

LOS EXPERTOS RESPONDEN

TIBOLONA

Participantes

1. Néstor O. Siseles, MD

Profesor de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Presidente Honorario de FLASCYM. Miembro del Comité Ejecutivo de la International Menopause Society. Director del Curso de Postgrado de Extensión Universitaria Informativo y Formativo en Climaterio. Jefe de la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Consultor en Climaterio del Servicio de Ginecología, Hospital Francés asociado a la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2. Dra. A. Pamela Gutiérrez. Doc. Ads.

Docente Adscrita de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Coordinadora Docente del Curso de Postgrado de Extensión Universitaria Informativo y Formativo en Climaterio. Médica de la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología, Hospital Francés asociado a la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

3. Dra. Claudia E. Vinacur

Coordinadora Docente del Curso de Postgrado de Extensión Universitaria Informativo y Formativo en Climaterio. Médica de la Sección Climaterio y de Planta del Servicio de Ginecología, Hospital Francés asociado a la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

4. Bernardo Moreno Escallón, MD

Médico ginecólogo. Fellow Ship en Biología Reproductiva y Endocrinología Femenina de la Universidad de Pensilvania. Coordinador Unidad de Climaterio de la Fundación Santafé de Bogotá.

5. Enrique Blümmel, MD

Profesor adjunto de Medicina Universidad de Chile, Presidente de Fundación PROSAM

Preguntas:

1. Diferencia entre tibolona y serms
2. ¿Tiene la tibolona acción protectora sobre la mama?
3. ¿Cómo afecta la tibolona el área cognitiva?
4. ¿Cuáles son y qué implicaciones clínicas tienen su efecto sobre los lípidos?
5. ¿Las contraindicaciones absolutas para los estrógenos lo serían para tibolona?
6. Perfil de la paciente para tibolona

Respuestas

I. Diferencia entre tibolona y serms

Dr. Siseles y Cols.

La tibolona es una sustancia sintética con acción tejido específica que tiene efecto estrogénico, progestacional y androgénico según el lugar de acción. Esta molécula mejora los síntomas vasomotores, el estado anímico, la libido, la atrofia urogenital y previene la osteoporosis postmenopáusica; no produce mastalgia ni modifica la densidad mamográfica. Se observan además efectos beneficiosos sobre algunos parámetros cardiovasculares y hemostáticos. En el endometrio, la tibolona se convierte en su metabolito progestagénico/androgénico y en consecuencia no produce estimulación endometrial ni se necesita agregar un progestágeno. Esta ventaja mejora el cumplimiento de la terapia hormonal de reemplazo (THR) debido que no provoca sangrados por disrupción¹.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) son un grupo heterogéneo de compuestos no esteroideos sintéticos, los cuales actúan sobre los receptores estrogénicos. Estos compuestos poseen propiedades agonistas (hueso, lípidos) y antagonistas (útero, mama) de la acción estrogénica según el órgano blanco. La mayoría de los SERMs se ha desarrollado para el uso en el tratamiento del cáncer mamario en estadio precoz y avanzado en mujeres postmenopáusicas debido a su capacidad de actuar como antagonista estrogénico a nivel del tejido mamario (tamoxifeno, toremifeno, etc)².

El raloxifeno es un fármaco sintético que integra el grupo de los SERMs, debido a sus propiedades agonistas a nivel óseo y probablemente también a nivel cardiovascular y antagonista en el útero (no estimula el endometrio, por lo tanto no produce sangrado genital) y posiblemente también en la mama. Su uso ha sido aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. No disminuye los síntomas vasomotores, por lo que sería más apropiado en mujeres con postmenopausia alejada.

En este momento se está desarrollando (comenzó en 1998) el estudio Raloxifene Use for The Heart (RUTH), un ensayo multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, del cual uno de los centros involucrados es la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Francés. Se han reclutado a nivel internacional 10000 pacientes postmenopáusicas con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad coronaria establecida comparando raloxifeno 60 mg/día versus placebo.

Los sofocos son el efecto adverso de los SERMs comunicado más frecuentemente. Se ha observado un riesgo aumentado de episodios tromboembólicos y toxicidad ocular

en estudios a largo plazo realizados en mujeres tratadas con tamoxifeno. El riesgo incrementado de trombosis venosa y eventos tromboembólicos con el uso de los SERMs es similar al hallado con la utilización de la THR².

1. Moore RA. Livial: review of clinical studies. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106, supl 19: 1-21.

2. Curtis M. Selective estrogen receptor modulators: a controversial approach for managing postmenopausal health. J Womens Health 1999; 8: 321-323.

Dr. Blümmel

Los SERMs son fármacos que actúan como estrógenos en algunos tejidos y como antiestrógenos en otros. El más connotado actualmente es el raloxifeno que actúa como estrógeno en el tejido óseo, aumentando la masa ósea y disminuyendo el riesgo de fracturas. Tiene efectos en los niveles séricos de lípidos similares a los estrógenos: baja el LDL y eleva el HDL, aunque algo menos que los estrógenos. Los efectos sobre el sistema de coagulación del raloxifeno explican el incremento de dos a tres veces en el riesgo de accidentes trombóticos observado en las usuarias. En mama y útero, el raloxifeno se comporta como antiestrógeno por lo que se supone que podría disminuir el riesgo de cáncer en ambos órganos¹.

La tibolona es una pro-droga, vinculada con la progestina, que una vez ingerida origina tres metabolitos que poseen propiedades estrogénicas, progestativas y débilmente androgénicas. Tiene un efecto en masa ósea similar al raloxifeno; en los lípidos, baja HDL y triglicéridos; y, prácticamente, no provoca proliferación del endometrio y tiene múltiples efectos en mama que disminuirían el riesgo de cáncer².

La gran diferencia está a nivel del sistema nervioso central³. La tibolona tiene un excelente efecto sobre los síntomas vasomotores, el ánimo y la libido; mientras que el uso de raloxifeno no sólo no mejora la sintomatología climatérica sino que induce bochornos, incluso en pacientes asintomáticos. Hay dudas que el raloxifeno tenga algún rol protector en la declinación cognitiva en la mujer mayor. Cuando se desarrolle un SERMs que tenga una acción sobre el sistema central tendremos el fármaco ideal⁴.

1. Burger HG. Selective oestrogen receptor modulators. Hormone research 2000; 53 Suppl 3: 25-9.

2. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. British journal of obstetrics and gynaecology 1999; 106 Suppl 19: 1-21.

3. Berendsen HH, Weekers AH, Kloosterboer HJ. Effect of tibolone and raloxifene on the tail temperature of oestrogen-deficient rats. Eur J Pharmacol 2000; 419(1): 47-54.

4. Halbreich U, Kahn LS. Selective oestrogen receptor modulators_current and future brain and behaviour applications. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(7): 1385-98.

Dr. Moreno

Un ejemplo de un Serm es el raloxifeno, el cual es un modulador selectivo del receptor estrogénico que presenta una acción estrógeno agonista en el tejido óseo y el metabolismo de los lípidos y un efecto estrógeno antagonista en el tejido endometrial y mamario.

El raloxifeno ha sido aprobado en su uso para la prevención de la osteoporosis en la menopausia especialmente en pacientes reacias al uso de la terapia hormonal de suplencia, teniendo presente que no substituye al estrógeno. El mecanismo de acción del raloxifeno en el tejido óseo no está enteramente esclarecido, pero la teoría más aceptada es a través de la transformación del factor de crecimiento b3.

El raloxifeno incrementa en un 23% la sintomatología vasomotora en el climaterio en la mujer post-menopáusica, así como induce a un riesgo aumentado de los eventos trom-

boembólicos. Como efecto adverso ocasiona dolor en los miembros inferiores. No ejerce una acción positiva sobre la función cognitiva ni la libido.

La tibolona es una molécula de acción tejido específico, la cual ejerce su acción estrogénica en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y tejido óseo; una acción androgénica en el sistema nervioso central y una acción progestacional a nivel endometrial a través de sus metabolitos D 4 isómero, 3 a OH tibolona y 3 b OH tibolona.

Tiene un efecto benéfico sobre la función cognitiva, la libido y mejoría de la sintomatología vasomotora, un efecto antiaterogénico, efecto fibrinolítico y un efecto similar a los estrógenos en términos de prevención de pérdida ósea y aumento de la densidad mineral ósea.

1. Golstein SR. "Selective estrogen receptor modulators: A new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1479-84.

2. Spencer Ch P., Norris EP., Rymer JM. "Selective Estrogen Receptor Modulators: Women's Panacea for the next Millennium? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 763-70.

2. ¿Tiene la tibolona acción protectora sobre la mama?

Dr. Siseles y cols

Estudios preclínicos han demostrado que la tibolona puede inhibir los tumores mamarios inducidos por xenobióticos DMBA1

Las investigaciones realizadas con líneas celulares de tejido tumoral mamario hormono-dependiente (MCF-7/T-47D) demuestran que la tibolona presenta un efecto inhibitorio de la actividad de sulfatasa (enzima responsable de la formación local de estradiol)2.

Además se han encontrado evidencias de que esta molécula y sus metabolitos disminuyen la proliferación celular y estimulan la apoptosis en células normales y cancerosas3.

En un ensayo prospectivo de 2 años de duración no se observó incremento significativo de la densidad mamográfica en mujeres postmenopáusicas tratadas con tibolona4. Otra investigación que evaluó también el efecto de esta sustancia tejido específica sobre los patrones mamográficos halló similares resultados5.

Una de las ventajas de la tibolona a nivel mamario es la menor prevalencia de mastalgia al compararla con la THR convencional6.

Por lo tanto los datos disponibles sugieren que la tibolona no exhibe actividad estrogénica en el tejido mamario, lo cual está en relación con el escaso efecto sobre la densidad mamográfica y la baja incidencia de dolor mamario referido por las usuarias de esta sustancia tejido específica1-6.

1. Kloosterboer H. Et al. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311-318.

2. Chetrite G. et al. Effect of tibolone and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res.* 17 : 135-40 (1997).

3. Gompel A. et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 1: 77-79.

4. Erel C et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-875.

5. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density changes with different HRTs regimens in climacteric women. *Acta Obstet Gynaecol. Scan* 1997; 76(176 suppl): 48.8.

6. Moore RA. Livial: review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106, supl 19: 1-21.

Dr. Blümmel

Hay una serie de evidencias que sugieren que el uso de tibolona tendría un rol protector de cáncer de mama. Clínicamente, se ha observado en pacientes portadores de mastopatía fibroquística en estudios doble ciego que la tibolona disminuye a los seis meses la mastodinia y la densidad mamográfica, un factor de riesgo de cáncer I. Este efecto traduciría la disminución de la proliferación mamaria como consecuencia de un ambiente más hipoestrogénico en la mama inducido por la tibolona, consecuencia de la inhibición que produce este fármaco de una serie de enzimas que aumentan la síntesis local de estrógenos activos (sulfatasas, aromatasas) o de la estimulación de otras, que disminuyen las concentraciones de estrógenos (sulfotransferasas)2-3. Además, la tibolona podría tener un acción anti-cáncer de mama por sus efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos, no mediados por estrógenos, sino que por la vía del aumento de la actividad de la catalasa4. Finalmente, en animales de experimentación y en cultivos celulares se ha observado una acción inhibitoria de la tibolona sobre el crecimiento de células tumorales mamarias5. Aunque faltan estudios en humanos que confirmen estas observaciones experimentales, hay bases teóricas suficientes para fundamentar la plausibilidad biológica de la acción anti-cáncer de mama de la tibolona.

1. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. *Maturitas* 2001; 40(2): 165-71.

2. Purohit A, Malini B, Hooymans C, Newman SP. Inhibition of Oestrone Sulphatase Activity by Tibolone and its Metabolites. *Horm Metab Res* 2002; 34(1): 1-6.

3. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 76(1-5): 95-104.

4. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000 Sep;36 Suppl 4:S76-7.

5. Kloosterboer HJ, Schoonen WG, Deckers GH, Klijn JG. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49(4-6): 311-8.

Dr. Moreno

A nivel In vitro la tibolona muestra algunas evidencias que sugieren que existe un papel protector del tejido mamario. Los mecanismos resumidos serían los siguientes:

3. ¿Cómo afecta la tibolona el área cognitiva?

Dr. Siseles y cols

La tibolona actúa como un estrógeno a nivel del sistema

- La tibolona no tiene un efecto estrogénico a nivel del tejido mamario.

- La tibolona induce la inhibición de la enzima sulfatasa y de esta manera disminuye la producción de estradiol en el tejido mamario.

- La tibolona estimula la apoptosis en células mamarias normales y cancerosas.

- En presencia de tibolona existe una proliferación reducida de células epiteliales normales humanas.

Debido a estos hechos es posible que en las mamografías de las pacientes que están tomando tibolona la imagen de la mama presente menos "opacidades" que permitan o faciliten la detección de imágenes sospechosas.

Por otra parte es importante diferenciar entre la protección de un tejido mamario In vitro y la protección de la glándula mamaria en una paciente. Hasta que no haya estudios disponibles a largo plazo que demuestren una disminución del riesgo del cáncer mamario en humanos con el uso de la tibolona, no se podrá hacer una recomendación de este calibre, solamente basados en estudios in vitro. Si esa plausibilidad biológica a nivel in vitro tiene una fortaleza suficiente, seguramente va a respaldar el hecho clínico que se esta planteando y ésto solamente el tiempo lo dirá.

1. Coomple A. "The effect of tibolone on proliferation differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; (Supp 1) 11: 77-9.

2. Pasqualini JR., Chetrite G. "Activity, regulation on expression of sulfatase, sulfotransferase and 17Beta-Hydrosysteroid dehydrogenase in breast cancer. In Pasqualini JR, Ktzenell en bogen BS, Eds. *Hormone Dependent cancer* New York: Marcel Dekke, 1996.

3. Mol M., Helmand F. "Breast safety summary of Tibolone" *Maturitas* 2000; 35(Suppl 1): S79-S80.

4. Jamin Ch. "Treatment of menopause and breast in practice" *J. Menopause* 2001; Supp 22-32.

nervioso central reduciendo los síntomas vasomotores y mejorando el estado anímico depresivo.

Esta sustancia tejida específica mejora el humor indirectamente al controlar los síntomas climatéricos y directamente al aumentar los niveles de b-endorfinas¹. Estudios controlados con placebo demuestran que la tibolona mejora los trastornos del estado anímico. Un estudio que involucró 256 mujeres postmenopáusicas demostró que la tibolona produce mejoría inmediata en el estado de ánimo, que se deteriora cuando la mujer se cambia a un tratamiento con placebo². El mismo investigador observó que esta sustancia es más efectiva en mejorar el humor que la THR convencional. La tibolona restaura los niveles de b-endorfinas a niveles premenopáusicos en un promedio de 8 semanas. Así mismo produce franca mejoría en la depresión, falta de concentración e irritabilidad.

1. Genazzani A et al. Effects of OD14 on pituitary and peripheral b-endorphin in castrate rats and postmenopausal women. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 35-48.

2. Lax L. et al. Clinical profile of OD14. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 3-13.

Dr. Blümmel

La buena respuesta de los síntomas climatéricos a la tibolona es la expresión de la acción estrogénica de este fármaco en el sistema nervioso central¹. Como los estrógenos mejoran la función cognitiva, sería plausible que también la tibolona

podiera mejorar esa función. Fluck, en un pequeño estudio piloto, evaluó los efectos de la tibolona sobre la función cognitiva y obtuvo datos contradictorios; observó mejoría de la memoria, pero caída de la atención². Se necesita mayor investigación para opinar sobre este tema con fundamentos.

1. Hogervorst E, Boshuizen M, Riedel W, Willeken C, Jolles J. 1998 Curt P. Richter Award. The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24(1): 43-68.

2. Fluck E, File SE, Rymer J. Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(1): 62-7.

Dr. Moreno

La tibolona a través de sus metabolitos 3 a OH y 3 b OH, ejerce un efecto estrogénico a nivel del sistema nervioso central. Existen algunas evidencias que la acción estrogénica puede beneficiar a mujeres postmenopáusicas que sufren de enfermedad de Alzheimer o estar involucrado en su mecanismo de prevención. También se han visto algunas evidencias que sugieren mejoría en la memoria y la atención.

1. Haskell SG., Richardson ED., Horwitz RI. " The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: A critical review of the literature". *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 1249-64.

4. ¿Cuáles son y qué implicaciones clínicas tiene su efecto sobre los lípidos?

Dr. Siseles y cols

La enfermedad cardiovascular (ECV) es en la actualidad la principal causa de morbilidad en la mujer en los países occidentales.

El riesgo de padecer ECV y sobre todo coronariopatías tiene una asociación directa, bien demostrada con el perfil de lípidos y lipoproteínas séricas.

En la etapa postmenopáusica se produce un reconocido cambio en las lipoproteínas, siendo responsable de este proceso el cese de la función ovárica.

Estos cambios consisten en un aumento del colesterol total (col-T), de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y aumento de Lp(a) y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), este patrón es el que se asocia con la génesis de la ECV.

Muchos autores han demostrado que la administración de estrógenos durante la postmenopausia genera una favorable modificación del perfil lipoproteico, logrando una disminución de los niveles de LDL y aumento de la subfracción protectora de la aterogénesis como es la HDL2 y así se logra un descenso del riesgo cardiovascular.

Así mismo las mujeres con aumento de las concentraciones de triglicéridos (TG) en ayunas corren mayor riesgo de desarrollar una cardiopatía coronaria que las que tienen concentraciones bajas o normales.

La tibolona reduce los niveles de TG en comparación con los estrógenos orales que los aumentan y no produce efectos adversos en el perfil lipídico, disminuyendo los niveles de col-T, HDL, LDL y Lp(a)1.

Al igual que la disminución de HDL, predomina el efecto androgénico /antiestrogénico con respecto al metabolismo de las lipoproteínas por lo tanto no es inesperado que disminuyan los niveles de TG2.

Nuestro grupo de trabajo (Siseles y col.) demostró que las mujeres tratadas con tibolona, tienen una disminución de las concentraciones de TG en ayunas, y esto determinó una reducción del 44% en las IDL3-4

1. Moore RA. Livial: review of clinical studies. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106, supl 19: 1-21.

2. Crook D. "Opciones de tratamiento hormonal sustitutivo para las mujeres con hipertrigliceridemia". Guía del prescriptor del tratamiento sustitutivo

hormonal. Editado por M. Whitehead. Edición 1999. Cap. 16.

3. Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, et al. A comparative study with two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. Maturitas 1995; 21: 201-10.

4. Siseles NO, Berg G, Gutiérrez P, Moggia MS, Prada M. Hormone replacement therapy and lipid profile: effects of different routes of administration. The Parthenon Publishing Group Ltd. Lancs, UK 2001 (in press).

Dr. Blümmel

Un metanálisis de veintiocho estudios prospectivos sobre los efectos de distintas terapias de reemplazo hormonal en los niveles sanguíneos de lípidos muestra que la tibolona disminuye las concentraciones séricas de HDL-colesterol y triglicéridos1. El descenso de los niveles de HDL es especialmente preocupante ya que podría implicar un mayor riesgo de enfermedad coronaria2. Sin embargo, un reciente estudio muestra que este descenso de HDL no afecta la capacidad del plasma para extraer colesterol de las células, lo que implica que no cambiaría el riesgo ateroesclerótico3. Por otra parte, la tibolona disminuye la expresión de las moléculas de adhesión4 y la susceptibilidad a la oxidación del LDL5, afectando a dos etapas determinantes en el inicio del proceso ateroesclerótico. Estas acciones antiateroescleróticas podrían explicar algunos estudios que han mostrado que la tibolona administrada a conejas ooforectomizadas reduce la formación de placa ateroescleróticas que se producen normalmente en estos animales cuando se les administra una dieta rica en colesterol6. Igualmente, en monas postmenopáusicas no se ha observado que la tibolona, a pesar de los cambios lipídicos, tenga un efecto negativo en las coronarias7. En humanos, se ha descrito que la tibolona reduce tanto los marcadores de función endotelial (endotelina, selectina-E, PAI-I) como los de estabilidad de la placa (precursor de la matriz-metaloproteínasa-I, pro-MMP-I), lo que implica un efecto beneficioso en la formación y en la evolución de la placa ateroesclerótica8.

1. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 2001; 75(5): 898-915.

2. Blümmel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Impacto de los Factores de Riesgo Coronario en Mujeres de Edad Media. Rev Med Chil. 2001; 129(9): 995-1002.

3. Von Eckardstein A, Schmiedem K, Hovels A, Gulbahce E, Schuler-Luttmann S, Elbers J, Helmond F, Coelingh Bennink HJ, Assmann G. Lowering of HDL cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. Atherosclerosis 2001; 159(2): 433-9.

4. Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 162(1-2): 87-94.

5. Barnes JF, Farish E, Rankin M, Hart DM. A comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2002; 160(1): 185-93.

6. Zandberg P, Peters JLM, Demacker PN, de Reeder EG, Smit MJ, Meuleman DG. Comparison of the antiatherosclerotic effect of tibolone with that of estradiol and ethinyl estradiol in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Menopause* 2001; 8(2): 96-105.

7. Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11): 5396-404.

8. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Effect of tibolone on vascular markers of human female coronary arteries - comparison with estradiol/norethisterone. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123(11): 648-54.

Dr. Moreno

La tibolona tiene un efecto antiaterogénico así como un efecto benéfico sobre el perfil lipídico.

5. ¿Las contraindicaciones absolutas para los estrógenos lo serían para tibolona?

Dr. Siseles y cols

Hasta la evidencia científica actual la contraindicación absoluta para los estrógenos también lo sería para la tibolona. No obstante, se están llevando a cabo estudios clínicos en Fase III tendientes a evaluar la seguridad del uso de esta sustancia tejido específica en pacientes que han padecido cáncer mamario sean usuarias o no de tamoxifeno.

Dr. Blümmel

Aún se discuten las contraindicaciones absolutas. Así por ejemplo, el cáncer de mama, una de las más clásicas contraindicaciones absolutas del uso de estrógenos, no tiene una base científica sólida. Más aún, varios estudios recientes no han mostrado que el uso de estrógenos deteriore el riesgo en pacientes portadores de cáncer de mama I-2.

La tibolona, que sólo en la última década se ha usado ampliamente, tampoco tiene claramente determinadas sus contraindicaciones. Pero, como sus efectos son distintos a los estrógenos las contraindicaciones teóricas son diferentes. Es lógico plantear que cuando la tibolona tenga efectos similares a los estrógenos, como ser en coagulación, no debiera ser

Disminuye el colesterol total (7%), triglicérido (20%), LDL (5%), Lp(a) (25%).

La disminución de la HDL en un 15% podría interpretarse como un efecto adverso o no benéfico, pero la HDL es una lipoproteína heterogénea con muchas subclases y por eso su disminución presentada como HDL total no es un signo equidireccional de no tener una propiedad antiaterogénica.

La tibolona no disminuye los niveles de las subclases de HDL, LpAI, AII; del mismo modo, mantienen la actividad de las enzimas paraoxanasa y la arylesterasa que previenen la oxidación de las LDL.

A nivel celular la tibolona no altera el reflujo del colesterol de la célula. Finalmente, la medición de la HDL que se realiza en el perfil lipídico rutinario, mide la HDL total y no, las subclases, ni la LpA-I y A-II. Por lo tanto las HDL totales no son un marcador para determinar el efecto ausente o presente antiaterogénico de la tibolona.

1. Eckardstein A.. "Lowering of HDL cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxanase activity". *Atherosclerosis* 2001; 159: 433-439.2.

2. Moore RA "Livial _ A review of clinical studies". *Gynecol Endocrinol suppl* 1999.

usada, en este caso en pacientes con antecedentes tromboembólicos. Por otra parte, cuando los efectos son diferentes, en los triglicéridos por ejemplo, la tibolona puede indicarse en las pacientes con hipertrigliceridemia. Resumiendo, cada caso clínico debe ser analizada a la luz de los efectos metabólicos que tiene la tibolona.

1. Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, Titinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39(3): 217-25.

2. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(10): 754-62.

Dr. Moreno

Aunque los estudios in vitro tanto en tejido mamario como en tejido endometrial con tibolona, así como el efecto fibrinolítico que posee este compuesto, sugieren que no existe un efecto estrogénico a estos niveles, sin embargo no existe suficiente evidencia de estudios clínicos prospectivos efectuados en pacientes con cáncer mamario, cáncer endometrial, tromboembolismo pulmonar, que permitan no con-

traíndole la tibolona en esos casos, en la misma forma que se haría con los estrógenos.

1. Kloosterboer HJ., De Gooyer ME. "Sulphatase inhibition by tibolone prevents stimulation of breast and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2000; 70(Suppl): 24.

2. Mol M., Helmond F. "Breast safety summary of tibolone". Maturitas 2000; 35(Suppl 1): S78-S80.

3. Bjarnason NH., Bjarnason K. "Tibolone: Influence on markers of cardiovascular disease". J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1752-6.

6. Perfil de la paciente para tibolona

Dr. Siseles

El perfil de la paciente ideal para indicar tibolona sería aquella que presente:

- Síndrome climatérico.
- Un año o más de amenorrea.
- Disminución de la libido, depresión y/o alteración del estado de ánimo.
- Dislipemias o hipertrigliceridemia.
- Niveles de HDL no menores a 40 mg/dl.
- Osteopenia u osteoporosis establecida.
- Antecedentes de endometriosis.
- Antecedentes de mioma uterino.
- Gran densidad mamográfica.
- Antecedentes de mastalgia en edad fértil.
- Antecedentes de tensión premenstrual.

· Hemorragias por privación en la sustitución hormonal y no las acepten.

Dr. Blümmel

La paciente ideal para el uso de tibolona es aquella que tiene mayor riesgo de cáncer de mama, incluyendo el uso por más de cinco años de estrógenos, y que no desee menstruar. Podremos agregar, a las pacientes que tengan baja libido, hipertrigliceridemia y a aquellas con antecedentes de endometriosis I.

1. Rymer JM. The effects of tibolone. Gynecol Endocrinol 1998;12(3): 213-20.

Dr. Moreno

Aunque la terapia hormonal de suplencia continua siendo el "Patrón de Oro" para comenzar un tratamiento tanto en las pacientes pre como post-menopáusicas, existen un sinnúmero de circunstancias en las cuales las pacientes son reacias a tomar o a continuar tomando terapia estrogénica o estrógeno-progestacional. Las razones como el temor al cáncer del seno, la mastodinia, el manchado genital son algunas de las principales razones por las cuales las pacientes no desean este tipo de terapia o su adherencia es muy baja. Por las características descritas y muy resumidas de la tibolona, esta sustancia tendría un papel muy importante en cubrir al paciente cuando se presentan algunas de esas circunstancias. En la mujer pre-menopáusica que aún presenta "menstruaciones irregulares, la tibolona no es de mucha ayuda en esas pacientes, por eso la paciente ideal, sería la paciente post-menopáusica (más de año en menopausia) que cumpla con los criterios para ser candidata a una terapia hormonal de suplencia.

1. Rymer JM. "The effect of tibolone" Gynecol Endocrinol 1998; 12:213-20.
2. Albertazzi P., Di Micco R, Zanardi E. "Tibolone: a review. Maturitas 1998; 30: 295-305.