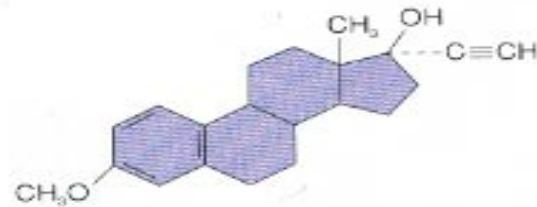
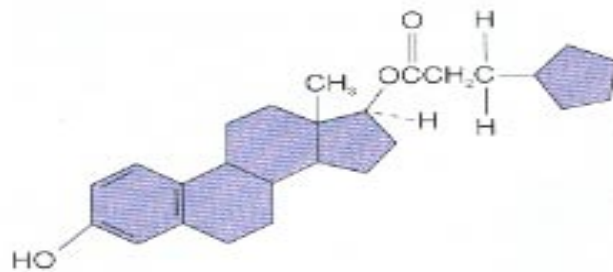


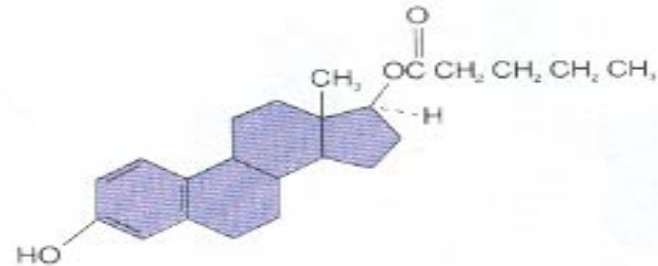
ethinyl estradiol  
(RBA = 158)



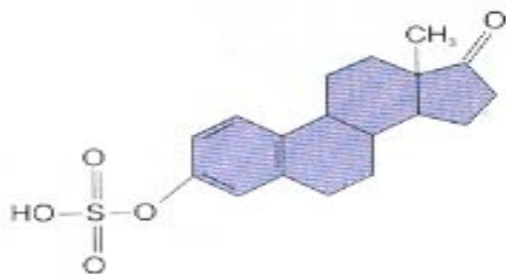
mestranol  
(RBA=0.7)



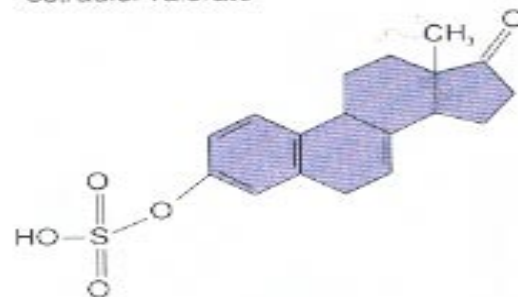
estradiol cypionate



estradiol valerate

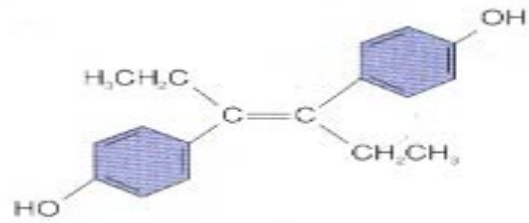


estrone sulfate



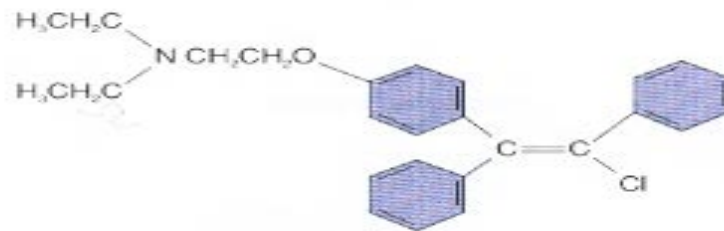
equilin sulfate

Nonsteroidal agonist

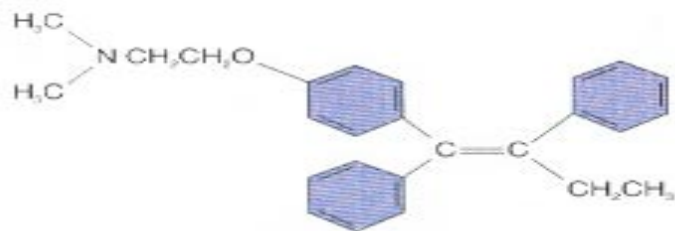


diethylstilbestrol (RBA=141)

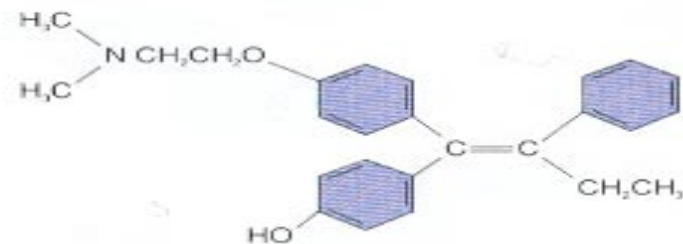
Antagonists



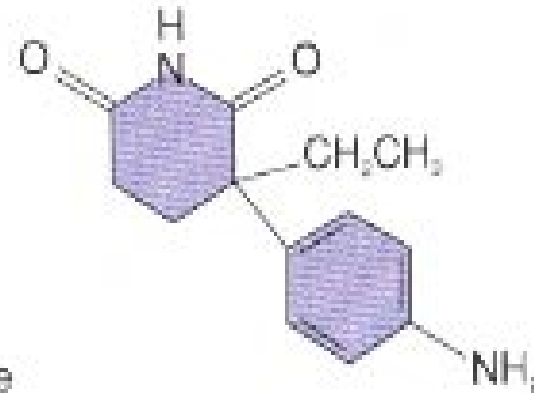
enclomiphene  
(RBA=8)



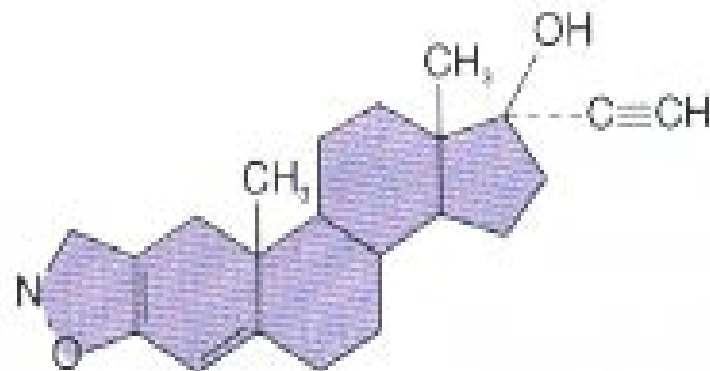
tamoxifen  
(RBA=3-5)



monohydroxy tamoxifen  
(RBA=100-290)



aminoglutethimide



danazol  
(progesterone receptor RBA=5-20)  
( androgen receptor RBA = 40)

## ESTRÓGENOS

- 1. ESTRÓGENOS NATURALES

- a. Estradiol (17 - $\beta$  - Estradiol)

- Benzoato

- Valerato

- Cipionato o

- Ciclopentipropionato

- Enantato

- Diundicelinato

- Hemisuccinato

- b) Estrona.

- Estrógenos conjugados.

- c) Estriol.

- 2. ESTRÓGENOS SINTÉTICOS O SEMISINTÉTICOS

- a) Esteroides (Der. del estradiol)

- Etinilestradiol.

- Mestranol.

- Quinestrol

- b) No Esteroides (Der. Estilbeno)

- Dietilstilbestrol

- Dienestrol.

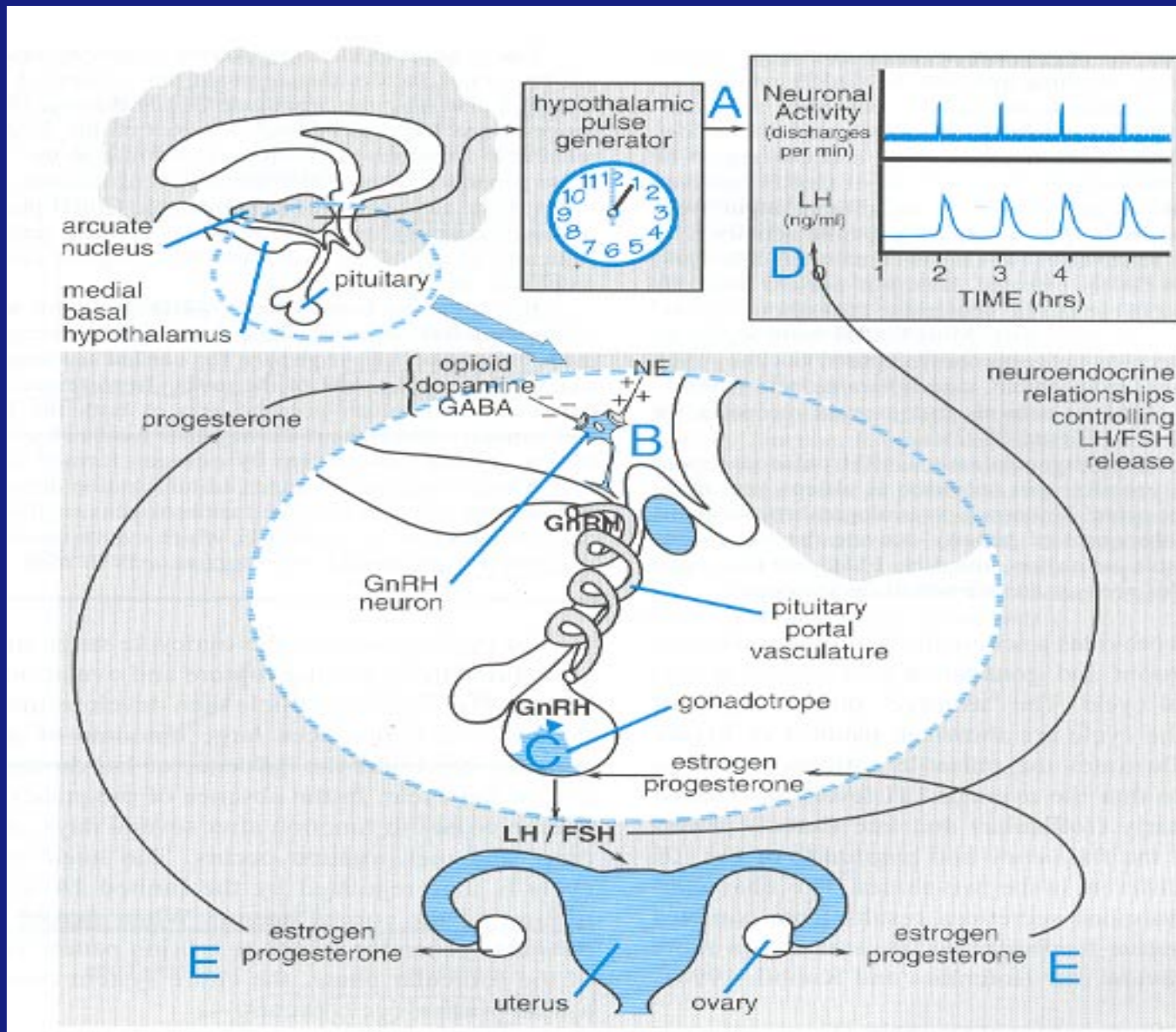
- Hexestrol.

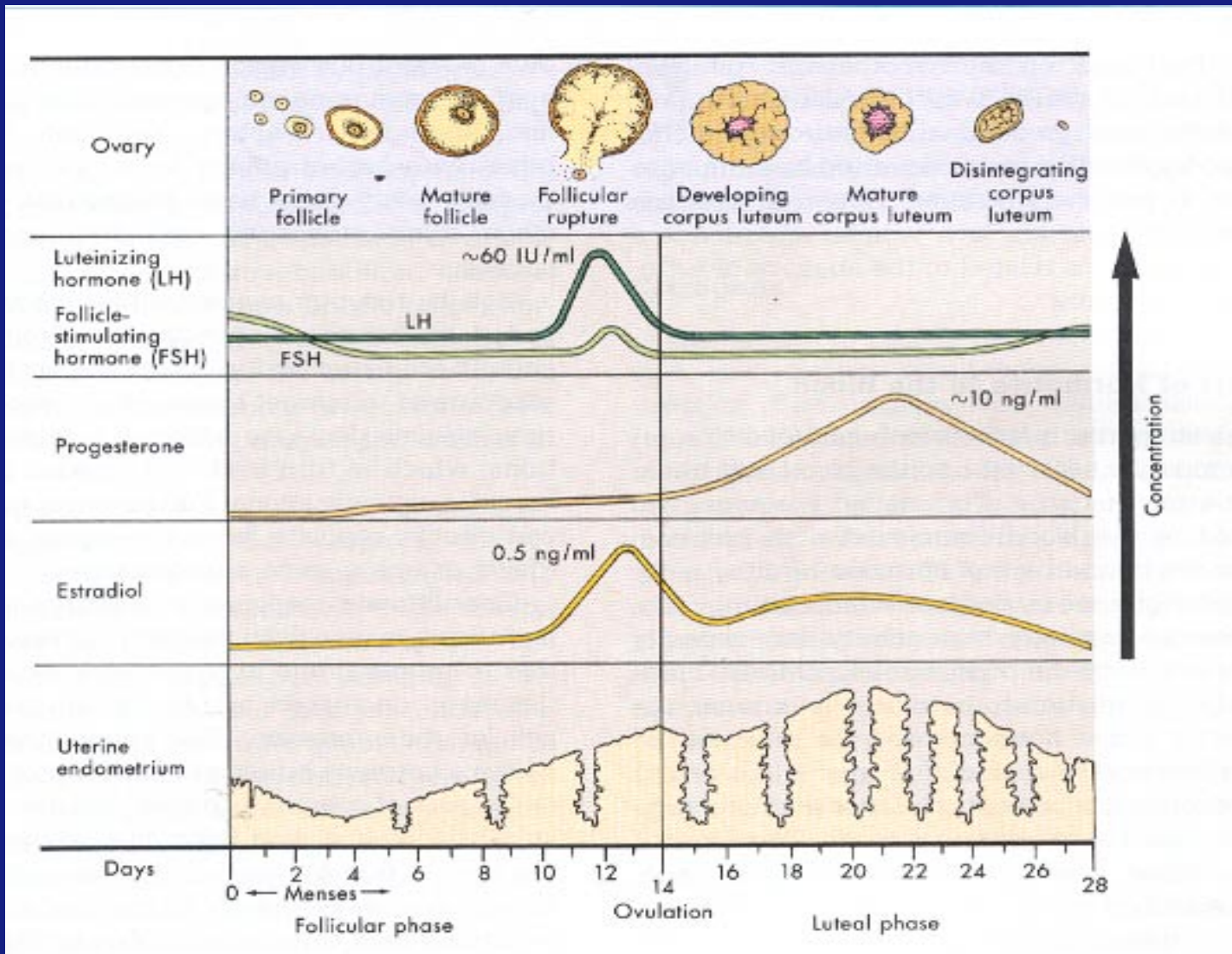
- Benzestrol

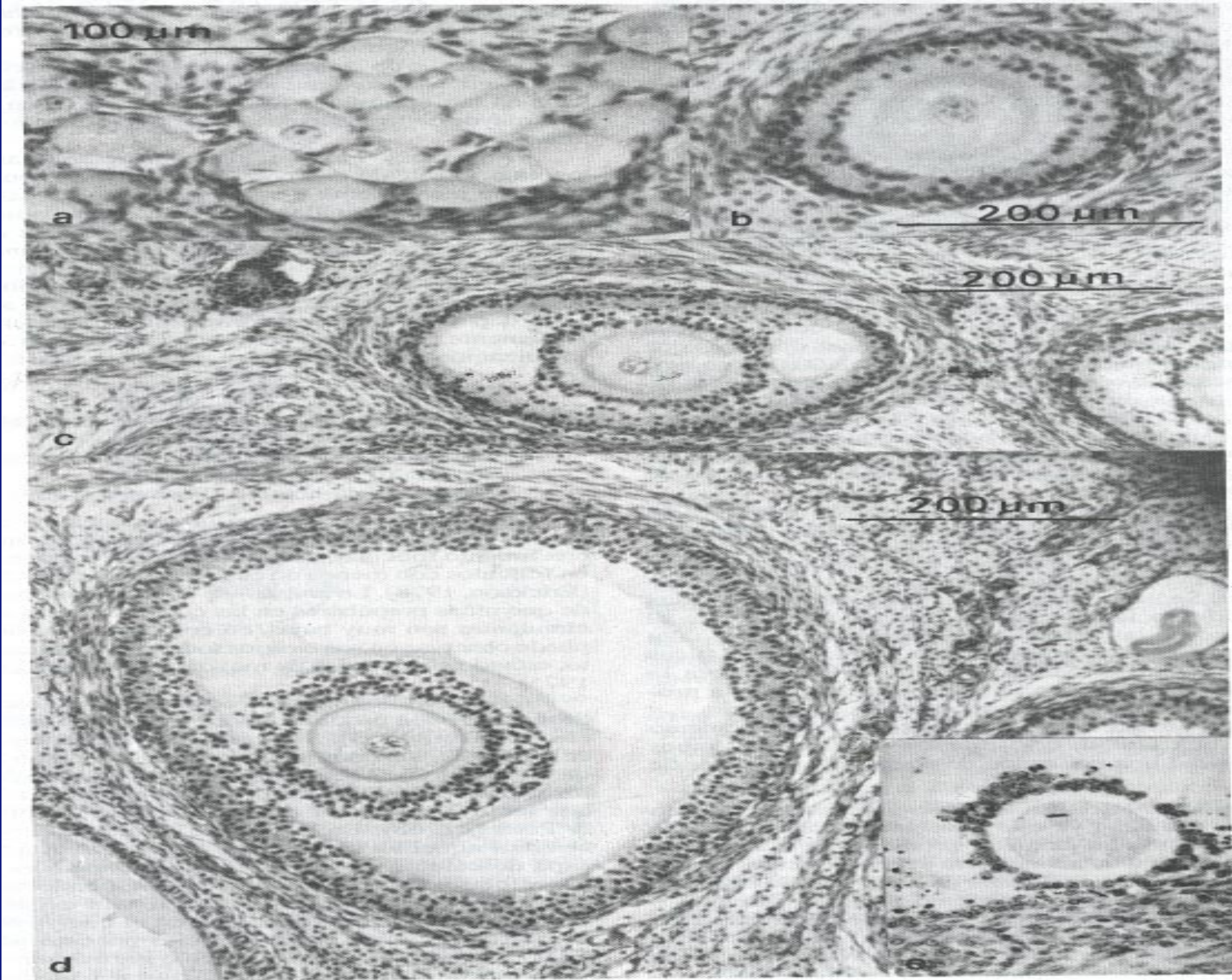
- Clorotianisene

- Dietildioxistilbestrol

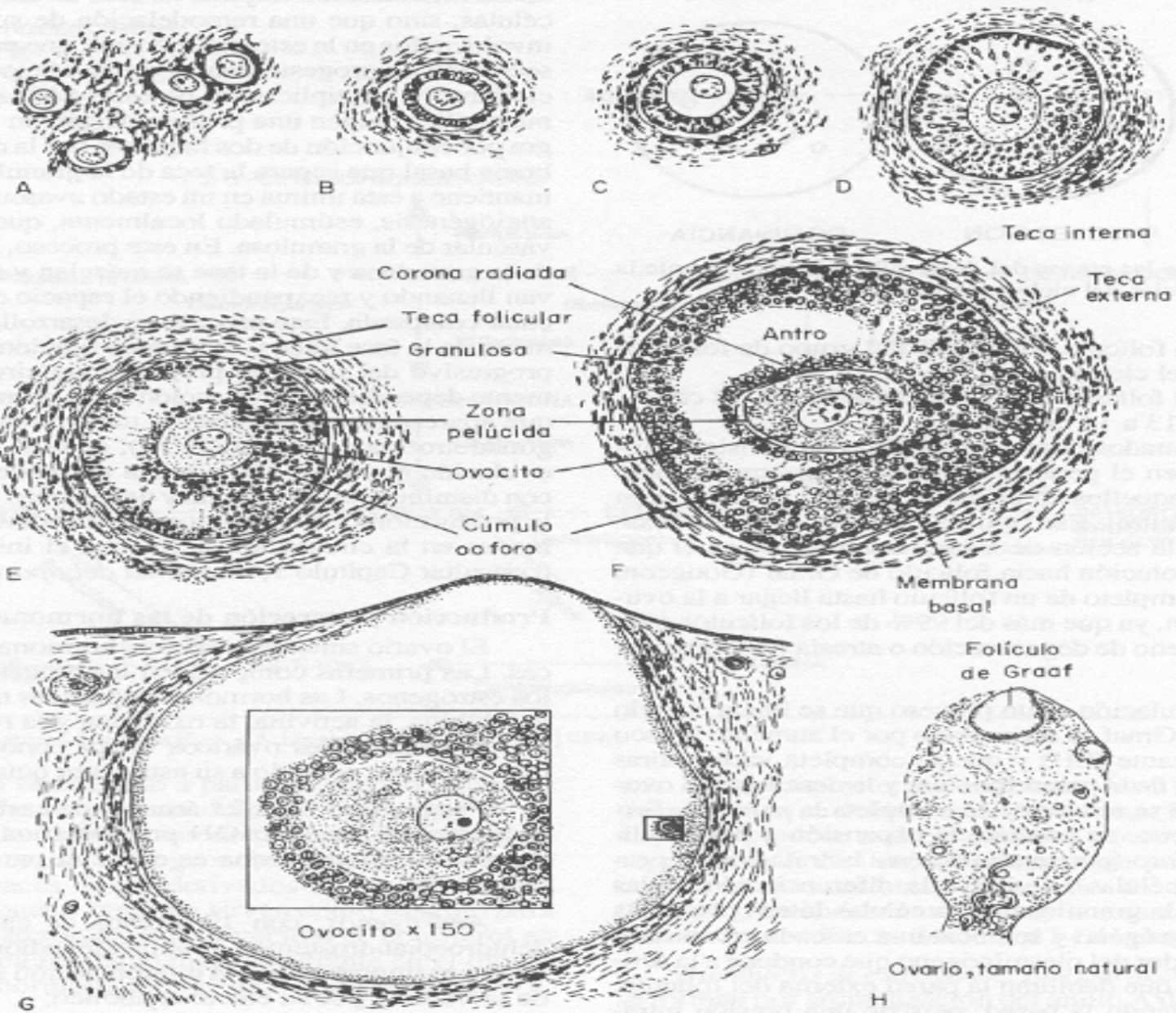
- ANTIESTRÓGENOS
  - Clomifeno
  - ICI 182780
- MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO (SERMs)
  - Tamoxifeno
  - Raloxifeno
  - Toremifeno
- INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ESTRÓGENOS
  - Agonistas GnRH: Leuprolide, Buserelin, Nafarelin, Histrelin.
  - Antagonistas GnRH: Ganirelix, Cetrorelix
  - Inhibidores aromatasa:
    - No selectivo: Aminoglutetimida
    - Selectivos: Exemestane, Anastrozole, Letrozole







Luis Malgor. Farmacología. Medicina. UNNE



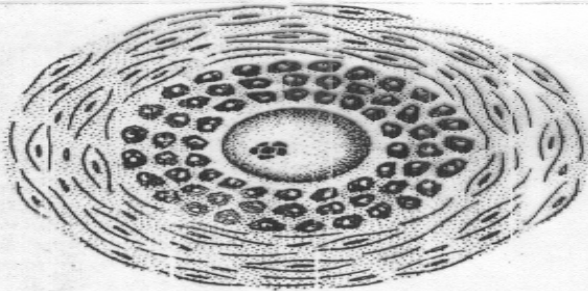


Fig. 3-17. Folículo secundario.

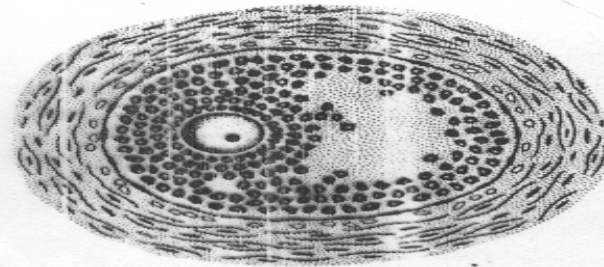


Fig. 3-18. Folículo terciario.

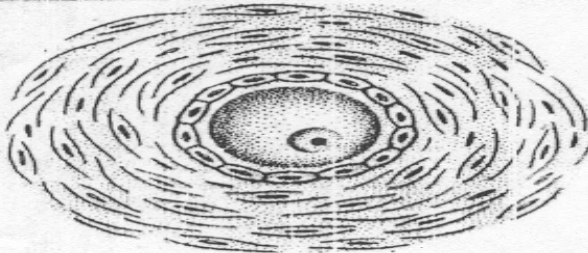


Fig. 3-16. Folículo primario.

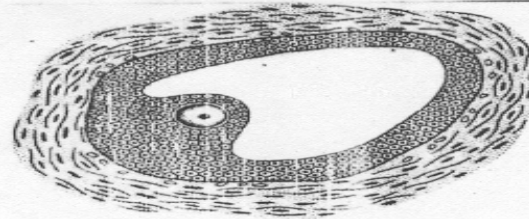


Fig. 3-19. Folículo de de Graaf.

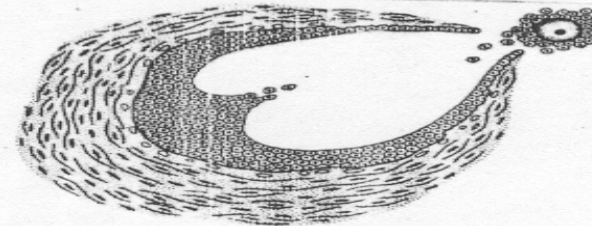


Fig. 3-20. Ovulación.

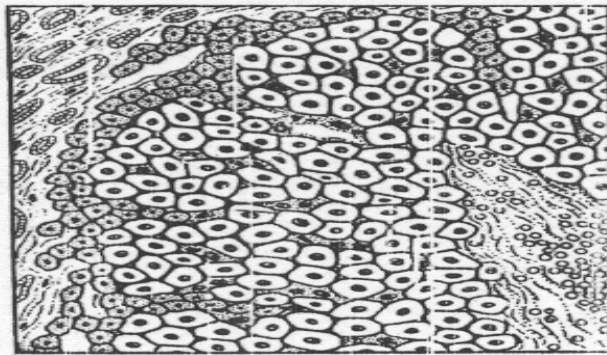


Fig. 3-21. Cuerpo amarillo.

## RECEPTORES ESTROGÉNICOS

- Pertenecen a la súper familia de receptores nucleares para Esteroides, Hormonas Tiroideas, Retinoides.
- Existen 2 isoformas codificados por 2 genes diferentes. Poseen 44 % de la secuencia de aminoácidos idéntica.
- **ER  $\alpha$**  están localizados principalmente en tracto reproductivo: útero, ovarios, vagina, mamas, hipotálamo, células endoteliales y músculo liso vascular.
- **ER  $\beta$**  localizados en ovarios, próstata, pulmones, cerebro y vasculatura.
- Ambos ER tienen 6 dominios funcionales. Existen diferencias en los dominios de unión y en los dominios de transactivación, aunque el dominio de unión al DNA es idéntico.
- Ambos receptores parecen tener diferentes funciones biológicas y responden en forma diferente a estrógenos diferentes .

## RECEPTORES ESTROGÉNICOS – 2 .

- Variantes de ambas isoformas de ER han sido descritas, mas frecuentemente en cáncer de mama.
- Otras variantes de los ER son causadas por polimorfismos en los genes que codifican los receptores.
- Variantes genéticas en los ER  $\alpha$  pueden ser causa de esterilidad en la mujer, por falta de efectos tróficos en útero, ovarios hiperémicos, carencia de cuerpos amarillos, etc.
- Carencia de ER  $\alpha$  en el hombre puede ser también causa de esterilidad (testículos y túbulos seminíferos anormales y semen inactivo), reducción de densidad ósea y alteraciones cardiovasculares.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS

- Los estrógenos atraviesan la membrana celular y se unen a los ER nucleares, ocurre un cambio conformacional, dimerización, unión al **Elemento de Respuesta a los Estrógenos (EREs)** y aumento de la afinidad para la unión al DNA.
- El complejo ER/DNA recluta uno o varios factores o proteínas **Co-activadores** (SRC-1 o Steroid Receptor Coactivator, CBP o AMPc Binding Protein) en la región de promoción para iniciar la transcripción
- Interacción de los ER con antagonistas estrogénicos produce un distinto cambio conformacional y la unión a factores **Co-represores**, que bloquean la transcripción.
- En los **ER  $\alpha$**  y **ER  $\beta$**  actúan diferentes Co-activadores y Co-represores que determinan distintas acciones estrogénicas.

## ESTRÓGENOS: FARMACOCINÉTICA

- **ABSORCIÓN**

- **Vía oral: Estradiol:** elevado metabolismo del 1º paso.

**Etinilestradiol:** grupo etinilo en C17, inhibe el metabolismo elevado y facilita la absorción.

**Estrona:** buena absorción oral.

- **Vía Transdérmica: Parches de Estradiol sólo o en combinación con progestágenos.** Liberación continua, absorción lenta, distribución sistémica, niveles sanguíneos constantes.

- **Vía Intramuscular: Ésteres de Estradiol** en solución oleosa. Absorción lenta y larga duración (Estradiol valerato, o cipionato).

**Estrona en suspensión:** buena absorción vía I.M.

- **Vía Tópica: Estradiol o Estrógenos conjugados** en cremas vaginales. Pueden generar efectos sistémicos.

## ESTRÓGENOS: FARMACOCINÉTICA

- TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN.

Estradiol y estrógenos naturales se unen en la circulación a la SSEBG (Sex steroid binding globulin) y parcialmente a albúmina. Etinilestradiol se une a albúmina. La fracción libre atraviesa fácilmente las membranas celulares.

- METABOLISMO. rápida biotransformación hepática.

Estradiol  (deshidrogenasa)  Estrona (hidroxilasa)

 Estriol: principal metabolito urinario, juntamente con sulfatos y glucoronidos conjugados.

Pequeñas cantidades de Estradiol y Estrona son oxidados por CYP3A en el hígado y por CYP1A en tejidos extrahepáticos. Los hidroxicateoles son inactivados por la COMT. Los Estrógenos hacen también una circulación entero hepática.

## EXCRECIÓN DE LOS ESTRÓGENOS

- **Excreción diaria de estrógenos en la mitad del ciclo menstrual: 25 a 100 ug.**
- **Excreción diaria en la fase lútea del ciclo: 20 a 80 ug.**
- **Excreción diaria en la menopausia: 5 a 10 ug. Síntesis primariamente a partir de andrógenos adrenocorticales.**
- **Excreción diaria en el hombre: 2 a 25 ug.**

## REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DEL EJE HIPOTÁLAMICO HIPOFISARIO–GONADAL EN EL CICLO SEXUAL DE LA MUJER

- “OSCILADOR NEURONAL” GENERADOR DE PULSOS SECRETORIOS :
- NUCLEO ARCUATO HIPOTALÁMICO: NEURONAS Gn-RH (DEPENDEN DEL GENERADOR DE PULSOS SECRETORIOS)  $\Rightarrow$  LIBERACIÓN DE Gn-RH  $\Rightarrow$  GONADOTROPOS  $\Rightarrow \uparrow$  FSH Y LH.
- SECRECIÓN PULSÁTIL DE Gn-RH : NECESARIA PARA EVITAR “DOWN REGULATION” DE LOS RECEPTORES: 1 PULSO CADA 1,5 – 3 HORAS, EN EL HOMBRE Y 1-5 HORAS EN LA MUJER. FRECUENCIA Y AMPLITUD DE LOS PULSOS DETERMINA LA MAYOR O MENOR SECRECIÓN DE FSH Y LH.
- ANTES DE LA PUBERTAD EL GENERADOR DE PULSOS SECRETORIOS ESTA INACTIVO. Y ENTRA EN FUNCIONAMIENTO EN LA PUBERTAD, FSH Y LH  $\uparrow$ , Y COMIENZA EL CICLO SEXUAL.
- DIAS 0 AL 11, 12 DEL CICLO: SECRECIÓN CRECIENTE DE ESTRADIOL  $\Rightarrow$  INHIBICIÓN DE LA LIBERACIÓN DE FSH Y LH (Retroalimentación Negativa)

## REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DEL EJE HIPOTÁLAMICO HIPOFISARIO- GONADAL EN EL CICLO SEXUAL DE LA MUJER -2-

- **DIAS 12 AL 14 DEL CICLO:** MÁXIMA SECRECIÓN DE ESTRADIOL (150 – 200 PG/ML) ⇒ RETROALIMENTACIÓN POSITIVA, SOBRE TODO PARA LH ⇒ OVULACIÓN
- **DIAS 15 AL 21 DEL CICLO:** CUERPO AMARILLO ⇒ SECRECIÓN CRECIENTE DE PROGESTERONA ⇒ RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA PARA LH. SECRECIÓN ESTABLE DE ESTRADIOL ⇒ RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA PARA FSH
- **DIAS 22 , 23 DEL CICLO:** ⇒ MARCADO DESCENSO DE FSH, LH, ESTRADIOL Y PROGESTERONA
- **DIAS 27,28 DEL CICLO:** ⇒ MENSTRUACIÓN.
- ROL DE LA INHIBINA.
- ROL DE LA ACTIVINA
- ROL DEL FACTOR ATENUENTE DEL PICO GONADOTRÓFICO

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTRÓGENOS:

### a. Acciones sobre órganos sexuales primarios

- MUCOSA VAGINAL
  - CUELLO UTERINO
  - ENDOMETRIO
  - MIOMETRIO
  - TROMPAS DE FALOPIO
  - GLANDULAS MAMARIAS
- **CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS:** Contorno corporal, Esqueleto, fusión epífisis, pelo axilar y pubiano, pigmentación pezones y aréolas.
  - **ROL DE ANDRÓGENOS DEL OVARIO EN LA MUJER** (Androstenediona y Testosterona)
  - **ROL DE ESTRÓGENOS EN EL HOMBRE:** desarrollo puberal, maduración esquelética, regulación hipotálamo- hipófiso- gonadal.

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTRÓGENOS:

### b. Acciones Metabólicas

- EFECTOS MINERALOCORTICOIDES: Retención de agua y sodio.
- METABOLISMO PROTEICO : Acción Anabólica.
- ACCIONES SOBRE HUESOS: Inhibición procesos de Reabsorción Ósea.
- METABOLISMO LIPÍDICO: Disminución leve del colesterol total. aumento del colesterol HDL. Disminución del colesterol LDL. Ligeramente aumento triglicéridos.
- PROTEINAS PLASMÁTICAS. Aumento CBG (Transcortina), de la TBG (Tyroxine binding globulin) y de SSBG (Sexual Steroid Binding Globulin).
- COAGULABILIDAD SANGUINEA. Aumento de los Factores de coagulación VII y XII. Disminuye Factores Anticoagulantes: Proteína C, Proteína S y Antitrombina III. Incrementa Fibrinólisis por disminución del Factor Inhibidor de Plasminógeno 1.

## ESTRÓGENOS EN EL MANTENIMIENTO DE LA MASA ÓSEA

- La formación de la masa ósea se incrementa en la vida adulta inicial (18 a 40 años) y disminuye después.
- La formación ósea es estimulada por los **Osteoblastos** e inhibida por los **Osteoclastos**, células que contienen ERs, ARs y PrRs.
- Estrógenos regulan actividad de los Osteoblastos e incrementan la síntesis de factores necesarios para la formación de hueso: colágeno tipo I, osteocalcina, osteopondina, fosfatasa alcalina.
- **Disminución de la actividad y número de Osteoclastos**: la función mas importante de los estrógenos. Inhibe la diferenciación de precursores de Osteoclastos a Osteoclastos maduros. Estimula apoptosis.
- Estrógenos **disminuyen** la producción de citoquinas estimulantes de los Osteoclastos: IL1, IL6, TNF- $\alpha$ . y **estimulan** la síntesis de factores antiresortivos como IGF1, TGF  $\beta$ , BMP (Proteína Morfogénica Ósea) y osteoprotegrin

## **ESTRÓGENOS: ACCIONES CARDIOVASCULARES**

- **Poseen actividad antioxidante afectando a la superóxido desmutasa e inhibiendo la oxidación de LDL.**
- **Administraciones prolongadas: disminución de Renina, ECA (Angiotensin converting enzyme) y Endotelina 1.**
- **Disminuye la expresión del Receptor a Angiotensina 1.**
- **Incrementa la producción de NO en la pared vascular, induce la síntesis de NO sintetasa y aumenta la producción de prostaciclina por lo que induce VASODILATACIÓN.**
- **Mejora el perfil de lipoproteínas y produce leve incremento de triglicéridos.**
- **Estimula la proliferación de células endoteliales ( Endotelial Growth Factor) e inhibe la proliferación de células musculares lisas.**

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTRÓGENOS:

### C. Relación estrógenos / cáncer

- **CÁNCER DE MAMA.** Collab. Group on Hormonal factors in Breast Cancer, 1997, 150.000 mujeres. Reemplazo Hormonal: Incremento leve del riesgo en los primeros 4 años. Incremento mayor por mas de 5 años. Asociación con progestágenos incrementa el riesgo.
- **CÁNCER DE CUELLO UTERINO.** Incremento leve.
- **CÁNCER DE ENDOMETRIO.** Reemplazo Hormonal: Incremento del riesgo dosis dependiente. Asociación con progestágenos disminuye el riesgo.
- **EXPOSICIÓN “IN ÚTERO” :** Adenocarcinoma de vagina (células claras) y de cuello uterino, en la descendencia. Anormalidades genitales no malignas en la mujer y el hombre
- **ACCIONES ANTINEOPLÁSICAS DE LOS ESTRÓGENOS:** Ca. DE MAMA METASTÁSICO POSTMENOPÁUSICO - Ca DE PRÓSTATA

## ESTRÓGENOS: EFECTOS ADVERSOS

- INCREMENTO DE COLESTEROL EN BILIS: Aumento de formación de cálculos y enfermedad vesicular.
- INCREMENTO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO.
- NAUSEA Y VÓMITOS. Dosis dependiente.
- SENSACIÓN DE PLENITUD Y TENSIÓN MAMARIA.
- EDEMAS (Leve incremento de incidencia).
- REACTIVACIÓN / EXACERBACIÓN DE ENDOMETROSIS
- MIGRAÑA (En mujeres con predisposición).
- RELACIÓN ESTRÓGENOS/CÁNCER.

## USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTRÓGENOS

- A. TERAPÉUTICA SUSTITUTIVA EN LA EDAD FÉRTIL
- HIPOGONADISMOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS
- AGENESIA Y DISGENESIA OVÁRICA
- HIPOPITUITARISMO GENERAL.
- HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL
- CICLOS ANOVULATORIOS
- DISMENORREA

## USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTRÓGENOS

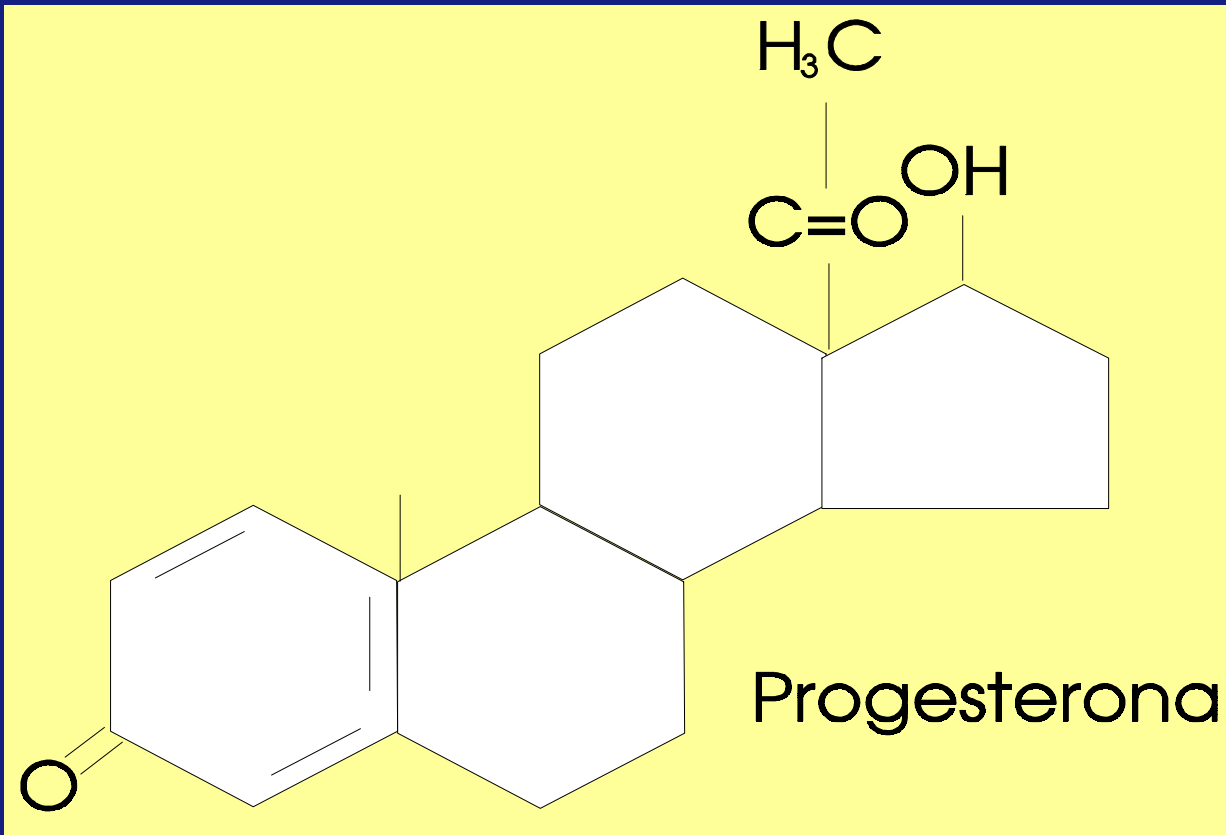
- B. MENOPAUSIA: Síntomas vasomotores. Atrofia mucosa urogenital. Vaginitis. Disminución estatura, aparición joroba, abdomen prominente, piel femenina, efectos psicológicos.
- C. OSTEOPOROSIS: Disminuye la reabsorción ósea, por lo que son mas efectivos para prevenir que para restaurar la pérdida de hueso.
- D. TERAPÉUTICA ANTINEOPLÁSICA :  
CÁNCER DE MAMA RECURRENTE, METATÁSICO POSTMENOPÁUSICO.  
CÁNCER DE PRÓSTATA.
- E. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES. En combinación con Progestágenos.
- F. PROTECCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: Reducción de 35% a 50 %, dependiente de la edad y del estado cardiovascular previo.
- G. ACNÉ E HIRSUTISMO

## MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO (SERMs)

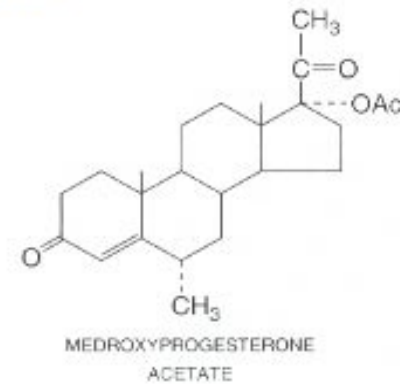
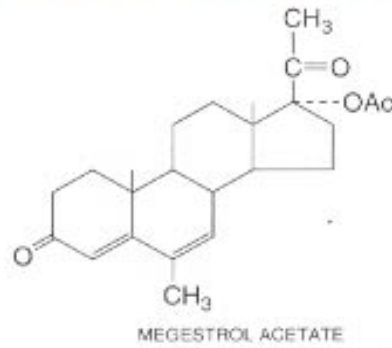
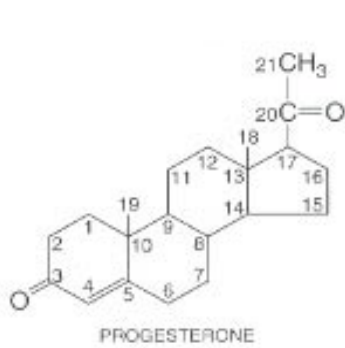
- **SERMs. MARCO CONCEPTUAL:** Los ligandos estrogénicos pueden tener un amplio espectro de efectos por alteración de la conformación de los 2 ERs. Pueden producir cambios en la interacción con co-activadores y co-represores, y comportarse como: antagonistas puros en todos los tejidos, agonistas parciales en algunos tejidos y antagonistas en otros, o carecer de acciones en otros.
- **TAMOXIFENO:** Agonista en huesos, cerebro, hígado y endometrio (Induce proliferación endometrial). Reduce Colesterol total y LDL. Antagonista en glándula mamaria.  
**Indicaciones:** Cáncer de mama post mastectomía y/o irradiación con ER positivo o ER no conocido  
Prevención en mujeres con alto riesgo de Ca de mama. Osteoporosis  
**Precauciones:** Incremento de TVP y embolia pulmonar.
- **TOREMIFENO:** Similar a Tamoxifeno.
- **RALOXIFENO:** Agonista estrogénico en huesos. Reduce Colesterol total y el LDL. Agonista parcial en endometrio pero no induce proliferación endometrial. Antagonista (parcial ?) en mamas.  
**Indicaciones:** Osteoporosis. Reducción riesgo cardiovascular.  
**Precauciones:** Incremento de TVP y embolia pulmonar.

## ESTRÓGENOS: Inhibidores de la síntesis

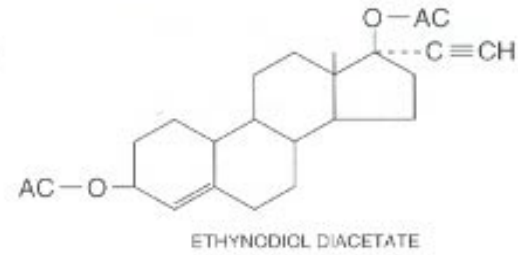
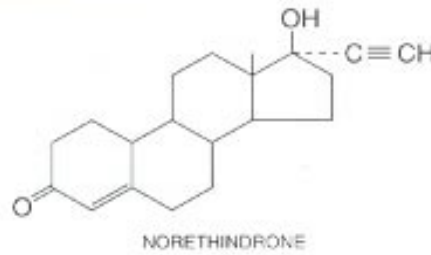
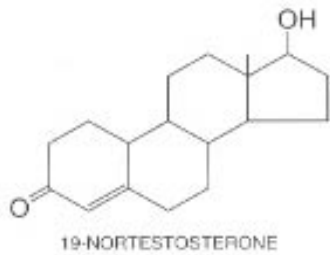
- **AGONISTAS DEL GnRH** : Previenen la síntesis de estrógenos en ovarios pero no en suprenales y tejidos periféricos.
- **AMINOGLUTETIMIDA**: Inhibe la enzima aromatasa y la síntesis de estrógenos en todos los precursores. Inhibe otros Citocromos P450 involucrados en la esteroidogénesis.
- **FORMESTANE Y EXAMESTANE** (Inhibidores esteroides) y **ANASTROZOLE Y LETROZOLE** (Inhibidores no estroides) de la enzima aromatasa. Son Inhibidores mas potentes y selectivos de la síntesis de estrógenos, llamados de “tercera generación”
- **Indicaciones de los Inhibidores de la síntesis de estrógenos:**  
Tratamiento de segunda línea de Cáncer de Mama, en pacientes no responsivos a Tamoxifen.



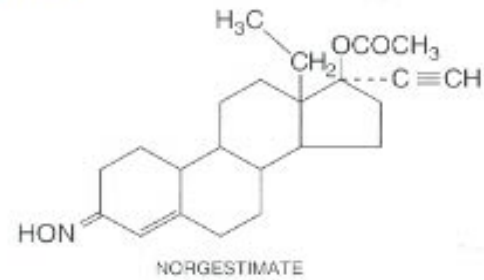
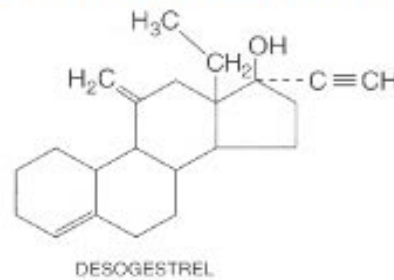
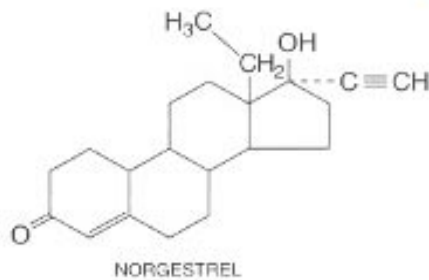
*Agents Similar to Progesterone (Pregnanes)*

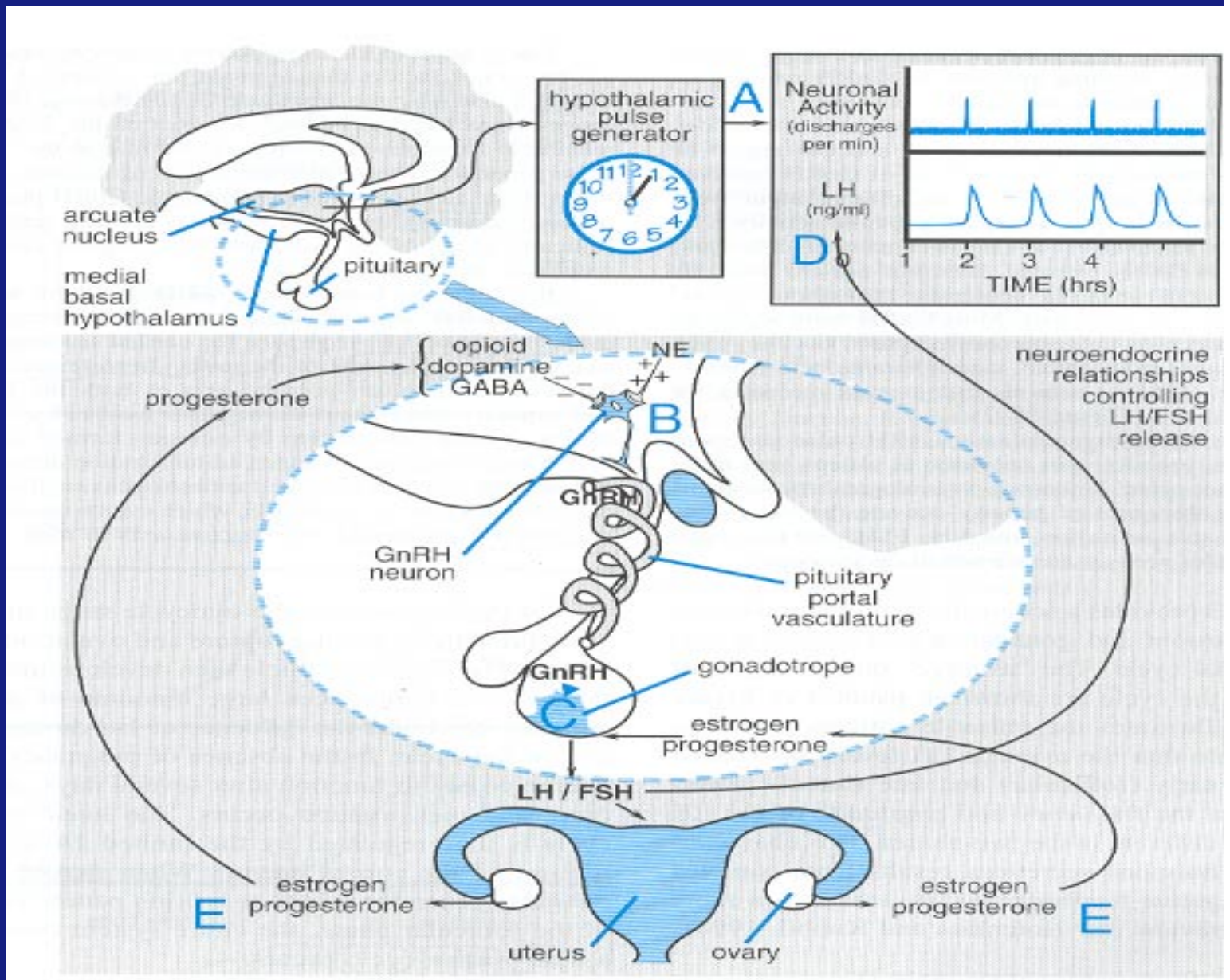


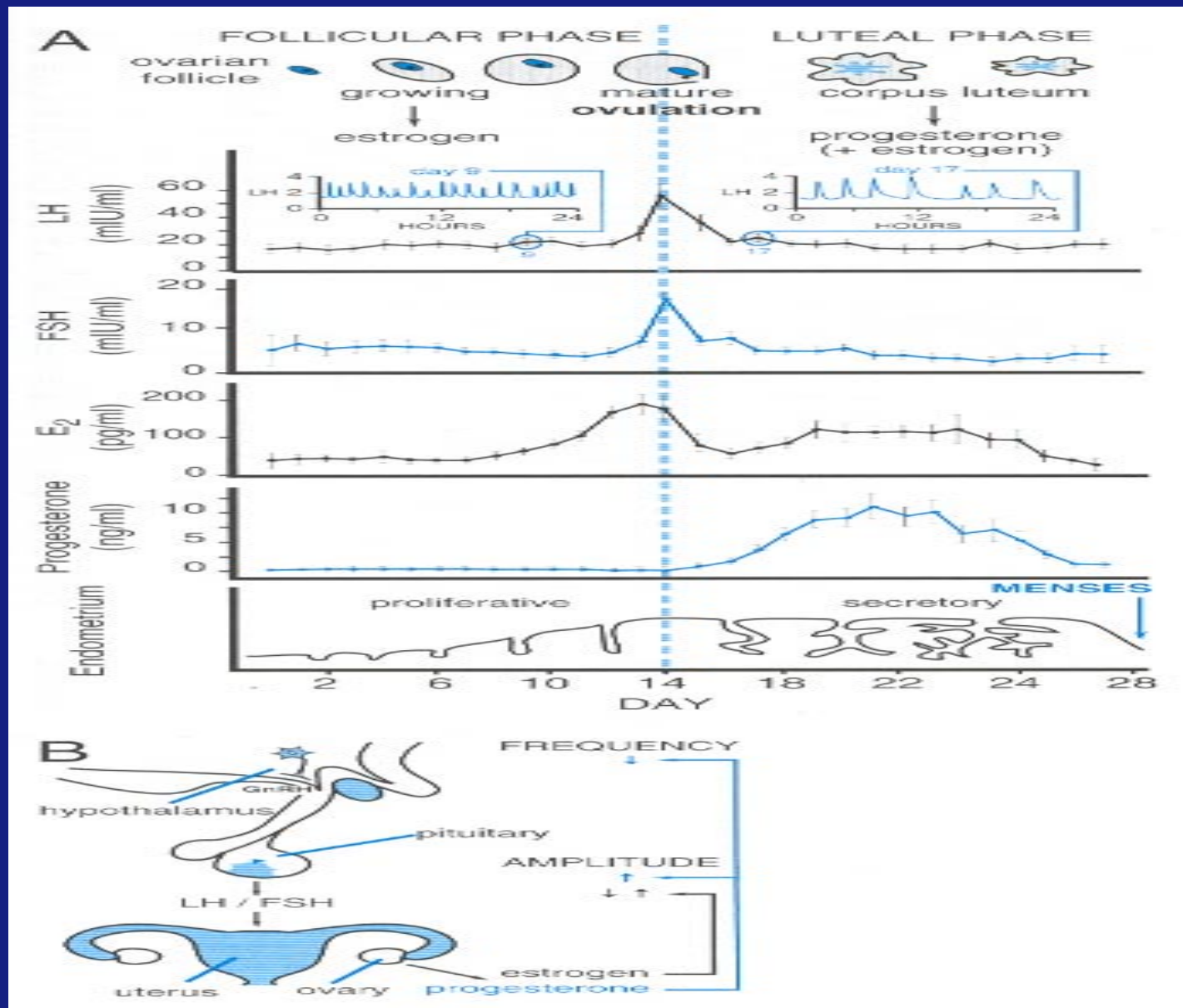
*Agents Similar to 19-Nortestosterone (Estranes)*



*Agents Similar to Norgestrel (Gonanes)*







# PROGESTÁGENOS

## DERIVADOS PREGNANO (21 ÁTOMOS CARBONO)

PROGESTERONA

HIDROXIPROGESTERONA

MEDROXIPROGESTERONA

ALGESTERONA

GESTONORONA

ETISTERONA

CLORMADINONA

## DERIVADOS ANDROSTANO (19 - NORESTEROIDES)

NORETISTERONA

NORETINODREL

ETINODIOL

NORGESTREL

LEVONORGESTREL

ALILESTRENOL

DESOGESTREL

GESTODENE

NORGESTIMATO

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PROGESTÁGENOS.

- **Receptor de Progesterona:** Existen 2 Isoformas: PR 1 y PR 2, con un mismo dominio de unión al ligando. El PR 2 es responsable de las acciones estimulantes de progesterona en la mayoría de las células blanco.
- **Es un Receptor nuclear.** La interacción con progesterona produce la unión del complejo al **Elemento de Respuesta a Progesterona** en los genes blanco.
- **La activación y Transcripción** se produce previo reclutamiento de factores co-activadores, que termina con una **acetilación de histonas** o interaccionando directamente con factores generales de transcripción, en sitio promotor específico y producción de proteínas transcripcionales (RNA polimerasa, por ej.).
- **Los antagonistas de progesterona** favorecen la interacción con factores co-represores que producen **desacetilación de histonas** e inaccesibilidad al sitio promotor.

- ACCIONES PROGESTACIONALES ESPECÍFICAS

- 1. ENDOMETRIO
- 2. GLÁNDULAS ENDOCERVICALES
- 3. GLÁNDULAS MAMARIAS
- 4. ACCIONES SOBRE MIOMETRIO
- 5. EPITELIO VAGINAL
- 6. ACCIÓN TERMOGÉNICA
- 7. ACCIONES SOBRE LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y COLESTEROL
- 8. ACCIONES SOBRE METABOLISMO H DE C, PROTEÍNAS Y MINERALOCORTICOIDES
- 9. ACCIONES SOBRE SNC. Incremento respuesta ventilatoria. Aumento sensibilidad del Centro Respiratorio al CO<sub>2</sub>

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS PROGESTÁGENOS - 2 -

### ACCIONES EN EL EMBARAZO

- 1. MANTENIMIENTO DEL EMBARAZO (Gn CORIÓNICA CON ACTIVIDAD DE LH).
- 2. INHIBICIÓN CONTRACTILIDAD UTERINA
- 3. INHIBICIÓN MECANISMOS INMUNOLÓGICOS ( EL EMBRIÓN COMO INJERTO HETERÓLOGO)

### ACCIÓN ANOVULATORIA

- 1. INHIBICIÓN DE LA LIBERACIÓN DE Gn RH / LH (RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA)
- 2. ANTICONCEPCIÓN ORAL: COMBINACIÓN CON ESTRÓGENOS.
- 3. ANTICONCEPCIÓN ORAL: RÉGIMEN PROGESTACIONAL CONTINUO A DOSIS BAJAS (MINI PÍLDORA)




# USOS TERAPÉUTICOS DE LOS PROGESTÁGENOS

- 1. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.
- 2. TERAPÉUTICA SUSTITUTIVA EN LA EDAD FÉRTIL  
COMBINACIÓN SECUENCIAL CON LOS ESTRÓGENOS
- 3. HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL .
- 4. CICLOS ANOVULATORIOS.
- 5. DISMENORREA, TENSIÓN PREMENSTRUAL.
- 6. TERAPÉUTICA DE LA ENDOMETRIOSIS
- 7. CARCINOMA DE ENDOMETRIO METASTÁSICO CÁNCER DE MAMA RECURRENTE (SEGUNDA LÍNBEA)
- 8. TEST DE SECRECIÓN ENDÓGENA DE ESTRÓGENOS.
- 9. PARA EL MANEJO TEMPORAL DE LA MENSTRUACIÓN
- 10. TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD. Fase progestacional.

SUPRESIÓN DE LA LACTACIÓN

AMENAZA DE ABORTO. ABORTO HABITUAL

# ANTI - PROGESTÁGENOS

- **MIFEPRISTONE (RU – 486)**
- Derivado del Noretinodrel. Disponible en Francia desde 1988. En el año 2000 fue aprobado en USA por FDA. **Onapristone, derivado similar.**
- **Antagonista competitivo** de la Progesterona (PR A y PR B) y de los Glucocorticoides y Andrógenos. Administrado en embarazo reciente, bloquea del PR uterinos, desprendimiento de la placenta decidual y blastocito, inhibición de secreción de hGC  disminución de secreción de progesterona  incremento de prostaglandina del útero  aumento de contractil del miometrio.
- **Uso Terapéutico:** Aborto en embarazo de menos de 49 días. Mifepristone vía oral, 600 mg, dosis única, en combinación con Misoprostol.
- **Eficacia: 90 %**
- **Efectos adversos:** hemorragias severas de 8 a 17 días. Contraindicado en pacientes con anticoagulantes. Dolor abdominal, espasmos uterino dolorosos, vómitos, diarrea (efectos de PGs). Efectos antiglucocorticoides
- **Control ecográfico posterior.**
- **Otros usos terapéuticos potenciales:** Endometriosis, Miomas, Cáncer de Mama, Meningiomas.