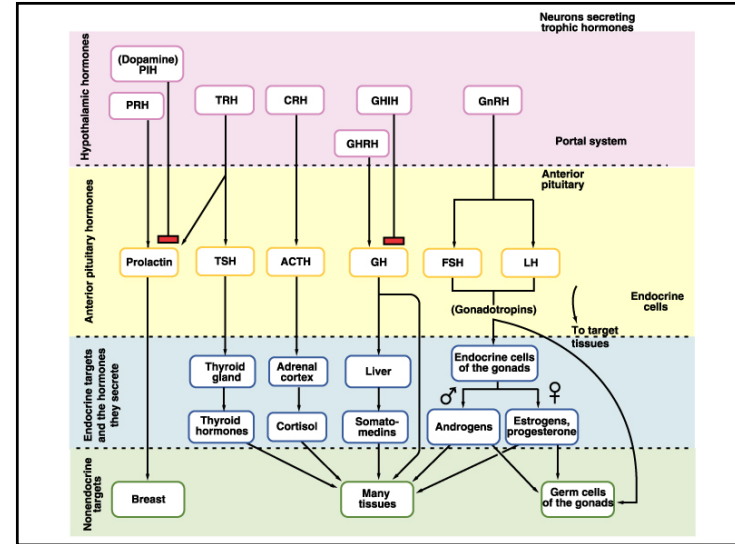
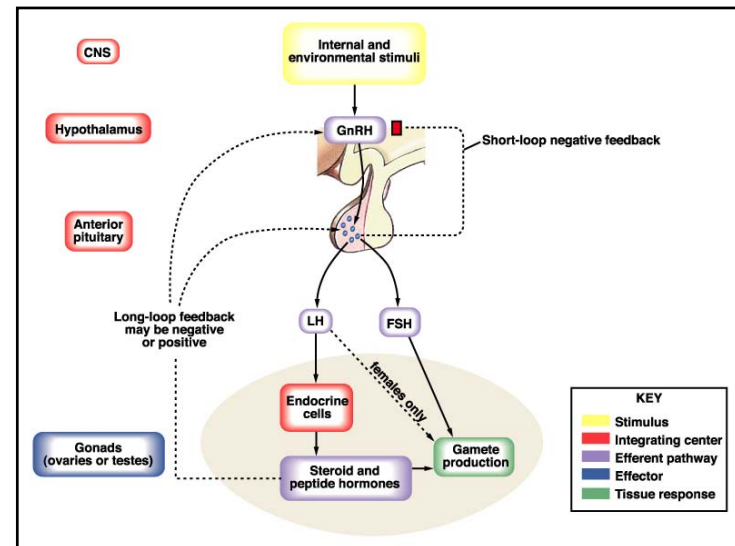


Sistema Endocrino



Farmacología de las Hormonas Sexuales



Hormona Liberadora de Gonadotropina

GnRH

- **Decapétido, se sintetiza en forma de un precursor de 92 aminoácidos** Vida media muy corta (3-4 minutos)
- El efecto es la proliferación de las células gonadotrópicas hipofisarias, la síntesis de subunidades de gonadotropinas y su glicosilación, su empaquetamiento en gránulos y su liberación (FSH y LH).
- La base de su acción neuroendocrina es su liberación pulsátil, regulada por neurotransmisores y hormonas esteroideas, y se modifica a lo largo del ciclo.

Receptores de GnRH hipofisarios

Regulación positiva (up regulation) la estimulación pulsátil de la hipófisis por la GnRH estimula la síntesis de nuevos receptores a GnRH, así como la síntesis y liberación de gonadotropinas.

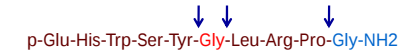
Regulación negativa o a la baja (down regulation): desensibilización hipofisaria al estímulo de la GnRH, causada por un proceso de internalización y degradación de receptores asociado a **ausencia prolongada** de estimulación con GnRH, o bien a **exposición muy frecuente o continua**.

Preparados disponibles

GnRH : Administración I.V. Se necesita una bomba de infusión
: Menos efectos secundarios por su vida media, no se acumula.

AGONISTAS HIPERACTIVOS

Mas estables y con mayor afinidad por el receptor



Buserelina : p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr- **D-Ser(But)**- Leu-Arg-Pro-**Etilamida** (spray nasal)

Goserelina : p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr- **D-Ser (But)**-Leu-Arg-**Aza-Gly** (depot s.c.)

Leuprolida : 5 Oxo -Pro-His-Trp-Ser-Tyr- **D-Leu**-Leu-Arg-Pro-**Etilamida** (s.c., i.m. depot)

ANTAGONISTAS

Cetrorelix y Ganirelix

Usos de GnRH

DIAGNÓSTICO

Respuesta de LH a GnRH permite diferenciar entre Pubertad retrasada (LH baja) de Hipogonadismo Hipogonadotrópico

ESTIMULACIÓN
DE LA HIPÓFISIS

Terapia de reemplazo :

- Amenorrea central
- Hipogonadismo hipogonadotrópico

Inducción de la ovulación

Criptorquidia

Pubertad retrasada

Usos de GnRH

INHIBICIÓN
DE LA HIPÓFISIS

Cáncer Prostático
Endometriosis
Miomas Uterinos
Ovario Poliquístico
Fertilización *in vitro*
Anticoncepción (hombres??)
Castración Química

DROGA	DOSIS Y RÉGIMEN	EFEECTO
Agonista	Baja y Pulsátil	Estimulación de la hipófisis y gonada
Agonista	Alta y Constante	Estimulación inicial de la hipófisis y gónada seguida de supresión a las 2 semanas
Antagonista	Constante	Supresión de la hipófisis y gónada

Derivados Estrogénicos

Estrógenos

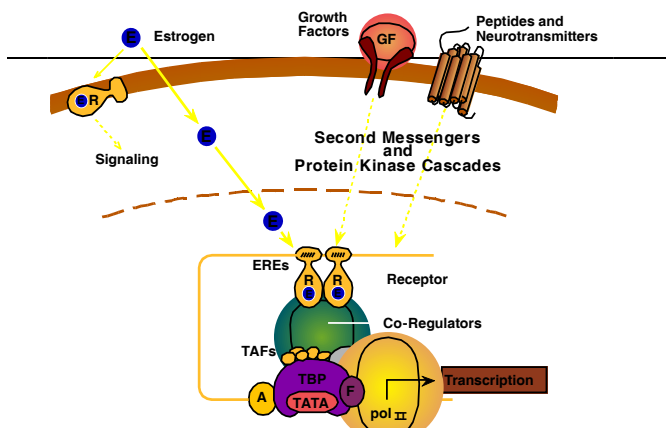
□ DESARROLLO DE CARACTERÍSTICAS SEXUALES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS FEMENINAS

Efectos metabólicos:

- Piel y estructura vasos sanguíneos en mujeres
- Incremento de la coagulabilidad de la sangre
- incremento de la razón HDL/LDL, baja el colesterol

□ Otros efectos

- causa edema (retención sodio y agua)
- modula el control simpático de los músculos lisos

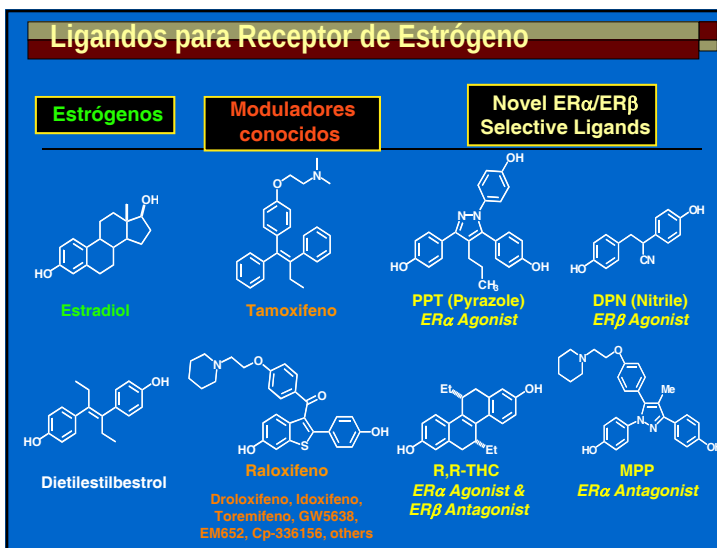
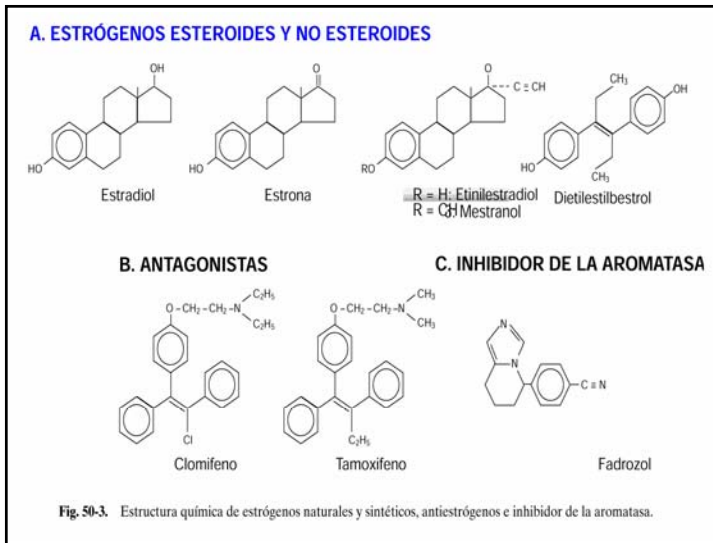


Mecanismo de acción de los estrógenos

✓ 2 Receptores nucleares

- ER-α (1960 desc., mediados 1980 clonado)
- ER-β (mediados 1990 descubierto)
 - Homología 58% sitio de unión al ligando y 95% sitio de unión al DNA
 - diferente distribución en tejidos
 - diferentes interacciones con proteínas co-activadoras y co-represoras
 - diferente regulación de expresión génica
- Esto ha generado la posibilidad de desarrollar fármacos moduladores de la respuesta estrogénica (SERMs)

Table 1. Some known functions of ER α and ER β
Site of action
Immune system ER α acts mainly on the spleen and thymus, and loss of function leads to glomerulonephritis. ER β acts on the bone marrow, regulating proliferation of the progenitor cells. ER β inactivation leads to myeloproliferative diseases in mice.
CNS In monkeys, ER β action enhances serotonergic transmission in the dorsal raphe, improving mood. In ER $\beta^{-/-}$ mice, neuronal degeneration is increased in the substantia nigra.
Prostate ER β has anti-proliferative and pro-differentiative effects in the epithelium of the mouse ventral prostate. Loss of function causes epithelial hyperplasia, increased proliferation, decreased apoptosis and failure to differentiate terminally.
Lung ER β is important for the maintenance of the appropriate composition of the extracellular matrix. Loss of ER β function leads to systemic hypoxia in mice.
Colon ER β has an important role in the maintenance of organization and architecture of colonic epithelium. Loss of ER β function is correlated with hyperproliferation, decreased differentiation and apoptosis in mice.
Uterus In the mature uterus, ER β is involved in cervical ripening and decidualization, in parturition and implantation. ER β is also believed to be involved in endometriosis, urinary incontinence and uterine prolapsis.
Breast ER α is essential for ductal growth and proliferation, whereas ER β has anti-proliferative and pro-differentiative functions.
Glucose homeostasis Mice that lack ER α have hepatic insulin resistance, decreased GLUT4 uptake and expression in skeletal muscle.



USOS	
Estrógenos	Antiestrógenos
- Terapias de reemplazo (Condiciones Hipo ováricas) - Amenorreas 1° o 2° - Disminorrea (con P) - Osteoporosis post Menopausia - Menopausia - Anticoncepción - Cáncer : - Prostático asociado a metastasis ósea - Mamario (solo si tiene R Est)	- Fertilidad - Cáncer Mamario Estrógeno Dependiente - Antagonistas estrogénicos - Inhibidores de la aromatasa

Efectos Adversos y toxicidad de los estrógenos

- Estrógenos pueden causar o potenciar
 - enfermedades tromboembólicas
 - infarto
 - Dolores de cabeza, migraña
 - Colestasis (detención del flujo de bilis hacia el duodeno)
 - Enfermedades vesiculares
- Efectos sobre el riesgo de cáncer de mamas es controversial y aun no claro

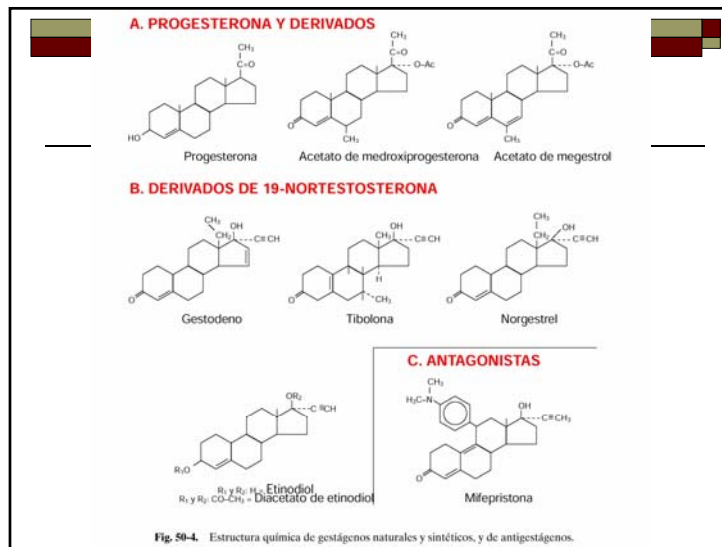
Efectos Adversos y toxicidad de los estrógenos

- **Comunes**
 - náuseas, vómitos
 - hiperplasia endometrial /carcinoma (durante terapias crónicas de altas dosis)
 - Sangramientos vaginales (especialmente postmenopausicos)

Contraindicaciones de terapias estrogénicas

- Embarazo o sospecha de....
- Cáncer de mama estrógeno-dependiente o cáncer uterino
- Sangramientos genitales anormales no-diagnosticado
- tromboflebitis o desordenes tromboembólicos (historia o activo)

Derivados de la Progesterona



Efectos progestágenos

- Efectos uterinos
 - induce cambios en el endometrio
 - cambia de proliferativo a secretor
 - disminuye la contractibilidad del miometrio
- glándula mamaria
 - responsable del desarrollo alveolobular
- ovario
 - Altas dosis inhiben la ovulación

Efectos progestágenos

- Efectos termogénicos
 - progesterona causa elevación de la temperatura corporal
 - no los derivados sintéticos
- efecto sobre los electrolitos
 - progesterona es un antagonista débil de la aldosterona
- Derivados sintéticos tienen diversos grados de actividad estrogénica, androgénica, anabólica, anti-estrogénica y anti-androgénica

Características de los principales gestágenos

	Transformación endometrial	Actividad estrogénica	Actividad antiestrogénica	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad glucocorticoidea	Actividad mineralocorticoidea
Chlormadinona	+	=	+	=	+	+	=
Dienogest	+	=	+	=	+	=	=
Gestodeno	+	=	+	+	=	=	=
Levonorgestrel	+	=	+	+	=	=	=
Linestrenol	+	+	=	+	=	=	=
Nomegestrol	+	=	+	=	+	=	=
Noretisterona	+	=	+	+	=	=	=
Norgestrel	+	=	+	+	=	=	=
Progesterona	+	=	+	=	=	=	+

[†] Mínima a dosis anticonceptivas.

USOS

Progestágenos

- ☐ Coterapias con Estrógenos
- ☐ Metrorragias
- ☐ Amenorrea
- ☐ Retardo de Menstruación
 - Procesos quirúrgicos
- ☐ Endometriosis
- ☐ Cáncer del endometrio
- ☐ Síntomas de Aborto
- ☐ Anticoncepción

AntiProgestágenos

- ☐ Inductor de Menstruación
- ☐ Anticoncepción
- ☐ Aborto
- ☐ Inductor del Parto por muerte fetal

Efectos Adversos de los progestágenos

- ☐ Incrementa la presión sanguínea
- ☐ reduce el HDL plasmático
 - debido a actividades androgénicas o anti-estrogénicas de los derivados sintéticos
 - Los progestágenos mas potentes pueden disminuir la HDL

ANTICONCEPCIÓN

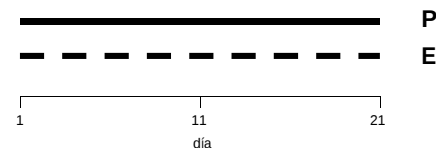
☐ Abstinencia Periódica

- Calendario
- Temperatura
- Mucus Cervical (Billings)
- ☐ Métodos de barrera
 - Preservativo
 - Diafragma
 - Espermaticidas

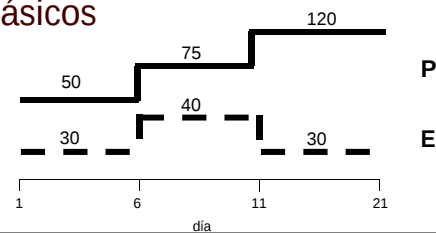
- Métodos Hormonales
 - **Contracepción Oral**
 - Combinados
 - Continuos
 - Post-Coitales

Anticonceptivos Orales Combinados

Monofásicos



Trifásicos



Ejemplos de ACO Monofásicos Mercado Nacional

Nombre	ESTRÓGENO µg		GESTÁGENO µg			
	Etinil Estradiol	Mestranol	L-Norgestrel	Linesterol	Desogestrel	Gestodeno
Anovulatorios		75		2500		
Anovulatorios Microdosis	30		150			
Gynera	30					75
Gynera 75/20	20					75
Marvelon	30				150	
Anulette 20	20		100			
Microgynon	30		150			
Minulet	30					75

Ejemplos de ACO Trifásicos Mercado Nacional

Nombre	Comprimidos	ESTRÓGENO µg	GESTÁGENO µg
		Etinil Estradiol	L-Norgestrel
Triquilar	6	30	50
Trinordiol	5	40	75
	10	30	125
		Etinil Estradiol	Desogestrel
DAL	21	20	150
	5	10	-
	2	-	-



Efectos Laterales de los ACO

- Trombolíticos Mayor probabilidad en mujeres fumadoras
- Trombosis venosa Profunda
- Trombosis Cerebral
- Embolias
- Tromboflebitis
- Alteraciones hepáticas
 - Elevación de transaminasas
 - Disminución de la albúmina
- Aumento de Peso
 - Efecto anabólico del Progestágeno
- Tendencia a la Hipertensión Arterial
 - Mayor probabilidad en mujeres fumadoras
 - Control cotidiano

Efectos Laterales de los ACO

- Cefalea
 - Principalmente en mujeres con tendencia previa
- Alteraciones conductuales
 - Depresión
 - Fatiga
 - Irritabilidad
 - Disminución de la Libido
- Cloasma
- Cambios neoplásicos

Cambios neoplásicos

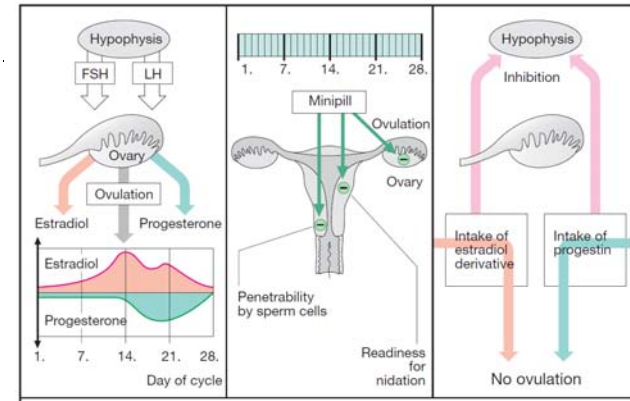
	Años de uso	Riesgo
Cáncer endometrial	1	0.8
	2	0.6
	4	0.4
Cáncer Ovárico	3	0.5
	7	0.2 – 0.4
Cáncer de mamas	9	1
Cáncer Cervical	< 5	1
	> 5	1.5
	10	2.0



ACO Continuos

Minipildoras

- Solo Progestágeno dosis bajas supraumbrales
 - linestrerol 500 µg (Exlutón 28 comp)
 - Norgestrel 75 µg
- Toma todos los días sin interrupción
- No son 100% anovulatorios
- Anticoncepción :
 - incremento de la viscosidad de mucus
 - Cambios endometrio y de motilidad del huevo en trompas
 - Reduce la luteinización del folículo postovulatorio
- Producen ciclos irregulares
- Mujeres:
 - Periodo de lactancia ya que los Estrógenos la inhiben
 - Intolerancia a los estrógenos



PASTILLA DEL DIA DESPUÉS

- **Levonorgestrel 0.75 mg 2 dosis**
 - 1ª antes de las 72 horas del contacto sexual
 - 2º 12 horas después de la primera dosis
- Anticonceptivo de Emergencia
 - Contacto sexual desprotegido
 - Falla de otro método
 - Violación
- Uso ocasional y puntual
- Nauseas y Vómitos en cerca de 6% de los casos
- Asociación Levonorgestrel + Etinil Estradiol ("Yuzpe" regimen).
 - 19% casos presenta Vómitos
 - Mayor riesgo de tromboembolismo

Preocupación: que sustituya al condón en relaciones ocasionales (SIDA)

- Días Fértiles: 5 días que preceden a la ovulación y el día de la ovulación
- En ese tiempo se busca:
 - Interferir con la migración y función del espermio
 - y/o con el proceso de ovulación
- Anticonceptivo postcoital previene:
 - el encuentro del espermio con el óvulo y aun si hubo contacto entre los gametos la fertilización puede no proceder completamente

Migración y función del espermio

Administración de 400 µg LNG 3–10 h después de la relación sexual afecta la migración del espermio después de 3 - 9 h del tratamiento.

- Esto reduce el número de espermios en la cavidad uterina
- Incrementa el pH de los fluidos uterinos lo que
 - inmoviliza al espermio
 - Incrementa la viscosidad del mucus cervical, impidiendo el paso hacia el útero.

Migración de los espermios ocurren en dos etapas

- **Primera**, a los pocos minutos de la inseminación y propulsados por contracciones, alcanzan las trompas de falopio (no fértiles)
- **Segunda**, los espermios son almacenados en la cripta del cuello del útero, migrando en los días sucesivos (Fértiles)
- Espermio requiere de un proceso de maduración para ser fértil y dp de alcanzada su vida media es muy corta.

Efectos sobre el endometrio

Si el LNG altera el endometrio, existiría la posibilidad de alterar el proceso de implantación.

- La única manera de estudiarlo es a través de métodos indirectos
 - Biopsias endometriales en mujeres control
 - Estudios en animales
- Algunos estudios han encontrado alteraciones en la morfología endometrial o en la expresión de ciertas moléculas dependientes de progesterona. Si estos cambios alteran o no la receptividad endometrial es un punto abierto
- Otros trabajos no han encontrado cambios

No hay estudios que avalen la hipótesis de que se ha alterado la receptividad endometrial o que se impida la implantación

Table 2

Effect of levonorgestrel or placebo given in the follicular phase or post-coitum upon ovulation and pregnancy, in Cebus monkeys

Time of treatment	Outcome measurement	Number of events/ number of cycles	
		Placebo	LNG
Follicular phase	Ovulation	6/6	8/12
Post-coitum	Pregnancy	13/24	13/24

Data from Ortiz et al., unpublished observations.

Proceso de ovulación

Depende del estado del ciclo en que se encuentre la mujer.

Dependiendo de cuan cerca se esté del peak de LH, el LNG:

- Inhibe o postpone la liberación de esta gonadotropina o la ruptura folicular
- o interfiere con la formación o función del cuerpo lúteo o no tiene efecto sobre él

LNG administrado durante la fase folicular tiene la capacidad de interferir con el proceso ovulatorio ya sea por supresión del peak de LH, de la ruptura folicular o la luteinización.

Cuando método de Yuzpe fue administrado en la fase folicular, hubo una buena correlación entre el desarrollo folicular al momento del tratamiento y la inhibición de la ruptura folicular

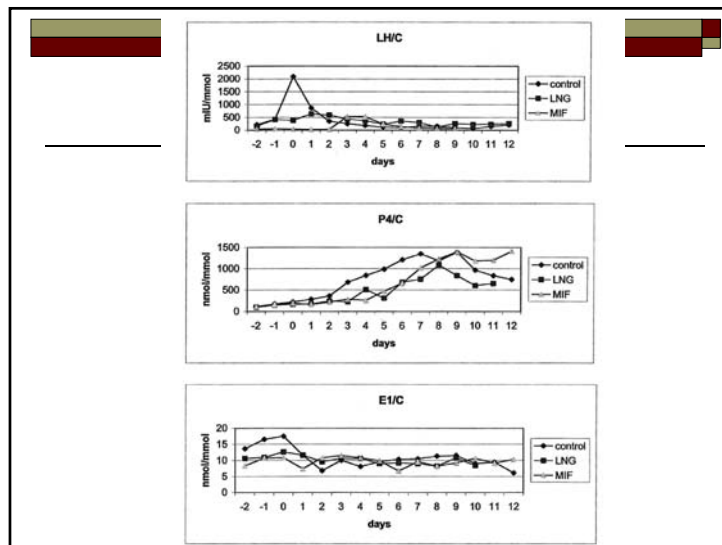


Table 1

Proportion of women who did not ovulate or presented ovulatory dysfunction within the 5-day period following administration of Placebo or Yuzpe regimen

Follicular diameter at treatment (mm)	Placebo	Yuzpe regimen*
12–14	5/18	9/9
15–17	1/20	9/9
≥18	1/20	1/5
All	7/58 (12%)	19/23 (83%)

Data taken from [17].

* Excluding uncertain cases.

Anti-progestágeno

- RU-486 (Mifepristona)
 - Contraceptivo Oral / abortificante
 - Antagonista del R progesterona**, bloquea el soporte que la progesterona al endometrio durante el embarazo
 - Se usa con un derivado de prostaglandinas (misoprostol) para incrementar las contracciones uterinas y facilitar la expulsión del recubrimiento endometrial.
 - Como anticonceptivo post-coital, bloquea la implantación del blastocito

Table 3

Outcomes of menstrual induction among nonpregnant women and of termination of pregnancy among women who were pregnant at treatment

	No. of cases	%	(95% CI)
All (n = 720)			
Pregnancy	492	68.3	(64.8–71.7)
No pregnancy	228	31.7	(28.3–35.2)
Pregnant women (n = 492)			
Complete abortion	455	92.5	(89.8–94.7)
Incomplete or missed abortion	12	2.4	(1.3–4.2)
Failure	25	5.1	(3.3–7.4)
Nonpregnant women (n = 227)			
Bleeding induced after treatment	222	97.8	(94.9–99.3)
Days 1–2 after mifepristone	9	4.1	(1.9–7.6)
Day 3 after misoprostol	109	49.1	(42.3–55.9)
Days 4–9	84	37.8	(31.4–44.6)
Days 10–44	20	9.0	(5.6–13.6)
No bleeding up to 45 days	5	2.2	(0.7–5.1)
Pregnant women (n = 492)			
Bleeding induced after treatment	479*	97.4	(95.5–98.6)
Days 1–2 after mifepristone	33	6.7	(4.7–9.3)
Day 3 after misoprostol	201	41.0	(36.6–45.5)
Days 4–9	202	41.2	(36.8–45.7)
Days 10–44	41	8.4	(6.1–11.2)
No bleeding up to 45 days	13	2.7	(1.4–4.5)

* Two women had missing information for day of bleeding induced after treatment.

Table 4

Number and percentages of pregnant and nonpregnant women with side effects within 1 week after treatment

Side effect	Nonpregnant (n = 228)			Pregnant (n = 489) ^a		
	No. of cases	%	(95% CI)	No. of cases	%	(95% CI)
Nausea	20	8.8	(5.4-13.2)	46	9.4	(7.0-12.3)
Vomiting	7	3.1	(1.2-6.2)	30	6.1	(4.2-8.6)
Fatigue	10	4.4	(2.1-7.9)	31	6.3	(4.3-8.8)
Dizziness	8	3.5	(1.5-6.8)	23	4.7	(3.0-7.0)
Abdominal pain	138	60.5	(53.9-66.9)	316	64.6	(60.2-68.9)
Headache	17	7.5	(4.4-11.7)	56	11.5	(8.8-14.6)
Breast tenderness	7	3.1	(1.2-6.2)	11	2.2	(1.1-4.0)
Skin rash	4	1.8	(0.5-4.4)	8	1.6	(0.7-3.2)

^a Three women had missing values for side effects.



□ Métodos Hormonales

■ **Contracepción Oral**

- Combinados
- Continuos
- Post-Coitales

■ **Acción Prolongada**

- Progestágeno Inyectable
- Implantes Subcutáneos
- Liberación Intrauterina de Progesterona
- Parches transdermicos
- Anillo vaginal

Endoconceptivo: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena®)

- Levonorgestrel 52 mg.
- Tasa inicial de liberación es de 20 mcg/24 horas
- **Concentración plasmática estable de levonorgestrel**
 Inicio tto : 150-200 pg/ml en las mujeres en edad fértil
 12 meses 180 ± 66 pg/ml,
 24 meses 192 ± 140 pg/ml
 60 meses 159 ± 60 pg/ml

Anillo vaginal anticonceptivo (Progering®, Silesia)



□ **Composición**

Cada anillo contiene:
Progesterona 2,074g

- (Libera un promedio de 10 mg de progesterona al día, durante 3 meses).

Indicaciones

Anticoncepción durante la lactancia a partir de las 6 semanas post parto.

NuvaRing® anticonceptivo hormonal combinado

- Diseñado para ser usado durante un ciclo.
- Una mujer puede simple y muy fácilmente insertar el anillo flexible en su vagina.
- Tres semanas más tarde, la mujer puede extraer el anillo y luego insertar uno nuevo una semana después.
- Etonogestrel / etinilestradiol
- Se liberan sólo 15 microgramos de estrógeno por día – una dosis ultra baja.
- Los anticonceptivos orales de baja dosis más comúnmente utilizados proporcionan una dosis diaria de estrógeno de 20 ó de 30 microgramos.



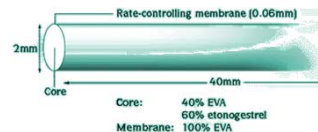
Implantes Subcutáneos Implanon®

- implante anticonceptivo
- varilla simple que se inserta debajo de la piel en la parte superior del brazo y que proporciona una protección altamente confiable para prevenir embarazos hasta durante 3 años.
- la varilla libera lentamente la hormona progestagénica **etonogestrel**.
- Se trata del metabolito activo del desogestrel
- Se evita el efecto primer paso



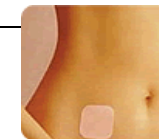
Implantes Subcutáneos Implanon®

- El núcleo del implante contiene 68 mg de etonogestrel cristalino, disperso en una matriz del copolímero EVA, rodeado por una membrana de EVA de 0,06 mm.
- El perfil de liberación *in vitro* de este implante es de
- 60-70 µg etonogestrel/día durante la semana 5-6,
- 35-45 µg/día al final del primer año
- 30-40 µg/día al final del segundo año
- 25-30 µg/día al final del tercer año



Parches transdermicos

- El Ortho Evra contiene una combinación de hormonas, progesterona y estrógenos, que penetra en la piel en pequeñas dosis durante siete días.
- La usuaria debe, una vez a la semana, cambiarlo por otro parche.
- A lo largo del mes, el cambio se hace el mismo día durante tres semanas consecutivas y la cuarta semana se descansa. Frente a la píldora diaria, el parche reduce el número de embarazos no deseados causados por olvidos.



Es una combinación transdermica con una superficie de contacto de 20 cm².

6 mg de norelgestromin
0.75 mg ethinyl estradiol (EE)

Libera:
150 micrograms de norelgestromin
20 micrograms of EE a la sangre por día (24 horas).

Table 2: Percentage of Women Experiencing an Unintended Pregnancy During the First Year of Typical Use and the First Year of Perfect Use of Contraception and the Percentage Continuing Use at the End of the First Year, United States.

Method (1)	% of Women Experiencing an Unintended Pregnancy within the First Year of Use		% of Women Continuing Use at One Year ³
	Typical Use ¹ (2)	Perfect Use ² (3)	
Coitus interruptus	85	85	
Spermicides ³	26	6	40
Periodic abstinence	25		63
Calendar		9	
Ovulation Method		3	
Sympto-Thermal ⁴		2	
Post-Ovulation		1	
Cap ⁵			
Parous Women	40	26	42
Nulliparous Women	20	9	56
Sponge			
Parous Women	40	20	42
Nulliparous Women	20	9	56
Diaphragm ⁶	20	6	56
Withdrawal	19	4	
Condom ⁷			
Female (Reality)	21	5	56
Male	14	3	61
Pill	5		71
Progestin Only		0.5	
Combined		0.1	
IUD			
Progestone T	2.0	1.5	81
Copper T380A	0.8	0.6	78
LNg 20	0.1	0.1	81
Depo-Provera	0.3	0.3	70
Norplant and Norplant-2	0.05	0.05	88
Female Sterilization	0.5	0.5	100
Male Sterilization	0.15	0.10	100

Hatcher et al, 1998, Ref. # 1.

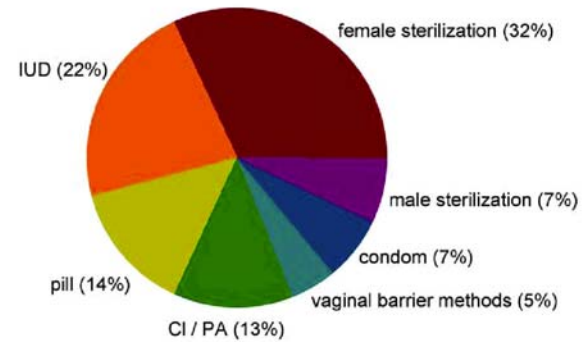


Fig. 1. World-wide use of contraceptives. CI/PA coitus interruptus, periodic abstinence; IUD intrauterine device (United Nations Population Division, New York, 1998).

GONADOTROPINAS

(Tratamientos de Fertilidad)