Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia

Arturo Zárate*

Resumen

La tibolona es un esteroide sintético desprovisto por sí mismo de actividad biológica, pero que tiene la característica sobresaliente que, en los tejidos, se descompone en varios metabolitos provistos de efecto estrogénico, androgénico y progestacional. Los metabolitos son 3a hidroxitibolona, 3 ß-hidroxitibolona, y el D-isomero que a su vez se deriva de la tibolona y del compuesto 3 ß-OH tibolona. Las formas 3a-OH y 3ß-OH se acoplan exclusivamente a las moléculas que se conocen como receptores de estrógenos (RE), mientras que la forma D 4 tiene una gran afinidad tanto por los receptores de progesterona como por los de andrógenos1-2. Los diversos tejidos del organismo, por su estructura y propiedades particulares, determinan cualitativa y cuantitativamente el metabolismo de la tibolona y de esta manera modulan su acción biológica, es decir, generan una actividad tisular-específica. Por esta razón la tibolona ejerce una acción estrogénica predominante en la mucosa vaginal, el hueso, la piel, la pared vascular, el metabolismo de lipoproteínas y el sistema nervioso central; en cambio la acción androgénica se expresa predominantemente sobre el hígado, glándulas sebáceas y en las áreas del cerebro que regulan la actividad sexual3-6. Sobre el endometrio ejerce una acción progestacional y sobre el tejido mamario inhibe las enzimas encargadas de la sulfatación y de la actividad de 17ß hidroxiesteroide dehidrogenasa lo cual resulta en un bloqueo de la conversión de sulfato de estrona, que es un estrógeno de escasa actividad biológica, a 17ß estradiol que es un potente estrógeno. Esta versatilidad farmacológica de la tibolona se ha aprovechado en la terapéutica del reemplazo hormonal en la menopausia; así, para entender en detalle el efecto biológico de la tibolona y su diferencia con los compuestos que modulan selectivamente a los receptores de estrógenos y que se conocen genéricamente con las siglas del inglés "SERMs", es útil revisar el mecanismo de acción de los estrógenos a nivel molecular.

Palabras clave: Tibolona, menopausia, TRH.

ABSTRACT

Tibolone is a synthetical steroid unprovided by itself with biological activity but having the outstanding characteristic of being converted at tissue level into several metabolites provided with estrogenic, androgenic and progestational effect. Such metabolites are: 3-alpha-hidroxitibolone, 3-beta-hidroxitibolone and the delta-isomer (directly derived from tibolone and 3-beta-OH-tibolone). The 3-alpha-OH and 3-beta-OH compounds exclusively couple themselves to estrogen receptors (ER) while form delta-4 has great affinity for both progesterone and androgen receptors. Tibolone metabolism is both quali and quantitatively determined by the structure and peculiar characteristics of body tissues in such a way to modulate its biological effect producing a tissue-specific-effect. For that reason, tibolone exerts a predominantly estrogenic action on vaginal mucosa, bone, skin, vascular wall, lipid metabolism and central nervous system. On the contrary, androgenic effect is mainly shown on the liver, the sebaceous glands and on the brain areas regulating sexual activity. On the endometrium tibolone exerts progestational activity and on the mammary gland it inhibits the enzymes responsible of sulfactation and of the 17-beta-hidroxiesteroid dehydrogenase, which results in blockage of the conversion of estrone sulfate (an estrogen of low biological activity) into 17-beta estradiol, a potent estrogen. Such a pharmacological versatility of tibolone has been availed in the hormonal replacement therapy

during menopause. In order to fully understand the biological effect of tibolone and its differences with compounds selectively modulating the ER (SERMs), it is very useful to review the mechanism of action of estrogens at molecular level.

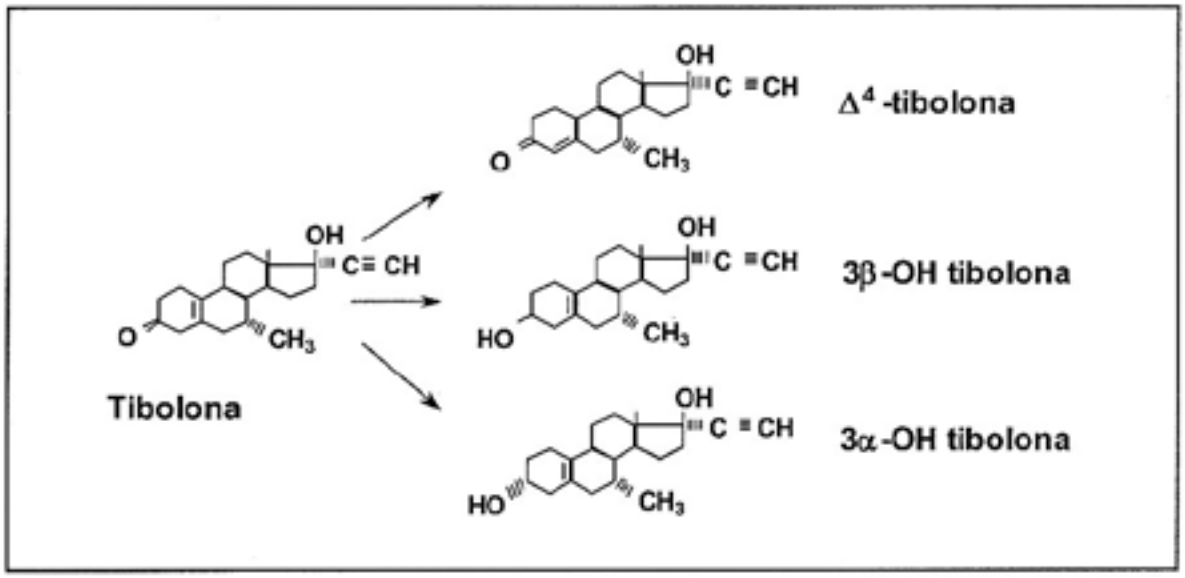
Key words: Tibolone, menopause, TRH.

Modo de acción de los estrógenos a nivel molecular

El proceso transcripcional se inicia con la penetración del estrógeno al citoplasma en donde se une al RE que se encuentra inactivado por la presencia de moléculas proteicas que se denominan "chaperones". Este complejo "estrógeno-receptor" (ER) se traslada al núcleo y en la forma de un dímero se acopla a un segmento específico del gen ("elemento específico del DNA") y entonces se desencadena la transcripción, pero este proceso se encuentra modulado por el hecho de que el complejo ER también se une de manera colateral a factores nucleares de "coactivación" y de "corepresión", los cuales finalmente regulan la actividad biológica en el segmento específico del gen7-8. Es decir, el efecto genómico del estrógeno está determinado por la estructura de la hormona, el tipo de receptor, el balance entre los coactivadores y corepresores, y las características del mismo promotor del gen. Los RE son moléculas versátiles y muy promiscuas porque son capaces de aceptar cualquier compuesto que tenga una estructura con cierto parecido al estrógeno, aunque no sea un esteroide, y cuando llegan al núcleo debido a su conformación espacial tienen la capacidad de activar o inhibir el proceso de transcripción en el gen.

Hasta ahora se han identificado dos tipos de RE, conocidos como alfa y beta, mostrando una homología estructural parcial que confiere algunas características biológicas individuales, y se localizan en variadas proporciones de acuerdo con cada tejido del organismo. Los RE a predominan en el endometrio y la glándula mamaria; en cambio en el cerebro, la vagina, y el hueso existe una mayor proporción de RE ß7-8. Los estudios experimentales de biología molecular en los que se eliminan con toda precisión ciertos genes, han sugerido la existencia de un tercer receptor o RE g. Por un mecanismo diferente los SERMs se acoplan al RE y de esta manera pueden transmitir un mensaje biológico opuesto: análogo o antagónico a los estrógenos con relación a la modalidad de enlace con el RE; de esta manera el raloxifeno tiene un efecto análogo tanto sobre el hueso como sobre el metabolismo de lipoproteínas, pero el efecto es antagónico sobre el endometrio, la mucosa vaginal, la mama y el cerebro9-10. En contraste, el efecto biológico de la tibolona se determina directamente por la característica y capacidad química de cada tejido así como el contenido de receptores tanto para estrógenos como para andrógenos y progesterona. Es decir los SERMs regulan la actividad de los ER, en cambio la acción de la tibolona se modula específicamente en los tejidos.

Figura 1. Conversión metabólica de Tibolona



Terapia hormonal de reemplazo

La mayor experiencia de la terapia de reemplazo es con el uso de estrógenos, naturales o sintéticos, pero debido a la ocurrencia de efectos indeseables y el riesgo tanto de cáncer mamario como accidentes tromboembólicos, se han estudiado diferentes vías de administración y la utilización de compuestos de naturaleza química diferente. Un avance en la terapéutica son los SERMs y la tibolona. Esta última se usa en dosis única de 2.5 mg por vía oral y aparece en la circulación a los 30 minutos, alcanzando la máxima concentración a las 4 horas con una vida media de 40 horas y es depurada en el hígado y se elimina por la orina y las heces. En las dos últimas décadas se ha acumulado una gran cantidad de información acerca del uso de la tibolona como reemplazo en la menopausia y por ello se analizan los resultados de efectividad y seguridad, enfocando sobre los trastornos climatéricos y prevención de complicaciones a largo plazo. Existen tres publicaciones científicas que analizan la base de datos que hasta ahora se ha generado de un gran número de publicaciones; ellas son: Modelska K, Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systemic Review of Randomized Trials6; Moore RA. Livial: a Review of clinical studies5; Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi22, a las cuales se agrega la experiencia del autor.

Efecto sobre el síndrome climatérico

En todas las publicaciones científicas se comprueba que la tibolona es tan efectiva como el uso tradicional de los estrógenos para aliviar los bochornos y sudación; el efecto se alcanza rápidamente y los síntomas desaparecen cerca de los 3 meses de tratamiento, aunque en algunas mujeres puede tomar más tiempo11. Un efecto inmediato es la mejoría en la lubricación y elasticidad de la vagina lo cual permite relaciones sexuales satisfactorias y gratificantes; así mismo mejora la libido y se incrementa la excitación con las caricias genitales. Algunos informes señalan que el sueño es de mejor calidad, desaparece la cefalea y anergia. Se ha encontrado que la tibolona corrige manifestaciones psicoemocionales como son depresión ligera, desánimo, tristeza, ansiedad, intranquilidad y sensación de infravaloración personal; a este respecto se ha encontrado que la mejoría clínica se acompaña de elevación en los niveles circulantes de serotonina, dopamina y ß endorfinas, en la misma forma que se ha demostrado con otro tipo de terapia de reemplazo12-13. Sobre esta área se encuentra un interés especial y existen estudios en progreso para determinar la efectividad del reemplazo hormonal.

Actividad sexual

Múltiples estudios han demostrado que la tibolona mejora la libido, excitación, placer y gratificación sexual, pero no se refiere un aumento en la frecuencia coital. Múltiples factores intervienen en la actividad sexual y por ello es prudente la interpretación de los resultados que se han obtenido hasta ahora con el uso de tibolona. No se ha podido determinar si los cambios favorables en la actividad sexual se relacionan con los cambios positivos sobre la vagina; como no se ha encontrado un incremento en la testosterona circulante se sugiere que el aumento de andrógenos sólo ocurre dentro de la célula sin que se refleje en la circulación. Otra explicación es el descenso en la producción hepática de la proteína transportadora de andrógenos, lo cual aumenta la disposición tisular de testosterona. No hay duda que se requiere un mayor número de estudios randomizados y controlados para establecer de manera definitiva el efecto de la tibolona sobre la actividad sexual.

Endometrio

Dentro del tejido endometrial, la tibolona se convierte preferentemente al isómero 4D y así ejerce su actividad progestacional que impide la proliferación del endometrio; por lo que no parece haber un riesgo de hiperplasia y cáncer. Esta propiedad tiene la ventaja que se acompaña de una menor frecuencia de sangrado uterino que cuando se usa la terapia convencional con estrógenos; así existe una mayor aceptación porque la mayor parte de las mujeres no desean continuar menstruando después de cierta edad. La frecuencia de episodios de sangrado son más frecuentes en mujeres que apenas inician el climaterio lo cual se ha podido evitar con la administración de tibolona en días alternos14. Se debe recordar que una de las razones de abandono de la terapia de reemplazo en la menopausia es la reanudación de los sangrados menstruales. Continúan los estudios epidemiológicos para asegurar la seguridad de la tibolona con relación a la hiperplasia y el cáncer endometrial.

Glándula mamaria

Varios estudios han mostrado que gracias a los metabolitos hidroxilados que se derivan de la presencia de la tibolona en la mama se inhibe la formación de estradiol a partir de la estrona sulfatada y colateralmente se consigue una acción local antiproliferativa por lo cual se evita o reduce el riesgo de cáncer mamario; además, experimentos con cultivo de células mamarias cancerosas han confirmado que la tibolona posee una acción antiproliferativa y en el proceso de apoptosis celular. En la clínica mediante la mamografía rutinaria se ha encontrado una reducción en la densidad del tejido mamario y disminución en la nodularidad. La tibolona no tiene el inconveniente de producir congestión incómoda de las glándulas mamarias en la forma que se ha informado con el uso de estrógenos; este efecto indeseable es otra de las causas frecuentes que determinan abandono de la terapia de reemplazo15-16. Aunque no se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer mamario, las observaciones no han alcanzado ni el tiempo ni el número de mujeres que se requieren para las investigaciones epidemiológicas.

Figura 2. Conversión endometrial específica por 3b-hydroxysteroide dehydrogenasa/isomerasa

Osteoporosis

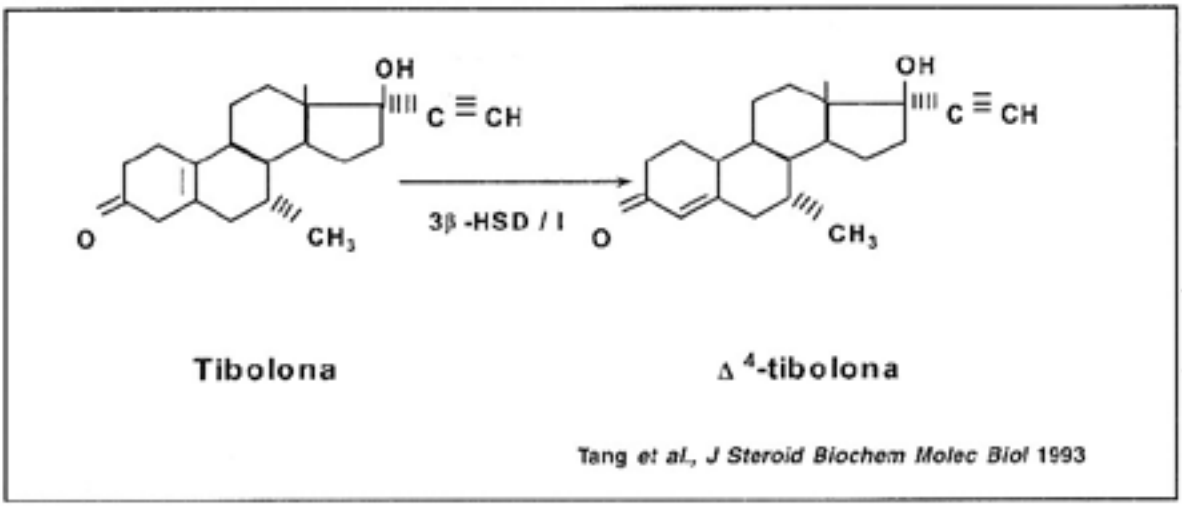
La tibolona actúa sobre el recambio metabólico óseo en la menopáusica, lo cual se demuestra por los hallazgos en los estudios de densitometría de los huesos en varias partes del cuerpo así como las modificaciones positivas que se revelan en los análisis específicos con medidores bioquímicos en sangre y orina17-18. Sin embargo, no existen estudios que demuestren que la efectividad de la tibolona para evitar el riesgo de fractura, sólo su acción favorable sobre la osificación.

Riesgo cardiovascular y efectos metabólicos sobre lipoproteínas

Se debe partir del principio que la terapia hormonal de reemplazo no ha demostrado de manera conclusiva que previene accidentes cardiovasculares, en particular en mujeres que sufrieron recientemente un episodio19-20. La tibolona solo ha mostrado que reduce la concentración de colesterol total y de alta densidad así como de los triglicéridos circulantes, sin modificar la concentración de colesterol de alta densidad. Recientemente se demostró una acción favorable sobre los niveles de plasminógeno, antitrombina y tromboplastina, lo cual en parte traduce un efecto sobre el metabolismo de las prosta glandinas; asimismo se encontró que mejoraba el tono vasoconstrictor y reducía la agregación plaquetaria21. De tal manera que no se afecta la presión arterial ni los mecanismos de coagulación. No se sabe en este momento la magnitud de la acción protectora de la tibolona sobre el aparato cardiovascular. Los accidentes tromboembólicos venosos no se encuentran con mayor frecuencia, lo cual contrasta con lo que se informado con el uso de SERMs y estrógenos sintéticos.

Algunos estudios han demostrado que la tibolona no afecta los niveles circulantes de glucosa y de insulina; tampoco se modifica la concentración de leptina circulante; no parece que aumente el peso corporal, aunque esto último ha sido motivo de controversia22-23

Figura 2. Conversión endometrial específica por 3β-hydroxysteroide dehydrogenasa/ isomerasa



Efectos indeseables

En suma, de acuerdo con la literatura, las principales causas de abandono del tratamiento con tibolona son la reaparición de sangrados menstruales, aumento en el peso corporal, y menos frecuente, acné y piel seborreica. En algunas personas tardan en desaparecer los bochornos y sudación nocturna, pero estos efectos indeseables guardan cierta relación con factores étnicos y geográficos. Como en toda terapia de reemplazo, no se ha podido eliminar el temor a que pudiera existir un riesgo mayor de cáncer de mama.

Conclusión

Como resultado de la revisión de la literatura científica y la experiencia personal de cerca de quince años, se puede concluir que el uso de tibolona parece ser una buena opción en el reemplazo hormonal en la menopausia por aliviar eficazmente los síntomas climatéricos y por su aparente efecto protector sobre endometrio y mama; asimismo es favorable la actividad estrogénica sobre otros tejidos como son los genitales, hueso, piel, aparato cardiovascular y sistema nervioso central. No obstante se requiere un mayor número de estudios epidemiológicos para asegurar la efectividad, seguridad y aceptación de esta modalidad terapéutica.

Figura 3. El efecto de la TRH en la densidad mamográfica (MxDx)

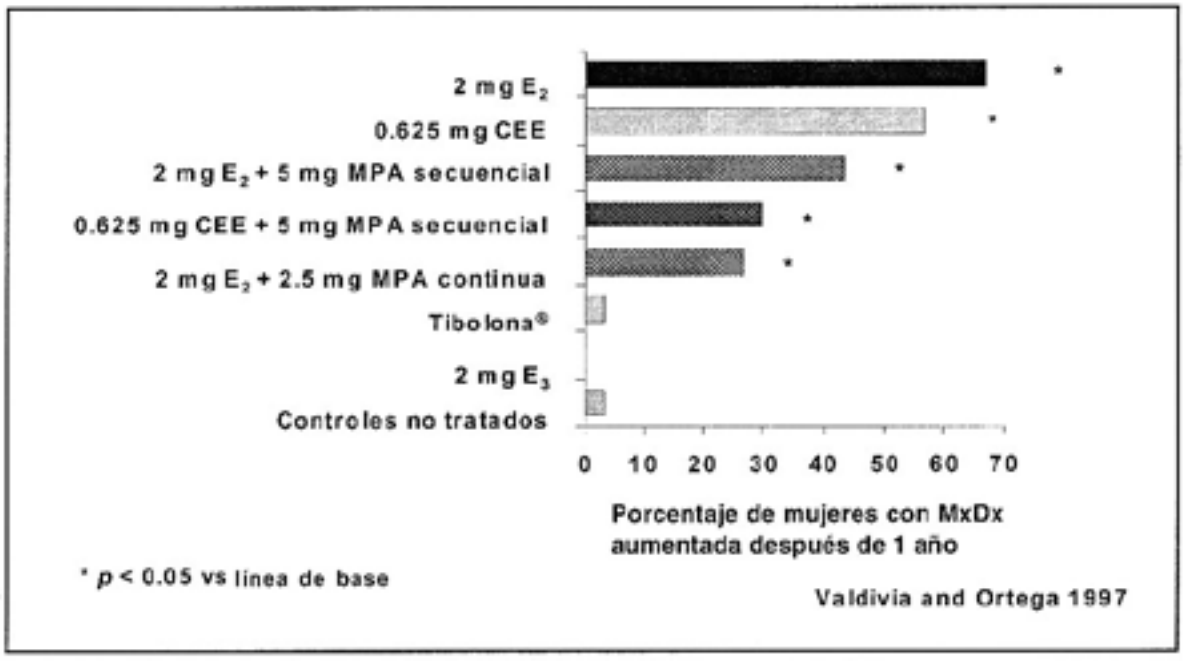


Figura 4.
Afinidades de unión específicas: receptores nucleares en células MCF-7

	Receptor estrogénico	Receptor progesterona	Receptor androgénico
Tibolona	+	+	+
3α-/3β-OH tibolona	+	-	-
Δ^4-tibolona isómero	-	+	+

Markiewicz *et al., J Steroid Biochem* 1990

Referencias

1. Kloosterboer H. Tibolone: a steroid with a tissue _specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001; 76: 231.
2. Markiewicz L, Gurpide E. Estrogenic and progestagenic activities coexisting in steroidal drugs: quantitative evaluation by in vitro bioassay with human cells. J Steroid Biochem Mol Bio. 1994; 48: 89.
3. Gruber DM, Huber JC. Tissue specificity: the clinical importance of steroid metabolites in hormone replacement therapy. Maturitas. 2001; 37: 151.
4. Bedenek-JaszmannLJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climateric women. Maturitas Suppl. 1987; 1: 25.
5. Moore RA (1999) Livial: a reveiew of clinical studies. Brit J Obstet Gynaecol 100: 1.
6. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systemic review of randomized trials. J Clin Endocrinol Metabol. 2002; 87: 16.
7. Gruber CJ, Tschuggel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. N Eng J Med. 2002; 346: 340e.
8. Smith DF, Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. Mol Endocrinol. 1993; 7: 4.

9. Smith CL, Connely OM, O'Malley BW. Modulation of the ligand-independent activation in the human estrogen receptor by hormone and antihormone. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 6120.
10. Zárate A, Tene C. La expresión biológica de las hormonas es versátil: un ejemplo de aplicación terapéutica. Ciencia. 199; 50: 49.
11. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life: a comparison between tibolone and a continous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas. 1997; 26: 15.
12. Palacios S, Méndez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC (1995) Changes in sex behaviour after menopause. Effects of tibolone. Maturitas 22: 155.
13. Zárate A, Hernández M, Ochoa R, Santos A. Experiencia clínica con tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. Ginec Obstet Mex. 1996; 64: 47.
14. Berning B, Van Kuijk JW, Fauser BC. Absent correlation correlation between vaginal bleeding and estradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. Maturitas. 2000; 35: 81.
15. Pasqualini J, Chetrite C, Feinsten MC, Delalonde L, Talbi M, Maloche C. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatese activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 1460.
16. Colacurci N, Mele P, Costa V, Fortunato N, De Seat I. Effects of tibolone on the breast. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998; 80: 235.
17. Gambaciani M, Ciaponi M. Postmenopausal osteoporosis management. Curr Opin Obstet Gynecol. 2000; 12: 189.
18. Kicovic PH, Cortés-Prieto M, Milojevic S, Franchikk F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal wome. Reproduction. 1982; 6: 81.
19. Bjarnasson N, Bjarnason KH, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 1752.
20. Barret-Connor E. Hormones and the health of women: past, present, and futures. Menopause. 2002; 9: 23.
21. Winkler U, Altkemper B, Helmond FA, Coelingh-Bennik HJ. Effects of tibolone and continous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. Fertil Steril. 2000; 74:10.
22. Albertazzi P, DiMicco R, Zanardi E. Tibolone: a review. Maturitas. 1998; 30: 295.
23. Basurto L, Galván R, Ochoa R, Fonseca E, Zárate A. La leptina circulante no se modifica en mujeres postmenopaúsicas que reciben terapia de reemplazo con tibolona. Ginec Obstet Mex. 2000; 68: 416.