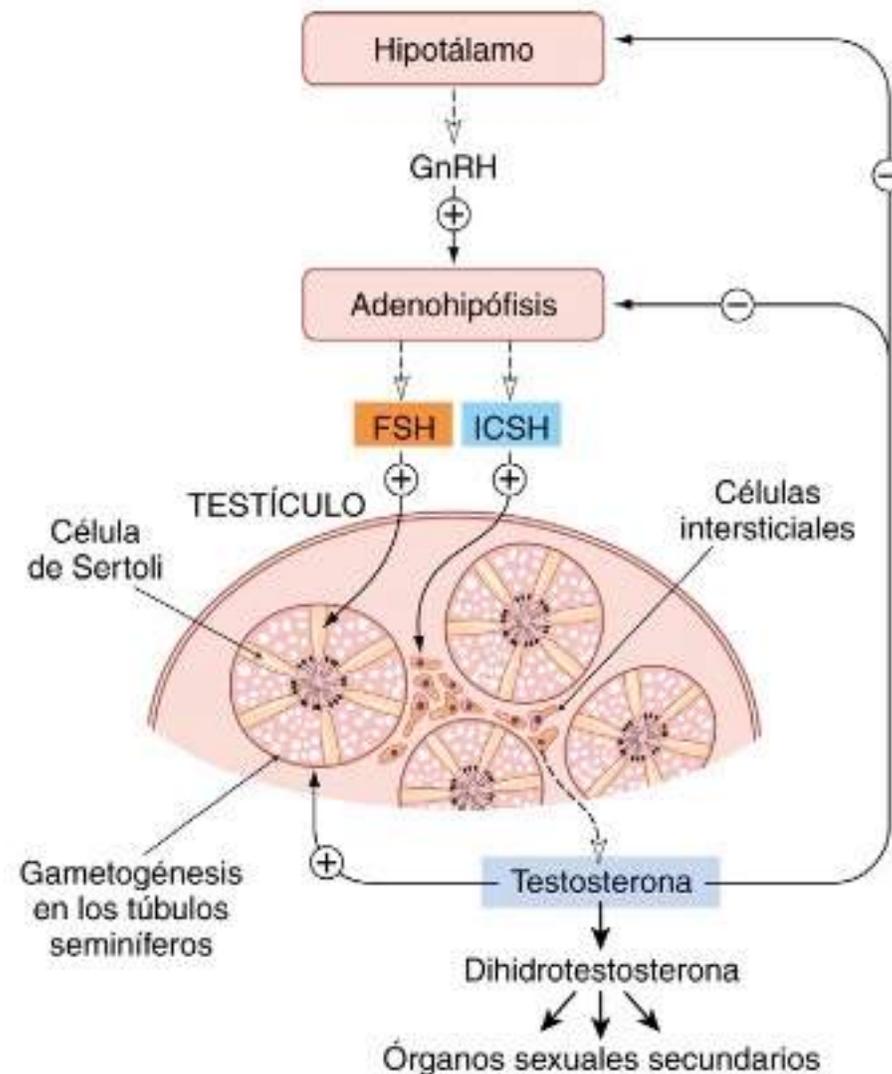
- El corion (un precursor de la placenta) secreta gonadotropina coriónica humana (HCG), que mantiene el recubrimiento del útero durante la gestación.
- Por razones que no son fisiológicamente evidentes, la HCG posee además una acción farmacológica que estimula la ovulación.
- Al avanzar el embarazo, la placenta adquiere otras funciones endocrinas y secreta una serie de hormonas, entre ellas gonadotropinas, progesterona y estrógenos.
- La progesterona secretada durante la gestación controla el desarrollo de los alvéolos secretores de la glándula mamaria, mientras que los estrógenos estimulan los conductos galactóforos.
- Tras el parto, los estrógenos, junto con la prolactina, son los responsables de estimular y mantener la lactancia, mientras que los estrógenos exógenos en dosis altas la suprimen.

# CONTROL NEUROHORMONAL DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

- Al igual que en el femenino, las secreciones hormonales del hipotálamo, la adenohipófisis y las gónadas controlan la función del aparato reproductor masculino.
- La GnRH controla la secreción de gonadotropinas por la adenohipófisis. Esta secreción no es cíclica, como en las mujeres menstruantes, si bien en ambos sexos es pulsátil.
- La FSH es la responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y, después de la pubertad, es importante para la gametogénesis, a través de su acción en las células de Sertoli, que nutren y mantienen a los espermatozoides en desarrollo.
- La LH, que en el hombre también recibe el nombre de hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH), estimula la síntesis por las células intersticiales (células de Leydig) de andrógenos, especialmente testosterona.
- La secreción de LH/ICSH comienza en la pubertad y la consiguiente secreción de testosterona induce la maduración de los órganos reproductores y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

- A partir de ese momento, la función principal de la testosterona es el mantenimiento de la espermatogénesis y, por tanto, de la fertilidad; esta acción está mediada por las células de Sertoli.
- La testosterona también es importante para la maduración de los espermatozoides a lo largo de su recorrido por el epidídimo y el conducto deferente.
- Otra acción de la testosterona es un efecto de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, que modula su sensibilidad a la GnRH y controla así la secreción de LH/ICSH. La testosterona ejerce marcados efectos anabolizantes: favorece el desarrollo muscular y el crecimiento óseo y da lugar a un rápido aumento de la talla (el estirón puberal) con la pubertad, seguido por el cierre de las epífisis de los huesos largos.
- La secreción de testosterona está controlada fundamentalmente por la LH/ICSH, aunque también interviene la FSH, probablemente mediante la liberación de un factor similar a la GnRH por las células de Sertoli (que son su diana principal).
- Las células intersticiales que sintetizan testosterona también poseen receptores de prolactina, que pueden influir en la secreción de testosterona al aumentar el número de receptores de LH/ICSH.

## Interrelaciones hormonales en el control del aparato reproductor masculino



**GnRH**, hormona liberadora de gonadotropinas;  
**FSH**, hormona foliculoestimulante;  
**ICSH**, hormona estimulante de las células intersticiales.

# FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN LA FUNCIÓN REPRODUCTORA

- ESTRÓGENOS
- ANTIESTRÓGENOS
- PROGESTÁGENOS
- ANTIPROGESTÁGENOS
- TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO POSMENOPÁUSICO
- ANDRÓGENOS
- ESTEROIDES ANABOLIZANTES
- ANTIANDRÓGENOS
- HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS: AGONISTAS Y ANTAGONISTAS
- GONADOTROPINAS Y ANÁLOGOS



# ESTRÓGENOS

- Los estrógenos son sintetizados por los ovarios y la placenta y, en pequeñas cantidades, por el testículo y la corteza suprarrenal. Los estrógenos (y otros esteroides) se sintetizan a partir del colesterol. Los precursores inmediatos de los estrógenos son sustancias androgénicas: androstenediona o testosterona. Existen **tres estrógenos endógenos principales en humanos: estradiol, estrona y estriol**. El **estradiol** es el **más potente** y representa el **principal estrógeno secretado por el ovario**.
- Existen muchos **preparados de estrógenos** (orales, transdérmicos, intramusculares, implantables y tópicos) para numerosas indicaciones. Existen **preparados con estrógenos naturales** (p. ej., **estradiol, estriol**) y **sintéticos** (p. ej., **mestranol, etinilestradiol, dietilestilbestrol**). Los estrógenos se presentan individualmente o combinados con un progestágeno.

## Acciones

Los **estrógenos** actúan de forma coordinada con la **progesterona** e inducen la síntesis de receptores de progesterona en el **útero**, la **vagina**, la **adenohipófisis** y el **hipotálamo**.

En cambio, la **progesterona** disminuye la expresión de receptores de estrógenos en el **aparato reproductor**, al reducir su síntesis.

La **prolactina** también influye en el efecto de los estrógenos, ya que aumenta el número de receptores estrogénicos en la **glándula mamaria**, aunque no ejerce acción alguna sobre la expresión de dichos receptores estrogénicos en el útero.

Los **efectos** de los estrógenos exógenos **dependen del estado de madurez sexual** que exista en el momento de su administración:

- En el hipogonadismo primario: los **estrógenos** estimulan el desarrollo de **los caracteres sexuales secundarios** y aceleran el **crecimiento**.
- En mujeres adultas con amenorrea primaria: los **estrógenos**, administrados cíclicamente junto con la **progesterona**, **inducen un ciclo artificial**.
- En mujeres sexualmente maduras: los **estrógenos** (junto con un **progestágeno**) actúan como **anticonceptivos**.
- Durante o después de la menopausia: la reposición con estrógenos **evita los síntomas menopáusicos y la pérdida de masa ósea**.

## Acciones metabólicas

- Acción mineralocorticoide (retención hidrosalina)
- Acción anabolizante leve
- Aumentan las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad, (contribuye al riesgo relativamente bajo de **ateromatosis** que existe en las mujeres premenopáusicas en comparación con los hombres de la misma edad).
- Incrementan la coagulabilidad de la sangre, por lo que las píldoras anticonceptivas con una cantidad elevada de estrógenos pueden aumentar el riesgo de **tromboembolia**. Este efecto es **dependiente de la dosis**.

## Mecanismo de acción

- Al igual que otros esteroides, los estrógenos se unen a receptores intracelulares.
- Dos tipos de receptores estrogénicos, denominados ER $\alpha$  y ER $\beta$ .
- tras lo cual se produce una modificación de la transcripción génica.
- La unión del estrógeno se sigue de la interacción de los complejos resultantes con sitios específicos del ADN y de los consiguientes efectos genéticos.
- Además de estos receptores intracelulares «clásicos», cada vez hay más indicios de que algunos de los efectos de los estrógenos, sobre todo sus rápidas acciones vasculares, pueden estar mediados por receptores de membrana.

## Farmacocinética

- Absorción oral, parenteral, subcutánea.
- Alta unión a globulinas plasmática, y en menor extensión a la albúmina. Muy solubles en lípidos, lo que permite su entrada fácil en la célula..
- Metabolismo en hígado y los metabolitos conjugados son excretados en la bilis y por orina. Circulación enterohepática. Los **antibióticos** reducen la circulación enterohepática y la eficacia de los Anticonceptivos orales.

## Efectos adversos

- hipersensibilidad mamaria
- náuseas, vómitos, anorexia
- retención hidrosalina con el consiguiente edema
- aumento del riesgo de tromboembolia
  
- Cuando se utilizan intermitentemente como tratamiento hormonal sustitutivo:
  - hemorragia seudomenstrual
  - hiperplasia endometrial, salvo que se administren cíclicamente junto con un **progestágeno**.
- En los hombres, los estrógenos ocasionan feminización.
- La administración de estrógenos a mujeres embarazadas puede provocar anomalías genéticas en su descendencia. El carcinoma de vagina fue más frecuente en mujeres jóvenes cuyas madres recibieron tratamiento con **dietilestilbestrol** al comienzo de su gestación en un intento, mal planteado, de prevenir abortos.

## Aplicaciones clínicas

- Terapia de sustitución
  - Insuficiencia ovárica primaria (síndrome de Turner).
  - Insuficiencia ovárica secundaria (menopausia), para combatir los **sofocos** y la **sequedad vaginal** y **conservar la masa ósea**.
- Anticoncepción.
- Cáncer de próstata y de mama (desplazados por otros tratamientos hormonales).



## MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

**Raloxifeno** «modulador selectivo de los receptores estrogénicos» (SERM)

- efectos antiestrogénicos en la **mama** y el **tejido endometrial**
- efectos estrogénicos sobre el **hueso**, el **metabolismo lipídico** y la **coagulación sanguínea**.
- Se utiliza en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y reduce la incidencia del cáncer de mama con receptores para estrógenos en una proporción similar a la del tamoxifeno, pero produciendo menos efectos adversos. Reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con un alto riesgo de padecer este tipo de cáncer. A diferencia de los estrógenos, no evita los sofocos posmenopáusicos.

## Tamoxifeno

- efecto antiestrogénico sobre el **tejido mamario**
- efectos estrogénicos sobre los **lípidos plasmáticos**, el **endometrio** y el **hueso**. Produce efectos adversos leves de tipo estrogénico compatibles con su actividad de agonista parcial. El complejo receptor de estrógeno- tamoxifeno no se disocia fácilmente, por lo que interfiere con el reciclaje de los receptores.
- El tamoxifeno regula al alza el factor transformador de crecimiento beta, una citocina que retrasa la progresión de las neoplasias malignas y que desempeña también un papel destacado en el control del equilibrio entre los osteoblastos productores de hueso y los osteoclastos que reabsorben el hueso.

# ANTIESTRÓGENOS

Los antiestrógenos compiten con los estrógenos naturales por los receptores de los órganos diana.

**Clomifeno** induce la ovulación al inhibir la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.

- inhibe la unión de los estrógenos en la adenohipófisis
- por lo que impide la modulación normal mediante retroalimentación negativa
- aumenta la secreción de GnRH y gonadotropinas
- esto produce una notable estimulación, con crecimiento de los ovarios y aumento de la secreción de estrógenos.

El principal efecto de su acción antiestrogénica sobre la hipófisis es la inducción de la ovulación.

Estos fármacos se utilizan para tratar la esterilidad por falta de ovulación. Son frecuentes los embarazos gemelares, pero las gestaciones múltiples son raras.

# PROGESTÁGENOS

- La hormona progestágena natural es la **progesterona**. Es secretada por el cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo menstrual y por la placenta en el embarazo. El testículo y la corteza suprarrenal también secretan pequeñas cantidades.
- Los **progestágenos** actúan, al igual que otras hormonas esteroideas, sobre receptores intracelulares. La **densidad de receptores** de progesterona es **controlada por** los **estrógenos**.



## Preparados

Existen dos tipos principales de progestágenos.

1. La hormona natural y sus derivados (p. ej., **hidroxiprogesterona**, **medroxiprogesterona**, **didrogesterona**) La propia **progesterona** es **prácticamente inactiva por vía oral** debido a que, tras ser absorbida, se metaboliza en el hígado y la extracción hepática es casi completa. Existen otros preparados disponibles para su administración oral, intramuscular o a través de la vagina o el recto.
2. Derivados de la testosterona (p.ej., **noretisterona**, **norgestrel** y **etinodiol**) que pueden administrarse por **vía oral**. Entre los progestágenos **más modernos** utilizados con fines **anticonceptivos** figuran el **desogestrel** y el **gestodeno**; parecen causar **menos efectos adversos sobre los lípidos** que etinodiol y pueden considerarse en las mujeres que experimentan efectos secundarios como acné, depresión y hemorragias intercurrentes con los fármacos más antiguos. Sin embargo, estos fármacos modernos se han asociado a un **mayor riesgo de tromboembolias venosas**.

## **Mecanismo de acción**

A través de receptores intracelulares y alteraciones de la expresión génica.

Los **estrógenos** estimulan la síntesis de receptores de progesterona, mientras que la **progesterona** inhibe la síntesis de receptores estrogénicos.

## **Aspectos farmacocinéticos**

La progesterona inyectada se fija a la albúmina y no a la globulina transportadora de esteroides sexuales.

Parte de ella se deposita en el tejido adiposo.

Es metabolizada por el hígado, y los productos, pregnanolona y pregnanediol, se conjugan con ácido glucurónico y se excretan con la orina.

## Aplicaciones clínicas

- Anticoncepción:
  - Junto con **estrógenos** en la píldora anticonceptiva oral combinada.
  - Como píldora anticonceptiva que únicamente contiene **progesterona**.
  - Como método anticonceptivo inyectable o implantable únicamente con progesterona.
  - Como parte de un sistema anticonceptivo intrauterino.
- Combinados con **estrógenos** como tratamiento sustitutivo estrogénico en mujeres con útero intacto, para prevenir la hiperplasia y el carcinoma endometriales.
  - En la endometriosis.
  - En el carcinoma endometrial; su aplicación en el cáncer de mama y el cáncer renal ha disminuido.
- Otras indicaciones de eficacia poco demostrada como diversos trastornos menstruales.

## **Efectos adversos**

- efectos androgénicos débiles
- acné
- retención de líquidos
- cambios del peso corporal
- depresión
- alteraciones de la libido
- molestias mamarias
- síntomas premenstruales
- ciclos menstruales irregulares
- hemorragias intercurrentes
- mayor incidencia de tromboembolias

# ANTIPIROGESTÁGENOS

La **mifepristona** es un agonista parcial de los receptores de progesterona.

Sensibiliza el útero a la acción de las prostaglandinas.

Se administra por vía oral y su semivida plasmática es de 21 h.

Se combina con una prostaglandina (como el **gemeprost**) como alternativa médica a la interrupción quirúrgica del embarazo incipiente.

# TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO POSMENOPÁUSICO

En la menopausia, natural o inducida por vía quirúrgica, se reduce la función ovárica y disminuye la concentración de estrógenos. Tradicionalmente, las ventajas e inconvenientes del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en esta situación han sido polémicos.

El THS suele incluir la administración continua o cíclica de dosis bajas de uno o más estrógenos, con o sin un progestágeno.

## **Efectos positivos**

- Mejora de los síntomas provocados por la disminución de los estrógenos, por ejemplo, sofocos y sequedad vaginal.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis, aunque se suelen escoger otros fármacos para esta indicación.

## **No reduce**

- riesgo de cardiopatía coronaria
- el deterioro de la función cognitiva relacionado con la edad.

Entre sus inconvenientes figuran:

- Sangrado uterino asociado a la retirada de compuestos que se administran en ciclos.
- Reacciones adversas asociadas a los **progestágenos**.
- Aumento del riesgo de cáncer de endometrio si el estrógeno no se acompaña de un progestágeno.
- Aumento del riesgo de cáncer de mama, relacionado con la duración del THS y que desaparece a los 5 años de su interrupción.
- Aumento del riesgo de tromboembolia venosa (el riesgo se duplica en mujeres tratadas con THS combinado durante 5 años).

Los **estrógenos** utilizados en el **THS** pueden administrarse por vía oral (**estrógenos conjugados, estradiol, estriol**)

vía vaginal (**estriol**)

parches transdérmicos (**estradiol**)

implantes subcutáneos (**estradiol**)

La **tibolona** se comercializa para el tratamiento breve de los síntomas asociados a la deficiencia estrogénica. Posee actividad estrogénica, progestágena y androgénica débil y puede administrarse de forma continua sin progesterona cíclica (lo que evita las molestas hemorragias por interrupción).



# ANDRÓGENOS

- La **testosterona** es el principal andrógeno natural.
- Es sintetizado sobre todo por las células intersticiales del testículo y, en menor cantidad, por los ovarios y la corteza suprarrenal.
- Al igual que otras hormonas esteroideas, se sintetiza a partir del colesterol.
- El mecanismo de acción se ejerce a través de receptores intracelulares.
- Sus efectos dependen de la edad y el sexo y consisten en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos en hombres prepuberales y masculinización en mujeres.

## Mecanismo de acción

En la mayoría de sus células diana, la **testosterona** actúa a través de un metabolito activo, la **dihidrotestosterona**, en la cual se convierte localmente por la enzima **5 $\alpha$ -reductasa**.

Por otro lado, es la propia **testosterona** la que induce la virilización del aparato genital en el embrión masculino y la que regula la síntesis de LH/ICSH en las células de la adenohipófisis.

La **testosterona** y la **dihidrotestosterona** modifican la transcripción génica al interaccionar con receptores nucleares.

## Aplicaciones clínicas

Los **andrógenos** (preparados de testosterona) se utilizan como **tratamiento hormonal sustitutivo** en:

- El hipogonadismo masculino debido a **trastornos hipofisarios o testiculares** (p. ej., parches con 2,5 mg/día).
- La hiposexualidad femenina causada por la **ovariectomía** (p. ej., parches con 300 mcg/día). Se restablecen las concentraciones plasmáticas normales de testosterona en la mujer y mejoran la disfunción sexual en las ovariectomizadas, sin que se produzcan efectos adversos.
- La **administración de dosis «masculinas»** a mujeres provoca su masculinización.

## Preparados

- La propia **testosterona** puede administrarse mediante implantes subcutáneos o parches transdérmicos (la dosis de sustitución en hombres es de aproximadamente 2,5 mg/día).
- **Diversos ésteres** (p. ej., **enantato** y **propionato**) se administran mediante inyecciones de liberación retardada.
- vía oral **undecanoato de testosterona** y la **mesterolona**



## Aspectos farmacocinéticos

- Cuando se administra por vía oral, la **testosterona** se metaboliza rápidamente en el hígado.
- Prácticamente toda la testosterona circulante está unida a proteínas plasmáticas, sobre todo a la globulina transportadora de esteroides sexuales.
- La semivida de eliminación de la testosterona libre es breve (10-20 min).
- Es inactivada en el hígado mediante conversión en androstenediona.
- Los **andrógenos sintéticos** se metabolizan más lentamente y son excretados en la orina sin cambios.

## Efectos adversos

- disminución de la liberación de gonadotropinas, con la consiguiente esterilidad
- retención hidrosalina, con aparición de edemas
- desarrollo de adenocarcinomas hepáticos
- alteran el crecimiento en los niños (fusión prematura de las epífisis)
- acné y masculinización en las niñas.



# ESTEROIDES ANABOLIZANTES



Los **andrógenos** pueden ser modificados para potenciar sus efectos anabolizantes y reducir el resto de sus efectos.

Estos **esteroides anabolizantes** (p. ej., **nandrolona**)

- incrementan la síntesis de proteínas y favorecen el desarrollo muscular, aunque sus resultados clínicos (p. ej., en una enfermedad debilitante) han sido desalentadores.

## Se utilizan

- en el tratamiento de la anemia aplásica
- utilización indebida por algunos deportistas, también **testosterona**.

**Efectos adversos** en **dosis altas** son la ictericia colestásica, los tumores hepáticos y el mayor riesgo de cardiopatía coronaria.

# ANTIANDRÓGENOS

Tanto los **estrógenos** como los **progestágenos** presentan actividad antiandrogénica, que se manifiesta:

- En los **estrógenos** principalmente por la inhibición de la secreción de gonadotropinas
- en los **progestágenos** por la competición con los andrógenos en los órganos diana.

## **ciproterona**

- derivado de la progesterona con una débil actividad progestágena.
- Se comporta como agonista parcial de los receptores androgénicos y compite con la dihidrotestosterona por los receptores de los tejidos diana de los andrógenos.
- Mediante su efecto sobre el hipotálamo, reduce la síntesis de gonadotropinas.
- Se utiliza
  - fármaco complementario en el tratamiento del cáncer prostático durante el inicio del tratamiento con GnRH.
  - en el tratamiento de la pubertad precoz en hombres y de la masculinización y el acné en mujeres.
  - efectos sobre el SNC, donde disminuye la libido, por lo que se ha empleado para tratar la hipersexualidad en agresores sexuales masculinos.



# HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS: AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un decapeptido que controla la secreción de FSH y LH por la adenohipófisis.

La secreción de GnRH está controlada por eferencias nerviosas de otras partes del cerebro y mediante retroalimentación negativa por los esteroides sexuales.

Los **andrógenos**, **estrógenos** y **progestágenos exógenos** inhiben la secreción de **GnRH**, pero **solo** los **progestágenos** ejercen este efecto en dosis que **no tienen una acción hormonal pronunciada sobre tejidos periféricos**, probablemente debido a que los receptores de progesterona son escasos en el aparato reproductor a no ser que hayan sido inducidos por la exposición previa a estrógenos.

- El **danazol** es un **esteroide sintético** que inhibe la liberación de GnRH y, por tanto, de gonadotropinas (FSH y LH) y reduce la síntesis ovárica de estrógenos. En los hombres, reduce la síntesis de andrógenos y la espermatogénesis. Posee actividad androgénica. Es activo por vía oral y se metaboliza en el hígado.
  - **Se emplea** en enfermedades dependientes de hormonas sexuales como la endometriosis, la displasia mamaria o la ginecomastia. Otro uso muy específico es para reducir las crisis en el angioedema hereditario.
  - Los **efectos adversos** son frecuentes y comprenden trastornos digestivos, aumento de peso, retención de líquidos, mareo, síntomas menopáusicos, calambres musculares y cefaleas. El danazol presenta una acción virilizante en mujeres.
- El **clomifeno** es un antagonista de los estrógenos que estimula la liberación de gonadotropinas a través de la inhibición de la retroalimentación negativa por los estrógenos endógenos; se utiliza para tratar la esterilidad.
- La **GnRH sintética** se denomina **gonadorelina**.
- La **buserelina**, la **leuprorelina**, la **goserelina** y la **nafarelina** son agonistas, siendo la última 200 veces más potente que la GnRH endógena.

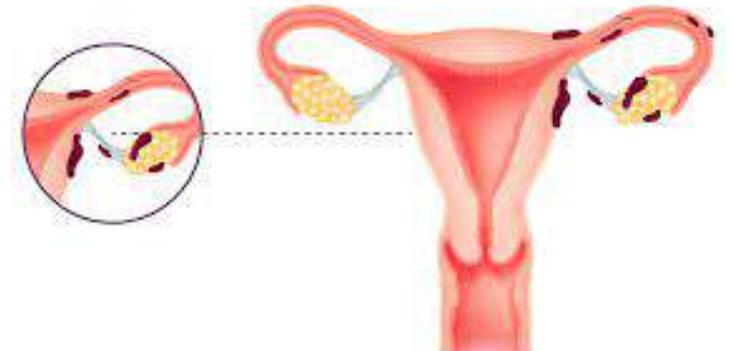
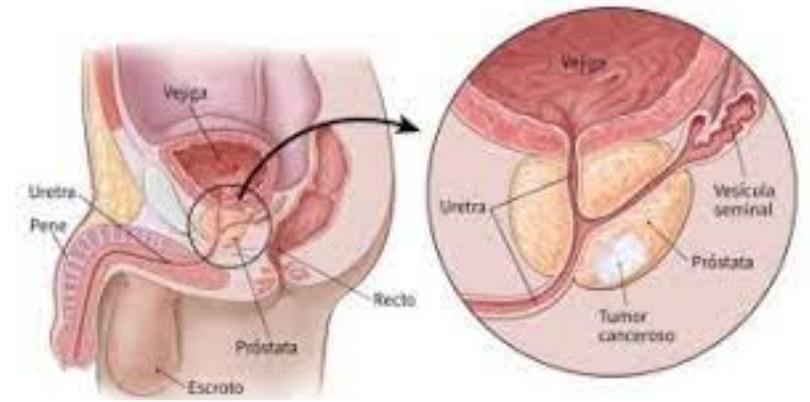
## Farmacocinética y aplicaciones clínicas

Los **agonistas del receptor de la GnRH**, administrados mediante infusión subcutánea en pulsos para simular la secreción fisiológica de GnRH, estimulan la liberación de gonadotropinas e inducen la ovulación.

Se absorben intactos por vía nasal.

Su uso continuo, mediante aerosol nasal o preparados de liberación retardada, estimula transitoriamente la liberación de gonadotropinas, pero más tarde, paradójicamente, la inhibe debido a la regulación a la baja (desensibilización) de los receptores de GnRH hipofisarios.

Los análogos de la GnRH se administran de este modo para **provocar una supresión gonadal en diversas enfermedades hormonodependientes**, como las neoplasias de próstata y mama, la endometriosis (tejido endometrial fuera de la cavidad uterina) y los fibromas uterinos extensos.



## Efectos adversos

- Sofocos
- sequedad vaginal
- pérdida de masa ósea

deben al hipoestrogenismo.

- La **estimulación inicial de la secreción de gonadotropinas** al comenzar el tratamiento puede provocar un empeoramiento transitorio del dolor de las metástasis óseas en hombres con cáncer de próstata y, por ello, el tratamiento del cáncer de próstata con estos fármacos debe realizarse **siempre después de** que el paciente haya recibido un **antagonista del receptor androgénico** como la **flutamida**

# GONADOTROPINAS Y ANÁLOGOS

Las gonadotropinas (FSH, LH y HCG) son glucoproteínas **producidas y secretadas** por la adenohipófisis o por el corion y la placenta. Existe una gran cantidad de gonadotropinas en la orina de las mujeres posmenopáusicas, en quienes los estrógenos ya no inhiben la hipófisis, de modo que esta secreta grandes cantidades de FSH (hormona foliculoestimulante) y LH (hormona luteinizante). El corion y la placenta secretan HCG (gonadotropina coriónica humana).

## Preparados

Las gonadotropinas se obtienen a partir de la orina de mujeres embarazadas (HCG) o posmenopáusicas (gonadotropina menopáusica humana, que contiene una mezcla de FSH y LH). Se dispone también de **FSH (folitropina)** y **LH (lutropina) recombinantes**.



## Farmacocinética y aplicaciones clínicas

Se administran mediante inyección.

Se utilizan para

- Para tratar la esterilidad por falta de ovulación debido a insuficiencia hipofisaria o tras el fracaso del tratamiento con **clomifeno**
- para inducir la ovulación con el fin de obtener óvulos para fecundación in vitro. En estos casos, las gonadotropinas suelen administrarse después de suprimir la secreción endógena de FSH y LH.
- en hombres con esterilidad con un recuento espermático bajo causado por un hipogonadismo hipogonadotrópico (ineficaces en pacientes con un recuento espermático bajo como consecuencia de una insuficiencia testicular primaria).
- La HCG se ha empleado para estimular la síntesis de testosterona en niños con retraso de la pubertad, aunque generalmente se prefiere el tratamiento con **testosterona**.



# FÁRMACOS UTILIZADOS CON FINES ANTICONCEPTIVOS

- **ANTICONCEPTIVOS ORALES**

- LA PÍLDORA COMBINADA
- LA PÍLDORA ÚNICAMENTE CON PROGESTÁGENO

- **OTROS REGÍMENES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS CON FINES ANTICONCEPTIVOS**

- ANTICONCEPCIÓN POSCOITAL (DE URGENCIA)
- ANTICONCEPCIÓN ÚNICAMENTE CON PROGESTÁGENOS DE LARGA DURACIÓN



# ANTICONCEPTIVOS ORALES

Existen **dos tipos principales de anticonceptivos orales:**

- 1. Combinaciones de un estrógeno con un progestágeno (la píldora combinada).**
- 2. Progestágeno aislado (píldora únicamente con progestágeno).**



## LA PÍLDORA COMBINADA

- Extremadamente eficaz, al menos en ausencia de enfermedades intercurrentes y de tratamientos con fármacos que puedan interferir.
- El estrógeno de la mayoría de los preparados combinados (píldoras de segunda generación) es el **etinilestradiol**, aunque en algunos se sustituye por el **mestranol**.
- El progestágeno puede ser la **noretisterona**, el **levonorgestrel**, el **etinodiol** o –en las píldoras de «tercera generación»– el **desogestrel** o el **gestodeno**, más potentes, menor efecto androgénico y modifican en menor medida el metabolismo de las lipoproteínas, aunque mayor riesgo de tromboembolia que los preparados de segunda generación.
- Se escoge el preparado con el menor contenido de estrógeno y progestágeno que sea bien tolerado y proporcione un buen control del ciclo en cada mujer.
- Se toma durante 21 días consecutivos, seguidos por 7 días de descanso, durante los cuales aparece una hemorragia por privación.
- Los ciclos menstruales normales suelen reiniciarse poco después de suspender el tratamiento y la pérdida permanente de la fertilidad (que puede deberse a una menopausia precoz, más que a la píldora anticonceptiva) es poco habitual.

## Mecanismo de acción

- El **estrógeno** inhibe la secreción de FSH mediante retroalimentación negativa en la adenohipófisis, lo que suprime el desarrollo del folículo ovárico.
- El **progestágeno** inhibe la secreción de LH e impide así la ovulación; también hace que el moco cervical dificulte el paso del espermatozoide.
- El **estrógeno** y el **progestágeno** modifican el endometrio haciéndolo inadecuado para la implantación.
- Dificultan las contracciones coordinadas del cuello uterino, el útero y las trompas de Falopio, que facilitan la fecundación y la implantación.

## **Efectos adversos frecuentes**

- Aumento de peso, debido a retención de líquidos y/o a un efecto anabolizante.
- Náuseas leves, sofocos, mareos, depresión o irritabilidad.
- Alteraciones cutáneas (p. ej., acné y aumento de la pigmentación).
- Amenorrea de duración variable al dejar de tomar la píldora.

- **¿Aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular (tromboembolia venosa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)?** Con las **píldoras de segunda generación** (menos de 50 mcg de estrógenos) el **riesgo** de tromboembolia es **pequeño**. El riesgo es **mayor** en determinadas **subpoblaciones con otros factores de riesgo**, como el tabaquismo y la utilización prolongada de la píldora, sobre todo en mujeres de más de 35 años de edad.
- **¿Se ve afectado el riesgo de cáncer?** El riesgo de **cáncer de ovario** y **endometrio** se **reduce**.
- **¿Se eleva la presión arterial?** Al poco tiempo de **empezar a tomar** la píldora anticonceptiva oral combinada se produce un **notable aumento de la presión arterial** en un **pequeño porcentaje** de las usuarias.

## Contraindicaciones de los Anticonceptivos Orales

- Historia actual o previa de trombosis venosa, Ictus, enfermedad coronaria o hipertensión
- Cáncer de mama
- Importante historia familiar de las enfermedades anteriores
- Enfermedad hepática activa
- Fumadoras
- Edad > 35 años, con otros factores de riesgo cardiovascular;  
mujeres > 45 años

## **Efectos beneficiosos**

- Alivia en gran medida los síntomas menstruales como períodos irregulares y hemorragia intermenstrual
- Disminuye la anemia ferropénica
- Disminuye la tensión premenstrual
- Disminuye la mastopatía benigna
- Disminuye fibromas uterinos y los quistes funcionales ováricos.
- Evita embarazos no deseados

## LA PÍLDORA ÚNICAMENTE CON PROGESTÁGENO

- Los fármacos utilizados en las píldoras únicamente con progestágeno son la **noretisterona**, el **levonorgestrel** o el **etinodiol**.
- La píldora se toma diariamente, sin interrupción.
- Su **mecanismo de acción** se ejerce fundamentalmente sobre el moco cervical, que se convierte en inhóspito para los espermatozoides. El progestágeno probablemente también dificulta la implantación debido a su efecto en el endometrio y sobre la motilidad y las secreciones de las trompas de Falopio.

## Posibles efectos adversos y beneficiosos

- alternativa útil a la píldora combinada para algunas mujeres en las que los estrógenos están contraindicados, y también son aconsejables para mujeres cuya presión arterial aumenta con estrógenos.
- Su efecto anticonceptivo es menos fiable que el de la píldora combinada y el olvido de una dosis puede dar lugar a una concepción.
- Son frecuentes las alteraciones menstruales (sobre todo las hemorragias irregulares).
- El porcentaje de mujeres que utilizan este tipo de anticoncepción es pequeño, por lo que los datos de seguridad a largo plazo son menos fiables que los de la píldora combinada.

## Farmacocinética de los anticonceptivos orales: interacciones farmacológicas

- **Tanto los anticonceptivos combinados como los que contienen únicamente progestágenos** son metabolizados por enzimas del citocromo P450 hepático. Dado que se utiliza la dosis mínima eficaz de estrógenos (con el fin de evitar un riesgo excesivo de tromboembolia), cualquier aumento de su metabolización puede provocar el fracaso de la anticoncepción y, de hecho, los **fármacos inductores enzimáticos** pueden tener este efecto (**rifampicina** y la **rifabutina**, **carbameceptina**, la **fenitoína** y **otros**).
- Anteriormente se ha mencionado la circulación enterohepática de los **estrogenos**. Los **antibióticos de amplio espectro**, como la **amoxicilina**, pueden interrumpir este ciclo al modificar la flora intestinal y hacer que fracase la píldora combinada. Esto no ocurre con las píldoras únicamente con progestágeno.

# OTROS REGÍMENES FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS CON FINES ANTICONCEPTIVOS

## ANTICONCEPCIÓN POSCOITAL (DE URGENCIA)

La administración oral de **levonorgestrel**, solo o combinado con un **estrógeno**, es eficaz si se toma durante las 72 h posteriores al coito no protegido y se repite 12 h después.

Son frecuentes las náuseas y los vómitos (que pueden provocar la expulsión de las píldoras: en tal caso deben tomarse nuevos comprimidos con un antiemético como la **domperidona**).



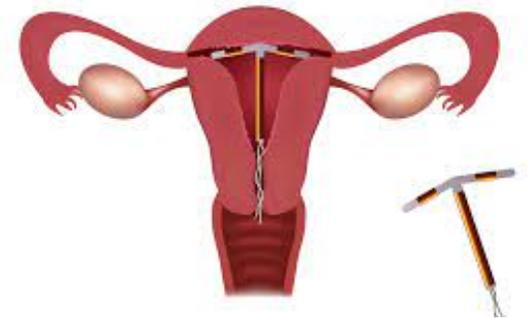
## ANTICONCEPCIÓN ÚNICAMENTE CON PROGESTÁGENOS DE LARGA DURACIÓN

- **medroxiprogesterona**

- vía intramuscular
- segura y eficaz
- frecuentes las irregularidades menstruales
- la esterilidad puede persistir durante muchos meses después de la interrupción del tratamiento

- **Levonorgestrel**

- implantado por vía subcutánea en cápsulas no biodegradables
- liberan lentamente el progestágeno a lo largo de 5 años
- vía de administración evita el metabolismo de primer paso hepático
- Los efectos adversos más frecuentes consisten en hemorragias irregulares y cefaleas
- Un dispositivo intrauterino impregnado de **levonorgestrel** tiene acción anticonceptiva durante 3-5 años



# ÚTERO

## FÁRMACOS QUE ESTIMULAN EL ÚTERO

- OXITOCINA
- ERGOMETRINA
- PROSTAGLANDINAS

## FÁRMACOS QUE INHIBEN LA CONTRACCIÓN UTERINA

- RITODRINA
- ATOSIBAN
- INDOMETACINA
- SALBUTAMOL



## Fármacos que actúan sobre el útero

- Durante el parto, la **oxitocina** provoca contracciones uterinas coordinadas y regulares, seguidas de relajación; la **ergometrina**, un alcaloide del cornezuelo del centeno, origina contracciones uterinas con aumento del tono basal. El **atosibán**, un antagonista de oxitocina, retrasa el parto.
- Los análogos de prostaglandina (PG), por ejemplo, la **dinoprostona** ( $PGE_2$ ) y el **dinoprost** ( $PGF_{2\alpha}$ ), contraen el útero grávido pero relajan el cuello. Los inhibidores de la ciclooxigenasa inhiben la síntesis de PG y retrasan el parto. También alivian síntomas como la dismenorrea y la menorragia.
- Los agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_2$  (p. ej., **ritodrina**) inhiben las contracciones espontáneas e inducidas por oxitocina en el útero grávido.



## Aplicaciones clínicas de los fármacos que actúan sobre el útero

### Estimulantes del miometrio (oxitócicos)

- La **oxitocina** se emplea para *inducir o potenciar el parto* cuando el músculo uterino no funciona adecuadamente. También puede emplearse para tratar la *hemorragia posparto*.
- La **ergometrina** puede emplearse para tratar la *hemorragia posparto*. En pacientes que no respondan a la ergometrina puede utilizarse el **carboprost**.
- Un preparado que contiene oxitocina y ergometrina se usa para tratar la tercera fase del parto; ambos fármacos pueden utilizarse juntos, antes de la cirugía, para controlar el sangrado producido por un aborto incompleto.
- La **dinoprostona** se utiliza por vía extraamniótica para inducir el *aborto terapéutico* tardío (segundo trimestre); también se emplea como gel vaginal para madurar el cuello e inducir el parto.
- El **gemeprost**, administrado en forma de pesario vaginal tras la **mifepristona**, se utiliza como alternativa médica a la *interrupción quirúrgica del embarazo* (hasta los 63 días de gestación).

### Relajantes del miometrio

- Los agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_2$  (p. ej., **ritodrina**) se emplean para retrasar el *parto pretérmino*.
- El **atosibán** (antagonista de oxitocina) también retrasa el parto pretérmino.

# DISFUNCIÓN ERÉCTIL

- La **yohimbina** (antagonista alfa) puede tener algún efecto positivo en esta situación, pero los estudios no son concluyentes.
- La **apomorfina** (agonista dopaminérgico) provoca erecciones en seres humanos y roedores cuando se inyecta por vía subcutánea, pero es un potente emético.
- La inyección directa de fármacos vasodilatadores en los cuerpos cavernosos provocaba la erección. De este modo se ha utilizado la **papaverina**. La vía de administración resulta inaceptable para la mayoría de los hombres, pero los diabéticos, en particular, están acostumbrados a las agujas.
- La **PGE1(alprostadilo)** suele combinarse con otros vasodilatadores cuando se administra por vía intracavernosa. También puede administrarse por vía transuretral como alternativa a la inyección (poco romántica). Entre los efectos adversos está el priapismo. Su tratamiento consiste en la aspiración de la sangre (mediante técnica estéril) y, si es necesario, la administración intracavernosa cautelosa de un vasoconstrictor como la **fenilefrina**.
- Los **inhibidores de la fosfodiesterasa** con actividad oral constituyen actualmente el fármaco preferido por la mayoría de los pacientes.



## INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO V

De manera accidental se descubrió que el **sildenafil**, el primer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo V, influía en la función eréctil.

Igualmente, el **tadalafil** y el **vardenafil** son sendos inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo V cuya utilización se ha aprobado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

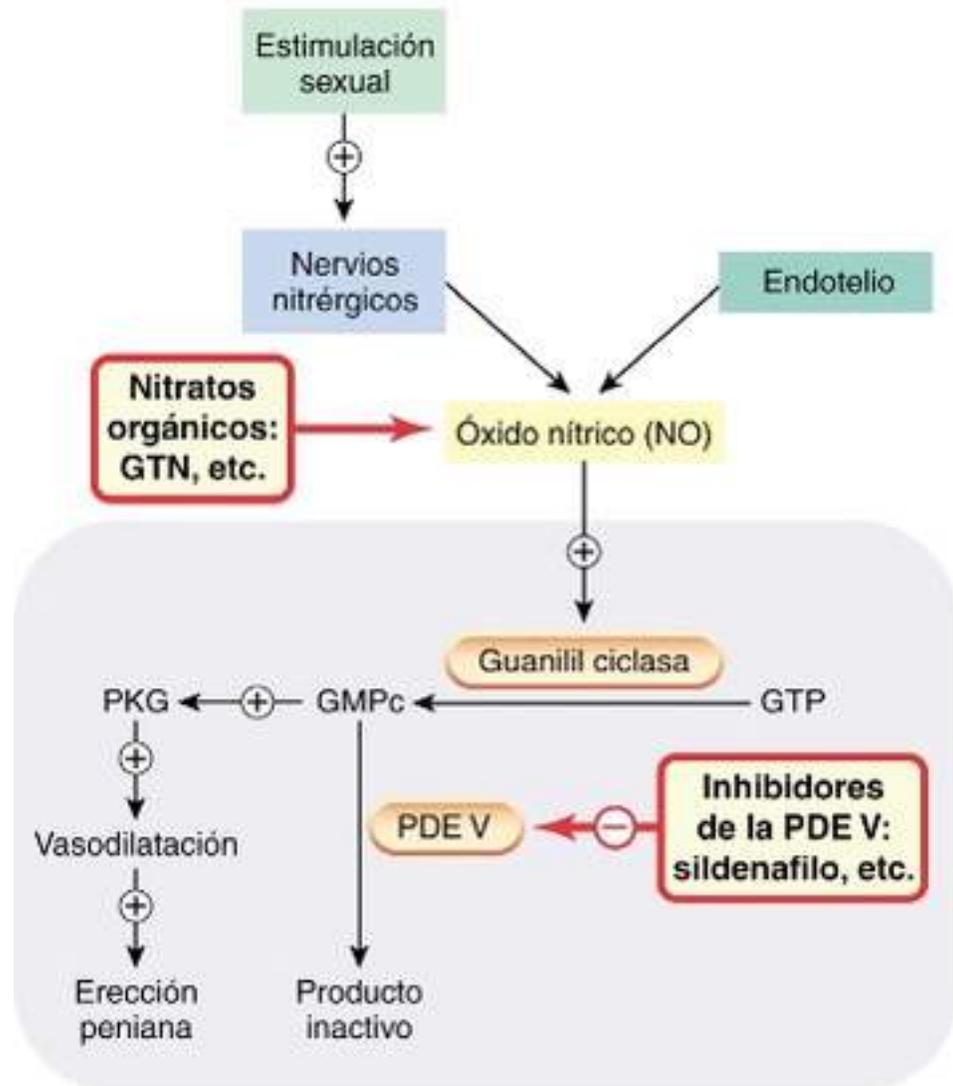
El **tadalafil** presenta una acción más duradera que el **sildenafil**.

A diferencia de los vasodilatadores intracavernosos, no producen la erección independientemente del deseo sexual, aunque intensifican la respuesta eréctil ante la estimulación sexual.

Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la disfunción eréctil.



## Mecanismo de acción de los inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDE V) en la erección peniana



El gran rectángulo gris representa una célula de músculo liso de los cuerpos cavernosos. La estimulación sexual libera óxido nítrico (NO) por los nervios nitrérgicos y esto activa la guanilil ciclasa, lo que aumenta la producción de GMPc y activa, en consecuencia, la proteína cinasa G (PKG), que induce vasodilatación y la erección peniana.

El GMPc es inactivado por la PDE V, por lo que los inhibidores de la PDE V (p. ej., sildenafil) potencian el NO y promueven la erección peniana.

## **Aspectos farmacocinéticos e interacciones farmacológicas**

La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30- 120 min de la dosis oral y se retrasa por la ingestión de alimentos, por lo que se toma una hora o más antes de la actividad sexual.

Se administra en dosis única.

Se metaboliza por la CYP3A4, que es inducida por la carbamacepina, la rifampicina y los barbitúricos, e inhibida por la cimetidina, los antibióticos macrólidos, los imidazoles antimicóticos, algunos antivíricos (como el ritonavir) y también por el zumo de pomelo.

El **tadalafilo** muestra una semivida más prolongada que el sildenafil, por lo que puede tomarse con una antelación mayor antes de las relaciones sexuales.

Una interacción farmacodinámica relevante desde el punto de vista clínico de todos los inhibidores de la fosfodiesterasa V se produce con los nitratos orgánicos, los cuales actúan a través del aumento del GMPc y son, por tanto, intensamente potenciados por el sildenafil. Contraindicado el uso simultáneo de cualquier inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo V.

## Efectos adversos

- Muchos de los efectos adversos del sildenafil se deben a la vasodilatación de otros lechos vasculares: la hipotensión, los sofocos y las cefaleas.
- Se han descrito trastornos visuales ocasionales que pueden ser importantes, ya que el **sildenafil** ejerce un **cierto efecto sobre la fosfodiesterasa VI**, que está presente **en la retina** y es **importante para la visión**. Evitar el uso de sildenafil en pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias. El **vardenafil** muestra una **selectividad mayor por la isoenzima de tipo V** que el sildenafil, aunque también está contraindicado en pacientes aquejados de trastornos retinianos hereditarios.



# **FARMACOLOGÍA**

## **2º GRADO ODONTOLOGÍA**

**Farmacología hormonal.**

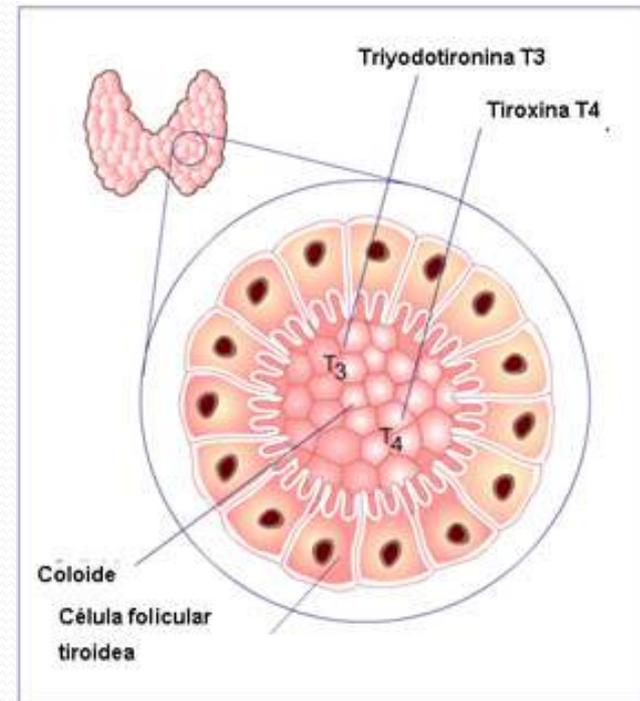
**Hormonas tiroideas y**

**Fármacos antitiroideos.**

# Estructura y Biosíntesis

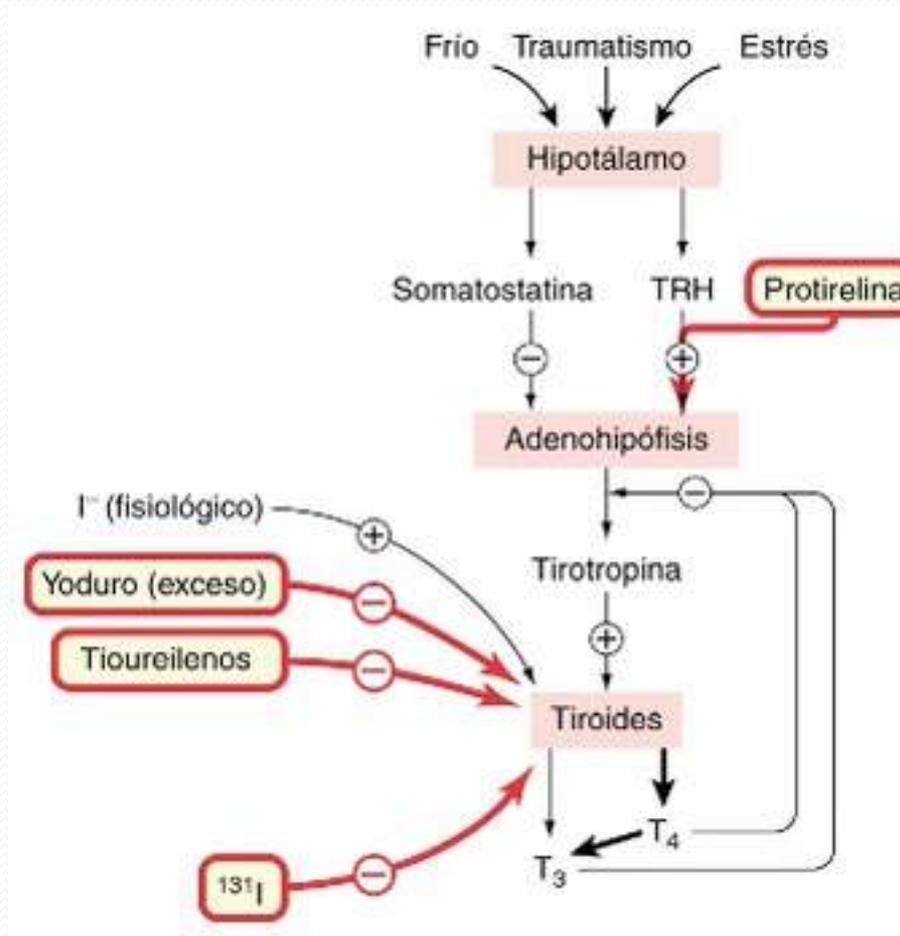
- La glándula tiroides es la fuente de dos tipos de hormonas que son la **tetrayodotironina** o **tiroxina**(T<sub>4</sub>) y la **triyodotironina** (T<sub>3</sub>), que poseen estructura de aminoácidos derivados de la tironina.

Ambas (T3 y T4) son esenciales para el crecimiento y el desarrollo normal, así como para el metabolismo energético y son sintetizadas en las células epiteliales de la glándula tiroides.



- La **secreción tiroidea** se encuentra sometida a la **influencia reguladora constante del eje hipotálamo-hipofisario**.
- Así, la **Hormona liberadora de Tirotropina (TRH)**, que es secretada en el **hipotálamo**, estimula la liberación de **Tirotropina (TSH, Hormona estimuladora del Tiroides)** en la **hipófisis anterior o adenohipófisis**.
- La TSH actúa sobre receptores específicos de la **glándula tiroidea** y facilita la síntesis y liberación de **T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>**.
- La producción de TRH y TSH se encuentra regulada por un mecanismo de retroalimentación o feed-back negativo con las propias hormonas tiroideas:
  - si hay **déficit** de éstas **se libera más TRH y TSH**
  - si hay **exceso** **se reduce su producción**.

## Regulación de la secreción de hormona tiroidea.

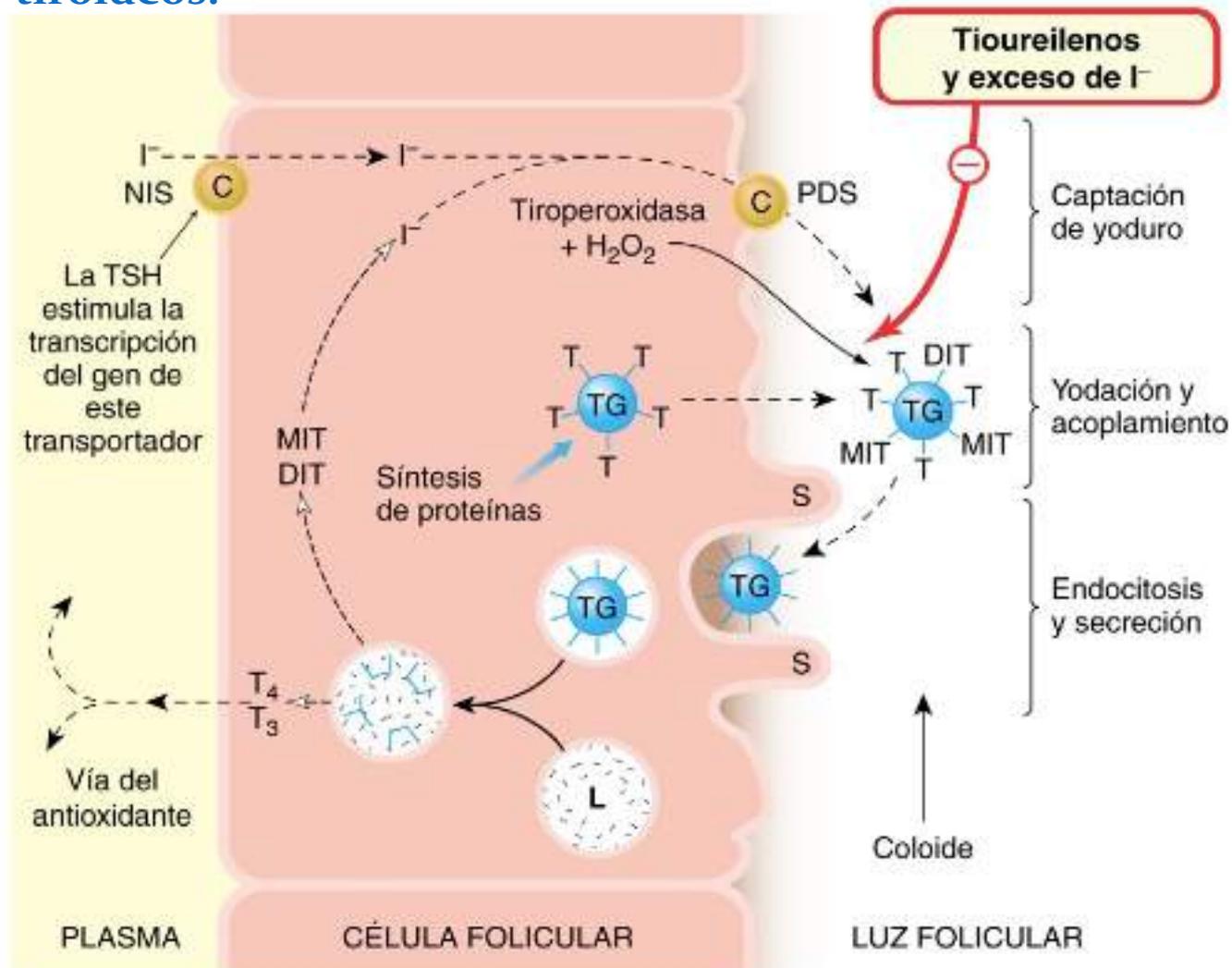




# SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y SECRECIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

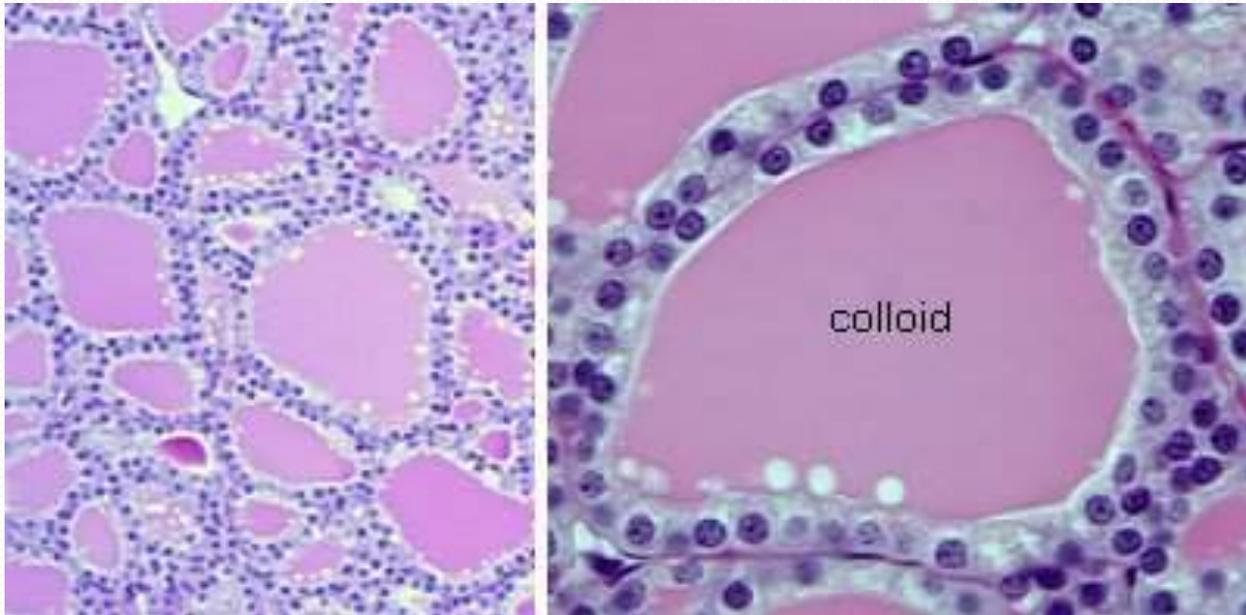
- Los principales pasos en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de la hormona tiroidea son:
  - Captación del yoduro plasmático por las células foliculares.
  - Oxidación del yoduro y yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina.
  - Secreción de hormona tiroidea.

# Diagrama de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas en el que se muestran los lugares de acción de los fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos tiroideos.



# Transporte y acumulación:

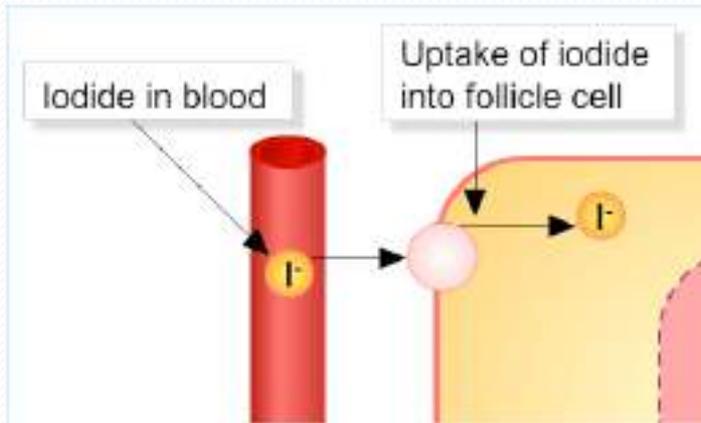
- El yoduro penetra en la célula tiroidea desde la sangre y el líquido extracelular por un sistema de transporte activo.



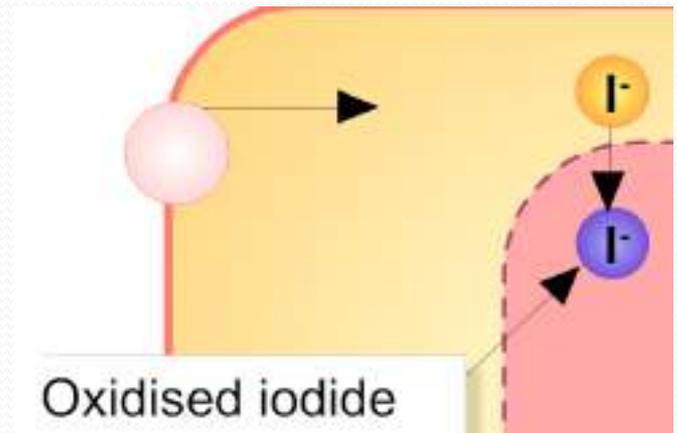
# Oxidación y acoplamiento:

- Una vez introducido el yoduro, se inicia una serie de reacciones en cadena para sintetizar las hormonas tiroideas. Básicamente consisten en la yodación de radicales tirosilo presentes en la molécula de tiroglobulina.
- La primera reacción consiste en la oxidación del yoduro y la incorporación del producto intermedio resultante en los radicales tirosilo de la molécula de tiroglobulina, para formar monoyodotirosilo (MIT) y diyodotirosilo (DIT). Esta oxidación se realiza mediante peroxidasas que abundan en la célula tiroidea.

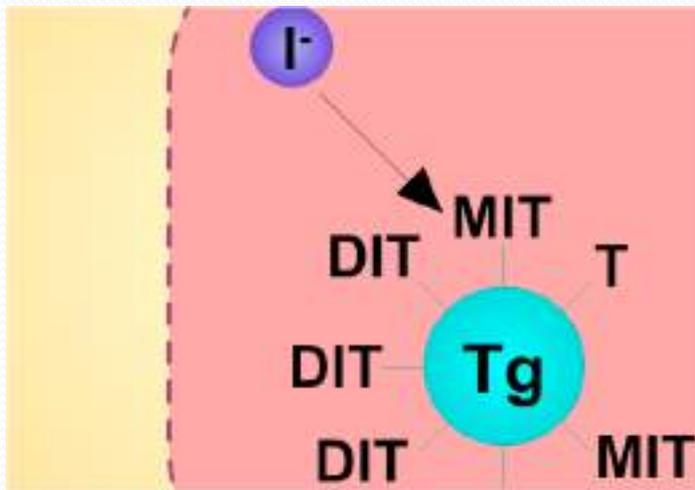
- Se acoplan dos radicales de DIT para formar de la T<sub>4</sub>.
- Un radical MIT se puede unir a otro DIT para formar la T<sub>3</sub>.
- $DIT + DIT = T_4$
- $MIT + DIT = T_3$



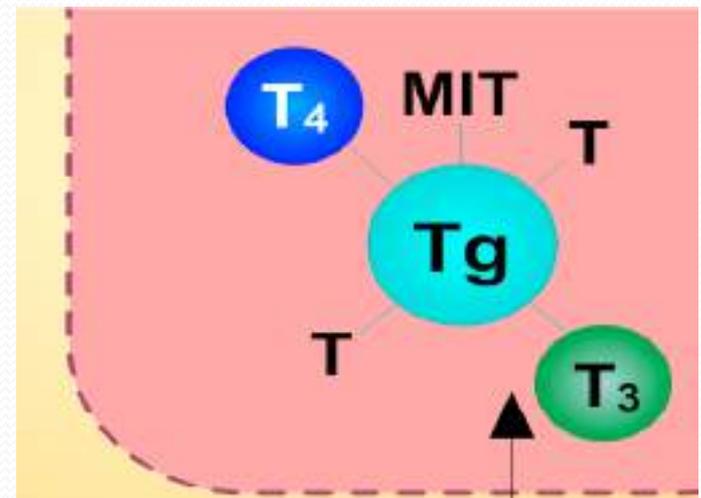
1. Captura de yodo plasmático



2. Oxidación del yodo (peroxidasa)



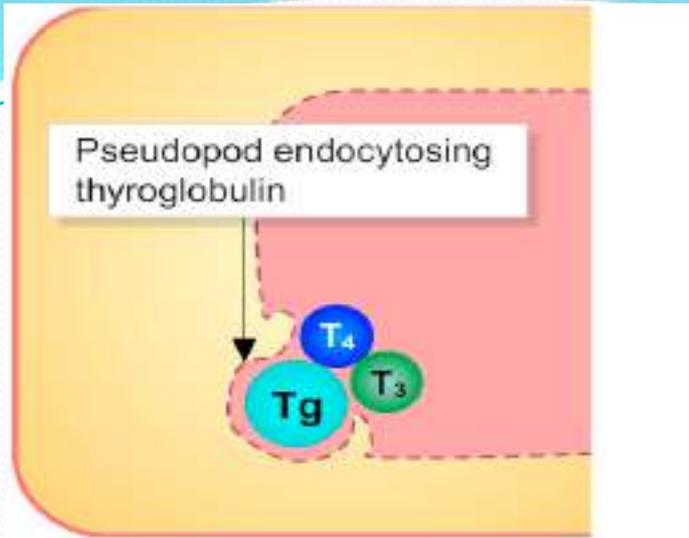
• 3. Yodación de los aa. tirosina



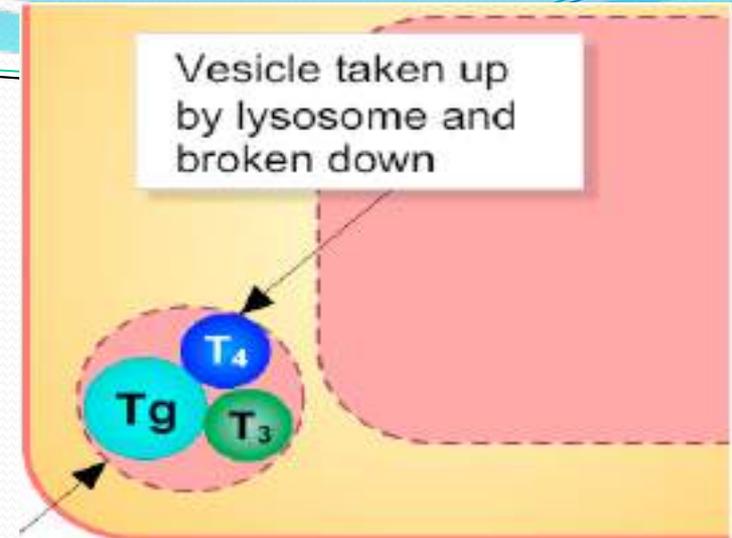
• 4. Acoplamiento de MIT y DIT para formar T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>

# Liberación y regulación:

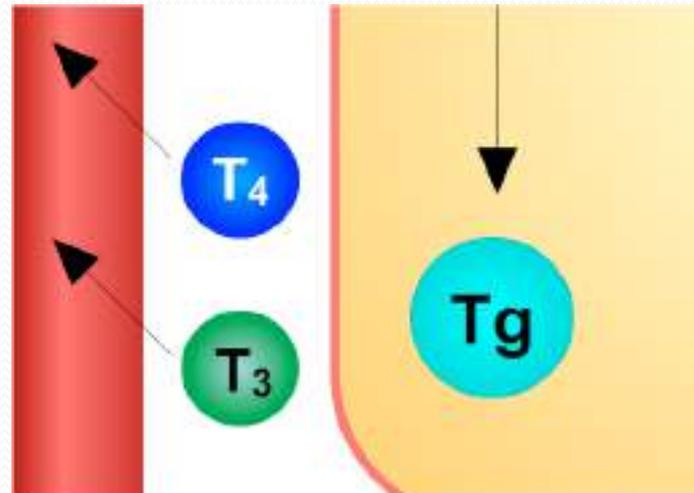
- Los radicales triyodotironilo y tetrayodotironilo permanecen anclados en la molécula de tiroglobulina, que constituye así un depósito de gran capacidad de hormonas tiroideas. La liberación de éstas en su forma libre, es decir, como T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, exige un proceso previo de proteólisis que se lleva a cabo en la propia célula folicular.
- Todo el proceso de síntesis y liberación se encuentra regulado por diversos factores, de los que la TSH y el propio yodo son los más importantes.



5. Endocitosis de tiroglobulina del coloide a la célula folicular



6. Rompimiento de tiroglobulina



7. Secreción lisosomal T3 y T4 y liberación al torrente

# Regulación de la función tiroidea.

- Innumerables estímulos nerviosos de ingreso influyen en la secreción de **hormona liberadora de tirotropina (TRH)** por el **hipotálamo**.
- Esta estimula a su vez la liberación de **tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH)** en la **adenohipófisis**.
- La tirotropina, por su parte, estimula la síntesis y liberación de **T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>** por la **glándula tiroidea**.
- Estas últimas producen un fenómeno de retroalimentación negativa, inhibiendo la síntesis y liberación de TRH y TSH.

# Transporte y metabolismo

- Las **hormonas tiroideas T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>** se encuentran en el **plasma unidas a diversas proteínas**.
  - El 60 % de la **T<sub>4</sub>** circulante está unida a una **globulina transportadora de tiroxina (TBG)**, que es una glucoproteína;
  - el 30 % está unido a una **prealbúmina (TBPA)**.
  - y el 5 %, a la **albúmina**;
  - sólo el 0,03 % de T<sub>4</sub> está en forma **libre**.
- La **T<sub>3</sub>** no tiene afinidad por la TBPA y se fija a la **TBG**, aunque con menor afinidad que la T<sub>4</sub>; se encuentra el 0,3-0,5 % en forma **libre**.

T4	T3
PRODUCCION DIARIA 70-90 ug	PRODUCCION DIARIA 15-30 ug
LIBRE 0.05%	LIBRE 0.4%
VM 7-8 DIAS	VM 1-1.5 DIAS
POOL EXTRATIROIDEO 800-1000 pgr	50pgr
PLASMA 4 pgr/Kg 30% DE T4 EXTRATIROIDEO	6% DE T3 EXTRATIROIDEO
TEJIDOS 70%	TEJIDOS 94%
	MENOR AFINIDAD POR PROTEINAS DE TRANSPORTE Y MAYOR POR RECEPTORES
TASA METABOLIZACION DIA 10%	TASA METABOLIZACION DIA 75%
AFINIDAD POR RECEPTOR 1	AFINIDAD POR RECEPTOR 10-20

# Mecanismo de acción:

1. ↑ tasa metabólica
2. Glucogenolisis y lipolisis.
3. Producción de calor (calorigénico).
4. Estimulan el crecimiento somático.
5. Indispensable en el desarrollo del SNC.

# ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

- HIPERTIROIDISMO (TIROTOXICOSIS)
  - bocio tóxico difuso (enfermedad de Graves o bocio exoftálmico)
  - bocio tóxico nodular.
- BOCIO SIMPLE NO TÓXICO
- HIPOTIROIDISMO

# HIPERTIROIDISMO (TIROTOXICOSIS)

- Actividad de las hormonas tiroideas es excesiva y provoca un aumento del metabolismo, un aumento de la temperatura cutánea y la sudación, y una gran intolerancia al calor.
- También produce nerviosismo, temblor, taquicardia, fatiga y aumento del apetito asociado a pérdida de peso.
- Existen varios tipos de hipertiroidismo, pero solo dos de ellos son frecuentes:
  - **bocio tóxico difuso** (también llamado enfermedad de Graves o bocio exoftálmico) y
  - **bocio tóxico nodular**

## • **Bocio tóxico difuso**

- enfermedad autoinmunitaria organoespecífica, causada por autoanticuerpos contra el receptor de TSH, que realmente lo estimula, aumentando la secreción de tiroxina.
- Los pacientes con bocio exoftálmico presentan globos oculares prominentes se cree debido a la presencia de proteínas similares al receptor de TSH en los tejidos orbitarios.
- También se produce un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas.

## • **Bocio tóxico nodular**

- obedece a una neoplasia benigna o adenoma
- puede aparecer en pacientes con bocio simple de larga evolución.
- generalmente no se acompaña de exoftalmos.

# BOCIO SIMPLE NO TÓXICO

- La deficiencia de yodo en la dieta, si es prolongada, origina un aumento de la TRH plasmática y, con el tiempo, un incremento del tamaño de la glándula.
- Otra causa es la ingestión de bociógenos (p. ej., raíz de mandioca).
- La tiroides agrandada generalmente consigue producir cantidades normales de hormona tiroidea, pero, cuando la deficiencia de yodo es muy intensa, se puede llegar al hipotiroidismo.

# HIPOTIROIDISMO

- La disminución de la actividad de la tiroides origina hipotiroidismo y, en casos extremos, mixedema.
- Etiología inmunológica.
- Manifestaciones: metabolismo bajo, lenguaje lento, voz grave y profunda, aletargamiento, bradicardia, hipersensibilidad al frío y afectación mental.  
Los pacientes presentan también un engrosamiento típico de la piel (causado por la acumulación subcutánea de glucosaminoglucanos), que da nombre al mixedema.

La **tiroiditis de Hashimoto**, una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por una reacción inmunitaria frente a la tiroglobulina o algún otro componente del tejido tiroideo, puede provocar hipotiroidismo y mixedema.

El **tratamiento de tumores tiroideos con radioyodo** es otra causa de hipotiroidismo.

La deficiencia de hormona tiroidea durante el desarrollo, la cual constituye la anomalía congénita más frecuente en neonatos (1 de cada 3.000 a 4.000 nacimientos), provoca el **hipoparatiroidismo congénito**, que se caracteriza por un importante retraso del crecimiento y deficiencia mental. El síndrome de Pendred, un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen que codifica el transportador PDS, puede producir bocio, además de hipoacusia y otros síntomas.

# Fármacos en las enfermedades tiroideas

## Fármacos para el hipertiroidismo

- El **radioyodo**
  - vía oral
  - captado selectivamente por la tiroides y lesiona las células; emite radiación  $\beta$  de pequeño alcance, que afecta solo a las células foliculares tiroideas
  - en último término puede aparecer hipotiroidismo.
- Los **tioureilenos** (p. ej., **carbimazol**, **propiltiouracilo**)
  - vía oral
  - disminuyen la síntesis de hormonas tiroideas
  - inhibición de la tiroperoxidasa, con lo cual reducen la yodación de la tiroglobulina
- El **yoduro**
  - vía oral en dosis altas
  - reduce transitoriamente la secreción de hormonas tiroideas y disminuye la vascularización de la glándula.

# tioureílenos Mecanismo de Accion

- Inhibición de la enzima **tiroperoxidasa** impidiendo la transformación de yoduro a yodo y el acoplamiento del yodo para formar las hormonas tiroideas  $T_3$  y  $T_4$ .
- Inhiben la formación de hormonas tiroideas al interferir en la incorporación de yodo hacia los residuos tirosilo de la tiroglobulina
- también bloquean el acoplamiento de esos residuos yodotirosilo para formar yodotironinas, esto bloqueando la **peroxidasa** tiroidea.
- El **propiltiouracilo** inhibe además en forma parcial la desyodación periférica de  $T_4$  a  $T_3$ .
- Destacar que estos fármacos inhiben la síntesis de novo de hormonas tiroideas, permaneciendo intactas las reservas. De esta manera únicamente cuando la hormona preformada se agota, y las concentraciones de hormona tiroideas comienzan a declinar, los efectos clínicos se hacen notables (3 a 4 semanas aproximadamente).

# tioureilenos Farmacocinetica

- Todos se administran via oral.
- Biodisponibilidad entre 60% y 80%.
- Tiempo Maximo de absorción entre 1 y 2 horas.
- **Propiltiouracilo**: Vida media: 1,5 horas.  
Inhibe la glandula 60% en 7 horas.
- **Metimazol**: Vida media: 4 a 6 Horas.  
Inhibe la glandula 90% en 24 horas.
- **Carbimazol**: Vida media: 6 a 25 horas.  
Inhibe la glandula 90% en 12 horas.
- Sufren metabolizacion hepatica.
- Eliminacion renal.
- Atraviesan la placenta y pasan a la leche.

# tioureílenos Reacciones adversas

- La reacción más frecuente, es la **leucopenia**, que suele ser benigna y pasajera.
- Pueden aparecer **erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, artralgias**.
- La **agranulocitosis** se produce tanto con el **propiltiouracilo** como con el **tiamazol**.
- Menos frecuentes son: **hepatitis tóxica, vasculitis y síndromes de tipo lupus, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico y pérdida del gusto (con tiamazol), hipoprotrombinemia (con propiltiouracilo)**.
- Intoxicación produce, **hipotiroidismo** y aumento reversible del tamaño del tiroides al elevar la TSH (**bocio causado por tionamidas**).

# tioureilenos Aplicaciones terapeuticas

- **Hipertiroidismo de Graves Basedow** niños y jóvenes.
- **Embarazo y madres en lactación** se usa **Propiltiouracilo**, porque pasa 4 veces menos la placenta y la leche que el **Metimazol**.
- **Crisis o Tormenta Tiroidea**. Agravamiento extremo de los síntomas del hipertiroidismo.

## Mecanismo de Acción:

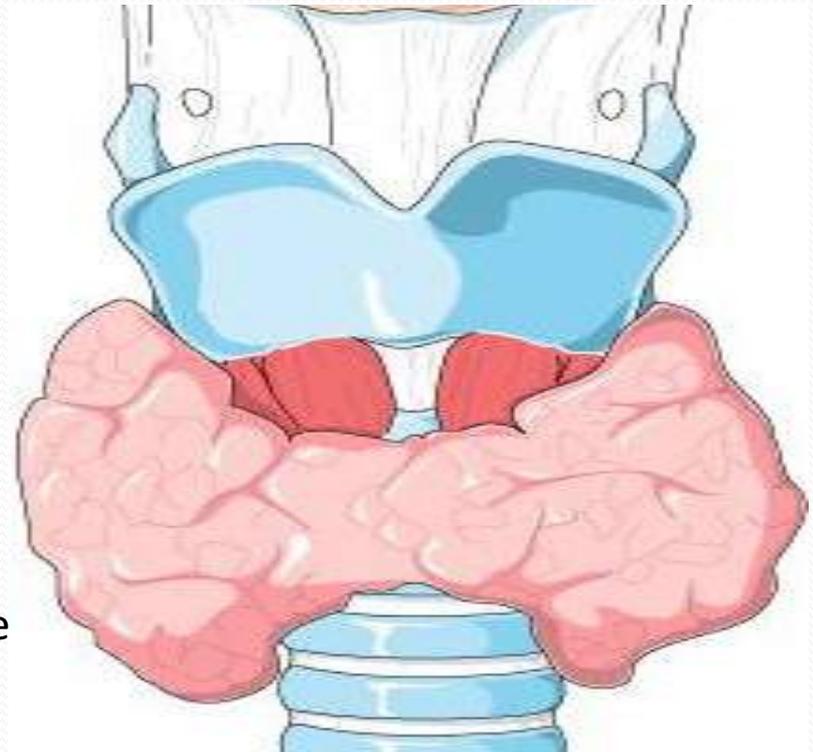
- Inhiben la liberación de hormonas.
- Disminuye el tamaño y la vascularidad de la glándula.
- El yoduro limita su propio transporte. Inhibición aguda de la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas por el yoduro.
- Efecto de Wolf-Chaikoff: reducción de los niveles de hormonas tiroideas causada por una ingestión de una gran cantidad de yodo.

## Efectos adversos:

- Hipersensibilidad al yoduro.
- Angioedema.
- Lagrimeo, conjuntivitis
- Hemorragias cutáneas.
- Fiebre, artralgia, adenomegalia.
- Alteraciones dermatológicas.
- Bocio y mixedema.

## Uso Clínico:

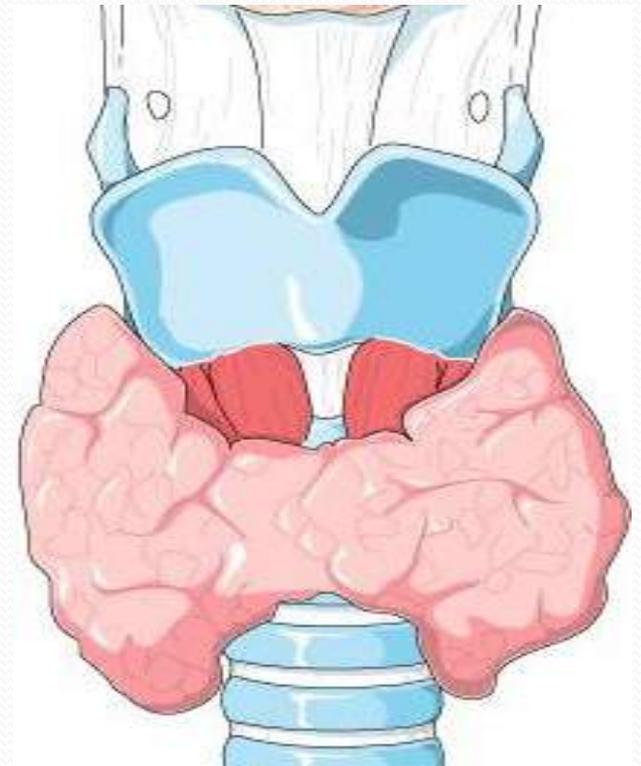
- Hipertiroidismo y Tormenta tiroidea (crisis grave)
- Tratamiento pre-quirúrgico.



# Yoduros

## Aplicación Terapéutica:

- Se administra en forma de **solución Lugol**, que contiene **5% de yodo y el 10% de yoduro potásico**. La dosis mas recomendable es de 50-150mg



# Yodo Radioactivo

Se emplea el  $^{131}\text{I}$ , que tiene una semivida de 8 días.

## Mecanismo de Acción:

- se concentra en la tiroides y se incorpora a los folículos de almacenamiento.(tiroglobulina).
- emite radiación  $\beta$  de pequeño alcance, que afecta solo a las células foliculares tiroideas.
- En último término puede aparecer hipotiroidismo.

## Efectos :

- Produce destrucción del parénquima tiroidea (inflamación epitelial y necrosis, rotura folicular, edema e infiltración leucocitaria). Hipotiroidismo.

Contraindicado en gestantes y madres que lactan.

## Aplicaciones Terapéuticas:

- vía oral, donde emite sus radiaciones X y partículas B desde el coloide al que se ha incorporado.



# Otros fármacos

- **Betabloqueantes: Propanolol**
- **Colirios de guanetidina**
- **Glucocorticoides: prednisona, hidrocortisona**
- **Antiepilepticos**
- **Disruptores endocrinos**

## Fármacos para el hipotiroidismo

No existe ningún fármaco que estimule específicamente la síntesis o liberación de hormonas tiroideas.

- La **levotiroxina T<sub>4</sub>** ejerce los mismos efectos que la tiroxina endógena; se administra por vía oral. Fco de elección.
- La **liotironina T<sub>3</sub>** posee todos los efectos de la triyodotironina endógena; se administra por vía oral o intravenosa. Acción más rápida y una duración de acción más corta. tratamiento urgente de trastornos como el coma mixedematoso
- **Yoduro**, cuando se debe a una deficiencia de yodo

Pueden aparecer efectos adversos en caso de sobredosis

- signos y síntomas de **hipertiroidismo**
- precipitar una **angina de pecho, arritmias o incluso insuficiencia cardíaca**

# Aplicaciones clínicas de los fármacos que actúan sobre la tiroides

## Radioyodo

- Hipertiroidismo (enfermedad de Graves, bocio tóxico multinodular).
- Recidiva del hipertiroidismo tras el fracaso del tratamiento farmacológico o quirúrgico.

## Carbimazol o propiltiouracilo

- Hipertiroidismo (bocio tóxico difuso), siendo necesario al menos 1 año de tratamiento.
- Previamente a la cirugía del bocio tóxico.
- Como parte del tratamiento de una crisis tirotóxica aguda (hipertiroidismo muy grave); se prefiere el propiltiouracilo debido a que reduce la conversión de  $T_4$  a  $T_3$  en los tejidos periféricos. Se emplean también betabloqueantes (p. ej., propranolol).

## Hormonas tiroideas y yodo

- La **levotiroxina** ( $T_4$ ) constituye el tratamiento de sustitución habitual en el hipotiroidismo.
- La **liotironina** ( $T_3$ ) es el tratamiento de elección del coma mixedematoso.
- El **yodo disuelto en yoduro potásico acuoso** («**yodo de Lugol**») se emplea para controlar a corto plazo la tirotoxicosis antes de la cirugía. Reduce la vascularización de la glándula.

# **Fármacos utilizados en el tratamiento de la trombosis**

**antiagregantes, anticoagulantes y  
fibrinolíticos**

La **hemostasia** es la detención de la salida de sangre por los vasos dañados y es fundamental para la vida.

Los fenómenos principales son:

- Adhesión y activación plaquetaria.
- Coagulación sanguínea (formación de fibrina).

La **trombosis** es una entidad patológica resultante de la activación inadecuada de los mecanismos hemostáticos:

– La trombosis venosa se suele asociar a estasis sanguínea; los trombos venosos están compuestos por pocas plaquetas y mucha fibrina.

– La trombosis arterial se suele asociar a aterosclerosis y el trombo posee un gran componente de plaquetas.

Una porción de un trombo puede desprenderse, viajar por el torrente sanguíneo en forma de émbolo y quedar alojada en un punto, provocando isquemia e infarto.

# TROMBOSIS

Las enfermedades trombóticas y tromboembólicas son frecuentes y acarrear graves consecuencias, como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares.

Los principales fármacos utilizados para combatir los trombos «blancos» ricos en plaquetas son los antiagregantes y los fibrinolíticos.

Los principales fármacos utilizados para prevenir o tratar los trombos «rojos» son:

- Anticoagulantes inyectables (heparina y nuevos inhibidores de la trombina).
- Anticoagulantes orales (warfarina y compuestos relacionados; inhibidores de la trombina activos por vía oral).

# Triada de Virchow



## Risk Factors

```
graph TD; A[Risk Factors] --> B[Vascular/Endothelial Injury]; A --> C[Flow]; A --> D[Blood];
```

### Vascular/ Endothelial Injury

- Atherosclerosis
- Vasculitis
- Infection

### Flow

- Stasis
- Obstruction
- Turbulence

### Blood

- Polycythemia
- AT-III Deficiency
- Thrombocytosis
- Hyperhomocysteinemia
- Protein C/Protein S Deficiency
- Antiphospholipid Antibody Syndrome
- Factor V Resistance to Protein C

# CLASIFICACIÓN

## ANTI-Hemostáticos

### ANTIAGREGANTES

Inhibidores COX

- ASPIRINA

Inhibidores G IIb/IIIa

- ABCIXIMAB  
- EPTIFABATIDE

Inhibidores ADP

- CLOPIDOGREL  
- TICLOPIDINA  
- PRASUGREL

Inhibidores PDE3

- DIPRIDAMOL  
- CILOSTAZOL

### ANTICOAGULANTES

Heparinas

- NO FRACCIONADA  
- FRACCIONADA

Inhib de Trombina

- DABIGATRAN  
- BIVALIRUDINA

Inhibidores del Xa

- FONDAPARINUX  
- RIBAROXAN  
- APOLABAN

Inhibidores Vit K

- WARFARINA

### FIBRINOLÍTICOS

1era Generación

- ESTREPTO-UROKINASA

2da Generación

- TPA - ALTEPLASA

3ra Generación

- RETEPLASA TENECTEPLASA

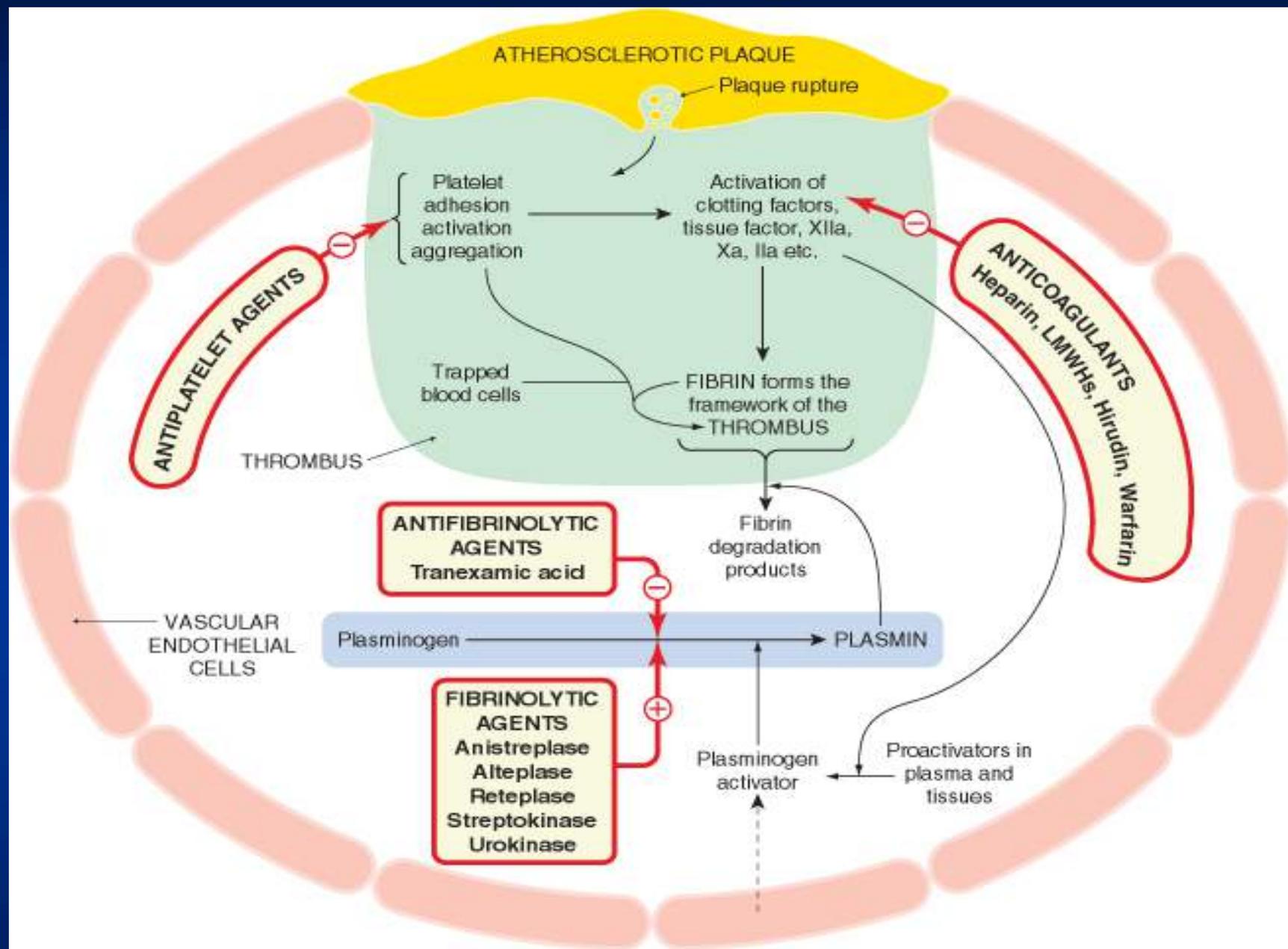
## PRO-Hemostáticos

Los principales fármacos utilizados para combatir los trombos «blancos» ricos en plaquetas son los antiagregantes y los fibrinolíticos.

Los principales fármacos utilizados para prevenir o tratar los trombos «rojos» son:

- Anticoagulantes inyectables (heparina y nuevos inhibidores de la trombina).
- Anticoagulantes orales (warfarina y compuestos relacionados; inhibidores de la trombina activos por vía oral).

Las heparinas y los inhibidores directos de la trombina actúan de inmediato, mientras que la warfarina y otros inhibidores de la vitamina K requieren varios días para ejercer su efecto. En consecuencia, si la warfarina se usa en el tratamiento de pacientes con trombosis venosa, ha de administrarse también un fármaco de acción inmediata hasta que se instaure el efecto de la warfarina.



# **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas:

1.Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja.

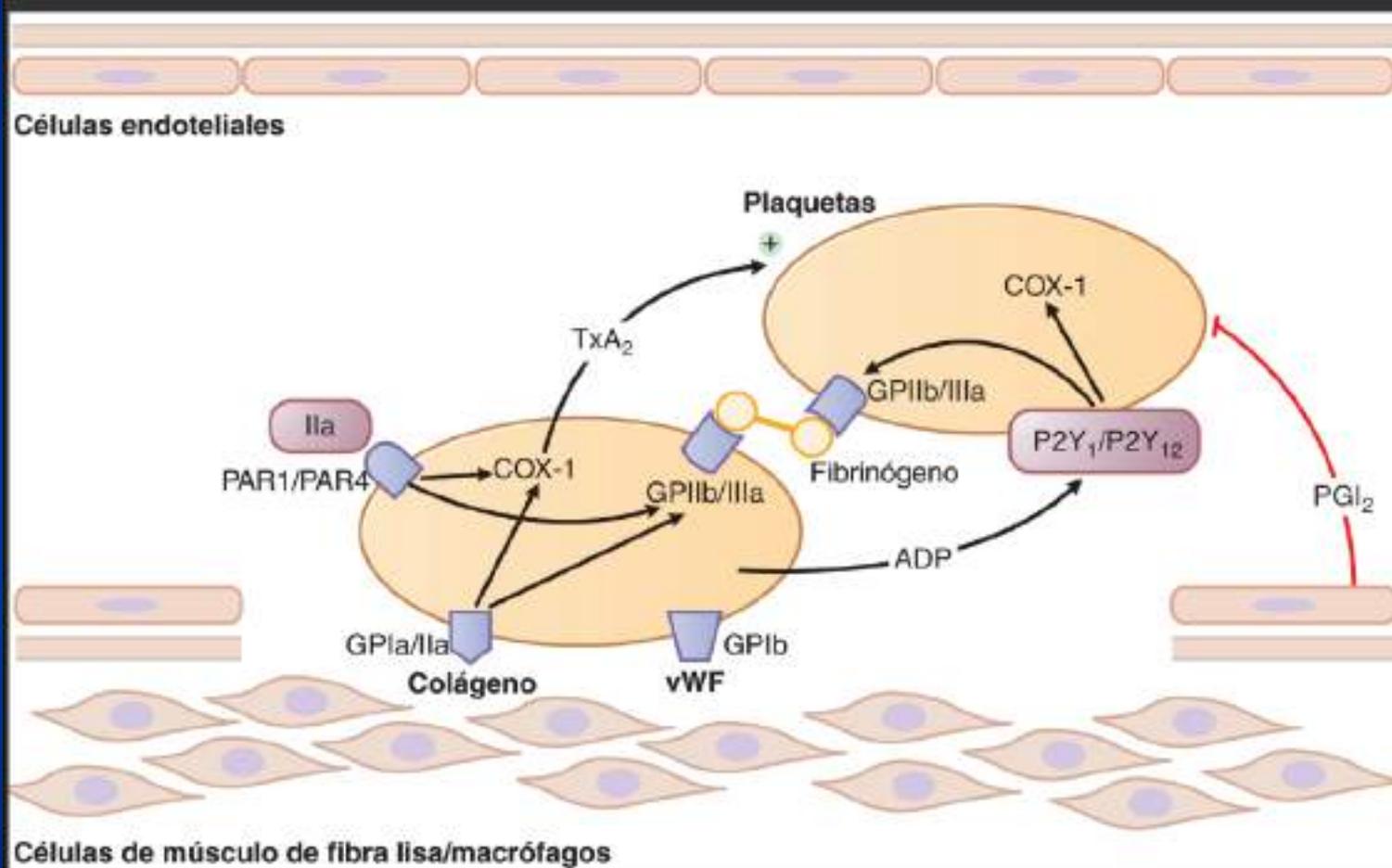
2.Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso.

3.Unión de más plaquetas a las ya adheridas, que sería la fase de crecimiento del trombo.

4.Estabilización del trombo, la última fase.

En cada fase actúa una serie de mecanismos no completamente conocidos.

# Adherencia y agregación plaquetaria



**-Adhesión tras una lesión vascular** (a través del factor von Willebrand, que hace de puente entre macromoléculas subendoteliales y receptores de glucoproteína [GP] Ib de la superficie plaquetaria).

**-Cambio de forma** (de discos lisos a esferas espinosas con seudópodos protuberantes).

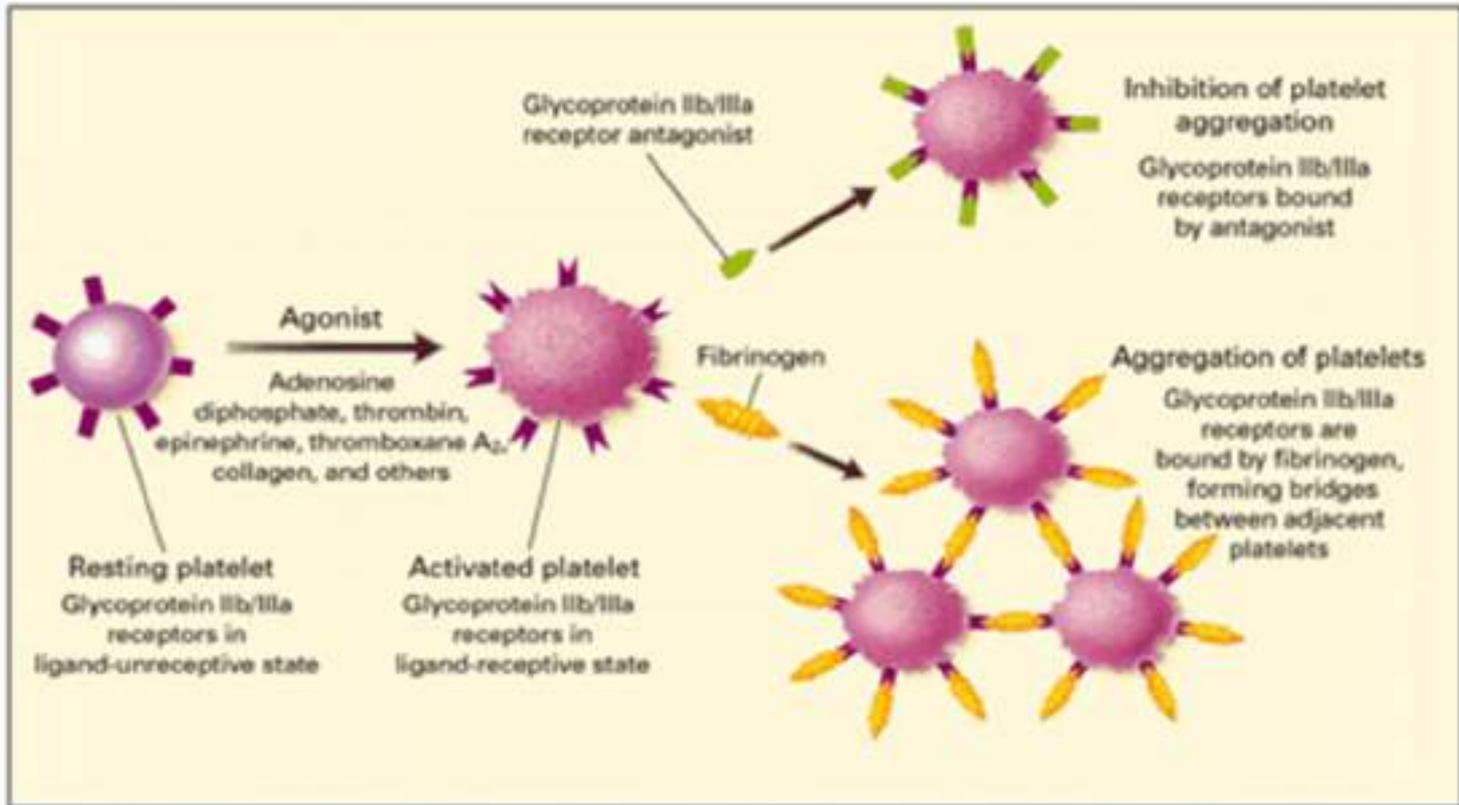
**-Secreción del contenido de los gránulos** (incluidos agonistas plaquetarios, como ADP y 5-hidroxitriptamina [5-HT], y factores de la coagulación y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas).

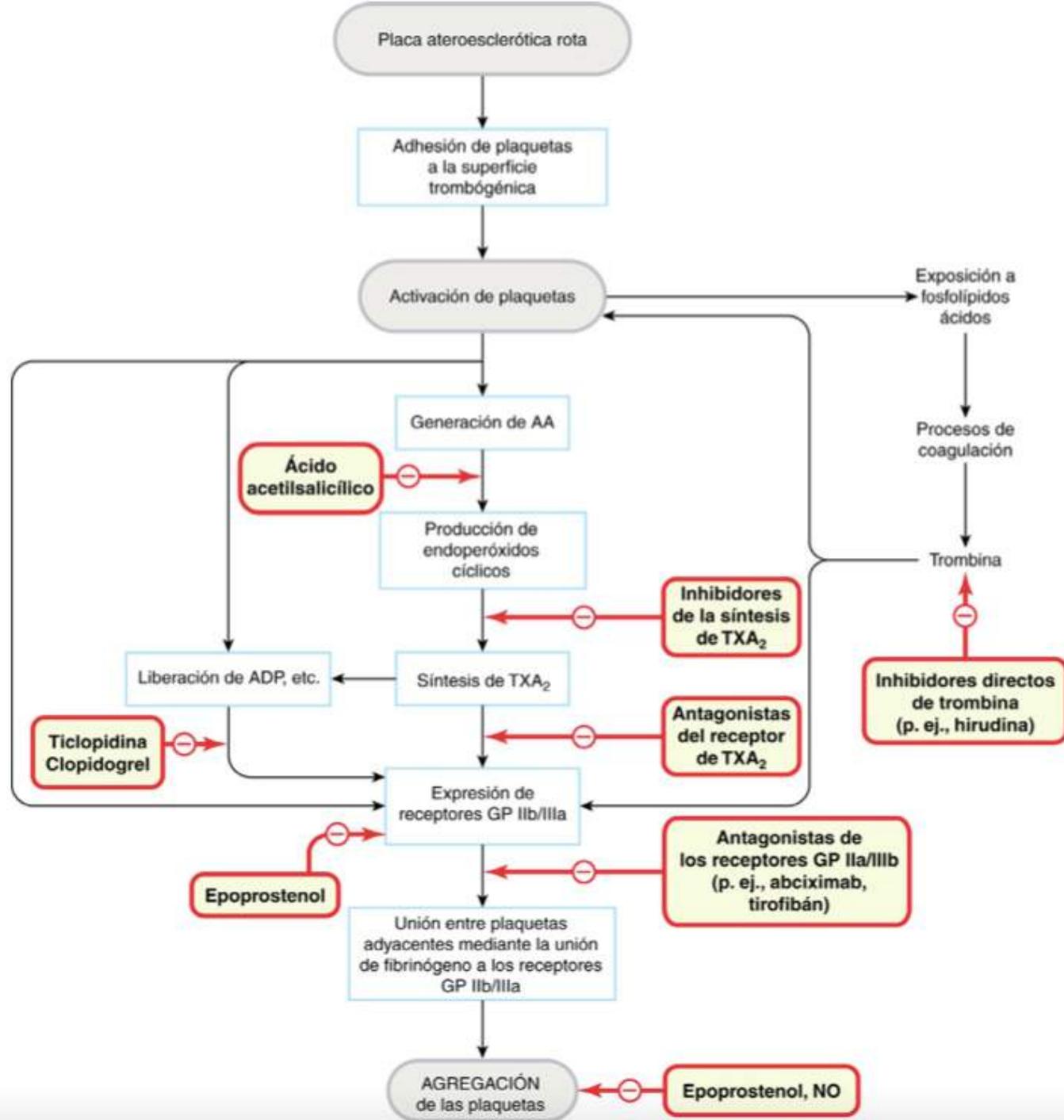
**-Biosíntesis de mediadores lábiles**, como el factor activador de las plaquetas y el tromboxano TXA<sub>2</sub>.

**-Agregación**, promovida por varios agonistas: colágeno, trombina, ADP, 5-hidroxitriptamina y TXA, al actuar sobre receptores específicos de la superficie plaquetaria P2Y; la activación por agonistas provoca la expresión de receptores GPIIb/IIIa a los que se fija el fibrinógeno, lo que une las plaquetas adyacentes para formar agregados.

**-Exposición de fosfolípidos ácidos en la superficie externa de las plaquetas**, lo cual favorece la formación de trombina (y por tanto la activación plaquetaria a través de receptores de trombina y la formación de fibrina a partir de la escisión del fibrinógeno).

# Activación e inhibición de la función plaquetaria





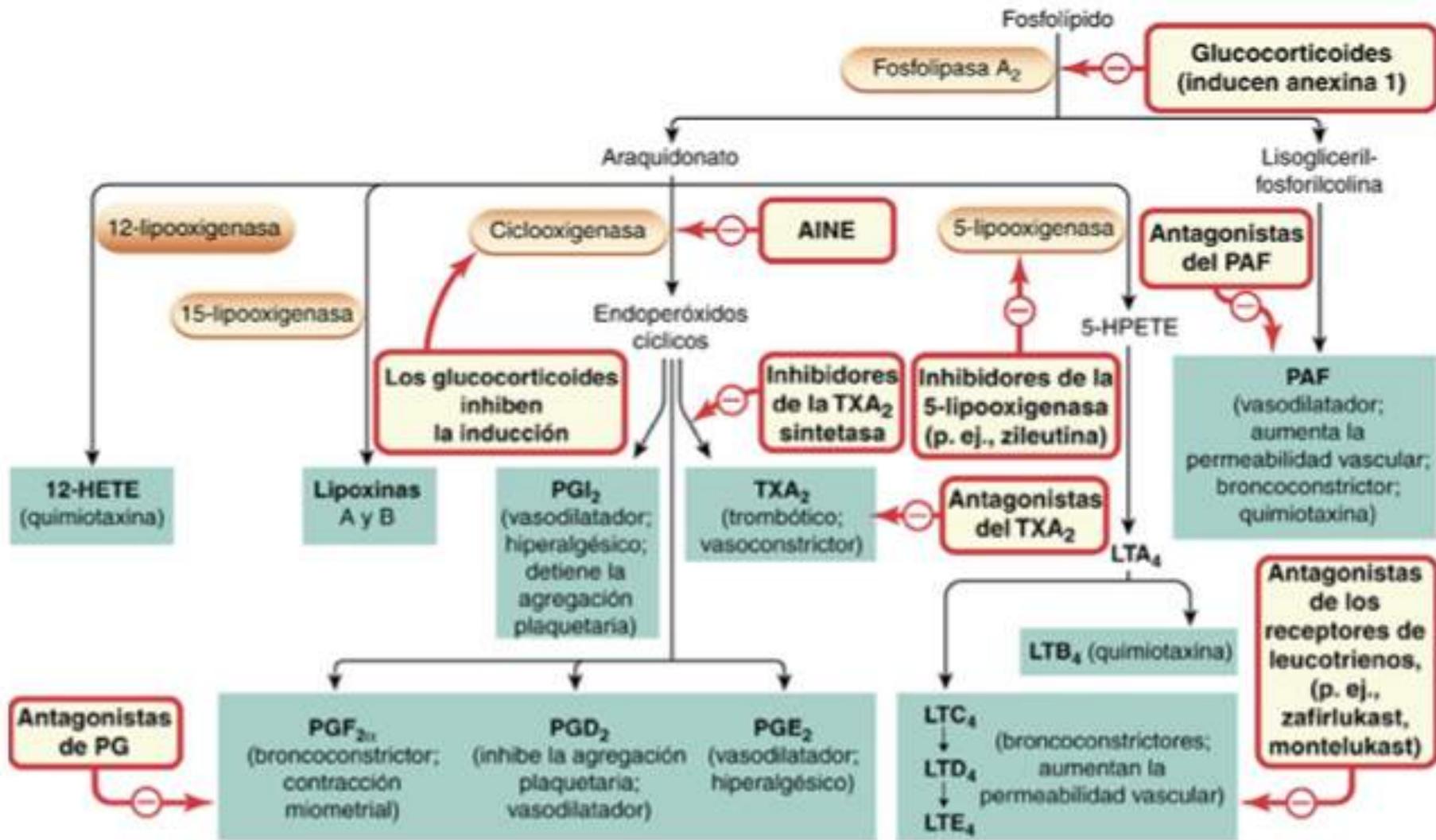
# AAS

A dosis bajas inhibe de manera sustancial (>95%) la síntesis de TXA<sub>2</sub> plaquetario, por acetilación irreversible de un residuo serina en el sitio activo de la ciclooxigenasa I (COX-I).

En admon oral, relativamente selectivo para plaquetas, debido a su eliminación presistémica.

A diferencia de las células nucleadas las plaquetas no pueden sintetizar proteínas, y tras la admon del AAS, la síntesis de TXA<sub>2</sub> no se recupera hasta que la cohorte de plaquetas es reemplazada (7-10 días).

Como tromboprolifáctico, dosis bajas (75 mg/día): personas con un elevado riesgo vascular ( supervivientes a un infarto de miocardio), en los que el potencial beneficio del uso del ácido acetilsalicílico es superior al riesgo de hemorragia digestiva.



**Figura 17.1** Diagrama resumen de los mediadores inflamatorios derivados de los fosfolípidos, con una breve descripción de sus acciones y los lugares de acción de los fármacos antiinflamatorios. Los metabolitos del araquidonato son eicosanoides. Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de la ciclooxygenasa-2, que es inducida en las células inflamatorias por mediadores inflamatorios. Los efectos de la PGE<sub>2</sub> dependen de cuál de los tres receptores de este prostanoides se activa. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; HETE, ácido hidroxieicosatetranoico; HPETE, ácido hidroxiperoxeicosatetranoico; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PG, prostaglandina; PGI<sub>2</sub>, prostaciclina; TX, tromboxano.

# DIPIRIDAMOL

- Inhibe la agregación plaquetaria por medio de diversos mecanismos: inhibición de la fosfodiesterasa, el bloqueo de la captación de adenosina en los eritrocitos y la inhibición de la síntesis de TXA<sub>2</sub>.
- Su eficacia clínica no se ha determinado con precisión.
- Los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico y del dipyridamol son aditivos.
- RA: mareo, cefalea y trastornos digestivos. A diferencia del AAS no incrementa riesgo de hemorragia.

# ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ADENOSINA (P2Y) (TIENOPIRIDINAS)

- **ticlopidina** fue el primer fármaco. Produce neutropenia y trombocitopenia, por lo que en la actualidad se usa poco.
- El más empleado ahora es el **clopidogrel**.
- El **prasugrel** se ha introducido recientemente.
- Estos fármacos inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP debido a la inhibición irreversible de los receptores P2Y a los que se unen mediante un enlace disulfuro.

# Clopidogrel

- Vía oral. urgencia también vía oral, dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75mg una vez al día.
- profármaco que se convierte en su metabolito activo sulfhidrilo por acción de enzimas de CYP en el hígado, como la CYP2C19. Los pacientes con alelos variantes de CYP2C19 (malos metabolizadores) están expuestos a mayor riesgo de fracaso terapéutico. Existe la posibilidad de interacción con otros fármacos que son metabolizados por la CYP2C19, como el omeprazol. Se recomienda que no se usen conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones.
- RA: dispepsia, exantema o diarrea. Las imp discrasias sanguíneas por ticlopidina son muy poco frecuentes con el clopidogrel.

# ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES

## DE GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

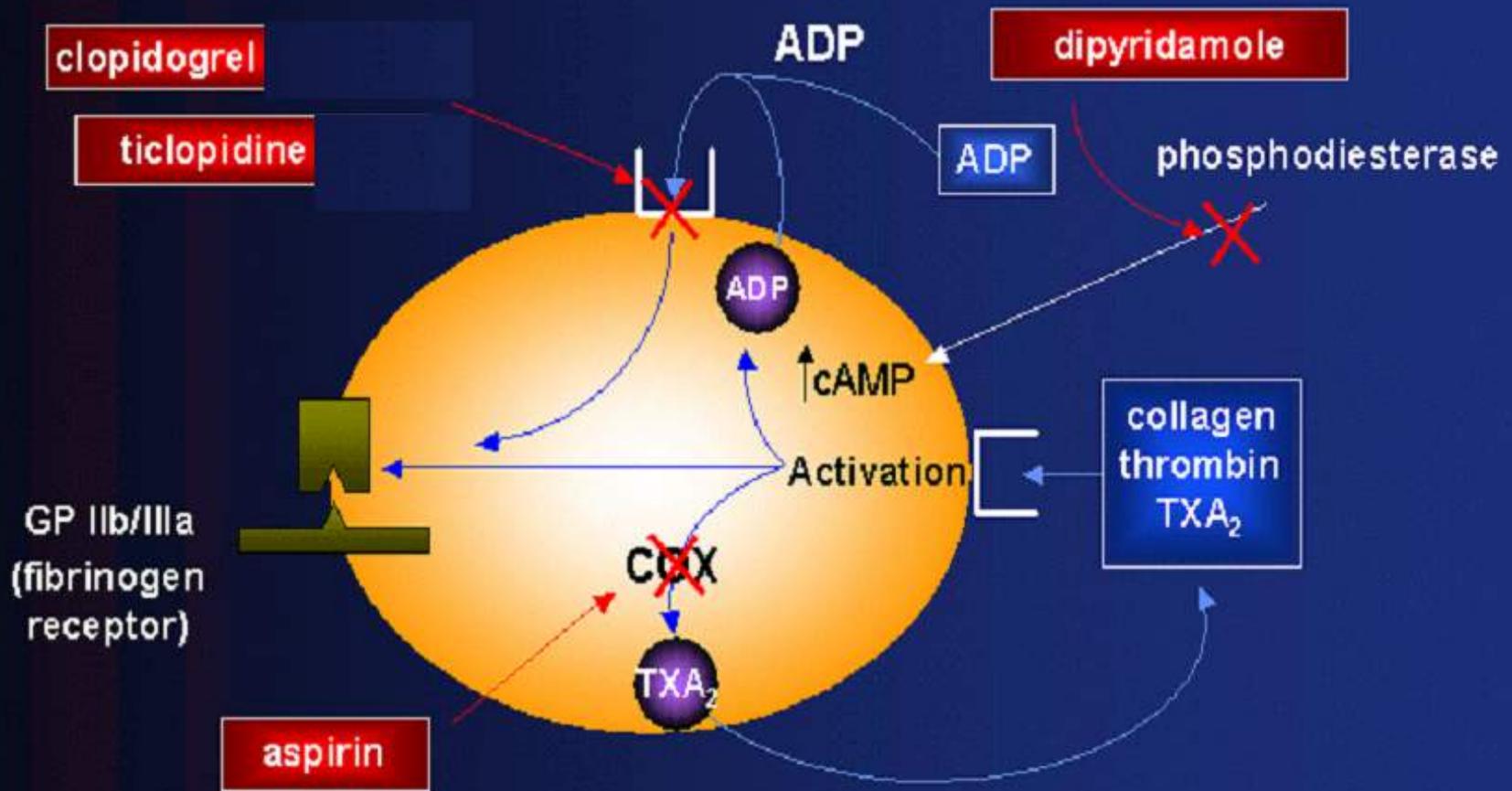
- Ventaja teórica: inhiben todas las vías de activación plaquetaria (ya que convergen en la activación de los receptores GPIIb/IIIa).
- Un fragmento de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor GPIIb/IIIa, que recibe el nombre de **abciximab**, se encuentra autorizado para su utilización en pacientes de alto riesgo sometidos a angioplastia coronaria, como un complemento a heparina y AAS. Reduce el riesgo de reestenosis a expensas de un mayor riesgo de hemorragia. La inmunogenicidad limita su uso a una única administración.

- El **tirofibán** es un peptidomimético sintético y la **eptifibatida** es un péptido cíclico basado en la secuencia Arg- Gly-Asp, que es común a los ligandos para los receptores GPIIb/IIIa. Ninguno de los dos se absorbe tras la administración por vía oral. Vía iv, como complemento del ácido acetilsalicílico y heparina, ambos reducen la incidencia de complicaciones a corto plazo en el síndrome coronario agudo.
- El tratamiento a largo plazo con antagonistas de receptores GPIIb/IIIa no es eficaz y en ocasiones resulta nocivo. No debe sorprender que aumente el riesgo de hemorragia.

# OTROS ANTIAGREGANTES

- El **epoprostenol** (PGI<sub>2</sub>), un agonista en los receptores de prostanoïdes IP, produce vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria.
- Indicaciones:
  - -en la sangre que entra en el circuito de diálisis para prevenir la trombosis durante la hemodiálisis, en particular en pacientes en quienes está contraindicada la heparina.
  - -hipertensión pulmonar grave
  - -choque circulatorio.
- Es inestable en condiciones fisiológicas y tiene una semivida cercana a 3 min, por lo que se administra mediante una bomba de infusión intravenosa.
- RA relacionadas con su efecto vasodilatador: rubefacción, cefalea y hipotensión.

# Mechanisms of Action of Oral Antiplatelet Therapies



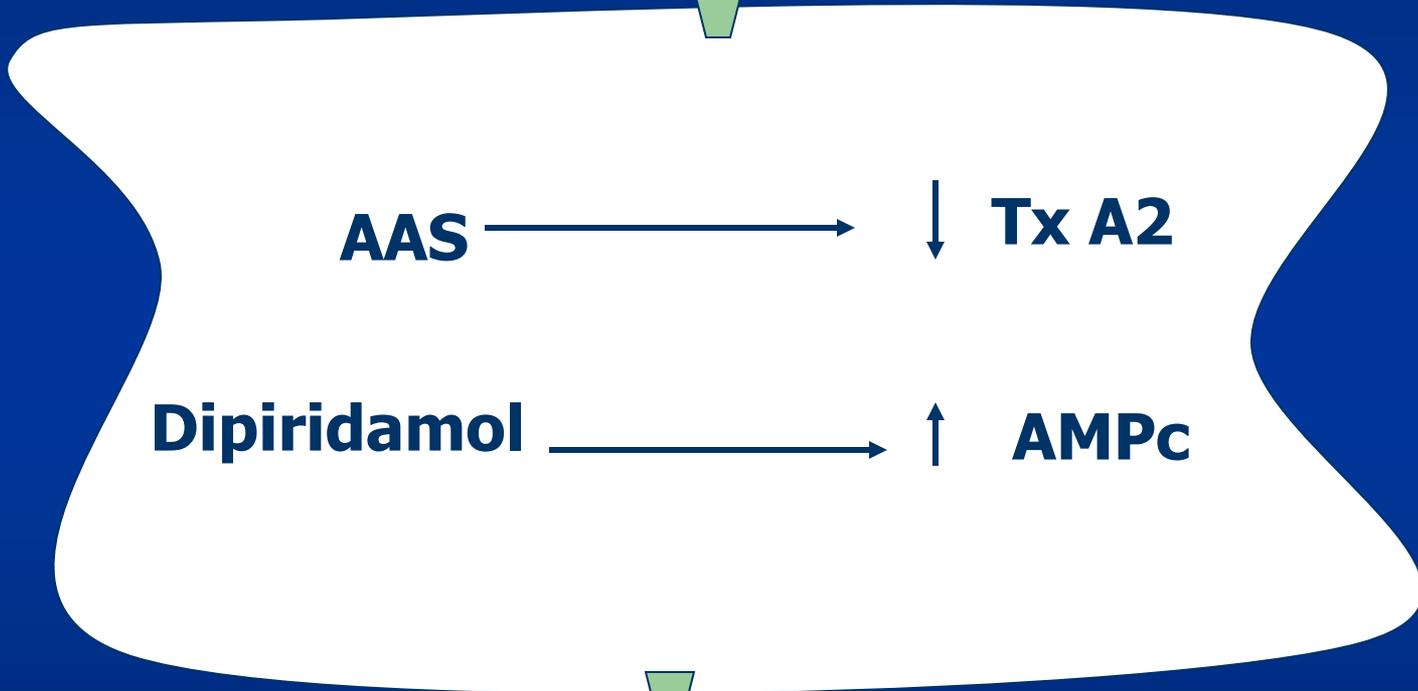
ADP = adenosine diphosphate, TXA<sub>2</sub> = thromboxane A<sub>2</sub>, COX = cyclooxygenase.

Schafer AL. *Am J Med.* 1996;101:199-209.

**Tirofiban, Eptifibátido - Abciximab**



**GP IIb-IIIa**



**Rc ADP**



**Ticlopidina – Clopidogrel-Prasugrel -Ticagrelor**

# ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

	Dosis	Duración	Complicaciones
Aspirina	75-350 mg	7-10 días	Gastrointestinales
Ticlopidina (Tiklid)	250 mg/12h	7-10 días	Neutropenia (2,5%)
Clopidrogel (Plavix)	75 mg/día	7-10 días	gastrointestinales?
Dipiridamol (Persantin)	200 mg/12h	24h	Cefalea
Trifusal (Disgren)	300-900 mg/día	48h	Gastrointestinales
Abciximab (Reopro)	0,25 mg/kg + 10 mcg/min IV	24-48h	Hemorragia, trombocitopenia

Nuevos fármacos ; Prasugrel

Ticagrelor (Brilique®) y Cangrelor

## Cuadro 30-4

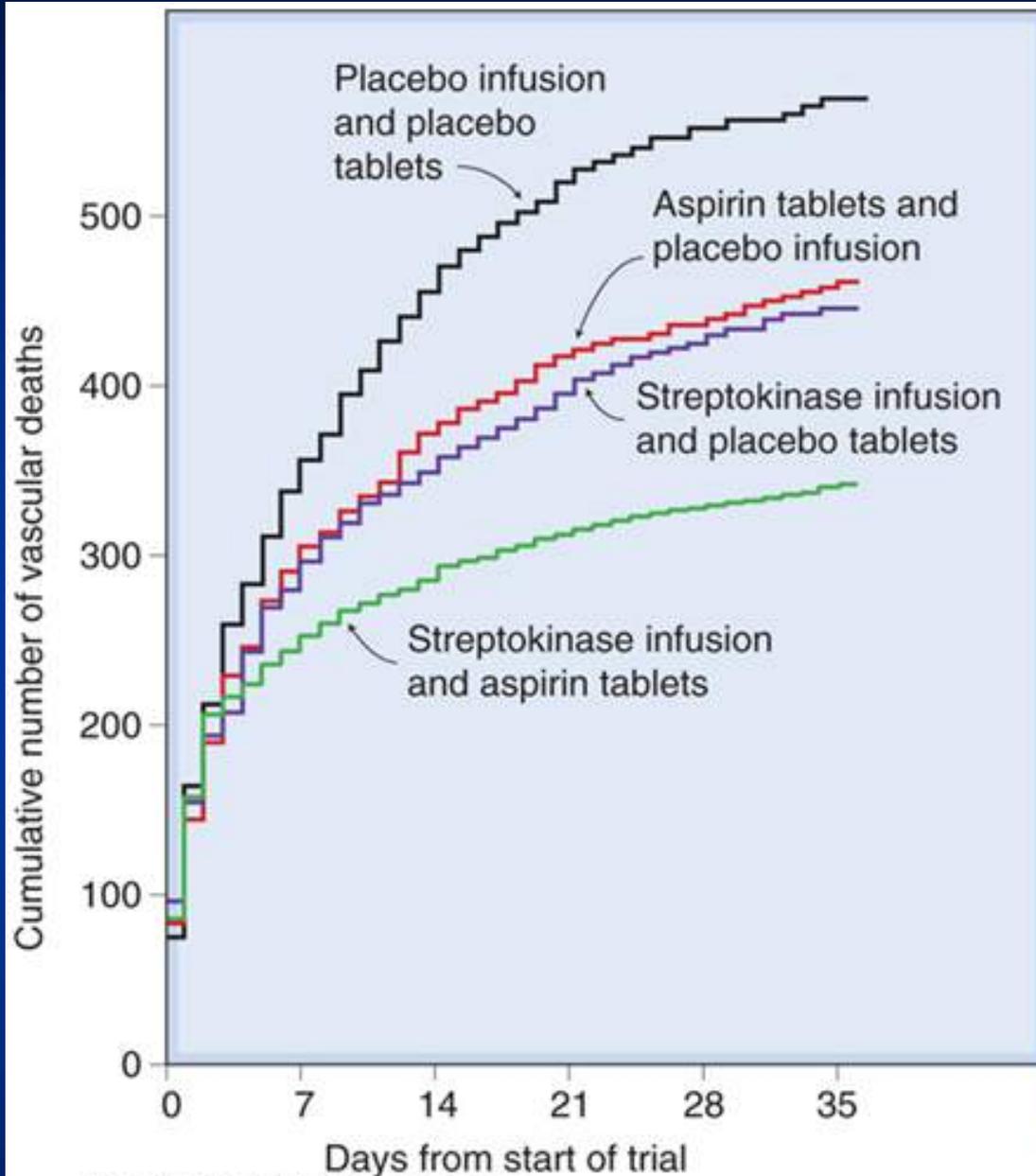
### Características de los antagonistas de GPIIb/IIIa

CARACTERÍSTICAS	ABCIXIMAB	EPTIFIBATIDA	TIROFIBAN
<i>Descripción</i>	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal murino humanizado	Heptapéptido cíclico que contiene KGD	RGD mimético no peptídico
<i>Especificidad por GPIIb/IIIa</i>	No	Sí	Sí
<i>Semivida plasmática</i>	Breve (minutos)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
<i>Semivida de unión a plaquetas</i>	Larga (días)	Breve (segundos)	Breve (segundos)
<i>Eliminación renal</i>	No	Sí	Sí

KGD, Lisina-glicina-aspartato; RGD, arginina-glicina-aspartato.

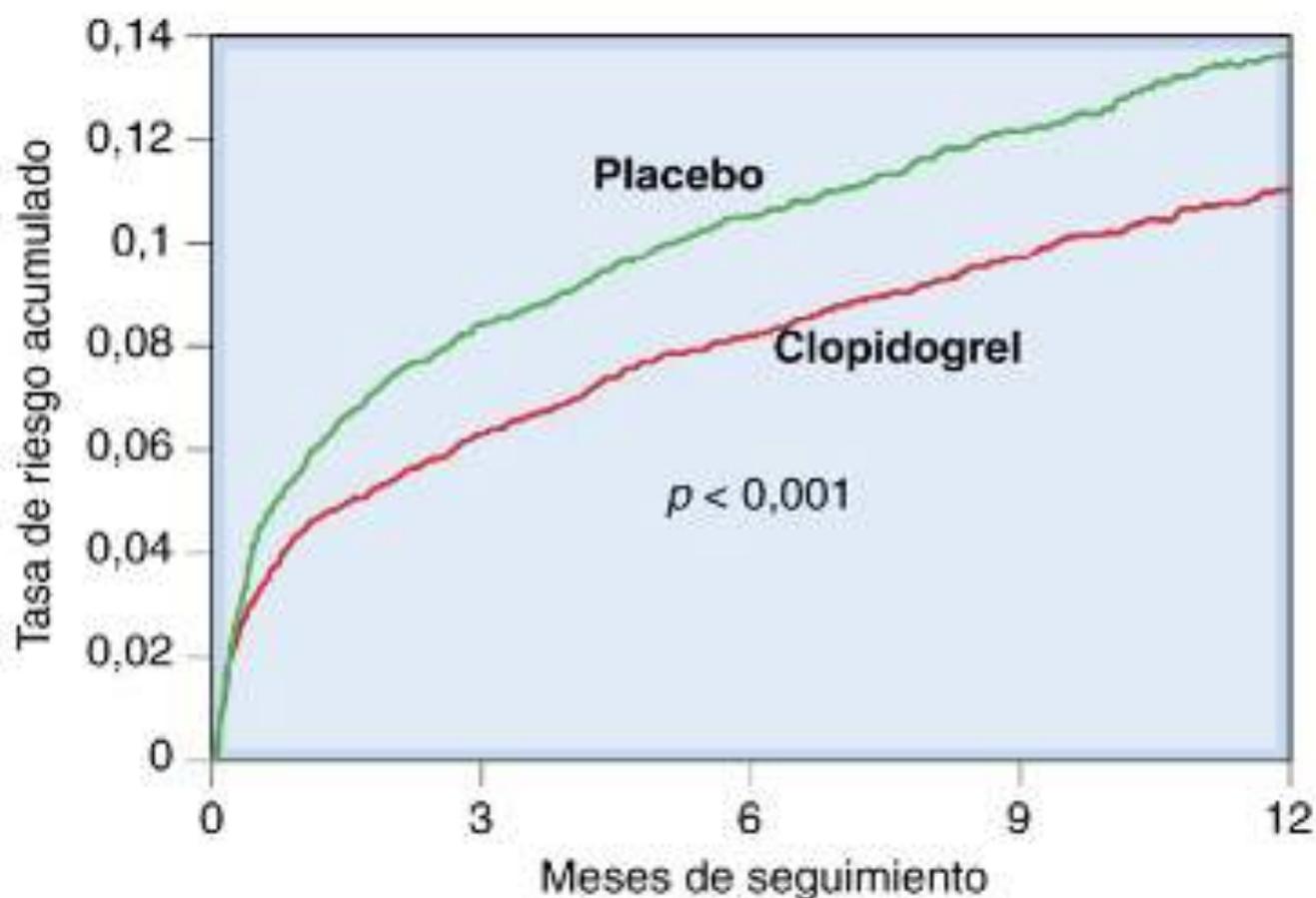
# Usos de los Fcos Antiagregantes

- Tratamiento IAM
- Profilaxis -Pacientes de Alto riesgo de IAM
- Después cirugía de derivación coronaria
- Síndrome coronario inestable (AAS+Clopidogrel)
- Después de angioplastia coronaria+colocación de prótesis vasculares (Abciximab+AAS).Trto crónico (AAS+Clopidogrel)
- AIT cerebral, para prevenir recidivas.(AAS+Dipir)
- FA (si contraindicados) los AO.



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e  
 Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.

Efficacy of aspirin and streptokinase for myocardial infarction. The curves show cumulative vascular mortality in patients treated with placebo, aspirin alone, streptokinase alone or a combined aspirin-streptokinase regimen. (ISIS-2 trial 1988 *Lancet* ii: 350-360.)



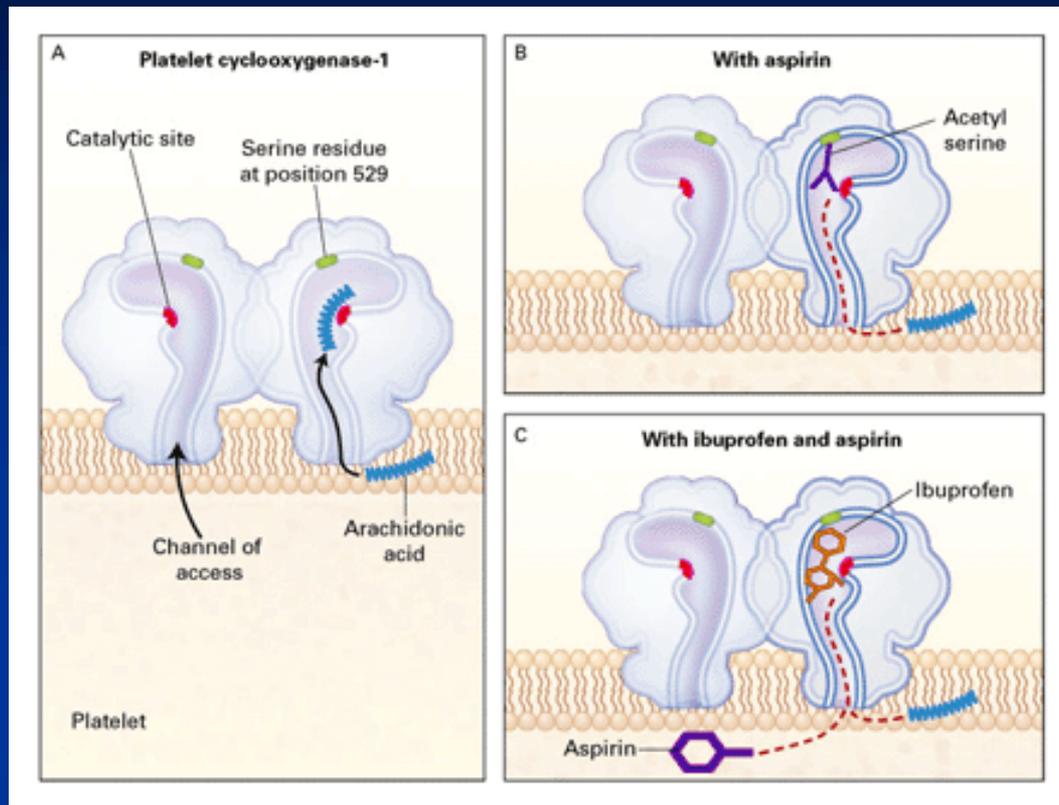
**Figura 24.9** Efecto de la adición de clopidogrel a ácido acetilsalicílico. Las curvas muestran las tasas de riesgo acumulado de episodios vasculares importantes en pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con placebo + ácido acetilsalicílico o clopidogrel + ácido acetilsalicílico. (Modificado de CURE Investigators 2001 N Engl J Med 345: 494-502.)

# Interacciones

-Interacción clopidogrel- omeprazol y esomeprazol. Evitar administración conjunta. No hay evidencia otros IBP

-Interacción AAS-ibuprofeno (evitar). ambos fármacos ocupan sitios cercanos en la enzima, se ha postulado que la presencia del **ibuprofeno** interfiere con la unión de la aspirina, disminuyendo la inhibición de la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub> y en consecuencia el efecto antiagregante plaquetario de la misma

-No Dar diclofenaco.....(alto riesgo cardiovasc)



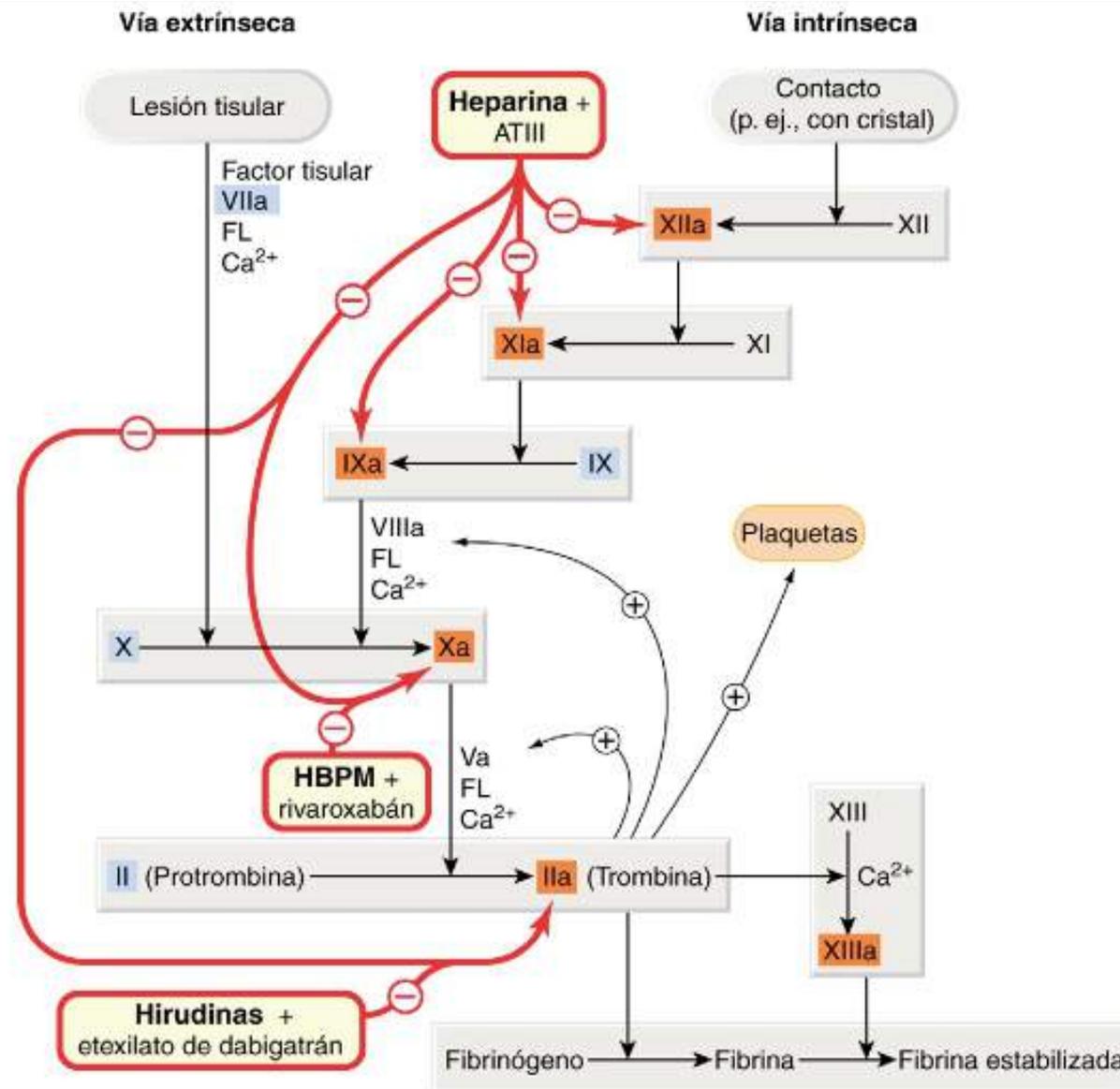
### The Effect of Aspirin Alone and of Ibuprofen plus Aspirin on Platelet Cyclooxygenase-1.

The platelet prostaglandin G/H synthase-1 (cyclooxygenase-1) is depicted as a dimer. The arachidonic acid substrate gains access to the catalytic site (red area) through a hydrophobic channel that leads into the core of the enzyme (Panel A). Aspirin blocks the access of arachidonic acid to the catalytic site by irreversibly acetylating a serine residue at position 529 in platelet cyclooxygenase-1, near but not within the catalytic site (Panel B). Interpolation of the bulky acetyl residue prevents metabolism of arachidonic acid into the cyclic endoperoxides  $\text{PGG}_2$  and  $\text{PGH}_2$  for the lifetime of the platelet. Because  $\text{PGH}_2$  is metabolized by thromboxane synthase into thromboxane  $\text{A}_2$ , aspirin prevents the formation of thromboxane  $\text{A}_2$  by the platelets until new platelets are generated. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, such as ibuprofen, are reversible, competitive inhibitors of the catalytic site (Panel C) whose use results in the reversible inhibition of thromboxane  $\text{A}_2$  formation during the dosing interval. Prior occupancy of the catalytic site by ibuprofen prevents aspirin from gaining access to its target serine.

# Evaluación del riesgo hemorrágico

- El sangrado es la principal complicación del cualquier tratamiento antitrombótico. Es por tanto necesario valorar el riesgo hemorrágico en todos los pacientes a quienes se vaya a prescribir un trto anticoagulante o antiagregante.
- La edad avanzada es un factor de riesgo independiente que incrementa el riesgo con cualquier tipo de tratamiento antiagregante y anticoag.
- últimas guías de la FA (escala para medir el riesgo hemorrágico). Una puntuación de 3 o más indica alto riesgo de sangrado: paciente que precisa control más estrecho y seguimiento más cuidadoso al iniciar terapia antitrombótica

# ANTICOAGULANTES



**Figura 24.2** Cascada de la coagulación: lugares de acción de los fármacos anticoagulantes. Los anticoagulantes orales interfieren en la  $\gamma$ -carboxilación postraducción de los factores II, VII, IX y X (señalados con cuadros azules); véase figura 24.4. Las heparinas activan la antitrombina III. ATIII, antitrombina III; FL, fosfolípidos de carga negativa proporcionados por las plaquetas activadas; HBPM, heparinas de bajo peso molecular.

# Cascada de la Coagulación

## Intrinsic pathway

Surface contact

XII → XIIa

XI → XIa

IX → IXa

X → Xa

Prothrombin → Thrombin

Fibrinogen → Fibrin → Stabilized fibrin

## Extrinsic pathway

Tissue factor

VII → VIIa

III

Xa

Thrombin

Stabilized fibrin

---> = Activates

Synthesis inhibited by warfarin

Factor inactivated by heparin

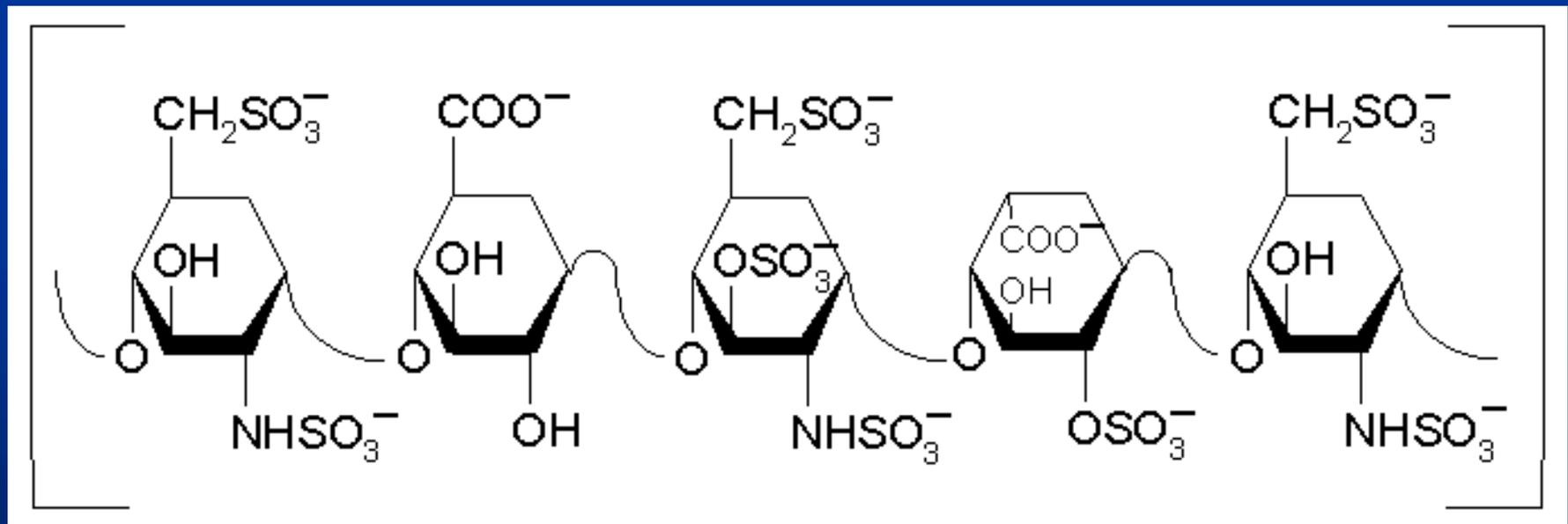
Los principales fármacos utilizados para prevenir o tratar los trombos «rojos» son:

- Anticoagulantes inyectables (heparina y nuevos inhibidores de la trombina).
- Anticoagulantes orales (warfarina y compuestos relacionados; inhibidores de la trombina activos por vía oral).

Las heparinas y los inhibidores directos de la trombina actúan de inmediato, mientras que la warfarina y otros inhibidores de la vitamina K requieren varios días para ejercer su efecto. En consecuencia, si la warfarina se usa en el tratamiento de pacientes con trombosis venosa, ha de administrarse también un fármaco de acción inmediata hasta que se instaure el efecto de la warfarina.

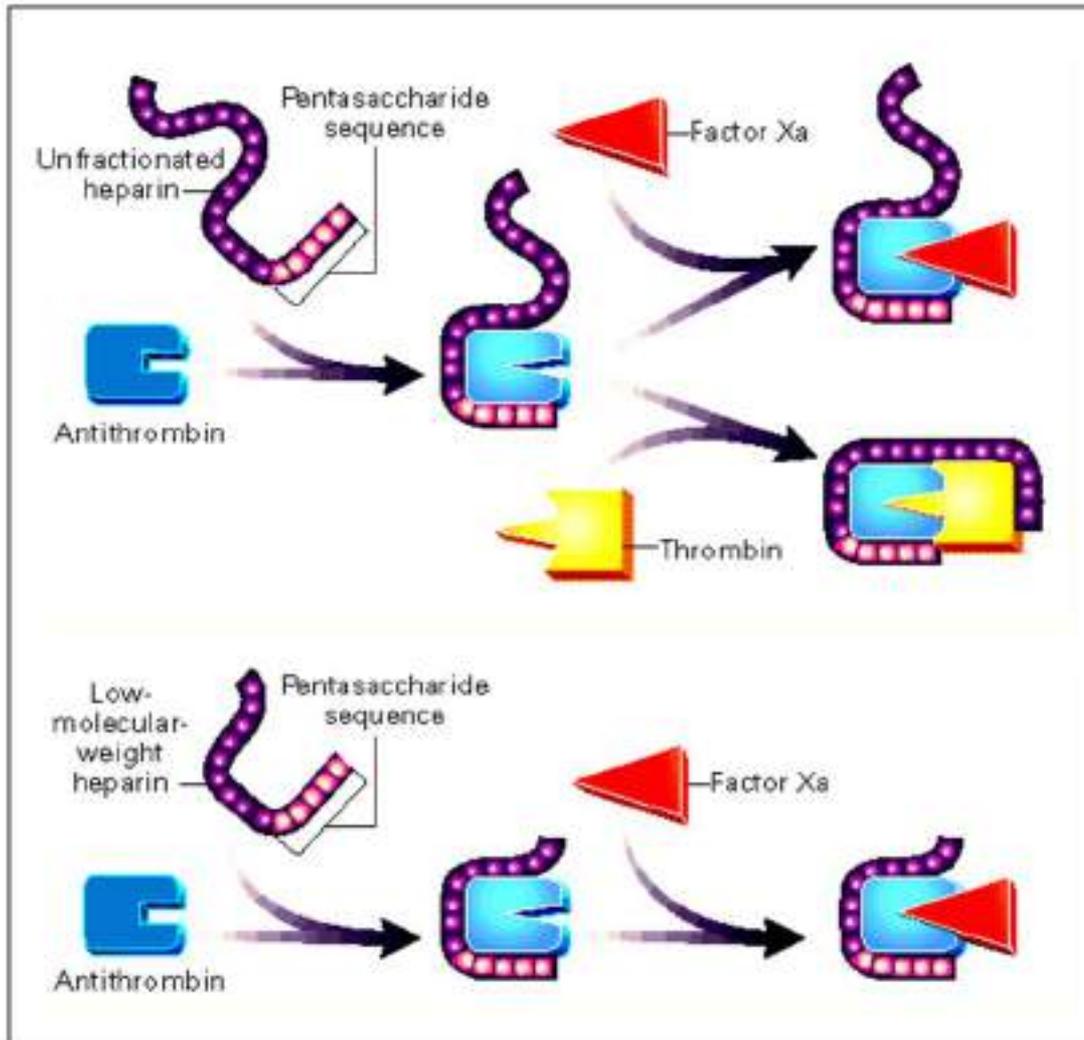
# Anticoagulantes – Heparina No Fraccionada (HNF)

- Heparina es un polímero glucosaminoglicano – alterna ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina residuos – grupos sulfato y acetilo.  
**Peso mol. – 12.000 daltons**



- Heparina está cargada negativamente

# Mecanismo de Acción de la heparina



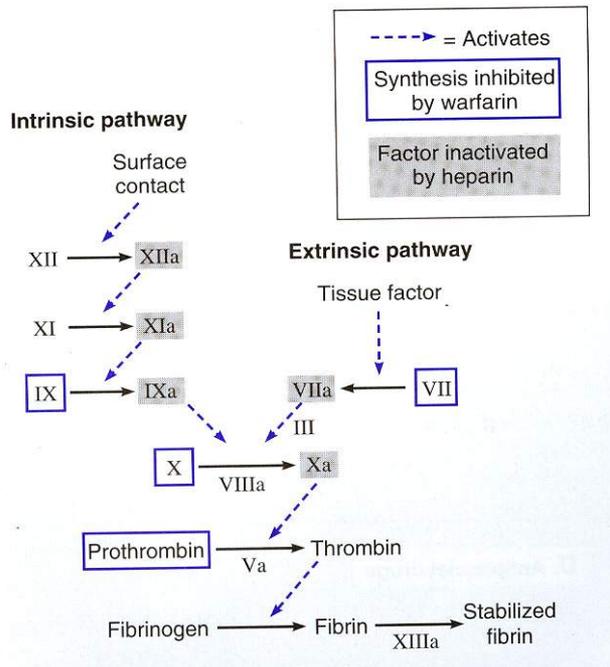
La heparina inhibe la coagulación a través de la activación de la antitrombina III. La antitrombina III inhibe a la trombina y otras serina proteasas, al unirse al lugar activo de serina. La heparina modifica esta interacción al fijarse a la antitrombina III, modificando su conformación e incrementando su afinidad por las serina proteasas. Comparada con el factor Xa, la trombina es considerablemente más exigente respecto al efecto inhibitor del complejo heparina-antitrombina III. Para inhibir la trombina es necesario que la heparina se fije a la enzima y a la antitrombina III; para inhibir el factor Xa basta con que la heparina se fije a la antitrombina III. La deficiencia de antitrombina III es muy rara, pero puede provocar trombofilia y resistencia al tratamiento con heparina.

Las HBPM incrementan la actividad de la antitrombina III sobre el factor Xa pero no sobre la trombina, debido a que las moléculas son demasiado pequeñas para fijarse tanto a la enzima como al inhibidor, algo fundamental para la inhibición de la trombina, pero no para la del factor Xa.

# Heparina – Origen y función

- Heparina – Se obtiene y purifica de intestino de cerdo y buey.
- Se encuentra en mastocitos en hígado, pulmón e intestino. Normalmente no es detectada en la sangre.
- Heparan sulfato - similar a la heparina, pero **Menos polimerizado** - contiene menos grupos sulfato
- Encontrado en la superficie de las células endoteliales y en la matrix extracelular.
- Interacciona con la antitrombina circulante y proporciona un mecanismo antitrombótico natural

# Heparina – Acción



- Antitrombina III – cadena simple polipeptídica glicosilada – circula en el plasma - inhibe rápidamente a la trombina solo en presencia de **heparina**.

- Antitrombina inhibe a la trombina (IIa) , Xa, IXa, XIa , XIIa y en menor extensión al VIIa

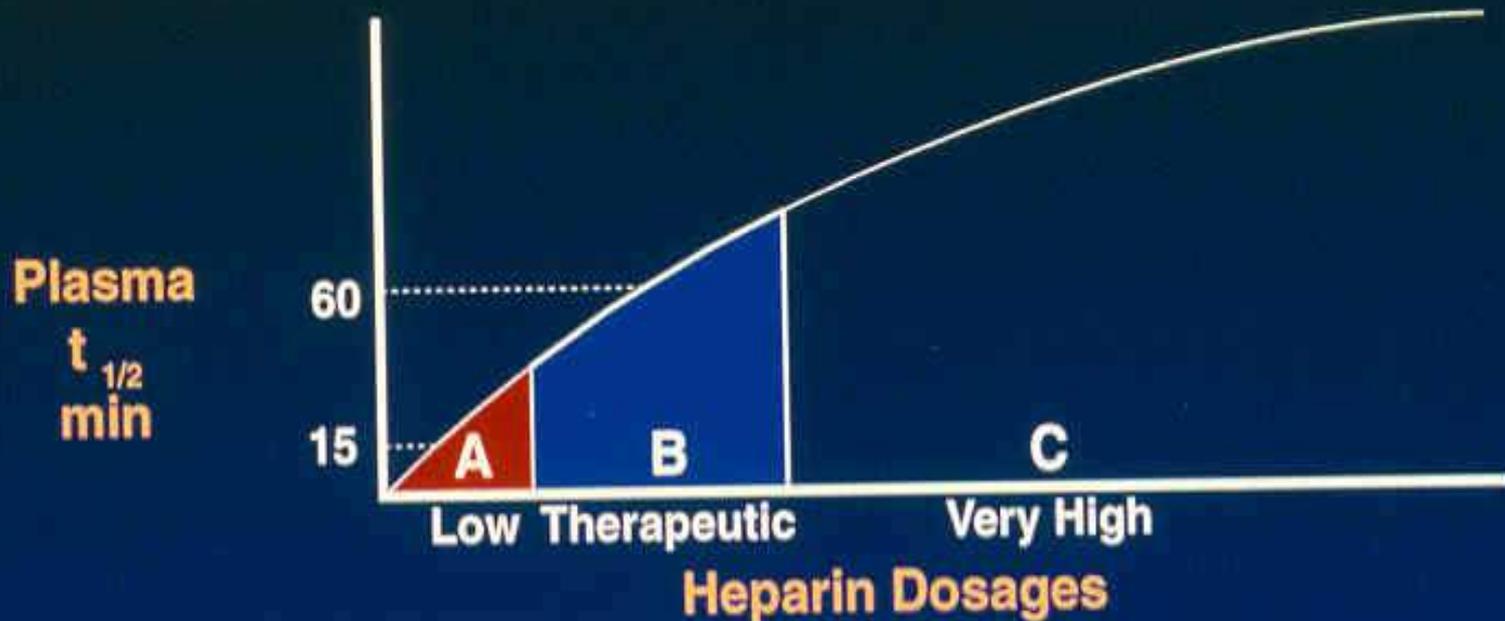
- La reacción anterior ocurre de 1000 a 3000 veces más rápida con heparina.

# Heparina – Administración, Absorción, y Antídoto

- **No se absorbe por vía oral**
- **Se administra i.v (bolo), infusión o s.c. Se une a proteínas del plasma y se fija al endotelio vascular.**
- **Tiempo de semivida varia con la dosis y el tiempo de administración. Eliminación por metabolismo en endotelio v. y Elim renal.**

# HEPARIN CLEARANCE

*Dose Dependent*



- A. Low doses cleared rapidly by saturable mechanism.
- B. Therapeutic doses cleared by rapid saturable mechanism plus renal clearance.
- C. Very high doses cleared through renal clearance.

# Heparina – Toxicidad - Hemorragia

- **Hemorragia** – (contraindicación :cirugía reciente, traumatismo, úlcera péptica, disfunción plaquetaria).
- Las hemorragias graves pueden ser revertidas por sulfato de protamina - 1 mg de sulfato de protamina / 100 U de heparina - infusión iv lenta. Max 50mg/10min.
- **El sulfato de Protamina** interacciona con plaquetas, fibrinógeno, y otros factores de coagulación - un efecto anticoagulante – a dosis altas. Reacciones anafilácticas a protamina (**una proteína aislada del esperma de salmón**)
- **Osteoporosis** (heparina) en Trt<sup>o</sup> prolongado
- **Trombosis**

# TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (HIT)



reacción adversa protrombótica, mediada **por** activación de anticuerpos antiplaquetarios (mayoritariamente IgG) contra el complejo formado **por** el factor plaquetario<sup>4</sup> y la **heparina**, en individuos en tratamiento **con** este fármaco.

# Trombocitopenia Inducida por Heparina

- **Reducción del 50% en plaquetas (<150,000/ml)**
  - Anticuerpos frente al complejo heparina- factor plaquetario 4.
  - En 3-5% de los pacientes 5 a 10 días después de iniciar terapia con heparina
  - Menor incidencia con heparinas de bajo PM
  - En 1/3 de pacientes, es precedida por trombosis
  - Puede amenazar la vida
  - Detener la administración inmediatamente.
- **Alternativa anticoagulantes danaparoyde, fondaparinux, hirudina, lepirudina**

# Usos de la Heparina

- **Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar debido a su inicio de acción rápido, mantenido posteriormente con anticoagulantes orales.**
- **Tratamiento inicial de IAM, durante y después de angioplastia coronaria o colocación de un stent .**
- **Pacientes seleccionados con Coagulación Intravascular Diseminada.**
- **Diálisis IV para prevenir formación de trombosis en las bombas. Si hay contraindicación, Epoprostenol (PGI<sub>2</sub>)**
- **Fármaco de elección para anticoagulación durante el embarazo – no cruza la placenta – no se asocia con malformaciones fetales.**

# Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

- Mejor absorción - alta biodisponibilidad por vía subcutánea
- Mayor tiempo de semivida
- Relación dosis-respuesta más predecible - no se unen a proteínas plasmáticas, macrófagos, o células endoteliales
- Pueden administrarse sin monitorización en pacientes ambulatorios
- Eliminación inalterada por riñón (No en fallo renal!), más que por el sistema reticuloendotelial.
- Menor riesgo de trombocitopenia y sangrado.

**Tabla 46-3** Características de las heparinas de bajo peso molecular

	Biodisponibilidad (%)	Anti-Xa/Anti-IIa	PM medio	Aclaramiento (ml/h)	Semivida (h)
Dalteparina	87	2-3/1	6.000	33,3	2
Enoxaparina	91	3-4/1	4.500	16	4,5
Nadroparina	98	3/1	4.500	21,5	2,5
Bemiparina	96	6/1	3.600		5,3
Tinzaparina	85	1,5-2,5/1	6.500	22	2

# HBPM comercializadas

- **Dalteparina (UI)**
- **Enoxaparina (Clexane) en mg.**
- **Nadroparina (Fraxiparina)**
- **Bemiparina**

Usos:

1. Prevención de tromboembolismo venoso
2. Tratamiento de la trombosis venosa, embolismo pulmonar
3. Angor inestable, IAM ( Enoxaparina Vs HNF).
4. Profilaxis de la trombosis en cirugía ortopédica-traumatológica

# Otros anticoagulantes parenterales (heparinoides)

## Danaparoiide

- Glucosaminoglicano no heparínico (84% heparán sulfato)
- Promueve la inhibición del factor Xa por antitrombina
- Profiláxis de trombosis de venas profundas.
- En pacientes con **trombocitopenia inducida por heparina, podria dar R.cruzada con heparina.**

## Lepirudina

- Derivado recombinante de hirudina (un inhibidor directo de la trombina). No reacción cruzada con heparina. T<sub>1/2</sub> corto. Bolo iv seguido de infusión. Muy eficaz. Uso extrahosp via s.c. No antídoto.
- En pacientes con **trombocitopenia inducida** por heparina.

- **Fondaparinux e (Idraparinux** T<sub>1/2</sub> largo )( 1 vez semana).
- Prevención 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> del tromboembolismo. Promueven inhibición indirecta del factor Xa. Menor riesgo de trombocitopenia que HNF o HBPM.

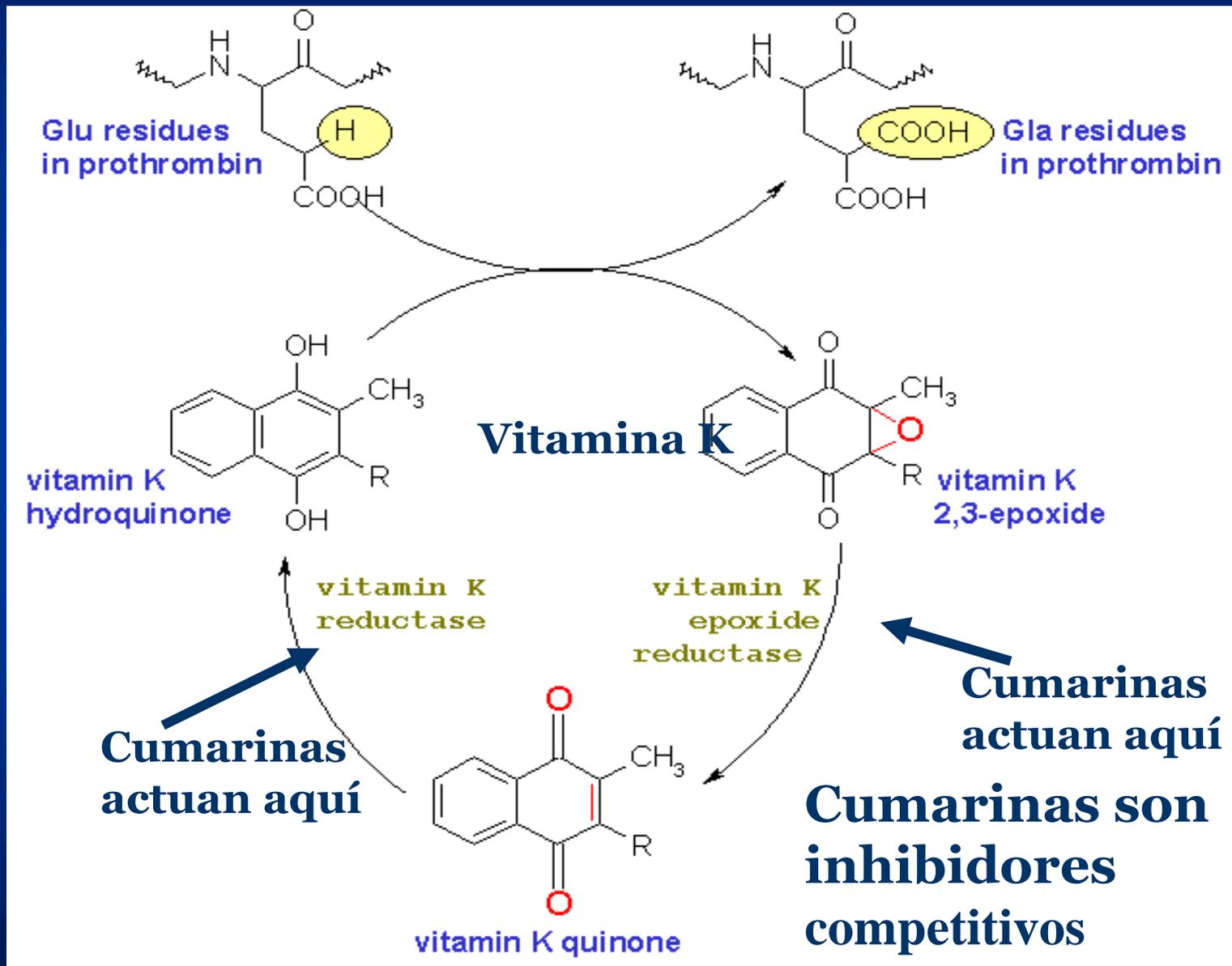
# Inhibidores directos selectivos del factor Xa

- Rivaroxaban (Xarelto®). VIA ORAL
- Resultados:
  - 4 ensayos clínicos controlados 12.000 pacientes
  - Comparan Enoxaparina vs Rivaroxaban. Mayor eficacia de rivaroxaban( reducción significativa de tasas de TVP, embolia pulmonar no mortal y muerte por cualquier causa)
- Recientemente aprobado - prevención de TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla
- Apixaban (Eliquis®)(ORAL)(estudio Aristotle y estudio Averroes, uso en FA) y Advance-2 en TEV

# A. orales (antivitamina K)–4- Hidroxicumarinas

- La warfarina (aldocumar®) es el anticoagulante oral más importante, aunque en muchos países (como España) se usa más el acenocumarol(sintrom®);
- compuestos alternativos con un mecanismo semejante de acción, como la fenindiona, solo se usan actualmente en los pocos pacientes que experimentan reacciones adversas idiosincrásicas con warfarina.
- La individualización de la dosis de este fármaco, junto con otros antagonistas de la vitamina K, requiere análisis sanguíneos frecuentes, por lo que son poco prácticos, además de tener un margen pequeño de seguridad.

# Acción de las Cumarinas



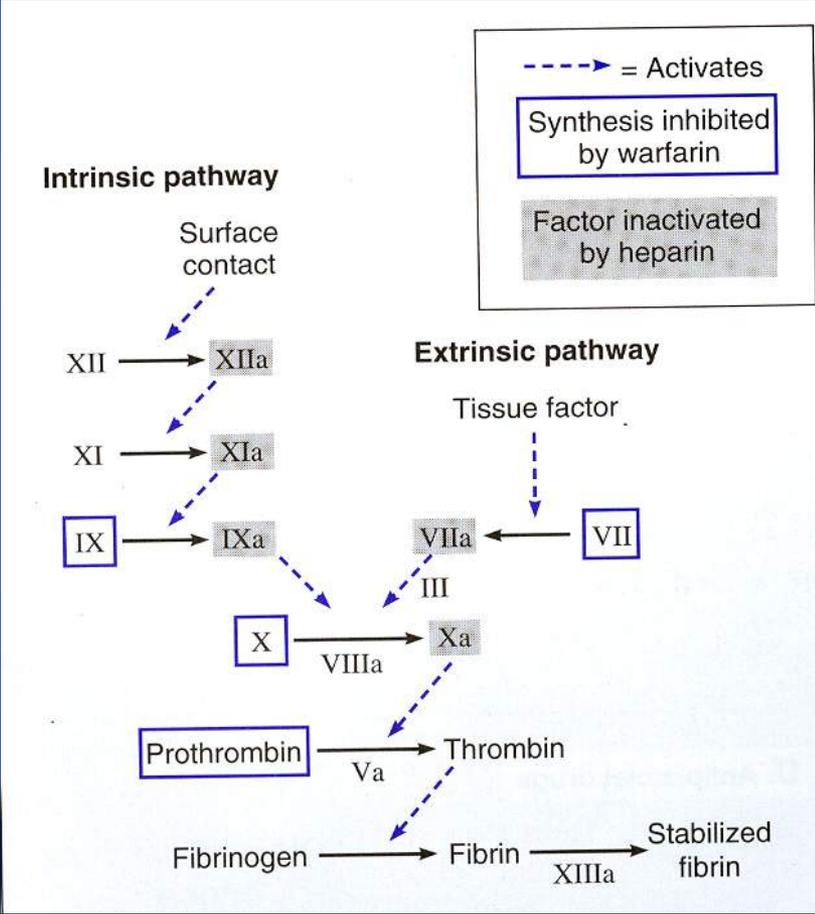
# Mecanismo de acción

- Los antagonistas de la vitamina K solo actúan in vivo y no tienen efecto alguno sobre la coagulación si se añaden a la sangre in vitro.
- 
- Interfieren en la  $\gamma$ -carboxilación postraduccion de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X.
- Lo hacen a través de la inhibición de la subunidad 1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1),
- inhibiendo de este modo la reducción de la vitamina K epóxido a su forma hidroquinona activa.
- La inhibición es competitiva (lo que refleja la similitud estructural entre la warfarina y la vitamina K).

- Cumarinas inhiben la síntesis (30-50%) así como la carboxilación y la activación (10-40%) de:

- **Factor II**
- **Factor X**
- **Factor VII**
- **Factor IX**

Necesitan varios días para producir su efecto máximo - Los factores activados presentes en el plasma tienen que ser eliminados.



-La utilización terapéutica de la warfarina requiere un cuidadoso equilibrio entre evitar una administración demasiado escasa, que sería ineficaz como anticoagulante, o excesiva, lo que originaría hemorragias.

-El tratamiento es complicado no solo porque el efecto de cada dosis no se comprueba hasta 2 días después de administrarla, sino también porque existen numerosos factores que modifican la sensibilidad a la warfarina, tales como interacciones con otros fármacos.

-La duración del tratamiento también varía, aunque en varias indicaciones (p. ej., para prevenir tromboembolias en la fibrilación auricular crónica) se plantea a largo plazo, con el desafío logístico que supone proporcionar una red de distribución de anticoagulante para las clínicas que también deberán atender las sucesivas visitas de los pacientes y la repetición de pruebas sanguíneas.

El efecto de la warfarina se controla determinando el TP, expresado en forma de cociente normalizado internacional (INR).

La dosis de warfarina suele ajustarse de modo que el INR sea de 2-3, aunque la cifra exacta depende de la situación clínica.

$$\text{INR} = \left( \text{PT}_{\text{pt}} / \text{PT}_{\text{ref}} \right)^{\text{ISI}}$$

Objetivo 2-3

**Tabla 46-7** Rango terapéutico recomendado para el tratamiento anticoagulante oral

Indicación	Valores de INR
Profilaxis de trombosis venosa (cirugía de alto riesgo)	2,0-3,0
Tratamiento de la trombosis venosa Tratamiento de la tromboembolia pulmonar Prevención de la embolia sistémica Prótesis cardíacas biológicas IAM (para prevenir embolia sistémica) Valvulopatías cardíacas Fibrilación auricular	
Prótesis valvulares mecánicas (alto riesgo)	2,5-3,5
Válvulas mecánicas de doble hemidisco en posición aórtica	2,0-3,0
Ciertos pacientes con trombosis y síndrome antifosfolípido	> 2,0-3,0

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{PT}_{\text{pt}}}{\text{PT}_{\text{ref}}} \right)^{\text{ISI}}$$

Objetivo 2-3

# Acenocumarol (Sintrón) y Warfarina

- Administrados por vía oral. En España se utiliza preferentemente el **acenocumarol**, y en países anglosajones se usa warfarina. Otros AO son Fenprocumón y el grupo de las Indanodionas (Fenindiona)
- Absorción completa
  - **Cruzan la placenta – son teratogénicos –**
  - **99% unión a proteínas plasmáticas**
- Biotransformados en el hígado
  - **Oxidación (CYP2C9-polimorfismo genético)**
  - **Glucuronoconjugación**

## MONITORING OF ANTICOAGULANT THERAPY

### 1. HEPARIN

s.q. - no monitoring required

i.v. - partial thromboplastin time (P.T.T.)  
mechanism - measures intrinsic pathway  
therapeutic goal - 2-2.5 times normal control value (~ 30 sec)

### 2. WARFARIN

A. Prothrombin time (P.T.)  
mechanism - measures extrinsic pathway  
therapeutic goal - 1.3 - 2.5 times normal control value (~ 10 sec)

B. International Normalized Ratio (INR)

$$\text{INR} = (\text{PTR})^{\text{ISI}}$$

Where: INR = International Normalized Ratio  
PTR = Prothrombin Time Ratio  
ISI = International Sensitivity Index

Example:

Patient PT = 18.5 seconds  
Mean of normal population = 12.0 seconds  
ISI of thromboplastin = 1.8

$$\text{INR} = (18.5 \div 12.0)^{1.8} = 2.18$$

The INR value is then used by the physician to manage the drug dosage dependent upon the clinical situation of the patient.

# R Adversas e Interacciones de AO

## -Hemorragias (intestinal, cerebral)

-Necrosis Cutánea (raro).

-Hepatotoxicidad (raro).

-teratógenos.

**-Interacciones:** cualquier sustancia o condición es peligrosa si altera:

1. El metabolismo de los AO o de vitamina K
2. La síntesis, función o aclaramiento de cualquier factor o célula implicada en hemostasia o fibrinólisis
3. La integridad de cualquier superficie epitelial

## -Efecto disminuido: (riesgo de trombosis)

Unión a Colestiramina, inducción enzimática por barbitúricos, Fenitoina, Rifampicina, alimentos ricos en Vit. K o suplementos, hipotiroidismo.

## -Efecto aumentado (riesgo de hemorragia):

Metabolismo reducido y/o desplazamiento de unión a proteínas: Fenilbutazona, Sulfínpirazona, metronidazol, cimetidina, alopurinol, amiodarona, disulfiran, ingesta aguda de alcohol, enferm hepática. Destrucción flora bacteriana.

# Contraindicaciones absolutas de la anticoagulación

Procesos hemorrágicos activos (úlceras g-d sangrante, neoplasias ulceradas)

Hipertensión arterial grave y no controlable.

Retinopatía hemorrágica

Aneurisma intracraneal

Hemorragia intracraneal

Hepatopatías y nefropatías graves

**Tabla 46-6** Fármacos que alteran el tiempo de protrombina por interactuar con la warfarina, y mecanismos de interacción

Mecanismos farmacocinéticos (modifican los niveles de warfarina)	Mecanismos farmacodinámicos (modifican los niveles de warfarina)	Mecanismos desconocidos
<p>1. <i>Prolongan el tiempo de protrombina</i></p> <p>a) Inhibición estereoselectiva del aclaramiento de isómero S Fenilbutazona Metronidazol Sulfipirazona Cotrimoxazol Disulfiram</p> <p>b) Inhibición estereoselectiva del aclaramiento de isómero R Cimetidina Omeprazol</p> <p>c) Inhibición no estereoselectiva del aclaramiento de isómeros R y S Amiodarona</p> <p>2. <i>Reducen el tiempo de protrombina</i></p> <p>a) Reduce la absorción Colestiramina</p> <p>b) Aumentan el aclaramiento metabólico Barbitúricos Primidona Rifampicina Griseofulvina Carbamazepina</p>	<p>1. <i>Prolongan el tiempo de protrombina</i></p> <p>a) Inhibición de la interconversión cíclica de vitamina K Cefalosporinas de segunda y tercera generaciones</p> <p>b) Otros mecanismos Clofibrato</p> <p>c) Inhibición de la coagulación Heparina</p> <p>d) Aumento del metabolismo de factores de la coagulación Tiroxina</p> <p>2. <i>Inhiben la función plaquetaria</i> Aspirina y otros AINE Ticlopidina Moxalactam Carbenicilina y altas dosis de otras penicilinas</p>	<p>1. <i>Prolongan el tiempo de protrombina</i></p> <p>a) Interacción demostrada Eritromicina Esteroides anabolizantes</p> <p>b) Interacción menos convincente Ketoconazol Fluconazol Isoniazida Piroxicam Tamoxifeno Quinidina Fenitoína</p> <p>2. <i>Inhiben la función plaquetaria</i> Penicilinas Griseofulvina</p>

# Analgésicos y hemostasia



# Cumarínicos – Usos Clínicos

- **Profilaxis y Tratamiento de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar.**
- **Prevención del embolismo sistémico en pacientes con infarto de miocardio, válvulas protésicas mecánicas cardíacas y fibrilación auricular crónica.**

## **CUMARINICOS - Antídoto**

- **Vitamina K1 (oral o parenteral).**

# Inhibidores Directos de la Trombina

Ximelagatrán (no se aprobó su uso clínico x hepatotox)

## Dabigatrán (Pradaxa®) (oral).

Dabigatran etesilato

-(profármaco) Hidrólisis esterases

Elim Renal. Control función renal antes y durante el trat°.

Contrain si CLcr <30ml/min.

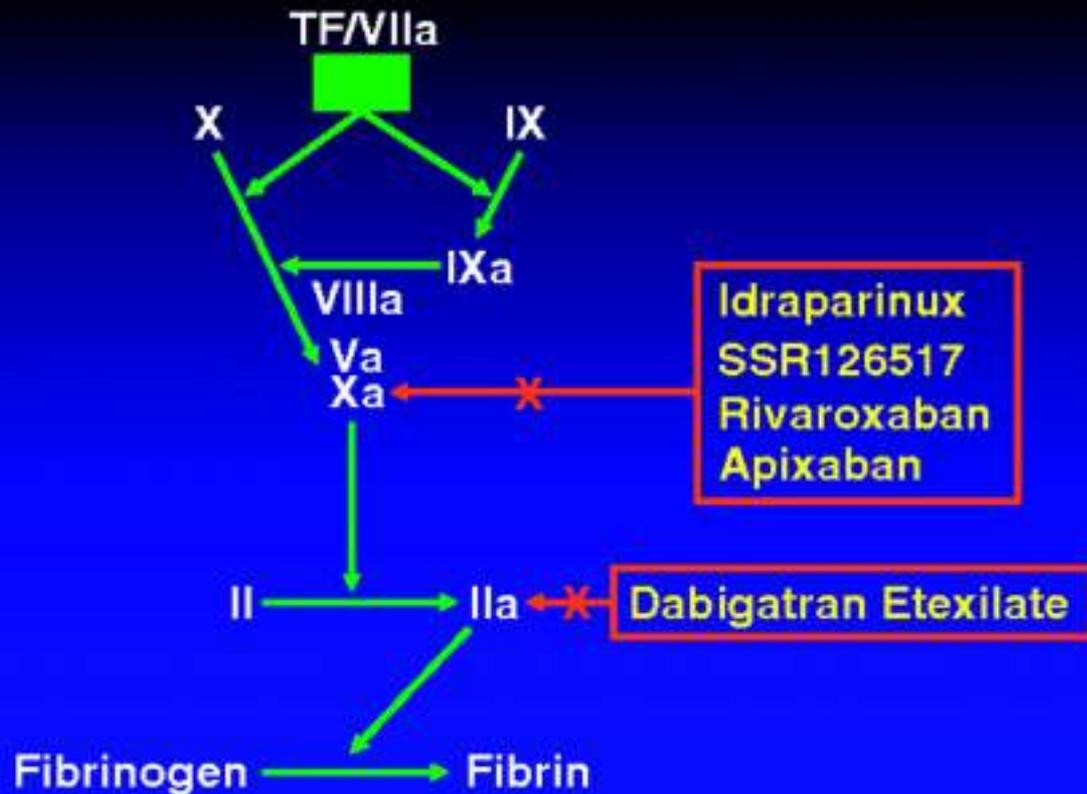
Hemorragias

Indicaciones aprobadas

-Prevención antitrombótica Cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

-Prevención del Ictus en Fibrilación auricular en pacientes seleccionados

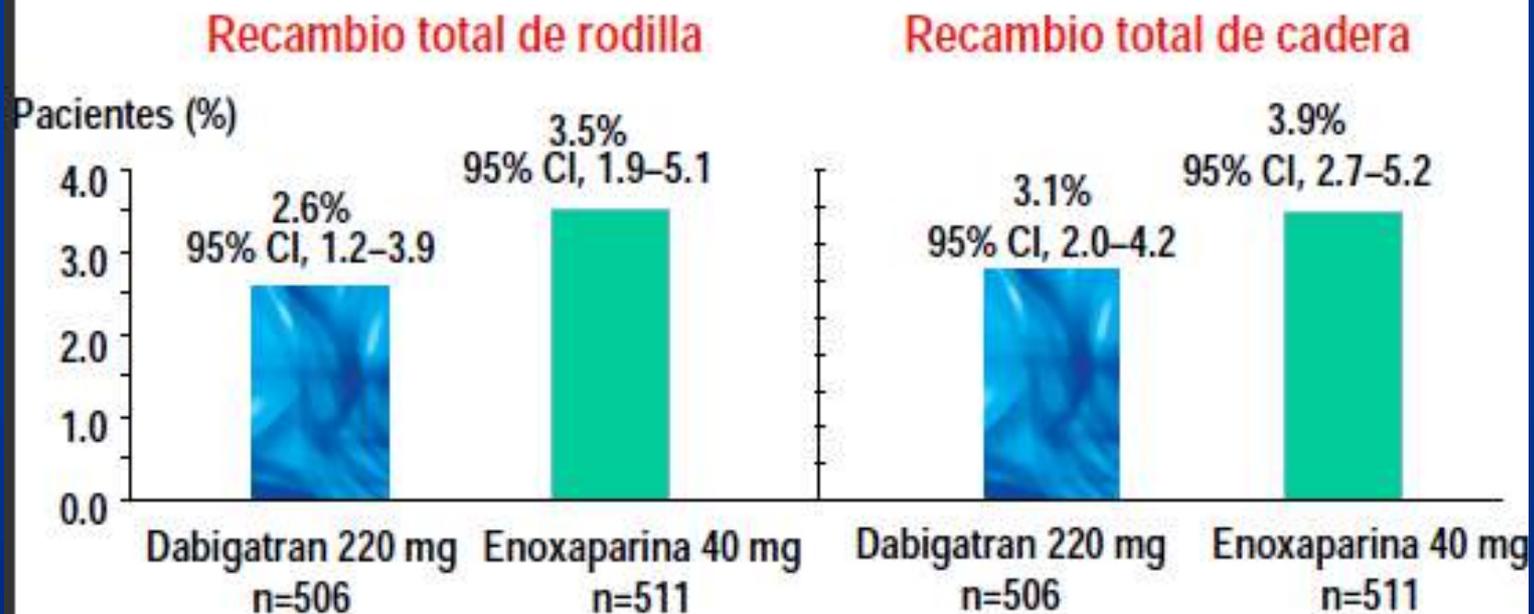
# Targets of new anticoagulants for treatment of venous thromboembolism



Gross, P. L. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:380-386

## DABIGATRAN

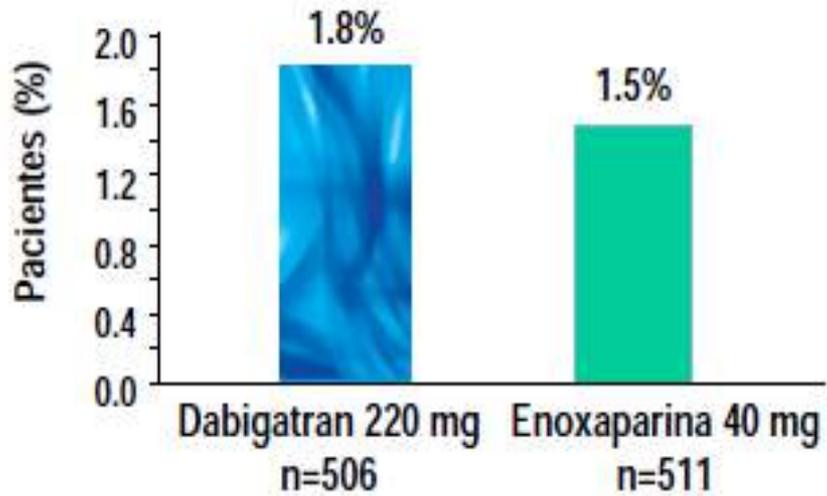
# PREVENCIÓN DEL TEV COMPARABLE A ENOXAPARINA



Eriksson BI *et al. J Thromb Haemost* 2007.

Eriksson BI *et al. Lancet* 2007; 370:949-9

## Bajo riesgo de hemorragias mayores



Eriksson BI *et al. J Thromb Haemost* 2007.

Eriksson BI *et al. Lancet* 2007; 370:949-956.

# Farmacocinética de los nuevos anticoagulantes orales

Table 1 Pharmacokinetic profiles of the new oral anticoagulant agents [3]

Characteristic	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	Yes	No	No	No
Bioavailability (%)	6	80	60	50
Dosing	Once daily	Once daily	Twice daily	Once daily
Half-life (h)	12–17	7–11	12	9–11
Renal clearance (%)	80	66	25	35
Routine coagulation monitoring	No	No	No	No
Drug interactions <sup>a</sup>	Potent inhibitors of P-glycoprotein	Potent inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein	Potent inhibitors of CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein

Adapted from [3]

<sup>a</sup> Potent inhibitors of P-glycoprotein include quinidine. Weak inhibitors of P-glycoprotein include amiodarone. Potent inhibitors of CYP3A4 include azole anti-fungals, macrolide antibiotics and protease inhibitors. Potent inhibitors of both P-glycoprotein and CYP3A4 include azole anti-fungals and protease inhibitors

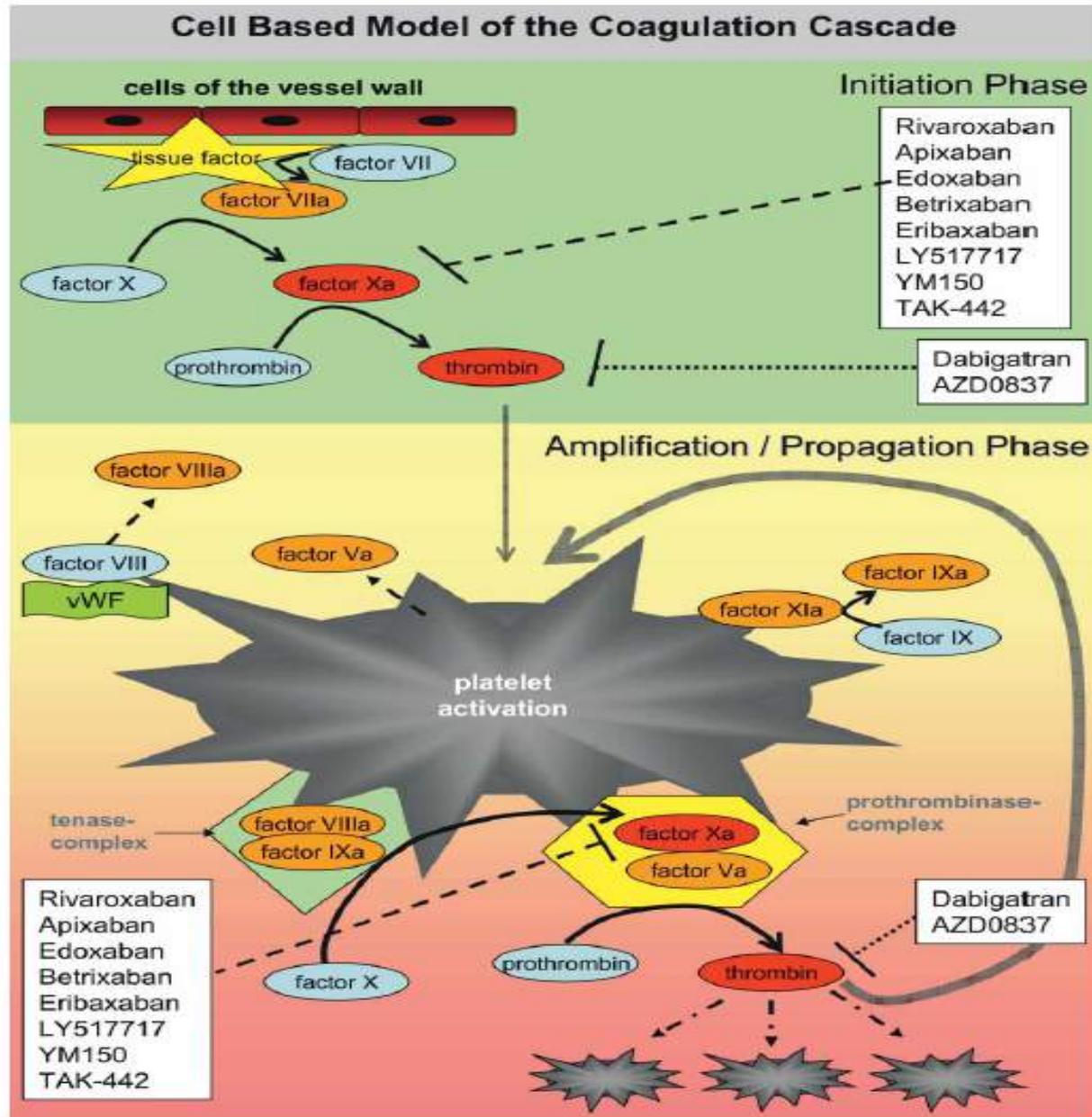
# Disadvantages vs Warfarin

Features	Warfarin	New Agents
Frequency	Once daily	Twice daily*
Monitoring	INR	Uncertain
Clearance	Nonrenal	Renal 25%-80%
Antidote	Vitamin K, FFP, PCC	Nil
Familiarity	Extensive	Minimal

\* Dabigatran and apixaban

# Direct Thrombin Inhibitors and Factor Xa Inhibitors for AF

Medication	Action	Phase 3 Trial	Comparator	Design	n
Dabigatran	Direct thrombin inhibitor	RE-LY	Warfarin	Non-inferiority	18,113
Apixaban	Anti Xa	AVERROES	Aspirin	Superiority	5600
		ARISTOLE	Warfarin	Non-inferiority	18,201
Rivaroxaban	Anti Xa	ROCKET AF	Warfarin	Non-inferiority	14,000
Edoxaban	Anti Xa	ENGAGE AF	Warfarin	Non-inferiority	16,500

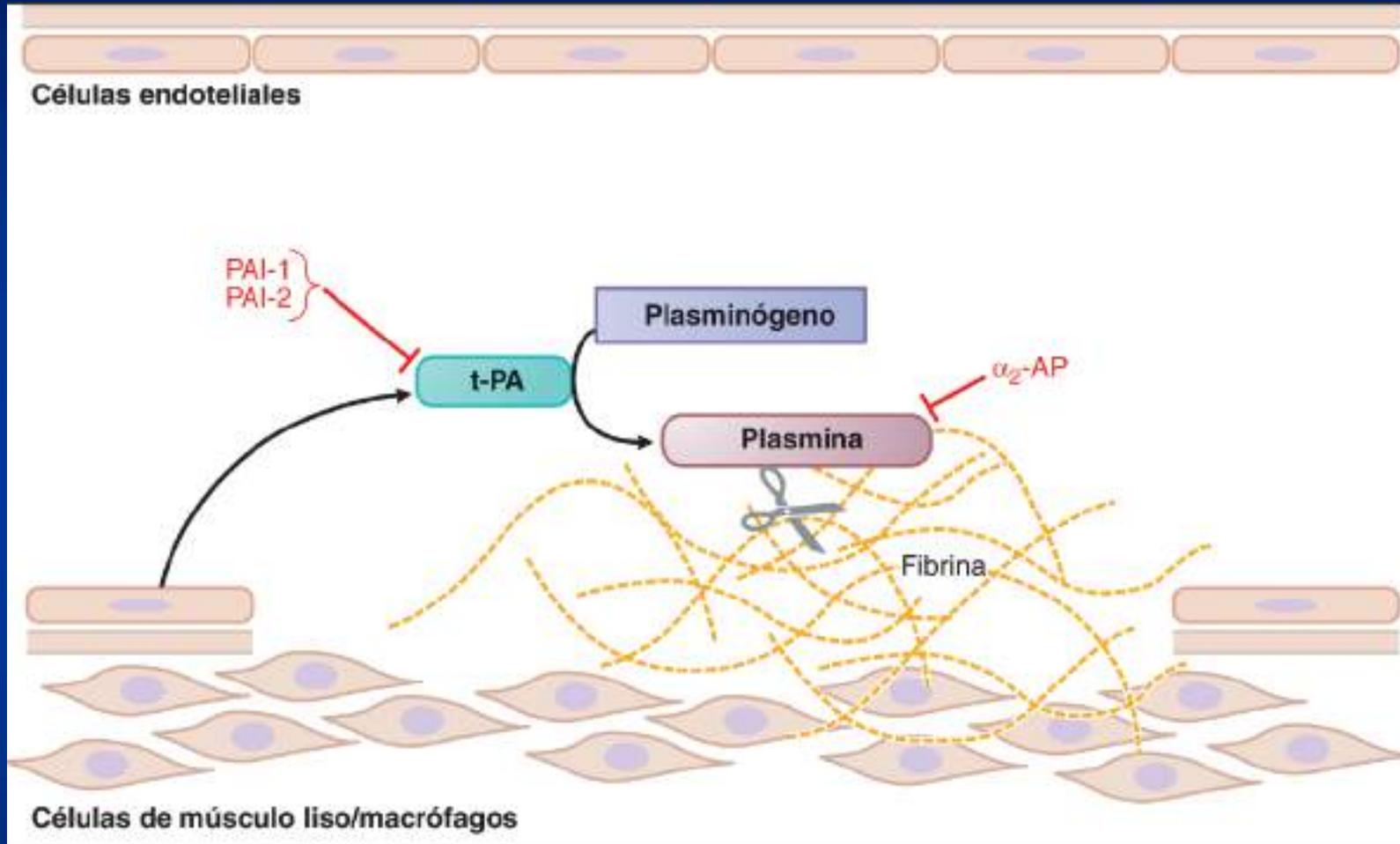


# FIBRINOLÍTICOS

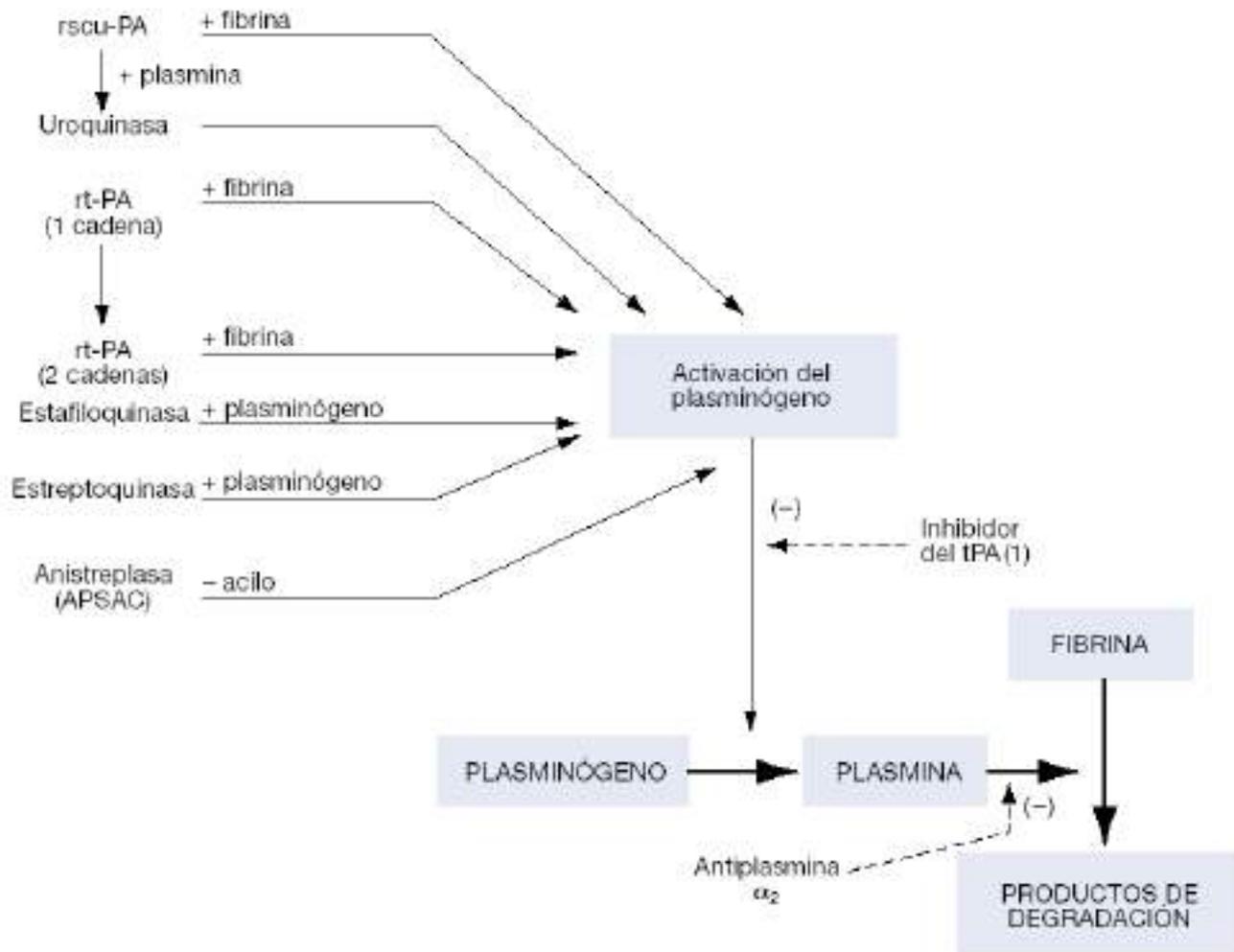
# Fármacos Fibrinolíticos

- La fibrinólisis se produce por ataque enzimático de la plasmina sobre la fibrina recién formada.
- La plasmina se encuentra normalmente como precursor inactivo- Plasminógeno- existe libre en el plasma o asociado a la fibrina.

# FIBRINOLISIS



Las células endoteliales secretan el activador del plasminógeno hístico (tPA) en los sitios lesionados. El tPA se fija a la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina, que digiere la fibrina. Los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2) inactivan t-PA; la antiplasmina alfa2-AP inactiva la plasmina.



**Fig. 46-10** Acciones de los fármacos fibrinolíticos.

# Estreptoquinasa

- Se une al plasminógeno- lo convierte en plasmina
- Disuelve el trombo en infarto miocardio, trombosis venas profundas, embolismo pulmonar masivo
- Efectos adversos: Hemorragia, reacciones alérgicas, hipotensión, fiebre.

## Activador tisular del plasminógeno (t-PA) – (alteplasa)

- activa al plasminógeno unido a la fibrina (menor formación de plasmina sistémica))
- Mas caro que estreptoquinasa. ICTUS isquémico

## UROKINASA

# APLICACIONES CLÍNICAS

- Su principal aplicación es en el infarto agudo de miocardio, con elevación del segmento ST en el ECG, antes de 12 h tras su inicio (¡cuanto antes mejor!).
- Otros usos son:
  - Accidente cerebrovascular trombótico agudo, antes de 3 h tras su comienzo (tPA), en pacientes escogidos.
  - Desobstrucción de derivaciones y cánulas trombosadas.
  - Tromboembolia arterial aguda.
  - Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
- potencialmente mortal (estreptocinasa, administrada inmediatamente).

# Fibrinolíticos contraindicaciones

- Intervenciones Q en los 10 días previos, traumatismo grave, reanimación cardiopulmonar.
- Hemorrágica G-I en los 3 meses previos.
- Enf cerebrovascular previa.
- Hemorragía activa
- Disección de aorta
- Pericarditis aguda
- Antecedentes de Hipertent diastólica > de 110mm/Hg

# INHIBIDORES DE LA FIBRINOLÍISIS

- Ácido tranexámico
- Ácido epsilon-amino capróico
- Utilización en metrorragias, cirugía dental, cirugía de vías urinarias.

# PRÁCTICAS SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Material de apoyo de las prácticas

Órgano	Efecto simpático	Tipo de receptor adrenérgico <sup>a</sup>	Efecto parasimpático	Tipo de receptor colinérgico <sup>b</sup>
<b>Corazón</b>				
Nódulo sinusal	Frecuencia ↑	$\beta_1$	Frecuencia ↓	$M_2$
Músculo auricular	Fuerza ↑	$\beta_1$	Fuerza ↓	$M_2$
Nódulo auriculoventricular	Automaticidad ↑	$\beta_1$	Velocidad de conducción ↓ Bloqueo auriculoventricular	$M_2$
Músculo ventricular	Automaticidad ↑ Fuerza ↑	$\beta_1$	Sin efecto	$M_2$
<b>Vasos sanguíneos</b>				
Arteriolas				
Coronarias	Constricción	$\alpha$	Sin efecto	–
Músculo	Dilatación	$\beta_2$	Sin efecto	–
Visceras, piel y cerebro	Constricción	$\alpha$	Sin efecto	–
Tejido eréctil	Constricción	$\alpha$	Dilatación	$M_3^b$
Glándulas salivales	Constricción	$\alpha$	Dilatación	$M_3^b$
Venas				
	Constricción	$\alpha$	Sin efecto	–
	Dilatación	$\beta_2$	Sin efecto	–
<b>Visceras</b>				
Bronquios				
Músculo liso	No tiene inervación simpática, pero se dilata con la adrenalina circulante	$\beta_2$	Constricción	$M_3$
Glándulas	Sin efecto	–	Secreción	$M_3$
Tubo digestivo				
Músculo liso	Motilidad ↓	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Motilidad ↑	$M_3$
Esfínteres	Constricción	$\alpha_2, \beta_2$	Dilatación	$M_3$
Glándulas	Sin efecto	–	Secreción Secreción de ácido gástrico	$M_3$ $M_1$
Vejiga				
	Relajación	$\beta_2$	Contracción	$M_3$
	Contracción del esfínter	$\alpha_1$	Relajación del esfínter	$M_3$
Útero				
Grávido	Contracción	$\alpha$	Variable	–
No grávido	Relajación	$\beta_2$		
Órganos sexuales masculinos				
	Eyacuación	$\alpha$	Erección	$M_3^b$
<b>Ojo</b>				
Pupila	Dilatación	$\alpha$	Constricción	$M_3$
Músculo ciliar	Relajación (leve)	$\beta$	Contracción	$M_3$
<b>Piel</b>				
Glándulas sudoríparas	Secreción (fundamentalmente colinérgica a través de receptores $M_3$ )	–	Sin efecto	–
Complejo pilomotor	Piloerección	$\alpha$	Sin efecto	–
Glándulas salivales	Secreción	$\alpha, \beta$	Secreción	$M_3$
Glándulas lagrimales	Sin efecto	–	Secreción	$M_3$
Riñón	Secreción de renina	$\beta_1$	Sin efecto	–
Hígado	Glucogenólisis Gluconeogenia	$\alpha, \beta_2$	Sin efecto	–

**Tabla 14.1 Características de los receptores adrenérgicos**

Tejidos y efectos	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<b>Músculo liso</b>					
Vasos sanguíneos	Contracción	Contracción/dilatación	-	Dilatación	-
Bronquios	Contracción	-	-	Dilatación	-
Aparato digestivo	Relajación	Relajación (efecto presináptico)	-	Relajación	-
Esfínteres digestivos	Contracción	-	-	-	-
Útero	Contracción	-	-	Relajación	-
Detrusor vesical	-	-	-	Relajación	-
Esfínter vesical	Contracción	-	-	-	-
Aparato seminal	Contracción	-	-	Relajación	-
Iris (músculo radial)	Contracción	-	-	-	-
Músculo ciliar	-	-	-	Relajación	-
<b>Corazón</b>					
Frecuencia	-	-	Incremento	Incremento <sup>a</sup>	-
Fuerza de contracción	-	-	Incremento	Incremento <sup>a</sup>	-
<b>Músculo esquelético</b>	-	-	-	Tembor Aumento de la masa muscular y la velocidad de contracción Glucogenólisis	Termogenia
<b>Hígado</b>	Glucogenólisis	-	-	Glucogenólisis	-
<b>Tejido adiposo</b>	-	-	-	-	Lipólisis Termogenia
<b>Islotes pancreáticos</b>	-	Reducción de la secreción de insulina	-	-	-
<b>Terminaciones nerviosas</b>					
Adrenérgicas	-	Disminución de la liberación	-	Aumento de la liberación	-
Colinérgicas	-	Disminución de la liberación	-	-	-
<b>Glándula salival</b>	Liberación de $K^+$	-	Secreción de amilasa	-	-
<b>Plaquetas</b>	-	Agregación	-	-	-
<b>Mastocitos</b>	-	-	-	Inhibición de la liberación de histamina	-
<b>Tronco del encéfalo</b>	-	Inhibición de la descarga simpática	-	-	-
<b>Segundos mensajeros y efectores</b>	Activación de fosfolipasa C ↑ Trifosfato de inositol ↑ Diacilglicerol ↑ $Ca^{2+}$	↓ AMPc ↓ Canales de calcio ↓ Canales de potasio	↓ AMPc	↓ AMPc	↓ AMPc
<b>Orden de potencia agonista</b>	NA ≥ A ≫ ISO	A > NA ≫ ISO	ISO > NA > A	ISO > A > NA	ISO > NA = A
<b>Agonistas selectivos</b>	Fenilefrina Metoxamina	Clonidina	Dobutamina Xamoterol	Salbutamol Terbutalina Salmeterol Formoterol Clenbuterol	BRL 37344
<b>Antagonistas selectivos</b>	Prazosina Doxazosina	Yohimbina Idazoxán	Atenolol Metoprolol	Butoxamina	-

<sup>a</sup>Componente minoritario en condiciones normales, aunque puede aumentar en la insuficiencia cardíaca.

A, adrenalina; ISO, isoprenalina; NA, noradrenalina.

# Agonistas de los receptores adrenérgicos o Fármacos simpaticomiméticos

- ***agonistas naturales*** selectividad escasa por receptores adrenérgicos  
noradrenalina agonista  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$   
adrenalina agonista  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$
- ***agonistas sintéticas y semisintéticos***  
Fenilefrina, oximetazolina preferentemente  $\alpha_1$ ,  
Clonidina,  $\alpha$ -metilnoradrenalina preferentemente  $\alpha_2$   
dobutamina preferentemente  $\beta_1$ ,  
salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol preferentemente  $\beta_2$   
isoprenalina inespecíficos  $\beta_1$ ,  $\beta_2$

Tejidos y efectos	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<b>Músculo liso</b>					
Vasos sanguíneos	Contracción	Contracción/dilatación	-	Dilatación	-
Bronquios	Contracción	-	-	Dilatación	-
Aparato digestivo	Relajación	Relajación (efecto presináptico)	-	Relajación	-
Esfínteres digestivos	Contracción	-	-	-	-
Útero	Contracción	-	-	Relajación	-
Detrusor vesical	-	-	-	Relajación	-
Esfínter vesical	Contracción	-	-	-	-
Aparato seminal	Contracción	-	-	Relajación	-
Iris (músculo radial)	Contracción	-	-	-	-
Músculo ciliar	-	-	-	Relajación	-
<b>Corazón</b>					
Frecuencia	-	-	Incremento	Incremento <sup>a</sup>	-
Fuerza de contracción	-	-	Incremento	Incremento <sup>a</sup>	-
Músculo esquelético	-	-	-	Temblores Aumento de la masa muscular y la velocidad de contracción Glucogenólisis	Termogenia
Hígado	Glucogenólisis	-	-	Glucogenólisis	-
Tejido adiposo	-	-	-	-	Lipólisis Termogenia
Islotes pancreáticos	-	Reducción de la secreción de insulina	-	-	-
<b>Terminaciones nerviosas</b>					
Adrenérgicas	-	Disminución de la liberación	-	Aumento de la liberación	-
Colinérgicas	-	Disminución de la liberación	-	-	-
Glándula salival	Liberación de K <sup>+</sup>	-	Secreción de amilasa	-	-
Plaquetas	-	Agregación	-	-	-
Mastocitos	-	-	-	Inhibición de la liberación de histamina	-
Tronco del encéfalo	-	Inhibición de la descarga simpática	-	-	-
Segundos mensajeros y efectores	Activación de fosfolipasa C ↑Trifosfato de inositol ↑Diacilglicerol ↑Ca <sup>2+</sup>	↓AMPc ↓Canales de calcio ↑Canales de potasio	↑AMPc	↑AMPc	↑AMPc
Orden de potencia agonista	NA ≥ A > ISO	A > NA > ISO	ISO > NA > A	ISO > A > NA	ISO > NA = A
Agonistas selectivos	Fenilefrina Metoxamina	Clonidina	Dobutamina Xamoterol	Salbutamol Terbutalina Salmeterol Formoterol Clenbuterol	BRL 37344

Tipo	Fármaco <sup>a</sup>	Acción principal	Aplicaciones/función	Efectos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Observaciones
Agonistas de receptores adrenérgicos	Noradrenalina <sup>b</sup>	$\alpha/\beta$ -agonista	No utilizado clínicamente Transmisor en las neuronas simpáticas posganglionares y en el SNC Hormona de la médula suprarrenal	Hipertensión arterial, vasoconstricción, taquicardia (o bradicardia refleja), arritmias ventriculares	Escasa absorción por vía oral Rápida eliminación en los tejidos Metabolizado por MAO y COMT $t_{1/2}$ plasmática ~2 min	-
	Adrenalina <sup>b</sup>	$\alpha/\beta$ -agonista	Asma (tratamiento de urgencia), shock anafiláctico, parada cardíaca Añadida a soluciones anestésicas locales Principal hormona de la médula suprarrenal	Como noradrenalina	Como noradrenalina Administración i.m. o s.c.	Véase capítulo 27
	Isoprenalina	$\beta$ -agonista (no selectivo)	Asma (obsoleto) No es una sustancia endógena	Taquicardia, arritmias	Captación en algunos tejidos seguida de inactivación (COMT) $t_{1/2}$ plasmática ~2 h $t_{1/2}$ plasmática ~2 min	Ahora reemplazada por salbutamol en el tratamiento del asma (v. capítulo 27) Véase capítulo 21
	Dobutamina	$\beta_1$ -agonista	Shock cardiogéno	Arritmias	Administración i.v.	Véase capítulo 21
	Salbutamol	$\beta_2$ -agonista	Asma, parto prematuro	Taquicardia, arritmias, temblor, vasodilatación periférica	Administración oral o en aerosol Excreción principalmente sin modificar	Véase capítulo 27
	Salmeterol	$\beta_2$ -agonista	Asma	Como salbutamol	$t_{1/2}$ plasmática ~4 h Administración en aerosol Larga duración de acción	Formoterol es similar
	Terbutalina	$\beta_2$ -agonista	Asma Retraso del parto	Como salbutamol	Escasa absorción oral Administración en aerosol Excreción principalmente sin modificar	Véase capítulo 27
	Clenbuterol	$\beta_2$ -agonista	Acción «anabólica» para incrementar la fuerza muscular	Como salbutamol	$t_{1/2}$ plasmática ~4 h Activo por vía oral Larga duración de acción	Uso ilícito en deportistas
	Ritodrina	$\beta_2$ -agonista	Retraso del parto	Como salbutamol	Escasa absorción oral; administración i.v.	Usado rara vez
	Fenilefrina	$\alpha_1$ -agonista	Descongestión nasal	Hipertensión arterial, bradicardia refleja	Administración intranasal Metabolizado por MAO	-
	Metoxamina	$\alpha_1$ -agonista	Descongestión nasal	Como fenilefrina	Corta $t_{1/2}$ plasmática Administración intranasal $t_{1/2}$ plasmática ~1 h	-
	Clonidina	$\alpha_2$ -agonista parcial	Hipertensión arterial, migraña	Somnolencia, hipotensión ortostática, edema y aumento de peso, hipertensión arterial de rebote	Buena absorción oral Excreción sin modificar y como compuesto conjugado $t_{1/2}$ plasmática ~12 h	Véase capítulo 21

Tipo	Fármaco <sup>a</sup>	Acción principal	Aplicaciones/función	Efectos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Observaciones
<b>Antagonistas de receptores adrenérgicos</b>	Fenoxibenzamina	$\alpha$ -antagonista (no selectivo, irreversible) Inhibidor del NET	Feocromocitoma	Hipotensión postural, sofocos, taquicardia, congestión nasal, impotencia	Absorción oral $t_{1/2}$ plasmática ~12 h	Su duración de acción es superior a la presencia del fármaco en plasma debido a su unión covalente al receptor Tolazolina es similar
	Fentolamina	$\alpha$ -antagonista (no selectivo), vasodilatador	Raramente utilizado	Como fenoxibenzamina	Generalmente administración i.v. Metabolismo hepático $t_{1/2}$ plasmática ~2 h	
	Prazosina	$\alpha_1$ -antagonista	Hipertensión arterial	Como fenoxibenzamina	Absorción oral Metabolismo hepático $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Doxazosina y terazosina son similares pero de acción más prolongada Véase capítulo 22
	Tamsulosina	$\alpha_1$ -antagonista («uroselectivo»)	Hiperplasia prostática	Insuficiencia eyaculatoria	Absorción oral $t_{1/2}$ plasmática ~5 h	Selectividad por los receptores $\alpha_{1A}$
	Yohimbina	$\alpha_2$ -antagonista	No utilizado clínicamente Se ha afirmado que es afrodisíaco	Excitación, hipertensión arterial	Absorción oral Metabolismo hepático $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Idazoxán es similar
	Propranolol	$\beta$ -antagonista (no selectivo)	Angina, hipertensión, arritmias cardíacas, ansiedad, temblor, glaucoma	Broncoconstricción, insuficiencia cardíaca, frialdad de extremidades, astenia y depresión, hipoglucemia	Absorción oral Extenso metabolismo de primer paso Aproximadamente el 90% de unión a proteínas plasmáticas $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Timolol es similar y se utiliza principalmente para tratar el glaucoma Véase capítulo 21
	Alprenolol	$\beta$ -antagonista (no selectivo) (agonista parcial)	Como propranolol	Como propranolol	Absorción oral Metabolismo hepático $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Oxprenolol y pindolol son similares Véase capítulo 21
	Metoprolol	$\beta_1$ -antagonista	Angina, hipertensión arterial, arritmias	Como propranolol, menos riesgo de broncoconstricción	Absorción oral Principalmente metabolizado en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~3 h	Atenolol es similar con una semivida más prolongada Véase capítulo 21
	Nebivolol	$\beta_1$ -antagonista Potencia la transmisión mediada por óxido nítrico	Hipertensión arterial	Astenia, cefalea	Absorción oral $t_{1/2}$ ~10h	-
	Butoxamina	$\beta_2$ -antagonista $\alpha$ -agonista débil	Sin aplicaciones clínicas	-	-	-
<b>Antagonistas <math>\alpha/\beta</math> mixtos</b>	Labetalol	$\alpha/\beta$ -antagonista	Hipertensión arterial en la gestación	Hipotensión postural, broncoconstricción	Absorción oral Conjugación en el hígado $t_{1/2}$ plasmática ~4 h	Véanse capítulos 21 y 22
	Carvedilol	$\beta/\alpha_1$ -antagonista	Insuficiencia cardíaca	Como otros $\beta$ -bloqueantes Exacerbación inicial de la insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal Hipotensión, sedación	Absorción oral $t_{1/2}$ ~10h	Otras acciones adicionales pueden contribuir a su beneficio clínico Véase capítulo 21

**Tabla 13.2 Subtipos de receptores muscarínicos<sup>a</sup>**

	<b>M<sub>1</sub></b> («neuronal»)	<b>M<sub>2</sub></b> («cardíaco»)	<b>M<sub>3</sub></b> («glandular/de músculo liso»)	<b>M<sub>4</sub></b>	<b>M<sub>5</sub></b>
Localizaciones principales	Ganglios autónomos Glándulas: gástricas, salivales, lagrimales, etc. Corteza cerebral	Corazón: aurícula SNC: muy distribuido	Glándulas exocrinas: gástricas, salivales, etc. Músculo liso: tubo digestivo, ojo, vías respiratorias, vejiga Vasos sanguíneos: endotelio	SNC	SNC: expresión muy localizada en la sustancia negra Glándulas salivales Iris/músculo ciliar
Respuesta celular	↑ IP <sub>3</sub> , DAG Despolarización Excitación (ppse lento) ↓ Conductancia K <sup>+</sup>	↓ AMPc Inhibición ↓ Conductancia de Ca <sup>2+</sup> ↑ Conductancia de K <sup>+</sup>	↑ IP <sub>3</sub> Estimulación ↑ [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub>	↓ AMPc Inhibición	↑ IP <sub>3</sub> Excitación
Respuesta funcional	Excitación del SNC (¿mejora de la función cognitiva?) Secreción gástrica	Inhibición cardíaca Inhibición neuronal Efectos muscarínicos centrales (p. ej., temblores, hipotermia)	Secreción gástrica, salival Contracción de músculo liso gastrointestinal Acomodación ocular Vasodilatación	Estímulo de la locomoción	Desconocida
Agonistas no selectivos (v. también tabla 13.3)	Acetilcolina Carbacol Oxotremorina Pilocarpina <b>Betanecol</b>				
Agonistas selectivos	McNA343		<b>Cevimelina</b>		
Antagonistas no selectivos (v. también tabla 13.5)	<b>Atropina</b> <b>Dicicloverina</b> <b>Tolterodina</b> <b>Oxibutinina</b> <b>Ipratropio</b>				
Antagonistas selectivos	<b>Pirenzepina</b> Toxina de serpiente mamba MT7	Galamina (v. pág. 164)	<b>Darifenacina</b>	Toxina de serpiente mamba MT3	

<sup>a</sup>Esta tabla incluye solo los subtipos predominantes que se expresan en los tejidos de mamíferos. Para más detalles, véanse capítulo 38 y las revisiones de Caulfield y Birdsall (1998) y Kalamida et al. (2007).

DAG, diacilglicerol; IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol; ppse, potencial postsináptico excitador; SNC, sistema nervioso central.

Los fármacos con aplicación clínica están en **negrita**.