

## Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen **2**  
Volume

Número **3**  
Number

Julio-Septiembre **2004**  
July-September

*Artículo:*

### Lugar de la tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



## Lugar de la tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia

Arturo Zárate,\* Marcelino Hernández,\* Renata Saucedo\*

### INTRODUCCIÓN

En el año 2002 se inició una publicidad negativa acerca de la terapia hormonal de reemplazo (THR) porque apareció un informe que alertaba sobre el riesgo de trastornos cardiovasculares, trombosis venosa y cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas que habían usado una combinación de estrógeno (“estrógenos conjugados equinos”) y progestina (“medroxiprogesterona”) por vía oral en ciclos de 21 días ya que conservaban el útero. Este informe que ahora se conoce trivialmente con las siglas en inglés: WHI (Women’s Health Initiative) ha sido el causante de descrédito, incertidumbre y amplias discusiones sobre la THR. Más adelante, en los últimos días de febrero de 2004, apareció en la literatura científica la parte complementaria del estudio WHI que se realizó en 11,000 mujeres entre 50 y 79 años de edad quienes tenían el antecedente de una histerectomía, por lo cual sólo habían recibido el estrógeno conjugado en forma continua. En comparación con el grupo testigo sin recibir hormonas, se encontró un mismo riesgo relativo de enfermedad coronaria isquémica y de cáncer de mama; el riesgo de accidentes vasculares cerebrales y tromboembolismo fue mayor, pero predominando en mujeres obesas que habían iniciado la sustitución con los estrógenos después de los 60 años. En forma global, el estudio demostró una mortalidad semejante en los tres grupos y se llegaron a las siguientes conclusiones: 1) pudiera ser que la medroxiprogesterona fuera la responsable de los efectos negativos, 2) la THR no se recomendaba como medida para prevenir enfermedad cardiovascular primaria y secundaria, 3) utilizar THR para

aliviar síndrome climatérico a su inicio y prevenir complicaciones tardías del hipoestrogenismo con otras medidas, 4) necesidad de estudiar otras formulaciones químicas y vías de administración diferentes a lo utilizado en el estudio WHI. Por otra parte, se ha comentado que es inadmisibles proponer el uso de productos alternativos de origen variable no farmacológico sólo aprovechándose del informe WHI con la base de que sólo evitando el uso de estrógenos-progestina el beneficio se inclinaria a cualquier otra modalidad no hormonal.

### Consideraciones sobre esteroides sexuales

Es útil aclarar el significado que se da en forma general a las formulaciones químicas. Se considera que las hormonas esteroides endógenas son aquellas que se forman a partir del colesterol en el ovario, en el testículo, las suprarrenales y la placenta. Los estrógenos circulantes en el humano son estradiol, estrona y estriol, los cuales pueden originarse directamente en las gónadas o de la conversión periférica de los andrógenos, y una vez que alcanzan los tejidos efectores pueden ser reconocidos por sus receptores específicos para transportarse al genoma y transmitir el mensaje biológico. Existen dos tipos de receptores y éstos se encuentran distribuidos en forma y cantidades variables en los diferentes tejidos, lo cual explica la versatilidad de la acción estrogénica de acuerdo con el tejido efector. Por otra parte, en los tejidos existe una dotación variable de enzimas que son capaces de convertir los esteroides precursores en estrógenos, progesterona y andrógenos así como el paso de andrógenos a estrógenos y éstos poder convertirse en cualquiera de los tres tipos de estrógeno. De una manera simple se puede decir que en el mismo tejido efector se determina la acción y potencia de la señal estrogénica.

También conviene tener en cuenta que la calificación de un esteroide sexual como “natural” es cuando procede *naturalmente* de un organismo humano (no de otra especie zoológica ni vegetal). Asimismo los términos de “sintético y semisintético se refieren a los que se producen en el laboratorio mediante procesos químicos especializados, vg. etinilestradiol, mestranol, progestinas, tibo-

\* Unidad de Investigación de Endocrinología del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional, México D.F. y Hospital Ángeles México.

#### Correspondencia:

Dr. Arturo Zárate.

Hospital Ángeles México, Agrarismo 208-601, México 11800 DF; tel: 55887521, E-mail: zarate@att.net.mx

Aceptado: 23-08-2004.

lona, estrógenos conjugados, raloxifeno, tamoxifeno. En general, las vías de administración de THR son la oral y la parenteral que comprende las variedades: nasal, subcutánea, transdérmica, intramuscular y vaginal. La vía parenteral evita el paso del fármaco por la pared intestinal y el hígado lo cual representa tanto ventajas como desventajas. En consecuencia los efectos metabólicos, vasculares y celulares guardan una relación con la ruta de administración y la decisión del tipo de THR.

## TIBOLONA

### Estructura química

La molécula de tibolona es un esteroide sintético que por sí misma está desprovista de acción biológica, pero los metabolitos que resultan del proceso bioquímico en el tejido efector le confieren las actividades estrogénica, androgénica y progestacional. El metabolismo de la tibolona se realiza rápidamente originándose  $3\alpha$  hidroxitibolona y  $3\beta$  hidroxitibolona en las formas sulfatadas e inactivas; a partir de ellas o directamente de la tibolona se produce un tercer compuesto que es el delta 4 isómero. Los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  tienen una gran afinidad por el receptor de estrógenos mientras que el delta 4 sólo tiene afinidad por el receptor de andrógenos y progesterona. Por lo tanto el efecto de la tibolona está determinado por el tipo de tejido y los metabolitos que se forman, la acción es estrogénica en el hueso, la vagina y el cerebro; por otra parte el efecto es progestacional sobre el endometrio y androgénico sobre el hígado y el cerebro. En la glándula mamaria la tibolona inhibe la actividad sulfatasa y la  $17\beta$ -hidroxisteroidedehidrogenasa resultando en un bloqueo a la conversión de estrona a estradiol. De esta manera se explica la versatilidad y especificidad de la acción de la tibolona. La tibolona se absorbe rápidamente en el intestino y alcanza su máxima concentración en la sangre a las 4 horas, posteriormente se metaboliza en el hígado, eliminándose por la orina y las heces: En total la vida media de depuración es cercana a 48 horas.

### EFEECTO BIOLÓGICO

Un gran número de estudios clínicos en mujeres postmenopáusicas han confirmado la efectividad de la tibolona sobre el sistema nervioso central, aparato cardiovascular, tejido mamario, hueso, endometrio, actividad sexual y en la vagina. De esta manera alivia el síndrome climatérico, inhibe la proliferación endometrial y mamaria sin tener efecto negativo sobre el aparato cardiovascular. El alivio del síndrome climatérico es sobresaliente ya que desaparece los bochornos en cerca del 80%, mejora la actividad

y gratificación sexual, repercutiendo positivamente sobre el estado de ánimo y emocional así como la calidad del sueño. La tibolona reduce los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol de alta densidad sin afectar el de baja densidad; colateralmente no modifica la concentración de los marcadores preinflamatorios (vg. Proteína C reactiva) ni los indicadores de balance homeostático.

La formación de la isoforma delta 4 que se acopla al receptor de progesterona explica la ausencia de proliferación endometrial y por lo tanto no existe riesgo de cáncer. Por esta misma propiedad los sangrados son esporádicos y mínimos, pudiéndose utilizar la tibolona en mujeres que conserven el útero; además el efecto es nulo sobre fibromas uterinos. Se ha propuesto que el bloqueo de estrona a estradiol en la glándula mamaria pudiera proteger el desarrollo de cáncer, adicionalmente no aparece congestión mamaria ni mastalgia. En los estudios de imagenología se ha encontrado que la tibolona reduce la densidad del tejido mamario. Se protege la desmineralización ósea y fracturas vertebrales.

### Dosis y efectos indeseables

La tibolona se presenta en forma de tabletas de 2.5 mg tomándose una diariamente por la noche, pero la dosis se puede individualizar ya sea en días alternos o media tableta. En algunos estudios se ha informado la ocurrencia de incremento del peso corporal, acné, piel grasosa y discreto aumento del vello facial; así mismo se ha mencionado la persistencia de los bochornos a pesar de regularidad del tratamiento. Modificaciones en la dosis de tibolona pueden corregir los efectos indeseables y es importante advertir a las mujeres sobre la reaparición de sangrados menstruales que aunque sean ocasionales y mínimos pueden preocupar. El costo elevado del tratamiento a largo plazo ha limitado el uso de la tibolona a pesar de los beneficios.

## CONCLUSIÓN

La experiencia de cerca de 20 años ha confirmado la efectividad y seguridad de la THR con tibolona, llamando la atención la peculiaridad de su acción versátil y especificidad sobre los tejidos, lo que ha llevado a su aceptación mundial como una opción de reemplazo hormonal en la mujer postmenopáusica.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen el apoyo otorgado por el Fondo de Fomento para la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y por parte del Sistema Nacional de Investigadores.

### REFERENCIAS PARA CONSULTA

- Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1212.
- Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
- Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Brit J Obstet Gynec* 1999; Supp 19: 1-21.
- Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to HT? *Contemporary Ob/Gyn* 2003; 48: 54-68.
- Zárata A, Hernández M, Ochoa A, Santos A. Experiencia clínica con tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia. *Ginec Obstet Mex* 1996; 64: 47-50.
- Saucedo R, Basurto L, Fonseca E, Zárata A. Efecto del reemplazo hormonal con tibolona sobre la insulina plasmática y la glucemia en la postmenopausia. *Ginec Obstet Mex* 2001; 69: 301-303.

