

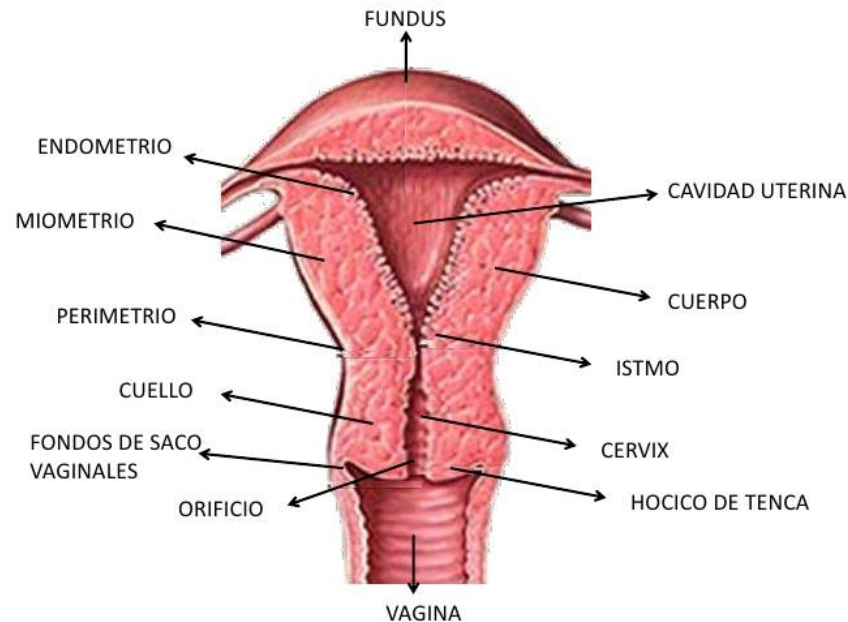
# FARMACOLOGÍA DEL MÚSCULO UTERINO

# INTRODUCCIÓN

Las respuestas fisiológicas y farmacológicas del útero varían en las diferentes fases del ciclo menstrual y durante el embarazo.

## Motilidad uterina

- El músculo uterino se contrae de forma rítmica. Las contracciones se originan en el propio músculo. Las células del miometrio del *fundus* actúan como marcapasos y dan lugar a potenciales de acción que se propagan.
- La actividad electrofisiológica de estas células marcapasos está regulada por las hormonas sexuales.



- **Útero no gestante** → Contracciones espontáneas débiles durante la 1ª parte del ciclo y contracciones más intensas en la fase lútea y la menstruación.
- **Embarazo:**
  - ❖ Al inicio, movimientos uterinos disminuidos, debido a que los estrógenos, potenciados por progesterona, hiperpolarizan las células miométricas → **Suprime la actividad espontánea**
  - ❖ Al final del período de la gestación → **Aparecen las concentraciones**, aumentan su fuerza y frecuencia y se coordinan entre sí durante el parto.

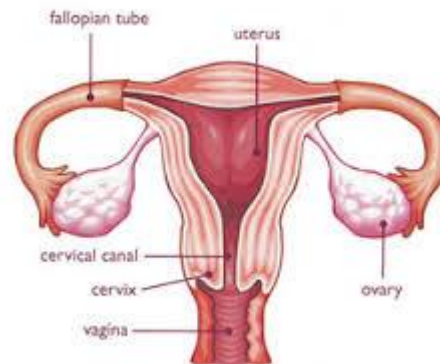
## Inervación uterina

- El aporte nervioso al útero incluye tanto fibras simpáticas excitadoras ( $\alpha_1$ ) como inhibitoras ( $\beta_2$ ).
- La adrenalina inhibe las contracciones uterinas, al actuar preponderantemente sobre los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos
- La noradrenalina estimula la contracción uterina al actuar preferentemente sobre los  $\alpha$ -adrenérgicos.

- Los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , como **ritodrina**, **salbutamol** y **terbutalina**, inhiben tanto las contracciones uterinas espontáneas como las del útero gestante inducidas por oxitocina.
- Estos relajantes uterinos se utilizan en pacientes seleccionadas para prevenir el parto prematuro.

## Hormonas de la hipófisis posterior y función uterina

- Las hormonas neurohipofisarias (**vasopresina y oxitocina**) son **importantes en la regulación de la actividad del miometrio**.
- La **liberación de oxitocina** puede **estimularse mediante ciertos estímulos periféricos** como la **succión del pezón**. La **dilatación cervical** también puede favorecer su liberación.
- El útero humano no gestante y el útero **al inicio del embarazo** tienen una **mayor sensibilidad a la vasopresina** que a la oxitocina; mientras que **al final del embarazo y en el postparto**, la situación es a la inversa.



# FÁRMACOS QUE ESTIMULAN LA CONTRACCIÓN UTERINA

- Se denominan **oxitócicos** (de *tokos* parto y *oxites* que acelera) a los fármacos que estimulan o producen contracción del útero.
- Son por tanto **útiles para inducir o dirigir el parto.**
- Los más importantes en obstetricia son: **oxitocina, ergometrina y prostaglandinas tipo E y F.**



## Oxitocina

Hormona neurohipofisaria (octapéptido) **responsable de la contracción uterina y secreción láctea.**

Responsable de la conducta maternal

Excitación sexual ("molécula del amor" o "la molécula afrodisíaca")

Aumento de confianza y reducción del miedo social.

Su liberación es regulada por estímulos neurogénicos, hormonales y emocionales.

Para uso clínico existe un preparado sintético. Presenta un S-S de cisteína que es crucial para su actividad.

## *Acciones sobre el útero*

- **Contrae el útero**; sobre todo al final de la gestación y durante el parto. El útero presenta un **mayor número de receptores de oxitocina inducido por estrógenos** → Altamente sensible a la oxitocina.
- **Administración i.v. lenta** → Para inducir el parto, la oxitocina produce **contracciones coordinadas regulares** que se desplazan desde el fundus al cervix. Amplitud y frecuencia de las contracciones se relacionan con la dosis.
- **Dosis bajas** → Relajación completa del útero entre las contracciones.
- **Dosis elevadas** → Aumentan la frecuencia de las contracciones de manera que existe una **relajación incompleta entre ellas**.
- **Dosis muy elevadas** → Aumento sostenido de las contracciones que interfieren el flujo sanguíneo a través de la placenta y **producen distrés o muerte fetal**.

## Otros efectos

- Contracción de las células mioepiteliales de la glándula mamaria → "bajada" de la leche.
- Su administración i.v. → **Vasodilatación.**
- Si se perfunden **dosis elevadas** → **Acción antidiurética débil similar a la de la ADH que puede originar retención de agua.**  
**Ojo** en pacientes con enfermedad cardíaca o renal, o preclamsia.

## *Indicaciones*

- Para **inducir o estimular el parto** cuando el músculo uterino no está funcionando adecuadamente
- Para tratar la **hemorragia posparto**.

## *Farmacocinética y efectos no deseados*

- Habitualmente en perfusión i.v., pero también en inyección i.v. o i.m. Inactivada en el hígado y riñones, y por la oxitocina placentaria circulante.
- **Hipotensión transitoria** (debido a la acción vasodilatadora) **pero grave con taquicardia refleja asociada.**
- **Retención acuosa**, similar a la ADH, tanto en la madre como en el feto. Si no se restringe el agua → **Hiponatremia**
- Administrada **en inyección i.v. rápida** → **Trastornos del ECG**

## Ergometrina

- **Cornezuelo del centeno** (*Claviceps purpurea*) → **Hongo** que crece en el centeno y en determinados céspedes, **poseedor de una variedad sorprendente de sustancias farmacológicamente activas.**
- **Las intoxicaciones por cornezuelo del centeno**, antiguamente frecuente en Europa, **solían asociarse con el aborto**, por lo que estaba claro que el cornezuelo **contenía algún principio activo con efectos potentes sobre el útero.**
- **En 1935**, se aisló la **ergometrina** y se reconoció como el **principio oxitócico del cornezuelo.**

## *Efectos*

- **Acción selectiva sobre el músculo uterino**, más prolongada que la oxitocina.
- Rápido efecto estimulante del útero humano durante el postparto.
- En el útero normalmente contraído, la ergometrina → poco efecto
- **Útero inmóvil** → inicia una serie prolongada de **contracciones intensas**.
- **Peligrosas** porque reducen la corriente sanguínea hacia la placenta y, con ello el aprovisionamiento de **oxígeno del feto** → Utilizada sólo después del parto en caso de insuficiente contracción uterina, o después de aborto.
- Efecto vasoconstrictor moderado.

## *Mecanismo de acción*

- El mecanismo de la ergometrina sobre el músculo liso no se conoce.
- Es posible que actúe en parte a través de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, al igual que otro alcaloide relacionado, la ergotamina, un agonista parcial de estos receptores,
- Y en parte a través de los receptores 5-Hidroxitriptamina.



## *Indicaciones*

- La **ergometrina** y su derivado semisintético **metil-ergometrina** son empleados en obstetricia → **Hemorragia postparto y en atonia uterina.**
- Existe un preparado que contiene un **oxitocina + ergometrina** que se usa para **controlar la 3ª fase del parto y también antes de la cirugía para controlar el sangrado secundario a un aborto incompleto.**

## *Aspectos farmacocinéticos y efectos indeseados*

- Administrada por vía oral, i.m. o i.v. **Inicio de acción muy rápido y su efecto dura de 3-6 horas.**
- **Vómitos** → Efecto sobre los receptores  $D_2$  dopaminérgicos en la zona gatillo quimiorreceptora.
- **Vasoconstricción** con un **aumento de la TA + (náuseas, visión borrosa y cefalea) + vasoespasmo de las arterias coronaria** que produce dolor anginoso.

# Prostaglandinas

## A) Prostaglandinas endógenas

- **Endometrio y miometrio** → Gran capacidad para sintetizar PGs, especialmente durante la 2ª fase o fase proliferativa del ciclo menstrual.
- **PG vasoconstrictora,  $\text{PGF}_{2\alpha}$** , se genera en cantidades especialmente elevadas. Importante en el parto por inhibición de la secreción de progesterona, hormona que inhibe la contracción uterina. También sensibiliza a la fibra muscular uterina a la oxitocina.
- **PGs vasodilatadoras,  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGI}_2$**  (prostaciclina), también se sintetizan en el útero.

- Las PGs (E y F), además de sus propiedades vasoactivas, producen contracciones uterinas (tanto en útero gestante como no gestante).
- La sensibilidad del músculo uterino a las PGs aumenta durante la gestación.
- Su relevancia en el parto no se conoce, pero el descubrimiento de que los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden retrasar el parto indica que podrían participar en cierta medida.
- Juegan un papel significativo en dos de los trastornos principales de la menstruación, dismenorrea (menstruación dolorosa) y menorragia (pérdida sanguínea excesiva).

## *Menorragia*

- Debida a aumento de vasodilatación + disminución de la hemostasia.
- Vasodilatación: se asocia con una mayor producción de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>.
- Hemostasia: depende de la agregación plaquetaria y de la formación de fibrina; la primera proporciona una superficie para esta última. El aumento de la síntesis uterina de prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria, alterando así la hemostasia.

## *Dismenorrea*

- La dismenorrea de tipo espasmódico se asocia con un aumento de la producción de PGs espasmogénicas,  $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$ .
- De hecho, los fármacos AINEs pueden utilizarse con éxito para tratar la dismenorrea espasmódica. Tomados durante unos días inmediatamente antes y durante la menstruación
- También pueden ser útiles para la menorragia, aunque el 20% de los pacientes con esta afección no responden en absoluto.

## B) Prostaglandinas exógenas

- En el útero gestante, las prostaglandinas de las series E y F favorecen la formación de contracciones coordinadas del cuerpo uterino y la relajación cervical
- Inducen con gran fiabilidad el aborto en caso de embarazo inicial e intermedio, a diferencia de la oxitocina.
- La oxitocina en estas fases no puede producir la expulsión del contenido uterino (ya que, en este momento, las células del miometrio no son muy sensibles a su efecto).
- Las prostaglandinas utilizadas en obstetricia son **dinoprostona** (PGE<sub>2</sub>), **carboprost** (15-metil PGF<sub>2α</sub>), **gemeprost** y **misoprostol** (análogos de PGE<sub>1</sub>).

## *Forma de administración*

- La **dinoproston** puede administrarse vía vaginal (en forma de gel o en comprimidos) o por vía extraamniótica en solución.
- El **gemeprost** y el **misoprostol** se administran por vía intravaginal.
- El **carboprost** mediante inyección i.m. profunda.



## *Indicaciones*

- **Dinoprostona**, vía extraamniótica, se utiliza para el aborto terapéutico tardío (2º trimestre); como gel vaginal para la maduración cervical y la inducción del parto.
- **Gemeprost**, administrado después de la mifepristona (antagonista progestágeno), se utiliza como alternativa médica a la interrupción quirúrgica del embarazo (hasta 63 días).
- **Carboprost** puede utilizarse para tratar la hemorragia posparto en pacientes que no responden a la oxitocina o ergometrina.

## *Efectos adversos*

- **Dolor uterino, náuseas y vómitos** (50% de los pacientes cuando estos fármacos son usados como abortivos).
- **Dinoprostona: insuficiencia cardiovascular si pasa hacia la circulación** tras la inyección intraamniótica. Puede producirse flebitis en el lugar de la perfusión intravenosa.
- **Combinadas con mifepristona** (antagonista progestágeno que sensibiliza el útero a las prostaglandinas) las PGs pueden usarse a **dosis más bajas para interrumpir el embarazo y, por tanto, la incidencia y gravedad de los efectos colaterales disminuye.**

# FÁRMACOS QUE INHIBEN LA CONTRACCIÓN UTERINA

- Los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , (**ritodrina**, **salbutamol** y **terbutalina**) inhiben tanto las contracciones uterinas espontáneas como las del útero gestante inducidas por oxitocina
- Se utilizan en pacientes seleccionadas para prevenir el parto prematuro (semanas 22 y 33) en embarazos no complicados.
- Pueden retrasar el parto unas 48 h, tiempo que es empleado para administrar a la madre un tratamiento con glucocorticoides con el fin de que maduren los pulmones del niño y disminuyan el sufrimiento respiratorio neonatal.
- Los riesgos para la madre fundamentalmente de edema pulmonar aumentan a partir de 48 h y la respuesta miométrial disminuye → Evitar tratamiento prolongado.

- Los inhibidores de la ciclooxygenasa (indometacina) inhiben el parto, pero su uso podría causar problemas al niño, como disfunción renal y retraso del cierre del conducto arterioso.
- Un antagonista del receptor de la oxitocina, el **atosiban**, constituye una alternativa a los agonistas del receptor adrenergico beta-2.
- Se administra en bolo intravenoso, seguido de una infusión intravenosa durante no más de 48 h.
- Principales efectos adversos: vasodilatación, náuseas, vómitos e hiperglucemias.
- También se usan los antagonistas del calcio y el sulfato de magnesio