



HEPATOTOXICIDAD POR TIBOLONA

Sr. Director: La tibolona es un esteroide sintético utilizado para el tratamiento de los síntomas del climaterio. Hasta el momento no se han descrito efectos adversos importantes que afecten al hígado con el uso de este fármaco.

Comunicamos un caso de hepatitis colestásica en una mujer en tratamiento prolongado con tibolona.

Se trata de una mujer de 51 años, sin antecedentes de interés, que había recibido tratamiento continuado con tibolona durante el último año por clínica menopáusica. Ingresó por un cuadro de mes y medio de evolución con malestar general, astenia y anorexia, seguido de la aparición de ictericia, coluria, acolia y prurito generalizado. En la exploración destacaba una hepatomegalia de consistencia normal, sin esplenomegalia, y no presentaba signos de encefalopatía hepática ni estígmas cutáneos de hepatopatía crónica. Los análisis revelaban una bilirrubina total de 43,71 mg/dl (fracción conjugada 36,71 mg/dl), GOT 2.204 U/l, GPT 1.800 U/l, GGT 184 U/l, fosfatasa alcalina 407 U/l, e índice de protrombina 86%.

La serología de las hepatitis virales (VHA, VHB, VHC, CMV, VEB), ARN-VHC, los autoanticuerpos (ANA, AMA, SMA, LKM), alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, serie férica, proteinograma, inmunoglobulinas y hormonas tiroideas fueron normales o negativas. La ecografía abdominal puso de manifiesto un hígado uniforme, con una vía biliar intra y extrahepática normal, hallazgos que fueron confirmados por TAC.

Durante el ingreso el cuadro clínico y los análisis mejoraron progresivamente, por lo que la paciente fue dada de alta con control domiciliario y tratamiento con ácido ursodesoxicólico. En el momento del alta presentaba los siguientes datos analíticos: bilirrubinemia 4,41 mg/dl, GOT 365 U/l, GPT 301 U/l, GGT 55 U/l, fosfatasa alcalina 343 U/l, y 6 meses después estaba asintomática, con una batería hepática rigurosamente normal.

La tibolona es un esteroide sintético derivado de la 19-nortestosterona que, en contraste con los tratamientos hormonales sustitutivos clásicos, reacciona con receptores estrogénicos, androgénicos y progestagénicos.

El perfil hormonal mixto de la tibolona se debe a sus metabolitos, de los que se han identificado tres, y sus diferentes puntos de acción explican las acciones hormonales múltiples del fármaco¹. La tibolona produce efectos proliferativos leves en la mucosa vaginal de las mujeres posmenopáusicas, lo que conduce a la restauración del medio vaginal premenopáusico y disminuye la reabsorción ósea, con lo que aumenta la densidad mineral ósea².

La tibolona es un fármaco que se tolera bien y con pocos efectos secundarios, siendo los más frecuentes cefalea, mareos, problemas venosos y, más raramente, hipertensión arterial^{1,3}. Desde el punto de vista hepático se produce una moderada elevación de transaminasas en el 10% de las pacientes tratadas⁴, pero no hemos encontrado casos publicados de hepatotoxicidad importante como la de la paciente que presentamos. La ausencia de hepatopatía previa, la negatividad de los estudios realizados y la buena evolución del cuadro al suspender la medicación apoyan el diagnóstico.

En cuanto al posible mecanismo fisiopatológico de la hepatotoxicidad por tibolona se debe recordar que, aunque la progesterona no tiene efectos adversos sobre la función hepática, existen dos tipos de progestágenos sintéticos: los derivados de la progesterona y los derivados de la 19-nortestosterona, entre los que se encuentra la tibolona, y se han descrito alteraciones de la función hepática e ictericia con el uso de derivados de la nortestosterona⁵⁻⁸. Presumiblemente, esto se debe a que estos fármacos poseen un grupo etinilo en la posición C17, que es un análogo del grupo alkilo C17 de los esteroides anabolizantes, cuya potencial hepatotoxicidad es bien conocida^{9,10}.

S. BLANCO SAMPASCUAL, B. DE LAS HERAS NIÑO,
P. CABEZUDO GIL, P. RUIZ EGUILUZ y V. ORIVE CURA
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya.

BIBLIOGRAFÍA

1. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1999;64:281-6.
2. Gambacciani M, Ciapponi M. Postmenopausal osteoporosis management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:189-97.
3. McKinney KA, Thompson W. A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs* 1998;56:49-57.
4. Datos proporcionados por el Centro de Farmacovigilancia del País Vasco: información obtenida de la base de datos del Programa Internacional de Monitorización de Efectos Adversos a Medicamentos de la OMS en Uppsala, Suecia.
5. Adlercreutz H, Tenhinen R. Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver. *Am J Med* 1970;49:630-48.
6. Metreau JM, Dhumeaux D, Berthelot P. Oral contraceptives and the liver. *Digestion* 1972;7:318-35.
7. Pérez-Mera RA, Shields CE. Jaundice associated with norethindrone acetate therapy. *N Eng J Med* 1962;267:1137-9.
8. Langlands AD, Martin VM. Jaundice associated with norethisterone acetate treatment of breast cancer. *Lancet* 1975;1:584-5.
9. Zimmerman HJ. Hormonal derivatives and related drugs. En: *Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals in the liver* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; p. 555-88.
10. Ishack KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin Liver Dis* 1987;7:230-6.