Efecto diferencial sobre el IGF-1 sérico de tibolona (5 mg/día) vs combinado continuo de estrógeno/progestina en mujeres postmenopáusicas

Arnaldo Porcile, Enrique Gallardo,
Patricia Duarte¹, Sócrates Aedo

Effects on serum IGF-1 of tibolone (5 mg/day) vs combined continuous estrogen/progestagen in post menopausal women

Background: Tibolone has estrogenic, androgenic and progestational effects and is used in post menopausal women. It apparently has weaker effects on endometrial proliferation and mammary stimulation than conventional hormone replacement therapy. **Aim:** To compare the metabolic effects of tibolone (5 mg/day) and continuous combined conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. **Patients and Methods:** postmenopausal women, aged 45 to 60 years old, receiving estradiol valerate and medroxyprogesterone were included in the study. After a two months wash out period, in a double blind fashion, they were randomly assigned to oral tibolone 5 mg/day or equine conjugated estrogens 0.625 mg + medroxyprogesterone acetate 2.5 mg/day (ECE/MPA). At baseline, 30 and 45 days of treatment, fasting serum osteocalcin, somatomedin C (IGF-1, insulin-like growth factor 1), growth hormone (GH), and follicle stimulating hormone and first morning urine calcium and creatinine were measured. **Results:** Thirty women were studied. There was more than 50% fall in urine calcium with either tibolone or ECE/MPA, while fasting GH or osteocalcin did not show significant changes. Serum IGF-1 increased significantly with tibolone at basal, 30 (+109%) and 45 days of treatment and did not change in the ECE/MPA group. **Conclusions:** Tibolone (5 mg/day) and ECE/MPA induced a similar reduction in urinary calcium. Tibolone increased serum IGF-1 levels. This may be due to undetected increment of overall GH secretion or to a specific action on IGF-1 generation from the liver and appears to be a novel differential effect of tibolone (Rev Méd Chile 2003; 131: 1151-56).

(Key Words: Estrogens; insulin-like growth factor 1; medroxyprogesterone; tibolone)

Recibido el 4 de diciembre, 2002. Aceptado en versión corregida el 4 de agosto, 2003.
Departamentos de Obstetricia y Ginecología y de Medicina, Facultad de Medicina (Campus Oriente), Universidad de Chile. Santiago. Chile.

¹Matrona

Correspondencia a: Arnaldo Porcile J. Los Conquistadores
2251, Depto 2. Santiago (Providencia). Chile.
Teléfono: + 56 2 2326859. E mail: aporcilej@vtr.net

Tibolona es un producto comercializado para tratamiento de mujeres climatéricas, habiéndose descrito que es responsable, a través de sus metabolitos, de efectos estrogénicos, androgénicos y progestagénicos¹. Por esta razón se usa como medicamento único para aliviar el síndrome climatérico en mujeres con útero que no desean tener sangrado vaginal¹⁻³, y en las cuales pudiera alternativamente usarse una combinación continua de estrógeno y progestina^{4,5}.

La tibolona usada como terapia hormonal de reemplazo (THR) en el climaterio tiene varios efectos metabólicos beneficiosos, semejantes a aquellos obtenidos con la THR combinada continua de estrógenos y progestinas. Por ejemplo, previene la pérdida del mineral óseo y puede ser capaz de promover mineralización ósea^{1,6-8}. Sin embargo, existen diferencias, la tibolona aparentemente tiene menos efecto sobre la proliferación endometrial⁹ y sobre la estimulación en la glándula mamaria¹⁰ que la THR con estrógenos y progestágeno, y sus efectos sobre parámetros de la coagulación son diferentes a los que se han observado con la terapia estrogénica oral¹¹.

Al momento de planificar esta investigación la información existente acerca del efecto de la tibolona sobre la hormona de crecimiento (GH) o el factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-1) era escasa, pero se pensó que podría tener importancia como acción anabólica y que ello pudiese determinar alguna acción sobre el metabolismo óseo en mujeres postmenopáusicas. Por esta razón, consideramos de interés estudiar los niveles séricos de GH e IGF-1, y otras variables metabólicas, en un ensayo clínico prospectivo de corto plazo, comparando la tibolona contra un régimen de estrógeno y progestágeno combinado continuo, en un diseño de doble ciego.

PACIENTES Y MÉTODOS

Mujeres postmenopáusicas en THR con valeriano de estradiol y acetato de medroxiprogesterona cíclica fueron invitadas a participar en este estudio. Criterios adicionales y necesarios para inclusión fueron el antecedente de haber presentado bochornos antes de la THR, una edad entre 45 y 60 años y al menos 2 años desde la menopausia, niveles de hormona folículo estimu-

lante (FSH) mayores de 20 U/mL, útero intacto y tracto genital sin patología. El último sangrado vaginal espontáneo debió haberse presentado más de un año previo, un índice de masa corporal inferior a 29, una mamografía de alta resolución sin patología de máximo 6 meses de antigüedad y citología cervical reciente normal. No se aceptaron casos que pudiesen tener condiciones de riesgo con el uso de THR: antecedentes personales (o familiares) de afecciones hepáticas, enfermedades tiroideas o de suprarrenal, neoplasias dependientes de estrógenos, arterioesclerosis, afecciones relacionadas con la coagulación sanguínea o enfermedades vasculares periféricas. Fueron criterios de exclusión: cualquier medicamento, suplementos dietéticos de calcio, fumar más de cinco cigarrillos diarios, consumo de alcohol en cualquier cantidad, uso previo de barbitúricos, benzodiacepinas, drogas anorexígenas, ni consumo de cannabis, cocaína, ni otras drogas adictivas.

Treinta mujeres, después de ser seleccionadas, dieron su consentimiento escrito y constituyen el grupo de estudio. Después de un período de dos meses sin THR, se tomaron las muestras para las determinaciones iniciales, y las pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir diariamente una de las siguientes dos opciones:

1. Tibolona (Livial®) 5 mg = dos tabletas de 2,5 mg) proporcionadas por Organon Pharmaceutical Co.
2. Una tableta con 0,625 mg de estrógenos conjugados de equino (ECE), Premarin® de Wyeth Pharmaceutical Co. y una tableta de 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA), Prodasone® de Pharmacia Upjohn Pharmaceutical Co.

Se usó una dosis doble de la usual de tibolona para permitir completa semejanza en la preparación farmacéutica que se entregó a las mujeres participantes. Las tabletas fueron distribuidas de 55 pares en frascos opacos. Los frascos eran idénticos excepto por el color rojo o verde. Los frascos verdes contenían tabletas de tibolona, y los rojos tabletas apareadas de ECE y de MPA. Los profesionales que atendieron a estas mujeres climatéricas no conocían el código de color y tampoco pudieron mirar las tabletas. A cada paciente se le dieron las instrucciones en privado, y nunca pudieron juntarse unas con otras. Para

asegurar que las determinaciones sanguíneas a los 30 y 45 días estaban efectivamente bajo terapia, se les proporcionó un exceso de 10 pares de tabletas en cada caja. Para cumplir con los requerimientos de un proceso de doble ciego, solamente después de que todos los resultados bioquímicos de todos los pacientes fueron informados se abrió el código y los resultados comenzaron a procesarse y analizarse.

Se obtuvieron muestras al inicio (antes del tratamiento), y a los 30 y 45 días de tratamiento. Las muestras sanguíneas, fueron obtenidas por punción venosa, en ayunas, en reposo, temprano en la mañana. Las muestras de orina fueron llevadas desde el hogar al laboratorio, habiendo sido recolectada toda la orina emitida entre las 20 h y las 8 h del día siguiente (12 h nocturnas), y estando en estricto ayuno en ese período. Todas las muestras de suero y de orina fueron almacenadas a -70°C, hasta que se completó la obtención de las muestras de este estudio, para permitir que los ensayos fueran hechos simultáneamente para cada una de las variables en estudio. Osteocalcina, somatomedina C (IGF-1), hormona de crecimiento (GH), hormona foliculo estimulante (FSH) fueron medidos en suero. Calcio y creatinina fueron determinados en muestras de orina. IGF-1 fue medido por radioinmunoensayo (RIA) descrito por García H et al¹²; el límite de detección fue 10 ng/mL con un coeficiente de variación intraensayo de 5,50% y un coeficiente de variación interensayo de 4,20%. GH fue medido por un *RIA kit* que comercializa *Diagnostic Product Corporation* (Los Angeles, CA) con un coeficiente de variación interensayo de 4,20%. FSH fue medido por un *RIA kit* de

Incstar Corporation (USA), con un coeficiente de variación interensayo de 3,70-5,04%. Osteocalcina fue medida por un *RIA kit* Elisa-Osteo comercializado por *Cis Bio International* (Francia) con un coeficiente de variación interensayo de 4,5-5,2%.

Para el análisis de los resultados se usó el programa *StatView 4.51© Abacus Concepts Inc.* 1992-1995.

RESULTADOS

En las mujeres en estudio no hubo casos con abandono. Puede verse en la Tabla 1 que las características iniciales del grupo tratado con tibolona y del grupo tratado con ECE/MPA son muy similares, sin diferencia significativa a test de comparación múltiple, mostrando la eficacia de la distribución aleatoria.

La excreción de calcio urinario en ayunas (ajustado por excreción de creatinina) disminuyó gradualmente con los dos tratamientos, a menos de 50% de los valores iniciales, mostrando un significativo efecto de ambos ($F=5,065$; $P=0,0096$ ANOVA a mediciones repetidas), así como puede ser visto en la Tabla 2. No hay diferencia en este efecto entre tibolona o ECE/MPA.

En la misma Tabla 2 podemos observar que la concentración de hormona de crecimiento no mostró cambios significativos con ninguno de los tratamientos. La Tabla 2 también muestra que las concentraciones séricas de osteocalcina, un marcador de actividad osteoblástica, no presentó cambios con los fármacos aplicados durante el lapso del estudio.

Tabla 1. Características de las mujeres post menopáusicas asignadas a tibolona o ECE/MPA. Columnas muestran promedios $\pm$ error estándar de la media

Grupo	Edad (años)	Tiempo post menopausa (años)	Índice Masa Corporal (kg/m ²)	FSH sérico (U/L)
Tibolona (n=15)	51,4 $\pm$ 1,0	4,9 $\pm$ 1,1	25,1 $\pm$ 0,6	44,0 $\pm$ 6,8
ECE/MPA (n=15)	50,9 $\pm$ 1,2	5,7 $\pm$ 1,1	23,5 $\pm$ 0,5	35,7 $\pm$ 1,0

En la Figura 1 se muestran las concentraciones séricas de IGF-1 en las condiciones al inicio del estudio y bajo tratamiento. Los niveles de IGF-1 aumentaron significativamente con tibolona a los 30 y 45 días de tratamiento respecto del nivel inicial ($F=3,342$; $P=0,051$; ANOVA para medidas repetidas). Ningún cambio fue observado en el grupo con la combinación ECE/MPA al comparar los niveles iniciales de IGF-1 con los logrados bajo tratamiento.

DISCUSIÓN

La tibolona despertó originalmente gran interés como alternativa a la THR combinada continua con estrógeno/progestina en las mujeres climatéricas, con eficacia sobre los síntomas climatéricos y con acciones benéficas sobre el metabolismo óseo, comparable a la THR con estrógeno y progestina^{1-3,6-8}. El presente estudio compara una dosis de tibolona doble de la normal, con un

Tabla 2. Resultados de las determinaciones bioquímicas en mujeres postmenopáusicas tratadas con 5 mg de tibolona o con 0,625 mg de estrógenos conjugados de equino + 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (ECE/MPA). Promedio $\pm$ error estándar de la media

Grupo y tiempo	Excreción Urinaria Ca (mg/g creatinina)	IGF-1 sérico (ng/mL)	Osteocalcina sérica (ng/mL)	GH sérica (ng/mL)
Tibolona (n=15)				
Inicial	204 $\pm$ 56	49 $\pm$ 24	20 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,3
30 días	**101 $\pm$ 28	*133 $\pm$ 23	22 $\pm$ 1,6	1,7 $\pm$ 0,3
45 días	**60 $\pm$ 10	*72 $\pm$ 19	21 $\pm$ 1,4	1,2 $\pm$ 0,3
ECE/MPA (n=15)				
Inicial	140 $\pm$ 52	40 $\pm$ 10	20 $\pm$ 1,2	1,5 $\pm$ 0,2
30 días	**104 $\pm$ 34	34 $\pm$ 11	19 $\pm$ 1,5	2,2 $\pm$ 0,4
45 días	**72 $\pm$ 10	36 $\pm$ 10	19 $\pm$ 1,8	2,1 $\pm$ 0,4

*p=0,05; **p <0,01 (ANOVA comparación múltiple contra valores al inicio).

FIGURA 1. Niveles de IGF-1 séricos en mujeres postmenopáusicas tratadas con 5 mg de tibolona (n=15) o con una combinación de 0,625 mg de estrógenos conjugados de equino + 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (n=15). Valores en condiciones iniciales, a los 30 y 45 días de tratamiento. Líneas verticales indican $\pm$ error estándar de la media. *p=0,05 (ANOVA comparación múltiple).

esquema de estrógeno y progestina continuo. Nuestros resultados muestran que la tibolona reduce la excreción urinaria de calcio a las pocas semanas de tratamiento; y ese mismo efecto, en el mismo plazo y magnitud, se aprecia con la formulación convencional de la THR combinada (ECE/MPA)^{8,13}.

Los niveles de osteocalcina no cambiaron con la tibolona ni con la combinación ECE/MPA. Esto es diferente a las publicaciones que reportan que los niveles séricos de osteocalcina son reducidos por tratamiento de estrógeno/progestina, o por la tibolona en mujeres postmenopáusicas^{8,13,14}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en todas esas publicaciones las primeras mediciones de osteocalcina bajo tratamiento fueron realizadas después de un período de tratamiento mucho más prolongado que el del presente trabajo.

En nuestras pacientes, los niveles séricos en ayunas de hormona de crecimiento no muestran ningún cambio con la tibolona ni con la combinación ECE/MPA. El efecto de estrógenos y progestágenos combinados continuos sobre GH en mujeres postmenopáusicas no ha sido específicamente reportado, pero estrógenos orales continuos más progestágenos cíclicos pueden incrementar la secreción de GH medida con una metodología de muestreo continuo de la secreción diaria de GH¹⁵⁻¹⁷. Es posible que en nuestros casos también haya habido leve aumento de GH, y que no logramos identificarlo en los niveles séricos de GH debido a que las mediciones en ayunas no tendrían la suficiente eficiencia como indicadores de la producción diaria de secreción de GH.

En contraste a lo observado con GH, el nivel sérico en ayunas de IGF-1 aumentó significativamente en el grupo tratado con tibolona. Thiébaud et al⁸ midió IGF-1 en un estudio de 2 años comparando la tibolona con estrógenos conjugados

de equino/acetato de medroxiprogesterona. La IGF-1 no cambió con los años, pero ellos interpretaron la mantención del nivel sérico como que ambos tratamientos habrían provocado algún efecto de incremento del IGF-1, desde que debería haberse esperado un descenso durante el tiempo tratado, como resultado de los años transcurridos desde la menopausia. A pesar de ello, esos datos deben ser comparados con restricciones porque Thiébaud et al usaron la tibolona en dosis más baja que en nuestro trabajo, y las primeras muestras séricas las obtuvieron con más de 6 meses de tratamiento.

Alternativamente, el aumento de IGF-1 también podría deberse a una acción sobre tejidos generadores de IGF-1, como el hígado, sin cambios en la tasa de secreción de GH. Ho et al, encontraron que el estradiol transdérmico producía elevación del IGF-1 sérico sin cambiar los niveles de GH, a diferencia de lo que resulta con la administración oral de estrógenos conjugados de equino¹⁶. En ese aspecto la tibolona podría parecerse al estradiol transdérmico, sin que ello implique el mismo mecanismo.

Se puede concluir que hemos encontrado un efecto de la tibolona diferente al de una combinación de estrógeno y progestágeno, el aumento de los niveles séricos de IGF-1. La diferencia pudiera estar relacionada con la dosis no usual de tibolona. Pero es de todas maneras muy interesante, porque se suma a otras observaciones que mostrarían que la tibolona y la THR oral continua no son equivalentes⁹⁻¹¹. La explicación puede estar en que los metabolitos de la tibolona no actúan del mismo modo que la combinación de ECE/MPA; pudiera ser que sus metabolitos estrogénicos tuviesen cierta acción selectiva sobre los receptores estrogénicos, o que los otros metabolitos tengan acciones adicionales a las progestínicas, por ejemplo androgénicas selectivas.

REFERENCIAS

1. TAX L, GOORISSEN EM, KICOVIC PM. Clinical profile of Org OD 14. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 3-13.
2. BOTTIGLIONI F, GENAZZANI AR, DE ALOYSIO D. Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric and postmenopause. *Gynaecological Endocrinology* 1987; 76: 679-86.
3. ROSS LA, ALDER EM. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas* 1995; 21: 127-36.
4. MAGOS AL, BRINCAT M, STUDD JW, WARDLE P, SCHLESINGER P, O'DOWD T. Amenorrhea and endometrial atrophy following continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 496-9.

5. MATTSSON LÅ, CULLBERG G, SAMSOIE G. Evaluation of continuous oestrogen-progestogen regimen for climacteric complaints. *Maturitas* 1982; 4: 95-102.
6. BERNING B, KUIJK CV, KUIPER JW, BENNINK HJ, KICOVIC PM, FAUSER BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two years randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395-9.
7. GEUSENS P, DEQUEKER J, GIELEN J, SCHOT LP. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 13: 155-62.
8. THIÉBAUD P, BIGLER JM, RENTERIA S, PACHE T, WELT HJ, LANDRY M, BURCKHARDT P. A 3 years study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric* 1998; 1: 202-10.
9. JOHANNES EJ. Tibolone. Vaginal bleeding and the specific endometrial response in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 Suppl. 2: 25-30.
10. EREL CT, ELTER K, AKMAN C ET AL. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-5.
11. VAN WERSCH JWJ, UBACHS JMH, VAN DEN ENDE A, VAN ENK A. The effect of two regimes of hormone replacement therapy on the haemostatic profile in postmenopausal women. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 449-53.
12. GARCÍA H, HENRÍQUEZ C, UGARTE F ET AL. Gh-IGF axis during catch up growth in small for gestational age (SGA) infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 561-7.
13. RYMER J, CHAPMAN MG, FOGELMAN I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4: 314-9.
14. CASTELO-BRANCO C, MARTÍNEZ DE OSABA MJ, PONS F, GONZÁLEZ-MERLO J. The effect of hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 131-6.
15. WEISSBERGER AJ, HO KKY, LAZARUS L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin like growth factor I and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 374-81.
16. HO KK, O'SULLIVAN AJ, WEISSBERGER AJ, KELLY JJ. Sex steroid regulation of growth hormone secretion and action. *Horm Res* 1996; 45: 67-73.
17. GENAZZANI AD, GAMBA O, NAPPI L, VOLPE A, PETRAGLIA F. Modulatory effects of a synthetic steroid (tibolone) and estradiol on spontaneous and GH-RH-induced GH secretion in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28: 27-33.

Agradecimientos

Se agradece a *Organon Pharmaceutical Co.*, que permitió financiar fármacos, exámenes de laboratorio y material de escritorio usados en este estudio.