Los efectos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas mayores*

STEVEN R. CUMMINGS, BRUCE ETTINGER, PIERRE D. DELMAS, PETER KENEMANS, VICTORIA STATHOPOULOS, PIERRE VERWEIJ, MIRJAM MOL-ARTS, LENUS KLOOSTERBOER, LORI MOSCA, M.P.H., CLAUS CHRISTIANSEN, JOHN BILEZIKIAN, EDUARDO MARIO KERZBERG, SUSAN JOHNSON, JOSE ZANCHETTA, DIEDERICH E. GROBBEE, WILFRIED SEIFERT, RICHARD EASTELL

RESUMEN

Introducción: la tibolona tiene efectos estrogénicos, progestacionales y androgénicos. Aunque la tibolona previene la pérdida ósea, sus efectos sobre fracturas, cáncer de seno y enfermedad cardiovascular son inciertos.

Métodos: en este estudio aleatorio se asignaron 4.538 mujeres, con edades entre 60 y 85 años y score T de la densidad mineral ósea en cadera o columna menor de -2.5 o score T menor de -2.0 y evidencia radiológica de una fractura vertebral, a recibir de manera diaria una dosis de tibolona (dosis de 1.25 mg). Radiografías anuales de columna se usaron para evaluar fracturas vertebrales. Tasas de eventos cardiovasculares y de cáncer de seno fueron adjudicadas por paneles de expertos.

Resultados: durante una mediana de 34 meses de tratamiento, el grupo de tibolona comparado con el de placebo, tuvo una disminución en el riesgo de fractura vertebral, con 70 frente a 126 casos por 1000 personas-año (riesgo relativo 0.55, IC 95% 0.41 a 0.74; $P < 0.001$) y un menor riesgo de fractura no vertebral, con 122 vs. 166 casos por 1000 personas-año (riesgo relativo 0.74, IC 95% 0.58 a 0,93; $P = 0.01$). El grupo de tibolona también tuvo menor riesgo de cáncer invasivo de seno (riesgo relativo 0.32, IC 95% 0.13 a 0.80; $P = 0.02$) y cáncer de colon (riesgo relativo 0.31, IC 95% 0.10 a 0.96; $P = 0.04$). Sin embargo el grupo de tibolona tuvo incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular (riesgo relativo 2.19, IC 95% 1.14 a 4.23; $P = 0.02$), razón por la cual se suspendió el estudio en febrero de 2006 de acuerdo a la recomendación hecha por el comité de monitorización de datos y seguridad. No hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad coronaria o tromboembolismo venoso entre los grupos.

Conclusiones: la tibolona redujo el riesgo de fracturas y posiblemente de cáncer de colon pero incrementó el de accidente cerebrovascular en mujeres mayores con osteoporosis (Clinical Trials. gov number, NCT00519857).

Palabras clave: tibolona, TH, posmenopausia, ECV, cáncer de mama.

ABSTRACT

Background: tibolone has estrogenic, progestogenic, and androgenic effects. Although tibolone prevents bone loss, its effects on fractures, breast cancer, and cardiovascular disease are uncertain.

* Representación de los investigadores del estudio LIFT* (*New Eng J Med* 2008; 359: 697-708). Traducido del Inglés por el Dr. Germán Barón.

Methods: in this randomized study, we assigned 4538 women, who were between the ages of 60 and 85 years and had a bone mineral density T score of -2.5 or less at the hip or spine or a T score of -2.0 or less and radiologic evidence of a vertebral fracture, to receive once-daily tibolone (at a dose of 1.25 mg) or placebo. Annual spine radiographs were used to assess for vertebral fracture. Rates of cardiovascular events and breast cancer were adjudicated by expert panels.

Results: during a median of 34 months of treatment, the tibolone group, as compared with the placebo group, had a decreased risk of vertebral fracture, with 70 cases versus 126 cases per 1000 person-years (relative hazard, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.41 to 0.74; P < 0.001), and a decreased risk of nonvertebral fracture, with 122 cases versus 166 cases per 1000 person-years (relative hazard, 0.74; 95% CI, 0.58 to 0.93; P = 0.01). The tibolone group also had a decreased risk of invasive breast cancer (relative hazard, 0.32; 95% CI, 0.13 to 0.80; P = 0.02) and colon cancer (relative hazard, 0.31; 95% CI, 0.10 to 0.96; P = 0.04). However, the tibolone group had an increased risk of stroke (relative hazard, 2.19; 95% CI, 1.14 to 4.23 t; P = 0.02), for which the study was stopped in February 2006 at the recommendation of the data and safety monitoring board. There were no significant differences in the risk of either coronary heart disease or venous thromboembolism between the two groups.

Conclusions: tibolone reduced the risk of fracture and breast cancer and possibly colon cancer but increased the risk of stroke in older women with osteoporosis (Clinical Trials. gov number, NCT00519857).

Key words: tibolone, HT, postmenopause, CVD, breast cancer.

La tibolona está aprobada en 90 países para tratar los síntomas de la menopausia y en otros 45 para prevención de osteoporosis. Los metabolitos de la tibolona tienen actividades estrogénicas, progestacionales y androgénicas[1-3]. La tibolona preserva la densidad mineral ósea[4-6], reduce las oleadas de calor[7-9], y puede aumentar la libido y la lubricación vaginal[10,11]. El tratamiento con tibolona tiene poco efecto en los niveles de colesterol de LDL pero disminuye los de colesterol de HDL y triglicéridos[5,12]. Nuestro estudio, llamado Intervención a Largo Plazo sobre Fracturas con Tibolona (LIFT), probó la hipótesis primaria de que el tratamiento con tibolona reduce el riesgo de fractura vertebral y secundariamente modifica los riesgos de fractura no vertebral, cáncer de mama, trombosis venosa profunda y enfermedad cardiovascular en mujeres mayores con osteoporosis.

Métodos

En este ensayo clínico aleatorio, doble enmascarado, controlado con placebo, se examinó el efecto de 1.25 mg diarios de tibolona sobre el riesgo de fracturas vertebrales y clínicas luego de tres años y planeaba evaluar los riesgos de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular y cáncer endometrial luego de cinco años.

Entre julio de 2001 y junio de 2003 se reclutaron mujeres entre 60 y 85 años de edad que tuviesen un score T de la densidad mineral ósea de -2.5 o menos en la cadera o la columna lumbar o un score T de -2 o menos con evidencia radiológica de una fractura vertebral. Mujeres con más de dos fracturas vertebrales, un score T de -4.0 en la columna o la cadera o con diagnóstico clínico de una fractura vertebral en el año previo fueron excluidas. Otros criterios para exclusión fueron cáncer (excepto cáncer de piel diferente al melanoma) en los cinco años anteriores, resultados mamográficos con sospecha de cáncer, el uso de estrógenos en los tres meses previos, uso actual de raloxifeno o tamoxifeno, el uso de algún bisfosfonato por lo menos por un mes durante el año previo o un índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) superior a 34. A las mujeres con útero presente se les practicó ultrasonido transvaginal y el hallazgo de un grosor endometrial mayor a 4 mm fue motivo de exclusión.

Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a recibir de manera diaria 1.25 mg de tibolona o un placebo idéntico. Todas las pacientes recibieron dos a cuatro tabletas de calcio asociado a vitamina D (315 mg de citrato de calcio más 200 UI de vitamina D_3) diariamente. Aquellas pacientes que suspendieron la droga del estudio pudieron continuar las evaluaciones de seguimiento y fueron incluidas en los análisis de intención de tratar.

Evaluación basal de las fracturas vertebrales

Un radiólogo en el centro de lectura (Synarc) calificó las vértebras de manera semicuantitativa de acuerdo a la severidad de la deformidad como: ninguna (grado 0), leve (grado 1, 20 a 25% de reducción en la altura vertebral), moderada (grado 2, >25 a 40% de reducción en la altura vertebral) o severa (grado 3, >40% de reducción)[13]. Un segundo radiólogo evaluó cualitativamente si había una fractura presente (calificación binaria semicuantitativa) y evaluó las dimensiones vertebrales (morfometría cuantitativa). Una fractura vertebral fue diagnosticada si había concordancia entre las dos evaluaciones[14].

Evaluación de desenlaces

Las fracturas incidentes fueron definidas como el cambio de un grado 0 a por lo menos un grado 1, confirmada ya por la presencia de una fractura vista claramente por el radiólogo (calificación binaria semicuantitativa) o por una disminución en la altura vertebral de 20% o más y 4 mm o más. Los reportes de las pacientes sobre fracturas no vertebrales fueron confirmados por informes escritos de un radiólogo o el cirujano ortopedista. Las fracturas patológicas, aquellas atribuidas por el investigador a trauma excesivo o las no relacionadas con baja densidad mineral (i.e., fracturas de la cara, el cráneo, los artejos o los dedos[15]) fueron excluidas.

Exámenes por rayos x con absorciometría de doble fotón (DXA), realizados con densitómetros Lunar u Hologic, fueron analizados centralmente (Synarc). Si la densidad mineral ósea en la cadera o la columna disminuyó 7% o más desde la evaluación inicial o entre las visitas, confirmada por una densitometría repetida, el tratamiento del estudio fue suspendido y la paciente aconsejada sobre otras terapias aprobadas para osteoporosis.

Las mamografías fueron repetidas cada año en los sitios en los que las guías de manejo local lo recomendaban o cada tres años en aquellos sitios en los que las guías locales no recomendaban la mamografía periódica. A las pacientes en cada grupo se les practicaron en promedio 3.5 mamografías, incluyendo la imagen inicial. El médico local asignado al estudio manejó el seguimiento de resultados anormales; el cáncer de mama se confirmó por los reportes de patología o por consenso del Comité de Adjudicación de Cáncer de Seno y Ginecológico.

Las mujeres con útero presente fueron sometidas anualmente a un ultrasonido transvaginal y se recomendó que aquellas pacientes en quienes apareció un grosor endometrial de más de 4 mm deberían ser llevadas a biopsia de endometrio (Pipelle, Prodimed) si era posible. A las mujeres con sangrado vaginal severo y persistente durante los primeros tres meses, sangrado persistente durante los primeros seis meses o sangrado frecuente en cualquier otro momento también se les sugirió realizar biopsia de endometrio; las placas fueron leídas por dos patólogos ginecológicos y un tercero resolvió los casos en los que había desacuerdo[16]. Frotis cervicales para citología fueron realizados anualmente en pacientes con cuello uterino.

Un comité de cardiólogos y un neurólogo definieron los términos del *Diccionario para Actividades Médicas Regulatorias* que pueden considerarse como desenlaces cardiovasculares del ensayo y dichos eventos potenciales y causas de muerte fueron adjudicados por criterios definidos de manera prospectiva. Los accidentes cerebrovasculares fueron diagnosticados y clasificados con base en tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética o basados en los hallazgos neurológicos típicos con duración superior a 24 horas.

El peso fue registrado cada seis meses. Se realizaron pruebas de sangre cada 36 meses o al finalizar el estudio, incluyendo medidas de función hepática.

Diseño del estudio

El estudio fue aprobado por los comités institucionales en 80 sitios en 22 países. Diez sitios en los Estados Unidos suspendieron el estudio en enero de 2003 luego de asignar 41 mujeres a recibir tibolona y 36 a recibir placebo dado que el comité central de revisión en cada sitio cambió sus reglas respecto a los ensayos controlados con placebo para osteoporosis; esas pacientes están incluidas en los análisis de intención de tratar.

El comité de monitorización de datos y seguridad revisó los datos enmascarados por lo menos cada seis meses. El comité estableció de manera prospectiva límites para suspender para el desenlace primario (fractura vertebral) de acuerdo al procedimiento de Lan-DeMets con un nivel simétrico de 0.05, función de gasto de O'Brien-Fleming de dos lados[17]. El comité consideró la continuación del estudio con base en el balance de riesgos y beneficios.

Un comité de vigilancia cuyos miembros no eran empleados del patrocinador, Organon, supervisó el diseño y la conducción del ensayo y de manera unánime aprobó la decisión de publicar los resultados. El patrocinador del estudio mantuvo los datos y todos los análisis fueron realizados por un estadístico contratado por él. Los autores tuvieron acceso a los datos y los análisis. Los resultados de los desenlaces primarios y secundarios fueron confirmados independientemente por un analista en el Centro de Coordinación de San Francisco. Todos los autores fueron testigos de la certeza, lo completo de los datos adquiridos y los resultados reportados.

Análisis estadístico

Al determinar que 4000 pacientes eran requeridas para el estudio, se asumió que 20% de ellas ya tendría una fractura vertebral al comienzo y que la tasa anual de fracturas vertebrales en el grupo placebo sería de 6% en aquellas con una fractura vertebral y de 1.4% en las que no tenían fractura vertebral. El estudio tenía un poder de 90% para detectar un 40% de reducción en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en tres años.

Los análisis generalmente incluyeron todas las mujeres que fueron aleatorizadas y que habían recibido por lo menos una dosis de la droga del estudio (2.249 en el grupo de tibolona y 2.257 en el grupo de placebo), excepto cuando fue anotado. Los análisis de fracturas incluyeron pacientes con por lo menos una radiografía de seguimiento (2.059 en el grupo de tibolona y 2.087 en el grupo de placebo). Los desenlaces fueron analizados utilizando los modelos de regresión de Cox y los resultados reportados como riesgos relativos con intervalos de confianza de 95%. Se usaron modelos de regresión de Poisson para analizar diferencias en tasas absolutas. Análisis de posibles interacciones fueron especificados previamente y limitados a los efectos sobre fracturas en subgrupos, de acuerdo a la presencia de fractura vertebral de base y los efectos sobre accidente cerebrovascular según el grupo de edad y duración del tratamiento. La significancia fue probada de acuerdo a las interacciones para tratamiento por estrato en los modelos de Cox.

Resultados

Pacientes

Un total de 4.538 pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a recibir 1.25 mg de tibolona o un placebo indistinguible una vez al día. De estas pacientes, 4.534 fueron aleatorizadas con el uso de un sistema interactivo de respuesta de voz. Otras cuatro mujeres fueron aleatorizadas sin la secuencia especificada por el sistema de respuesta de voz; estas pacientes fueron incluidas en el grupo de tratamiento, ya que cada una recibió la droga del estudio. Cerca de 70% de las mujeres tenía una edad de 70 años o más y 26% ya tenía una fractura vertebral (Tabla 1).

En octubre de 2005 el comité de monitorización de datos y seguridad notificó al patrocinador del posible incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular en el grupo de tibolona; el patrocinador notificó a las pacientes y 496 mujeres suspendieron la droga del estudio. En febrero de 2006 el comité recomendó parar el ensayo dado un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y ya que el efecto del tratamiento en el riesgo de fracturas vertebrales cumplía con los criterios formales

Tabla 1. Características de las pacientes*.

Característica	Tibolona (N = 2.267)	Placebo (N = 2.267)
Edad		
Media-años	68.3 ± 5.2	68.2 ± 5.2
< 69 años – no. (%)	1352 (60)	1349 (60)
> 70 años – no. (%)	915 (40)	918 (40)
Índice de masa corporal	25.7 ± 3.4	25.7 ± 3.4
Terapia hormonal previa – no. (%)	482 (21)	461 (20)
Historia familiar de CA de mama – no.	208 (9)	223 (10)
Fumadora actual – no. (%)	289 (13)	254 (11)
Hipertensión – no. (%)	807 (36)	806 (36)
Diabetes – no. (%)	106 (5)	115 (5)
Fractura vertebral prevalente – no. (%)	607 (27)	584 (26)
Fractura no vertebral previa – no. (%)	528 (23)	479 (21)
Densidad mineral ósea score T ‡		
Cadera total	-1.8 ± 0.78	-1.8 ± 0.79
Columna lumbar	-2.9 ± 0.61	-2.9 ± 0.55
Útero intacto – no. (%)	1746 (77)	1773 (78)

* Valores más-menos son medias ± desviación estándar. El número total de pacientes en cada grupo incluye aquellas que fueron aleatorizadas con el uso de un sistema de respuesta interactivo de voz, aunque 18 pacientes en el grupo de tibolona y 10 en el grupo placebo no recibieron una droga del estudio. El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.

† Las pacientes tenían una historia de cáncer de mama en un familiar en primer grado de consanguinidad.

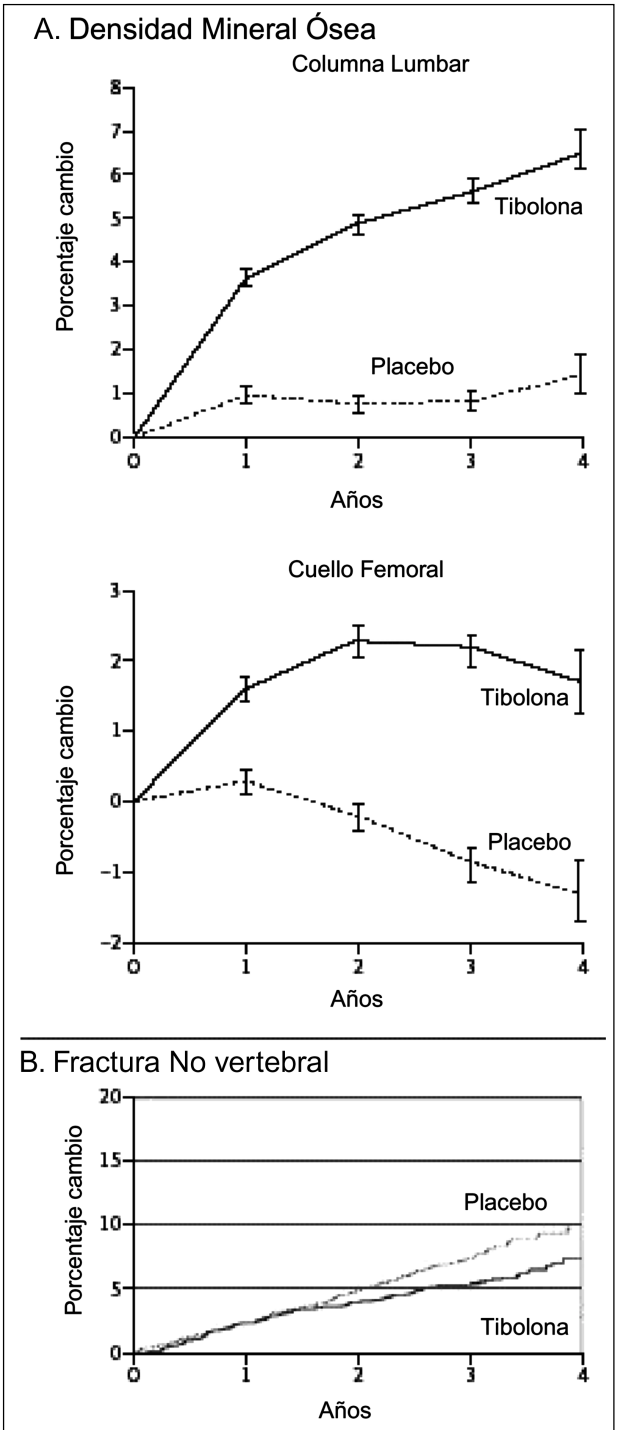
‡ Las mediciones de densidad mineral ósea que fueron obtenidas con el uso de densitómetros Lunar y Hologic fueron estandarizadas para comparación.

para suspender el estudio por eficacia. Durante una mediana de 34 meses de tratamiento, 91% de las pacientes habían recibido por lo menos 80% de las dosis programadas de la droga prescrita en el estudio.

Fracturas y densidad mineral

Comparado con el grupo placebo, el grupo de tibolona tuvo un incremento en la densidad mineral ósea de 4.8 puntos porcentuales (IC 95%, 4.5 - 5.2) en la columna y de 3.1 puntos porcentuales (IC 95%, 2.7 - 3.4) en el cuello femoral (Figura 1A). En el grupo de tibolona hubo una reducción en el riesgo absoluto de fractura vertebral de 8.6 (IC 95%, 1.6 - 12.2) por 1000 personas-año y una reducción del riesgo relativo de 45% (IC 95%, 26 a 59) (Tabla 2). También hubo una reducción en el riesgo absoluto de fracturas no vertebrales de 6.9 (IC 95%, 1.6 - 12.2) por 1000 personas-año y una reducción del riesgo relativo de 26% (IC 95%, 7 a 42) (Tabla 2 y Figura 1B). En el grupo de tibolona hubo una reducción en el riesgo absoluto de fractura de antebrazo distal de 4.4 por 1000 personas-año (IC 95%, 1.5 - 7.4) y una reducción del riesgo relativo de 46% (IC 95%, 18 - 65). La fractura de cadera se presentó en 10 pacientes en el grupo de tibolona y en 14 del grupo placebo (riesgo relativo 0.72; IC 95%, 0.32 - 1.63).

Las mujeres que de base tenían una fractura vertebral tuvieron tasas más elevadas de fracturas vertebrales y no vertebrales; por ende la tibolona pareció reducir en mayor proporción el riesgo absoluto de estas fracturas que en las mujeres que no tenían fractura previa (Tabla 3). Entre las mujeres que tenían fractura vertebral prevalente la tibolona se asoció con una disminución en el riesgo absoluto de fractura vertebral de 20.8 por 1000 personas-año y con un descenso en el riesgo relativo de 61%. En estas mujeres la tibolona redujo el riesgo absoluto de fracturas no vertebrales en 17.7 por 1000 personas-año y el riesgo relativo en 47%



El primer panel muestra los cambios porcentuales en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y el cuello femoral en los dos grupos de estudio luego de cuatro años. Las diferencias entre el grupo de tibolona y el grupo placebo fueron significativas (P < 0.001) en cada año. Las barras denotan los intervalos de confianza del 95%. El panel B muestra las proporciones acumuladas de pacientes en los dos grupos con fracturas no vertebrales (riesgo relativo en el grupo de tibolona, 0.75; IC 95%, 0.58 - 0.93).

Figura 1. Cambios porcentuales en la densidad mineral ósea y proporciones acumuladas de pacientes con fracturas no vertebrales.

(Tabla 3). En contraste, entre las mujeres que no tenían fractura vertebral de base, la tibolona se asoció con una reducción de 4.6 por 1000 personas-año y una disminución en el riesgo relativo de 31%; se asoció con reducción del riesgo absoluto de fracturas no vertebrales de 3.2 por 1000 personas-año y disminución en el riesgo relativo de 14% (P = 0.07 para ambas interacciones).

Cáncer de mama y de colon

En el grupo de tibolona hubo un descenso en la incidencia absoluta de cáncer invasivo del seno de 1.9 (IC 95%, 0.5 - 3.4) por 1000 personas-año y una disminución en el riesgo relativo de 68% (IC 95%, 20 -87), comparado con el grupo placebo (Tabla 2 y Figura 2A). En cada grupo también se diagnosticó un caso de carcinoma ductal in situ. En el grupo de tibolona hubo disminución en la incidencia absoluta de cáncer de colon de 1.3 (IC 95%, 0.1 - 2.6) por 1000 personas-año y en el riesgo relativo de 69% (IC 95%, 4 - 9) comparado con el grupo placebo (Tabla 2). No hubo diferencias significativas en el riesgo de otros tipos de cáncer.

Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular

Las mujeres en el grupo de tibolona tuvieron un aumento en el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular de 2.3 (IC 95%, 0.4 - 4.2) por 1000 personas-año e incremento en el riesgo relativo de 2.19 (IC 95%, 1.14 - 4.23) (Tabla 2 y Figura 2B). Entre las pacientes de 70 o más años, el riesgo de accidente cerebrovascular fue de 6.6 por 1000 personas-año en el grupo de tibolona y de 3.4 por 1000 personas-año en el grupo placebo (diferencia en el riesgo absoluto, 3.1 por 1000 personas-año); entre aquellas de 60 a 69 años los riesgos fueron 2.8 y 1 por 1000 personas-año, respectivamente (diferencia en riesgo absoluto, 1.8 por 1000 personas-año). El aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular pareció ser mayor durante el primer año (riesgo relativo, 4.1) que en los años posteriores (riesgo relativo, 1.6), pero la interacción del tratamiento con el tiempo no fue significativa (P = 0.23). Los ataques isquémicos transitorios fueron raros tanto en el grupo de tibolona (0.3%) como en el de placebo (0.2%). Los dos

Tabla 2. Principales desenlaces*.

Desenlace	Tibolona (N = 2249)		Placebo (N = 2257)		Riesgo Relativo (IC 95%)	Valor de P	Diferencia en el grupo de Tibolona (IC 95%)†
	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año			No. casos por 1000 personas-año
Nueva fractura vertebral	70	10.9	126	19.6	0.55 (0.41-0.74)	< 0.01	-8.6 (-12.9 a -4.4)
Fractura no vertebral††	122	19.5	166	26.3	0.74 (0.58-0.93)	0.01	-6.9 (-12.2 a -1.6)
Cáncer de mama	6	0.9	19	2.8	0.32 (0.13-0.80)	0.02	-1.9 (-3.4 a -0.5)
Cáncer de colon	4	0.6	13	1.9	0.31 (0.10-0.96)	0.04	-1.3 (-2.6 a -0.1)
ACV (isquémico o hemorrágico)	28	4.3	13	1.9	2.19 (1.14-4.23)	0.02	2.3 (0.4 a 4.2)
Enfermedad coronaria	27	4.1	20	3	1.37 (0.77-2.45)	0.28	1.1 (-0.9 a 3.2)
Tromboembolismo venoso	5	0.8	9	1.3	0.57 (0.19-1.69)	0.31	-0.6 (-1.7 a 0.5)

* El análisis incluye todas las pacientes que recibieron por lo menos una dosis de una droga del estudio. Las pacientes pudieron tener más de un evento.

† Los valores pueden no ser iguales a diferencias numéricas debido a que se redondearon.

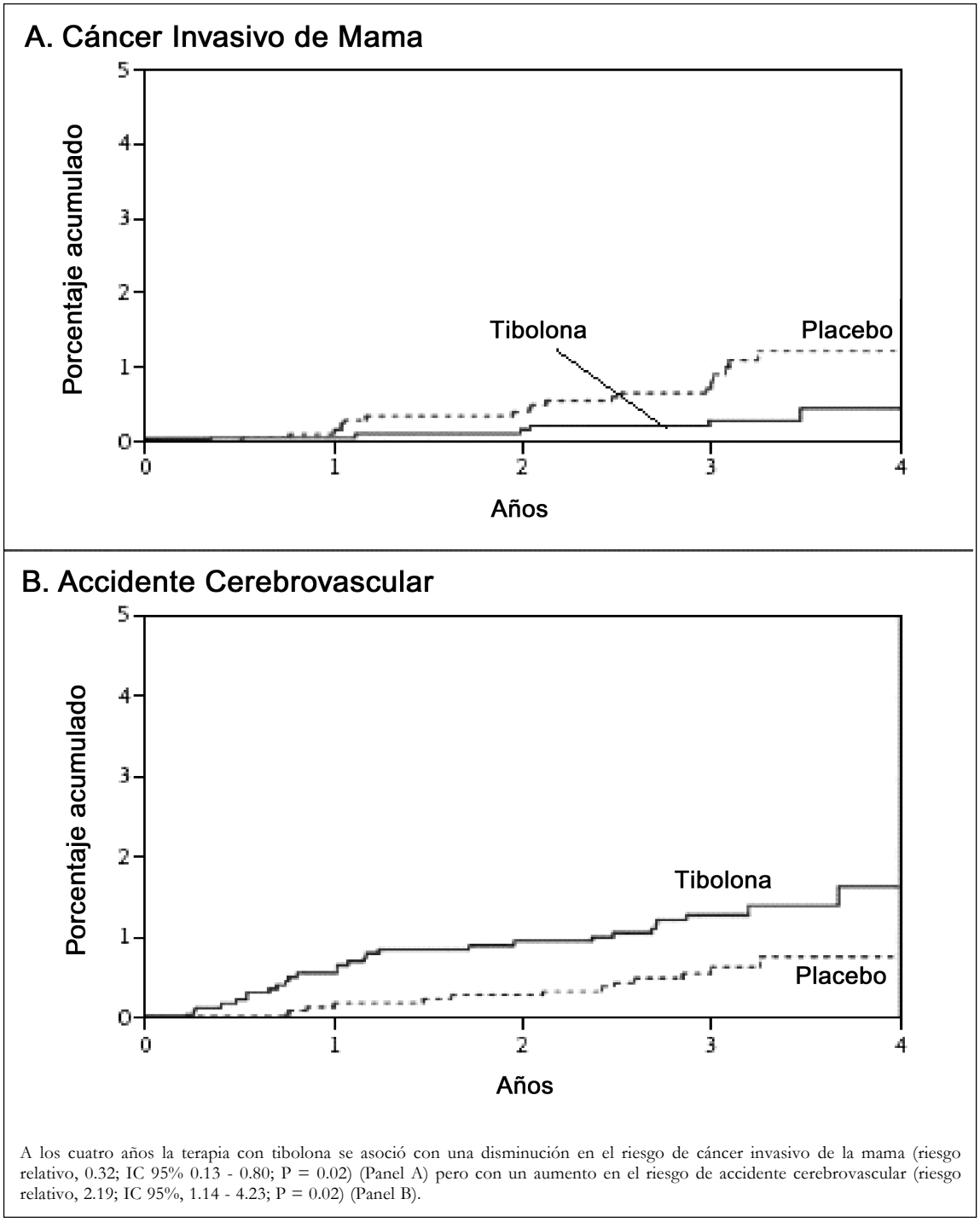
†† El análisis de fracturas no vertebrales incluyó todas las pacientes en el análisis de intención de tratar (2.059 pacientes en el grupo tibolona y 2.087 en el grupo placebo).

Tabla 3. Efectos de la tibolona en nuevas fracturas vertebrales, de acuerdo a la presencia o ausencia de fractura vertebral de base*

Variable	Tibolona (N = 20 2059)		Placebo (N = 2087)		Riesgo Relativo (IC 95%)	Valor de P	Diferencia en el grupo de Tibolona (IC 95%)†
	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año			No. casos por 1000 personas-año
Nueva fractura vertebral							
Sin fractura vertebral prevalente	47	10	70	14.6	0.69 (0.48-1.00)	0.05	-4.6 (-9.0 a -0.1)
Fractura vertebral prevalente	23	13.6	56	34.3	0.39 (0.24-0.63)	< 0.001	-20.8 (-31.3 a -10.2)
Fractura no vertebral							
Sin fractura vertebral prevalente	89	19.3	106	22.5	0.86 (0.65-1.14)	0.28	-3.2 (-9.1 a 2.7)
Fractura vertebral prevalente	33	20	60	37.7	0.53 (0.35-0.81)	0.004	-17.7 (-29.4 a -6.0)

* El análisis incluye todas las pacientes que tuvieron una radiografía de base y durante por lo menos una visita de seguimiento.

† Los valores pueden no igualar diferencias numéricas debido a que fueron redondeados.



A los cuatro años la terapia con tibolona se asoció con una disminución en el riesgo de cáncer invasivo de la mama (riesgo relativo, 0.32; IC 95% 0.13 - 0.80; P = 0.02) (Panel A) pero con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular (riesgo relativo, 2.19; IC 95%, 1.14 - 4.23; P = 0.02) (Panel B).

Figura 2. Porcentajes acumulados de pacientes con cáncer de mama y accidente cerebrovascular.

grupos no difirieron de manera significativa en la tasa de tromboembolismo o eventos coronarios (Tabla 2).

Desenlaces ginecológicos

Entre las pacientes del estudio con útero presente, se diagnosticó cáncer de endometrio en cuatro de 1.746 mujeres en el grupo de tibolona (0.8 por 1000 personas-año) y ninguna de las 1.773 pacientes del grupo placebo (P = 0.06). El sangrado vaginal fue reportado como un evento adverso por 9.5% de las mujeres en el grupo de tibolona y 2.5% en el grupo placebo. En algún punto del estudio 533 mujeres del

grupo de tibolona y 168 del grupo placebo tuvieron grosor endometrial superior a 4 mm según lo observado en el ultrasonido. Como consecuencia del sangrado o del aumento de grosor endometrial, a 499 mujeres en el grupo de tibolona y 136 en el grupo placebo se les realizó biopsia endometrial. Hiperplasia endometrial fue diagnosticada en dos mujeres en el grupo de tibolona y una del grupo placebo.

De las mujeres con cuello uterino en quienes se realizó por lo menos una citología, 132 de 1.746 pacientes (7.6%) en el grupo de tibolona y 56 de 1.773 pacientes (3.2%) en el grupo placebo tuvieron displasia leve o células atípicas de significado indeterminado en el análisis citológico (P = 0.009); no hubo diferencia significativa en la incidencia de displasia (0.4% vs. 0.3%) y solo un caso de cáncer de cuello se presentó en cada grupo. Se realizó histerectomía a 18 mujeres (1%) en el grupo de tibolona y a 15 (0.8%) en el grupo placebo.

Otros efectos

Más pacientes en el grupo de tibolona que en el de placebo suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, siendo los más frecuentes flujo vaginal y malestar en las mamas (Tabla 4). Comparada con el placebo, la tibolona se asoció con un aumento promedio de peso de 0.6 kg; 109 de 2.050 mujeres (5.3%) en el grupo de

Tabla 4. Eventos adversos*

Evento	**Tibolona (N = 2249)**	**Placebo (N = 2257)**	**Valor de P**
	No. eventos (%)		
Muerte	26 (1.2)	28 (1.2)	0.89
Evento serio †	548 (24.4)	517 (22.9)	0.26
Cualquier evento	2098 (93.3)	2067 (91.6)	0.03
Evento ginecológico ††			
Flujo vaginal	221 (9.8)	40 (1.8)	< 0.001
Malestar mamario	203 (9.0)	65 (2.9)	< 0.001
Sangrado genital ?	165 (9.5)	45 (2.5)	< 0.001
Infección vaginal	186 (8.3)	56 (2.5)	< 0.001
Dolor pélvico	53 (2.4)	29 (1.3)	0.007
Otros eventos ††			
Caídas	154 (6.8)	205 (9.1)	0.006
Gastroenteritis	57 (2.5)	87 (3.9)	0.01
Bradicardia sinusal	33 (1.5)	52 (2.3)	0.008
Suspensión del tratamiento por evento adverso	422 (18.8)	296 (13.1)	< 0.001
Razón para la suspensión			
Sangrado genital ??	31 (1.8)	7 (0.4)	< 0.001
Aumento de grosor endometrial	26 (1.2)	6 (0.3)	< 0.001
Malestar mamario	25 (1.1)	4 (0.2)	< 0.001
Flujo vaginal	24 (1.1)	2 (0.1)	< 0.001

* El análisis incluye todas las pacientes que recibieron por lo menos una dosis de una droga del estudio. Las pacientes podían tener más de un evento adverso.

† Eventos adversos serios fueron todas las muertes, eventos que amenazan la vida, hospitalización y otros eventos que produjeron incapacidad o requirieron de intervención para prevenir la lesión permanente. Tales eventos incluyen eventos cardiovasculares, cáncer de seno, cáncer de endometrio y otros eventos que fueron adjudicados de manera enmascarada y que se reportan en el texto y la figura 2.

†† Otros eventos adversos fueron incluidos si ocurrieron en por lo menos 2% de cada grupo (P = 0.01).

? Los porcentajes están basados en el número de pacientes que tenían útero (1.746 en el grupo tibolona y 1.773 en el grupo placebo).

tibolona y 81 de 2.121 (3.8%) en el grupo placebo aumentaron por lo menos 10% de su peso basal. Las pruebas de función hepática a la iniciación y a los 36 meses de seguimiento (en 1.312 pacientes del grupo de tibolona y 1.368 del grupo placebo) revelaron que los niveles séricos de gamma-glutamiltransferasa aumentaron en promedio 9.9 UI por litro (mediana, 4.5) en mujeres que estaban recibiendo tibolona y en 0.9 UI por litro (mediana, 1.0) en aquellas que recibieron placebo ($P < 0.001$); 60 mujeres (4.6%) en el grupo de tibolona y 20 (1.5%) en el grupo placebo tuvieron niveles de por lo menos 96 UI por litro (= 3 veces el límite superior del rango normal [ULN], $P < 0.001$). Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa superiores a 90 UI por litro (= 3 veces el ULN) ocurrió en 12 mujeres (0.9%) en el grupo de tibolona y 3 (0.2%) en el grupo placebo ($P = 0.02$). No hubo diferencia significativa en los niveles de bilirrubina sérica entre los dos grupos. Tan solo una mujer en el grupo de tibolona y 14 en el grupo placebo suspendieron el tratamiento debido a pérdida ósea en la cadera que excedió 7% respecto al valor basal.

El número de mujeres que reportó caídas fue 25% menor en el grupo de tibolona respecto al de placebo. También hubo menos reportes de gastroenteritis y bradicardia sinusal en el grupo de tibolona.

Discusión

La tibolona se asoció con una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres mayores con osteoporosis. La reducción absoluta fue mayor (20.8 por 1000 personas-año) entre las mujeres que tenían una fractura vertebral previa que entre aquellas que no la tenían (4.6 por 1000 personas-año). La magnitud de la reducción en el riesgo relativo fue similar a aquella observada para la terapia con estrógenos, bisfosfonatos y raloxifeno[18]. La tibolona también se asoció con reducción en el riesgo de fractura no vertebral, mejoría que también fue mayor en mujeres con fractura vertebral previa. Se ha demostrado una reducción similar en el riesgo de fracturas no vertebrales para la terapia con estrógenos[19,20] pero no para los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), raloxifeno y tamoxifeno[21,23].

El estudio observacional del Millón de Mujeres reportó que el uso de tibolona hasta por cinco años estaba asociado a un aumento en el riesgo de cáncer de mama comparado con no usar terapia hormonal (riesgo relativo, 1.21; IC 95%, 1.07 - 1.37)[28]. En contraste, un gran estudio de casos y controles, también conducido en el Reino Unido, no mostró incremento en el riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo, 0.86; IC 95%, 0.65 - 1.13) con un promedio de 6.5 años de uso de tibolona[29]. No es claro por qué los resultados de estos estudios observacionales difieren del menor riesgo reportado en este estudio. Si la tibolona fuera prescrita en lugar de terapia hormonal para mujeres con mayor riesgo de cáncer de seno, esto aumentaría de forma falsa el riesgo de cáncer asociado con tibolona. Sin embargo, los factores de riesgo para cáncer de mama fueron similares en las mujeres que recibieron tibolona y terapias de estrógenos en el Estudio del Millón de Mujeres[28].

No es claro de qué manera la tibolona podría disminuir el riesgo de cáncer de seno. La tibolona parece estimular la proliferación de células humanas MCF-7, no obstante menos que como lo hace el estradiol[31,32]. Otros estudios han mostrado que la tibolona disminuye la proliferación de las células epiteliales del seno y favorece la apoptosis de células de cáncer de seno[33,35]. La tibolona puede disminuir la producción intracelular de estradiol por inhibición de la aromatasa[36], y puede inhibir la actividad de la sulfatasa y estimular la de la sulfotransferasa y por ende aumentar los niveles circulantes de formas sulfatadas débiles o inactivas de estrógenos que pueden inhibir competitivamente el estradiol[37,38].

El mayor riesgo de accidente cerebrovascular con tibolona ha sido reportado también con la terapia de estrógenos[20,39], pero el mecanismo biológico no es claro. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, mostró que 2.5 mg de tibolona y estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona incrementaban ligeramente el grosor de la íntima media en 0.004 mm por año[40]. La tibolona aumenta los niveles de proteína C reactiva, un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular, en grado similar al de los estrógenos equinos con-

jugados[41]. En estudios aleatorios, la tibolona disminuyó los niveles de colesterol de HDL pero mejoró los niveles de la lipoproteína(a), no cambió los de homocisteína de manera significativa y aumentó los de plasminógeno[41,42]. El tratamiento con tibolona no tuvo efecto en la tensión arterial o los niveles de glucosa en ayunas.

Dado que el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta de manera exponencial con la edad, la tibolona en general no debe ser utilizada en mujeres ancianas. Este compuesto ha sido usado por mujeres entre los 50 y 60 años de edad para alivio de los síntomas de la menopausia y prevención de la osteoporosis cuando el riesgo de accidente cerebrovascular es bajo, pero debe ser evitado en aquellas mujeres con factores de riesgo importantes para esta entidad, tales como hipertensión, tabaquismo, diabetes y fibrilación auricular[43]. Aunque el número global de eventos adversos fue pequeño, no hubo aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso, tal como se ha visto con terapia hormonal o SERMs, o incremento en eventos coronarios, como se observa con la combinación de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona[21,23,39].

Con respecto a las cuatro mujeres del grupo de tibolona en quienes se desarrolló cáncer de endometrio, el estudio del Millón de Mujeres reportó una asociación entre el uso de tibolona y un mayor riesgo de cáncer endometrial[44]. En un estudio aleatorizado de dos años con 2.5 mg diarios de tibolona que incluyó 1.598 mujeres que eran más jóvenes (edad promedio de 54 años) que las pacientes de este estudio (edad promedio de 68 años), no se presentaron casos de cáncer de endometrio[45]. Encontramos que las mujeres en el grupo de tibolona tuvieron tres veces más posibilidad de reportar sangrado vaginal y tener un grosor endometrial superior a 4 mm (llevando a un incremento en la tasa de biopsia de endometrio por un factor de 3) respecto a aquellas del grupo placebo[46]. La mayor vigilancia puede ser responsable, por lo menos en parte, del incremento en el diagnóstico de cáncer de endometrio[46]. No hubo diferencia entre los dos grupos en la baja tasa de hiperplasia endometrial. Aunque la tibolona puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio, el riesgo absoluto fue bajo durante los tres años de terapia. Hubo un pequeño aumento en los reportes de dolor pélvico, tal como se había visto en estudios previos con tibolona, pero la causa no fue clara[7].

El tratamiento con tibolona se asoció con síntomas ginecológicos severos que también se han observado con la terapia hormonal en la posmenopausia, incluyendo sangrado vaginal, flujo vaginal y malestar mamario. El incremento en la tasa de anormalidades cervicales mínimas en los resultados de la citología también se ha visto con la asociación de estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona en el estudio del Corazón en el Reemplazo con Estrógenos/Progestina (HERS)[47] y el estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI)[48]; la causa de este efecto no es conocida.

La incidencia de cáncer de colon no fue un desenlace previamente especificado en el ensayo y el número de casos fue pequeño. Sin embargo la disminución en la tasa de esta neoplasia en el grupo de tibolona, comparada con el placebo, semeja la reducción asociada con la combinación de estrógenos y progestina[49] pero no del estrógeno solo[20] en el estudio WHI. Mecanismos posibles para un efecto de los estrógenos son la disminución en la producción de sales biliares potencialmente carcinogénicas, disminución en la proliferación de células epiteliales del intestino y disminución en los niveles de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1[49].

El tratamiento con tibolona ocasionalmente aumentó los niveles de gamma-glutamiltransferasa, típico de osteohepatitis intrahepática no alcohólica, un efecto infrecuente de la terapia con estrógenos que generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento[50]. Este efecto no había sido reportado previamente con la tibolona. Dado que las pruebas de función hepática de seguimiento se obtuvieron tan solo a los 36 meses, el curso del tiempo de este efecto no se conoce.

Estudios previos reportaron que la tibolona aumenta el peso incrementando la masa magra del cuerpo o el agua[51]. Un pequeño ensayo sugirió que la tibolona aumenta la fuerza de agarre y de los extensores de la pierna. Por ende,

la menor tasa de caídas observada en el grupo de tibolona, reportada como un evento adverso, puede reflejar un efecto androgénico sobre la función muscular. Se ha observado que en hombres mayores, niveles mayores de testosterona se han asociado a menores tasas de caídas[52]. En contraste, la terapia con estrógenos no reduce el riesgo de caídas[53].

Este estudio evaluó fracturas incidentes, cáncer de mama, eventos cardiovasculares y efectos endometriales de la tibolona. Sin embargo, el estudio tuvo poder limitado para analizar otros desenlaces importantes, tales como enfermedad coronaria y cáncer de endometrio. Ya que el estudio duró en promedio tres años, el perfil de riesgos y beneficios puede cambiar con mayor duración del tratamiento. Por ejemplo, aunque no de manera significativa, el riesgo de accidente cerebrovascular pareció disminuir con el tiempo. Por otro lado, la influencia de la tibolona en el riesgo de cáncer de endometrio puede aumentar con el tiempo.

Raza, etnia y dosis son factores a considerar cuando se interpretan estos datos. Este estudio fue un ensayo clínico internacional, pero pocas pacientes eran negras o asiáticas. Se examinaron los efectos de 1.25 mg diarios de tibolona, pero 2.5 mg es la dosis usada para síntomas vasomotores. Estudios previos han encontrado que 2.5 mg de tibolona tuvieron tan solo un ligero efecto mayor que 1.25 mg sobre densidad ósea, marcadores de resorción ósea y niveles de lípidos[4,5,12].

Se concluye que en mujeres mayores con osteoporosis la tibolona disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, particularmente en pacientes que ya tenían una fractura vertebral. Se asoció con un menor riesgo de cáncer de seno y posiblemente de cáncer de colon. Sin embargo se asoció a un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y por lo tanto no debe ser usada en mujeres ancianas o aquellas con factores de riesgo para accidente cerebrovascular. La tibolona tuvo otros efectos que semejan aquellos de la terapia combinada de estrógenos con una progestina. En aquellos casos en los que la tibolona está aprobada para su uso, estos riesgos y beneficios potenciales y otros efectos deben tenerse en cuenta en el momento de considerar el uso de la tibolona para el tratamiento de síntomas de la menopausia o prevención de fracturas.

Referencias

1. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68: 21-30.
2. Jelinek J, Kappen A, Schšnbaum E, Lomax P. A primate model of human postmenopausal hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1224-1228.
3. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005; 50: 222-230.
4. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-2422.
5. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717-4726.
6. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1651-1657.
7. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 917-925.
8. Meeuwsen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 35-43.
9. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
10. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow,

sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4: 28-41.

11. Modelska K, Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebocontrolled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 286-293.
12. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-1756.
13. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-1148.
14. Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-996.
15. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1947-1954.
16. Kurman R, Norris H. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman R, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 411-486.
17. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70: 659-663.
18. Cummings SR. A 55-year-old woman with osteopenia. *JAMA* 2006; 296: 2601-2610.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
20. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
22. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134.
23. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
24. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
25. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-1761.
26. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137.
27. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003; 21: 28-34.
28. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
29. Opatrny L, DellÕAniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 169-475.
30. Mueck AO, Lippert C, Seeger H, Wallwiener D. Effects of tibolone on human breast cancer cells and human vascular coronary cells. Arch Gynecol Obstet 2003; 267: 139-144.
31. 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: 311-318.
32. Lippert C, Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Tibolone versus 17beta-estradiol/norethisterone: effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 127-130.

33. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot JY, Kloosterboer HJ, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril* 2002; 78: 351-359.

34. Werner HM, Franke HR, Vermes I. Apoptosis and proliferation in breast cancer cells, cultured in vitro: effects of SERMs. *Climacteric* 2005; 8: 294-299.

35. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7: 50-58.

36. Raobaikady B, Parsons MF, Reed MJ, Purohit A. Tibolone and its delta-4, 7alpha-methyl norethisterone metabolite are reversible inhibitors of human aromatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 104: 154-160.

37. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 135-140.

38. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of Org OD14 (LIVIAL) and its metabolites on human estrogen sulphotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D, and the hormone-independent MDAMB-231, breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999; 19: 269-275.

39. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

40. Bots ML, Evans GW, Riley W, et al. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 746-755.

41. Barnes JF, Farish E, Rankin M, Hart DM. Effects of two continuous hormone therapy regimens on C-reactive protein and homocysteine. *Menopause* 2005; 12: 92-98.

42. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2470-2478.

43. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors. *Angiology* 2000; 51: 793-808.

44. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.

45. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911-918.

46. Ettinger B, Kenemans P, Johnson S, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly osteoporotic women. *Obstet Gynecol* (in press).

47. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133: 942-950.

48. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748.

49. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.

50. Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 435-451.

51. Jacobsen DE, Samson MM, Kezic S, Verhaar HJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas* 2007; 58: 7-18.

52. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2124-2131.

53. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in communitydwelling elderly women. *Am J Med* 2005; 118: 1232-1239.