

Tibolona

Recibido para publicación julio 15 de 2009. Revisado y aceptado 12 de agosto de 2009

LEON SPEROFF*

La tibolona está en el mercado en muchos países a través del mundo, como terapia hormonal postmenopáusica, pero no está aprobada en los EE. UU. Fue introducida por primera vez en Holanda, la casa matriz de su productor Organon (ahora Schering Plough), que inició la investigación de este producto en los años 1960. Aunque la tibolona se desarrolló específicamente como una droga para el tratamiento de la osteoporosis, la actuación clínica de la tibolona la llevó rápidamente a ser aprobada para el tratamiento de los síntomas menopáusicos tan acertado como la prevención de osteoporosis.

Varios químicos y clínicos han tratado de vincular la tibolona con un acrónimo popular. Desde nuestro punto de vista, esto es innecesario y ha sido causa de la confusión creada por los múltiples nombres de marca dados (Livial, Liviel, Liviella, Boltin y Tibofem). Tibolona, su nombre genérico es un buen nombre que ha sido establecido en la historia y merece conservarse. Debido a su metabolismo único, la tibolona ejerce diferentes actividades hormonales en diferentes sitios.

Esta característica única es la que hace precisamente la droga difícil de entender

La química de la tibolona

La tibolona está químicamente relacionada con las progestinas 19 nortestosterona que son usadas clínicamente como anticonceptivos; sin embargo, su actividad depende de su metabolismo.

La tibolona (7- α ,17- α -17-hidroxi-7-metil-19-norpreg-5(10)-en-20-yn-3-ona) es metabolizada en primates humanos y no humanos en 3 metabolitos activos: 3 α hidroxi (3 α -OH) meta-

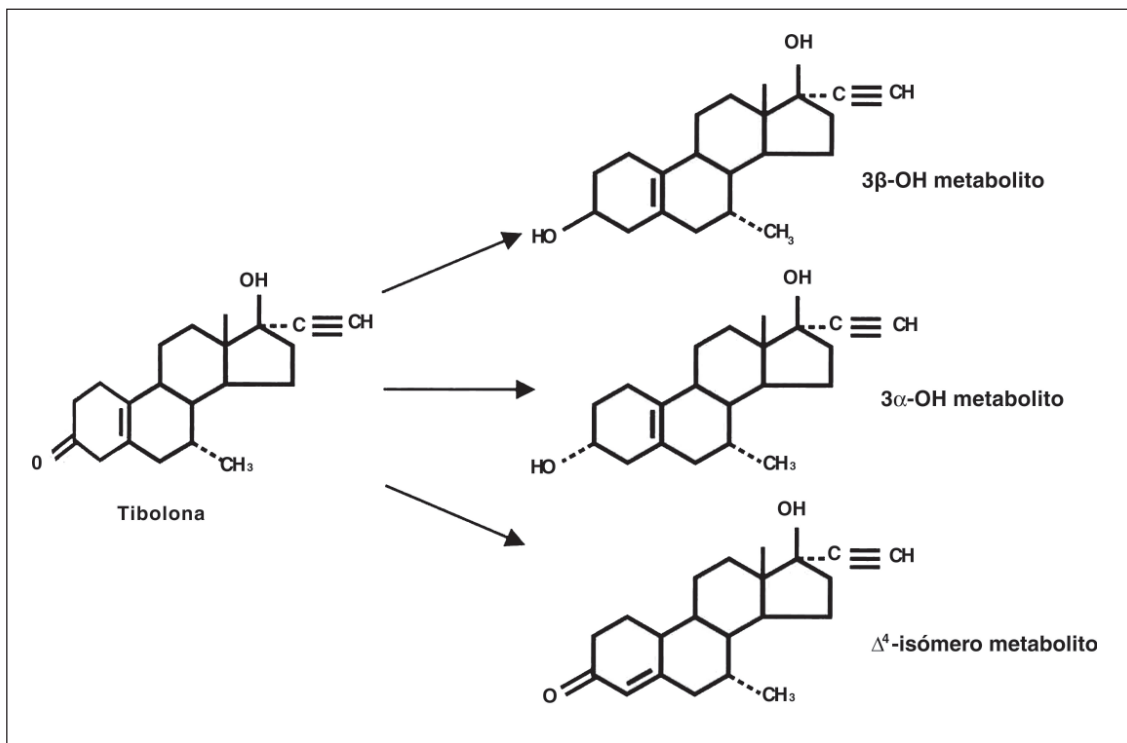
bolito y el 3 β hidro (3 β -OH) metabolito que tienen actividades agonistas estrogénicas, mientras el Δ -4 ketoisomero tiene efectos progestágenos y androgénicos¹⁻². Aunque la tibolona se une al receptor de estrógenos, en vivo, de la actividad del 3-hidroxi metabolito que es 100 veces mayor, con una gran afinidad por el receptor estrogénico alfa más que por el receptor estrogénico beta². La pérdida del grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo A elimina la actividad estrogénica del isómero Δ 4. El isómero Δ 4 ejerce su efecto androgénico primariamente en el hígado y el cerebro.

La conversión de la tibolona en los metabolitos se hace principalmente en el hígado y en el intestino.

El metabolismo del compuesto original es rápido y casi total, y principalmente los metabolitos 3 α OH y 3 β -OH alcanzan la circulación; los niveles del metabolito 3 α -OH es tres veces mayor comparado con los metabolitos 3 β -OH.^{3,4} La tibolona y su isómero Δ -4 sólo puede ser detectado en picos cada 2 horas después de la ingesta, y aún entonces, los niveles son muy bajos, al límite de detección. La vida media de los metabolitos que predominan en la circulación (los 3 α -OH y 3 β -OH metabolitos) es aproximadamente de 7 horas u 8 horas, se alcanza un nivel estable por 5 días⁵. Comer no afecta el metabolismo, y la tibolona puede ser tomada en cualquier momento del día³. La farmacocinética de la tibolona no se afecta por la disfunción renal. Hay un efecto metabólico débil en los metabolitos en las enzimas del citocromo p450, y no se espera interferencia con drogas coadministradas⁴.

Después del metabolismo inicial de la tibolona, los productos se sulfatan rápidamente

* Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, OR
Traducido del inglés Gustavo Gómez T. MD.



y más del 75% de los metabolitos circulan como sulfatos para ser activados por las sulfatasas de los tejidos⁴.

La tibolona está disponible en dos dosis diarias, de 1.25 mg y 2.5 mg. Hay una considerable variabilidad (cerca del 40-50%) en y entre los sujetos, pero las dosis de 1.25 mg y 2.5 mg producidas en la misma bioequivalencia cuando se miden los niveles máximos y áreas debajo de la curva para los metabolitos 3α-OH y 3β-OH.⁵ Sin embargo, hay diferencias en la respuesta clínica, la cual es influenciada por la dosis escogida.

El metabolismo de la tibolona no está limitada al hígado y al intestino. Los efectos importantes se explican por el metabolismo local específico. Por ejemplo, el isómero Δ-4 es producido primariamente en el endometrio, se une al receptor de progesterona, y protege el endometrio de los efectos agonistas de los metabolitos estrogénicos⁶⁻⁹.

Efecto de la tibolona en los síntomas menopáusicos

Los síntomas menopáusicos son la mayor motivación de las mujeres para el uso de terapia

hormonal postmenopáusica. La tibolona debe funcionar bien en esta categoría y por lo tanto es una atractiva opción para clínicos y pacientes. Estudios clínicos han establecido, sin duda, que la tibolona ejerce un impacto estrogénico benéfico sobre los fogajes y la resequead vaginal. Estudios apropiados han documentado que la tibolona en una dosis diaria de 2.5 mg es tan efectiva como los regímenes postmenopáusicos convencionales en el tratamiento de los síntomas vasomotores¹⁰⁻¹⁶.

La dosis de 1.25 mg se demora más para hacerse efectiva, y esta dosis tiene también una mayor persistencia de los fogajes.¹⁷ Además, la tibolona trata efectivamente los efectos secundarios de los fogajes asociados a la terapia con la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)¹⁸. Afortunadamente, el tratamiento con tibolona provee un efecto estrogénico en la vagina. La tibolona, 2.5 mg diarios, alivia la sequedad vaginal y la dispareunia; en la mayoría de los estudios, la tibolona es tan efectiva como el tratamiento con estrógenos^{12-16,19-22}.

Una ventaja de la tibolona en definitiva se encuentra en estudios que examinan la sexualidad. En prospectiva, estudios randomizados comparando la tibolona con estrógenos o tera-

pia de estrógenos progestinas, la primera ha sido asociada con una mejor respuesta sexual.^{13,18, 23-26} Un aumento en la libido ha sido reportada en estudios comparando tibolona con placebo^{22,27} y la respuesta ha sido mayor que con terapia estrogénica, comparable con la asociada con tratamiento con andrógenos²⁸. El efecto general tiene incluido un aumento en el interés y el desempeño sexual, específicamente fantasía, excitación y orgasmo.

Hay dos posibles mecanismos para el efecto de la tibolona sobre la sexualidad: un efecto androgénico directo del Δ -4 isómero y/o un aumento en los niveles circulantes de testosterona libre. La tibolona está asociada con un profundo cambio en los niveles circulantes de la globulina transportadora de las hormonas sexuales, con cerca de una disminución del 50%.^{22,29} Esto es indudablemente debido al isómero Δ -4 y a un efecto androgénico en el hígado. El tratamiento de la tibolona, por lo tanto, produce una disminución en la concentración de testosterona (unida y libre) pero un sustancial aumento en la cantidad de testosterona libre, no unida.

Este perfil hormonal contrasta fuertemente con la asociada a la terapia con estrógenos, la cual aumenta la globulina transportadora de la hormona sexual y disminuye los niveles de testosterona total y libre. Los efectos secundarios de los andrógenos como el hirsutismo y acné no han sido reportados con el tratamiento con tibolona.

Cuando las mujeres quienes han estado con tibolona por 10 años fueron comparadas con un grupo control, las mujeres tratadas fueron menos torpes, menos ansiosas en respuesta al estrés leve, y demostraron mejor memoria para hechos, aunque no hubo diferencia en la memoria para eventos y empeoró en atención sostenida y en planeación³⁰. Sin embargo, esta es un área en la cual no es fácil alcanzar efectos consistentes, un problema a menudo debido a las diferencias en las herramientas y definiciones. El estudio cognitivo es difícil por la necesidad de aparear los grupos tratados y controles para inteligencia, edad, ocupación, educación y estado mental (p. ej. depresión) Debido a esta dificultad, la literatura que reporta los efectos de la terapia

hormonal sobre el estado cognitivo no da un cuadro consistente.

Esto es adicionalmente complicado por la sensibilidad y lo apropiado de las herramientas de medida que son usadas. Esta es un área que requiere estandarización y un nuevo enfoque de investigación, no solamente para tibolona sino para tratamientos farmacológicos que afectan el sistema nervioso central.

El efecto de la tibolona en el sistema cardiovascular

Consiste en los efectos de tibolona sobre el HDL-c en mujeres postmenopáusicas. Los micos tratados con tibolona tienen muchos más bajos niveles circulantes de HDL-c que los micos controles.^{32,33} Aunque el tratamiento con tibolona resultó en niveles más bajos de HDL-c, la extensión de la arteriosclerosis arterial coronaria no fue significativamente diferente a del grupo control. Resultados similares se observaron en las arterias carótidas³³.

Esa observación originó la pregunta de si las reducciones de HDL-c notadas entre los animales tratados con tibolona se asociaron con las significantes reducciones fisiológicas de la función de HDL-c. El HDL-c tiene un papel crítico en el transporte reverso del colesterol, el mecanismo por el cual el colesterol de las células (p. ej. El colesterol de la pared arterial) puede retornar a través del plasma al hígado para ser excretado³⁴. Además se ha encontrado que la capacidad de flujo del colesterol predice la severidad y extensión de la enfermedad arterial coronaria en pacientes humanos³⁵. Los micos postmenopáusicos tratados con tibolona no tenían reducción de flujo de colesterol³⁶. Esta disociación entre las reducciones en la concentraciones circulantes de HDL-c y la falta de cambios en la función de HDL-c sugiere que tal vez esto ocurra en gran parte por el hallazgo de que la arterioesclerosis arterial coronaria no se aumentó en el modelo de los micos.

Los estudios clínicos a corto plazo uniformemente documentan que el tratamiento con tibolona, 2,5 mg/día reduce los niveles de HDL-c en mujeres en alrededor del 20%. Sin embargo, también hay una reducción en el colesterol

total (cerca del 10%) y triglicéridos (cerca del 20%) y una leve disminución o no cambio en los niveles de LDL-c^{24,37-43}. En mujeres, por lo tanto, la tibolona no aumenta los niveles de LDL-c, y la reducción de HDL-c es menos que la registrada en micos.

Además, la tibolona disminuye la oxidación de LDL-c y produce una disminución del LDL-c denso y pequeño (que es más aterogénico); ambos cambios pueden ser benéficos⁴³. Los potenciales efectos dañinos asociados con reducción del HDL-c son además balanceados por la reducción en endotelina y lipoproteínas asociadas con tibolona, los efectos antianémicos detectados en mujeres con angina, y una mejora en la sensibilidad a la insulina^{42,44,47}. En estudios a más largo plazo, los niveles de HDL-c no vuelven a la línea de base al final de 2 años de tratamiento, pero retornan a la línea de base al final de los 3 años^{42,48,50}. Y otros estudios han encontrado que la disminución del HDL-c es estadísticamente insignificante^{51,52}.

El reconocimiento que las reducciones en HDL-c son potencialmente dañinas está basado en los importantes papeles del HDL-c en la mediación del movimiento del colesterol, las células cargadas de lípidos y la inhibición de la oxidación del LDL-c.

Sin embargo, los resultados experimentales en el modelo de los micos indican que la reducción en las concentraciones de HDL-c no son directamente paralelas a las reducciones en funciones importantes del HDL-c. Al menos una razón para la falta de correlación directa es la naturaleza compleja de las lipoproteínas HDL-c, una colección heterogénea de partículas que difieren en sus actividades⁵³. El cambio global de niveles de HDL-c no refleja cambios específicos en partículas que pueden afectar actividades biológicas específicas. Con resultados similares en el modelo de los micos, un estudio randomizado en mujeres demostró reducciones significantes niveles de HDL-c (promedio 27% causado por el tratamiento con tibolona, 2.5 mg/día que fue debido a una disminución de una subclase de partículas de HDL-c y medidas de las funciones antiaterogénicas de HDL-c (el transporte reverso de colesterol y la inhibición de la oxidación de LDL) que no fueron altera-

das⁴⁷. El estudio fue limitado por la corta duración del tratamiento de 12 semanas; sin embargo, los hallazgos son consistentes con los obtenidos en el experimento de 2 años en los micos. Esos resultados en humanos fueron confirmados y fortalecidos por un estudio de 68 mujeres postmenopáusicas randomizadas en tratamiento diario por 3 meses con 2.5 mg de tibolona y placebo⁵⁴. Los cambios en HDL-c fueron asociados con un aumento en la actividad de lipasa hepática, un efecto androgénico, de nuevo sin alterar la habilidad del plasma de mantener el flujo de colesterol.

Los resultados en el modelo de los micos son consistentes con un impacto global neutro en el sistema cardiovascular³³. Un seguimiento a largo plazo (promedio de 7.5 años) de mujeres tratadas con tibolona no encontró aumento en el grosor de la íntima de la carótida y el número de placas arteroescleróticas, resultados que son consistentes con el modelo de micos⁵⁵. Este impacto neutral es soportado posteriormente por la imposibilidad de encontrar algún efecto de la tibolona sobre la dilatación experimental de la arteria braquial o sobre las medidas de la resistencia vascular medida en las arterias carótida y cerebral media^{51,56}. Por otro lado, un método estudiando la dilatación venosa en la mano encontró una mejoría en la respuesta dependiente del endotelio después del tratamiento con tibolona⁵⁷. El infarto del miocardio y la falla cardíaca han sido reportados como asociados con hiperactividad simpática del sistema nervioso autónomo cardíaco, y el tratamiento con tibolona disminuye los niveles plasmáticos de los ácidos grasos libres, y el efecto resulta en una mejoría de la relación del tono simpático y el parasimpático⁵⁸. Otro efecto favorable conectado con tibolona y sus metabolitos es un impacto directo en las células endoteliales que resulta en una disminución benéfica en las moléculas de adhesión endotelial-leucocito, otro hallazgo similar al del modelo animal de los micos⁵⁹.

El estudio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone) fue un estudio randomizado de 3 años, doble ciego en 6 centros de EE. UU. y 5 en Europa, tratando 866 mujeres postmenopáusicas con 2.5 mg de

tibolona diaria, 0.625/2.5 mg diarios de estrógenos conjugados/acetato de medroxi-progesterona, o placebo⁶⁰. El objetivo arterial del estudio fue la medida del grosor de la íntima media arterial por ultrasonido cada 6 meses. Ambos, el grupo tratado con tibolona y el tratado con estrógenos/progesterona demostraron un aumento del grosor de la íntima media en el período de tiempo del estudio, a una tasa significativamente mayor que el grupo placebo, llevando a la conclusión que tanto el tratamiento con tibolona como con los estrógenos/progesterona aumentan la arterioesclerosis comparada con el grupo placebo.

En el estudio OPAL, las mujeres europeas difieren de mujeres americanas en muchas maneras: lípidos más altos, mayores niveles de presión sanguínea, más fumadoras. Las mujeres histerectomizadas fueron excluidas en los EE. UU., pero no en Europa (28% de la población del estudio). Los resultados promedios globales, indudablemente, indicaron una diferencia comparando ambos grupos de tratamiento con el placebo. Pero en las mujeres europeas, la arterioesclerosis, mediada por el grosor de la íntima media, mejoró en el grupo placebo, haciendo fácil calcular la diferencia significativa comparados con los grupos tratados. En las mujeres americanas, no hubo diferencias comparando los 3 grupos de tratamiento, pues todos mostraron aumento del grosor. Así la conclusión final fue influenciada por los resultados en las mujeres europeas. Los investigadores no pudieron explicar estas diferencias. Desafortunadamente, el estudio OPAL no alcanzó su propósito en dar datos robustos sobre los efectos cardiovasculares, debido a lo viejo de la población de las mujeres y a las notables diferencias en los resultados entre mujeres europeas y americanas. Continúa siendo una buena razón de creer que la tibolona tiene un efecto neutro en el sistema cardiovascular. Además, la tibolona no afecta adversamente la presión sanguínea en mujeres con hipertensión establecida⁴⁰.

El efecto de la tibolona en diabetes

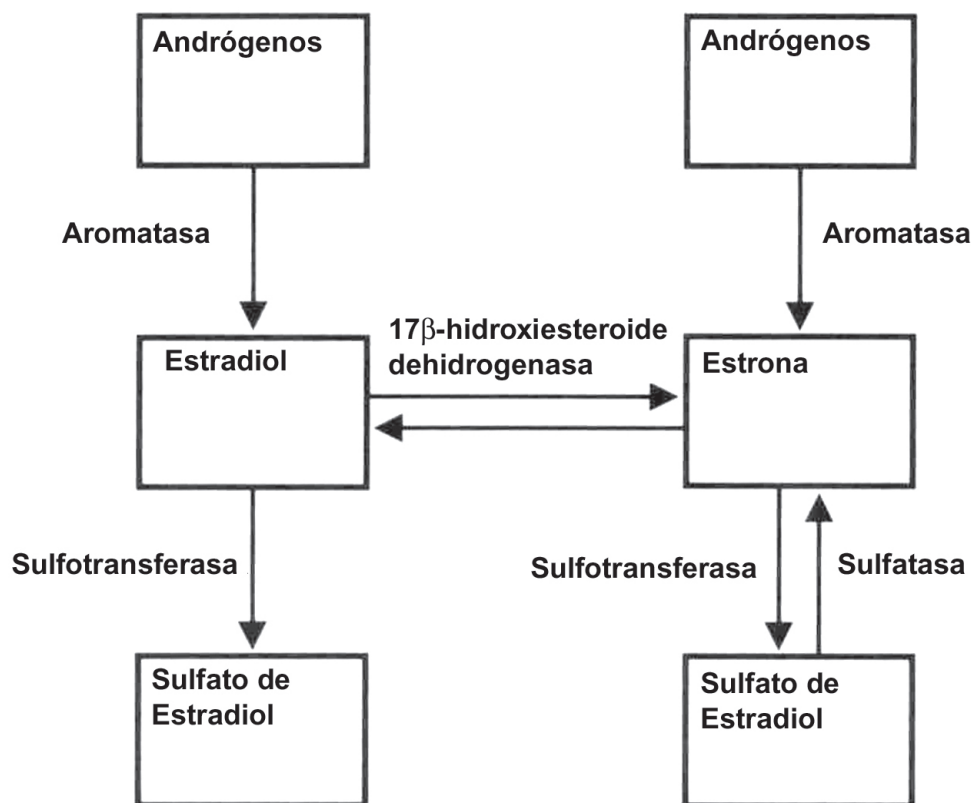
La administración de tibolona, 2.5 mg por día, a mujeres viejas con diabetes tipo 2 no produjo cambios significativos en el perfil

lipídico⁶¹. El tratamiento con tibolona está asociado con un aumento de la sensibilidad a la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, aunque algunos no han reportado efectos en mujeres normales^{39,47,62,63}. Por lo tanto, la tibolona es una opción atractiva para mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus.

Efecto de la tibolona en el útero

La tibolona no estimula la proliferación endometrial. Esto es porque el predominante si no exclusivo metabolito de la tibolona producido en el endometrio el Δ -4 isómero, se une al receptor de progesterona y protege el endometrio de los efectos agonistas de los 2 metabolitos estrogénicos⁶⁻⁹. Este efecto protector ha sido documentado en estudios humanos a largo plazo (más de 8 años)^{8,9,12,20,21,64-66}. Se han reportado casos aislados de proliferación endometrial, por ejemplo 4 de 150 mujeres tratadas con 2.5 mg diarios por 2 años⁶⁷. En un seguimiento de 5 años, 47 de 434 mujeres experimentaron sangrado, y de éstas 11 tenían pólipos y fibroides endometriales, pero hubo 2 hiperplasias simples y 2 con carcinoma endometrial in situ⁶⁸. Esto refuerza el concepto clínico estándar de investigar el sangrado vaginal persistente en la mujer postmenopáusica. En el estudio clínico más grande en EE. UU., se observaron tres casos de cáncer endometrial, pero en cada caso fue detectado más tarde un carcinoma cuando las muestras de biopsia iniciales fueron examinadas más intensamente⁴². Sin embargo un segundo estudio grande de dos años fue realizado, el estudio THEBES, que no encontró ni hiperplasia ni cáncer en el grupo tratado con tibolona⁶⁹.

Las tasas de sangrado por privación con el tratamiento con tibolona ha sido comparable con el tratamiento con terapia combinada continua de estrógenos progestágenos,^{13,38,64,15} pero una bien diseñada comparación de estudios clínicos indican que la tasa es menos con la tibolona^{14,16,22,70,71}. Además la amenorrea se alcanza más rápido, 90% de las mujeres tratadas con tibolona son amenorreicas a los 6 meses^{14,168,72}. El sangrado es menor en mujeres mayores y puede ser más grande con la dosis de 2,5 mg comparados con la dosis de 1.25 mg pero



la diferencia es muy pequeña para ser detectada en algunos estudios^{17,42,73}. Algo muy importante es que la falta de correlación se ha observado entre el sangrado y el grosor endometrial medido por ultrasonido^{73,74}. Esto de nuevo enfatiza la necesidad de biopsia a mujeres tratadas con tibolona con sangrado persistente.

Evaluaciones cuidadosas en mujeres con fibromas quienes han sufrido y han sido tratadas con tibolona han revelado que no hay evidencia de crecimiento de los miomas en un periodo de 3 años de seguimiento^{75,77}. Además, el tratamiento con tibolona previene efectivamente los fogajes y la pérdida ósea y no altera la respuesta de los fibromas con los análogos de GnRH⁷⁸.

Los efectos de tibolona en la mama

La mama es una complicada factoría de estrógenos. El tejido mamario, normal y anormal, contiene todas las enzimas necesarias para la formación de estrógenos (sulfatasas, aromatasas, y 17 β hidroxiesteroide dehidrogenasa) y la conversión de estrógenos en sulfa-

tos (sulfotransferasas). La concentración de sulfato de estrona es alto en la mama (mayor que la del plasma) y aún más alta en el tejido canceroso.

Este estado se alcanza en las mujeres postmenopáusicas con niveles sistémicos muy bajos, indicando que el mecanismo local es operativo.

La mayor vía de síntesis de estrógenos en las células de tumores de mama humanos es por conversión de sulfato de estrona por la estrona sulfatasa, una vía que es más importante que la vía de la aromatasa⁷⁹. La aromatasa es una enzima compleja que produce la conversión irreversible de andrógenos en estrógenos. La localización de la actividad de aromatasa es predominantemente el tejido estromal de la mama. Comparado con el tejido normal, los niveles de sulfato de estrona y estradiol fueron mayores en el tejido tumoral⁸⁰. La actividad de sulfatasa es mayor (130-200 veces) que la actividad de aromatasa en todos los tejidos de mama examinados y la actividad de la sulfatasa y aromatasa fue mayor en el tejido tumoral que

en el tejido normal. Así, la concentración de estrógenos en la mama es mayor en mujeres con cáncer de mama, y la formación de estradiol de los estrógenos sulfatados es la vía primaria. Más importante, este aumento en la actividad estrogénica es independiente del estado del receptor de estrógenos en el tejido.

La tibolona y sus metabolitos inhiben la estrona sulfatasa y la 17 β hidroxisteroide dehidrogenasa en células estromales normales y en células de cáncer de mama hormono-dependientes (MCF-7 y T-47D)⁸¹⁻⁸⁴. Esto inhibe la conversión de sulfato de estrona a estradiol. Además, la tibolona y sus 3 hidroximetabolitos aumentan la conversión de estrona a estrona sulfato aumentando la actividad de la sulfotransferasa⁸⁵. La tibolona y sus 3 metabolitos inhiben la conversión de estrona a estradiol por la 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa⁸².

Aunque estos efectos imitan acción progestínica, la tibolona es más potente. La tibolona aumenta la actividad de la aromatasas en células estromales pero solamente a altas concentraciones de las que hay en las células in vivo⁸³. En el modelo de la rata y el ratón de cáncer de mama (cáncer inducido por 7,12 dime-tilbena(a)antraceno, DMBA), la tibolona ejerce una acción protectora del mismo grado que el tamoxifeno⁸⁶. Sin embargo, la tibolona no es antiestrogénica y no inhibe la aromatasas. Por lo tanto, el mecanismo se explica por los efectos enzimáticos descritos anteriormente, inhibición de sulfatasa y 17 β hidroxisteroide dehidrogenasa y estimulación de sulfotransferasa para aumentar la producción de sulfatos inactivos⁸³. Además, la tibolona aumenta la diferenciación celular y estimula la apoptosis, al menos en tejido mamario normal in vitro⁸⁷. Un aumento de la apoptosis es una acción de la molécula madre de la tibolona y sus Δ -4 isómeros. Así, la tibolona actúa como la progestina y un andrógeno débil en los estudios de líneas de células mamarias en que se examinan proliferación, diferenciación y apoptosis.

La tibolona y sus metabolitos no muestran la misma actividad dirigida hacia la enzima sulfatasa en todos los tejidos. Una fuerte inhibición de sulfatasa es un hecho mayor en las células mamarias, pero la tibolona y sus

metabolitos inhiben la sulfatasa sólo moderadamente en el endometrio (contribuyendo a la acción antiestrogénica) y no proveen inhibición en el hueso (permitiendo un mayor impacto estrogénico)⁸⁸.

La terapia hormonal postmenopáusica aumenta la densidad mamaria en la mamografía en cerca del 10% - 20% de las usuarias de estrógenos y cerca del 20%-35% en las usuarias de estrógenos progestinas, un efecto que ocurre dentro de los primeros meses de tratamiento. Al contrario, la tibolona no aumenta la densidad mamaria y causa mucho menos mastalgia que la vista con el tratamiento estrogénico^{14,26,42,71,89-93}. Es lógico concluir que estas respuestas favorables son una consecuencia de los efectos de la tibolona en las enzimas del tejido mamario involucradas en la producción local de estrógenos.

El estudio Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints (LIBERATE) fue un estudio multinacional, controlado con placebo, randomizado de mujeres con síntomas vasomotores, quienes habían tenido cáncer de mama tratado quirúrgicamente en los 5 años anteriores⁹⁴. El estudio se diseñó para demostrar que la tibolona era superior que el placebo, pero cuando el comité de seguridad de la droga se percató que parecía que había un exceso de cáncer de mama en el grupo de tratamiento, se canceló el estudio en Julio 31 de 2007, 5 meses antes del final programado. La duración media de la participación fue cerca de 3 años, con un amplio rango de unas pocas semanas de casi 5 años. Las participantes usaron una variedad de tratamientos adjuntos, principalmente tamoxifeno, 66.8%; y 6.5% inhibidores de aromatasas. La dosis de tibolona fue 2.5 mg/día, el número final de análisis fue de 1.556 mujeres en el grupo tratado y 1.542 en el grupo placebo. El rango de edad de las mujeres fue de 40 a 79 años, con un promedio de 52.7 años.

El 57.8% tenía nódulos linfáticos positivos y el 70% tenía un tumor estado IIA o mayor. El estatus de los receptores de estrógenos se conoció en 2.808 mujeres en quienes los tumores fueron receptor estrogénico positivo en el 77.8%. En el análisis de intento de tratar, el riesgo

relativo para cáncer de mama recurrente en el grupo tratado con tibolona fue de 1.40 (IC 95%, 1.14-1.70) El riesgo absoluto para tibolona fueron 51 cánceres por 1.000 mujeres año, y 36 en el grupo placebo. El aumento ocurrió sólo en mujeres con tumores con receptores estrogénicos positivos.

No hubo diferencias en tasas de mortalidad entre los dos grupos durante el periodo de 5 años del estudio.

No hubo diferencias en los eventos cardiovasculares o cánceres ginecológicos, y aunque sorpresivamente no hubo mejoría de los síntomas vasomotores, medidas de calidad de vida, y densidad ósea con el tratamiento con tibolona.

¿Cómo los resultados del LIBERATE que indican una acción estrogénica de la tibolona en la mama de sobrevivientes de cáncer concuerdan con lo que indica la literatura de que la tibolona ejerce un efecto antiestrogénico en el tejido mamario? Indudablemente, era lógico esperar que la tibolona tuviera un efecto saludable en la mama. Está bien documentado que la mama responde a la tibolona con menor estimulación comparada con los estrógenos, juzgando por los cambios en la densidad mamaria mamográfica y las características del tejido obtenido por aspiración con aguja fina. En el estudio clínico LIFT (discutido en la sección de hueso) que tenía fracturas vertebrales como objetivo primario y cáncer de mama como objetivo secundario, el riesgo de cáncer de mama a 3 años fue significativamente reducido a 68% con el tratamiento con tibolona, aunque la dosis fue menor, 1.25 mg/día⁹⁵.

La literatura previa documenta acciones benéficas de tibolona reflejada en los senos; sin embargo, el impacto de tibolona en el tejido mamario normal, la actividad de la tibolona de bajar los niveles estrogénicos bioactivos en los tejidos blancos puede perderse en las células cancerosas. Los efectos contrarios encontrados en el LIFT pueden reflejar su población vieja de mujeres a alto riesgo de fracturas; una población que también difirió por tener más bajo peso corporal, no historia de uso de tamoxifeno, y más bajo riesgo de cáncer de mama.

Aunque el estudio LIBERATE se puede aplicar a todas las sobrevivientes de cáncer de mama, hablando en un estricto sentido científico, los resultados fueron derivados principalmente de usuarias de tamoxifeno con 10 veces menos usuarias de inhibidores de aromatasas. La posibilidad de que los estrógenos o la tibolona pudieran interferir con los efectos benéficos del tamoxifeno o los inhibidores de aromatasas había sido siempre una objeción del tratamiento de las sobrevivientes con hormonas estrogénicas. En un análisis de un subgrupo del estudio LIBERATE, el grupo de mujeres que usaba inhibidores de aromatasas tenía un mayor riesgo de recurrencia de cáncer de mama comparado con tamoxifeno, sin embargo el intervalo de confianza fue amplio debido al relativamente pequeño número.

Los posibles efectos estrogénicos de la tibolona podrían ser más pronunciados en un cáncer de mama oculto en un tejido depletado de estrógenos, comparado con un tejido donde el tamoxifeno se ha unido a los receptores de estrógenos y prevenía la estimulación estrogénica. No sabemos si los datos del LIBERATE tienen significado para futuros tratamientos. **Sin embargo, hasta que haya nuevos datos, el uso de tibolona en mujeres con historia de cáncer de mama permanece relativamente contraindicada.**

Efecto de tibolona en el hueso

La tibolona previene la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas tan efectivamente como la terapia con estrógenos o estrógenos-progestágenos^{24,42,96,100}.

El impacto benéfico en el hueso se puede atribuir a los metabolitos estrogénicos actuando a través del receptor de estrógenos debido a que éste es bloqueado por un antiestrógeno pero no por un antiandrógeno o un anti-progestina¹⁰¹. En un estudio grande en EE. UU. con dosis entre 0.3 mg a 2.5 mg por día, solamente las dosis de 1.25 y 2.5 mg produjeron progresivo aumento de la densidad ósea en el cuello femoral⁴². Indudablemente, el impacto en el hueso fue esencialmente el mismo para las dos dosis más altas de 1.25 y 2.5 mg. Aunque la dosis de 1.25 mg es aceptable para la preven-

ción de masa ósea, la dosis de 2.5 mg es más efectiva para el alivio de los fogajes¹⁷. La tibolona previene la pérdida ósea asociada con el tratamiento con agonista de GnRH (y los efectos secundarios de los fogajes)^{78,102}.

El estudio LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) fue un estudio randomizado controlado con placebo multicéntrico en 22 países con 1.25 mg de tibolona dada diariamente por 3 años⁹⁵. Las 4.538 mujeres participantes en el estudio fueron entre 60 y 85 años de edad, todas en alto riesgo de fractura debido a osteoporosis, y todas tratadas con suplementos de calcio y vitamina D. El estudio se suspendió en febrero de 2006 después de un tratamiento promedio de 34 meses debido al aumento de riesgo de ACV. Los riesgos de todos los eventos fueron medidos después de 5 años de seguimiento. El tratamiento con tibolona redujo el número de fracturas vertebrales en cerca del 45%, y no vertebrales del 25%. La reducción de las fracturas fue de cerca de 4 veces mayor en mujeres quienes ya habían tenido una fractura vertebral al entrar al estudio comparadas con mujeres quienes no habían tenido una fractura de base. Es notable que el número de caídas en el grupo de tratamiento fue de 2% menos.

Basados en estudios previos de densidad ósea, los resultados del LIFT en la reducción de las fracturas no fue inesperado. La magnitud de los eventos es comparable con la de los estrógenos, bisfosfonatos y raloxifeno (con la excepción importante de la falta de efecto del raloxifeno en las fracturas de cadera). La reducción de cáncer de mama fue comparable con la reportada con tamoxifeno y raloxifeno, pero este no fue el objetivo primario del estudio. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, hubo 4 casos de cáncer endometrial en el grupo de tibolona y ninguno en el grupo placebo.

El reportado aumento de 2 veces en ACV en el LIFT fue mayor en mujeres más viejas (por encima de los 70), similar a la observada con los estrógenos. Es mejor evitar el uso de tibolona en mujeres mayores quienes estén a riesgo ACV (específicamente aquellas con hipertensión, fumadoras, diabéticas o con fibrilación atrial).

La tibolona es una opción apropiada para terapia hormonal, indicada en muchas mujeres postmenopáusicas. La dosis estándar de tibolona por muchos años fue de 2.5 mg diarios, pero los estudios clínicos apoyan el uso de 1.25 mg diarios, sin mayor pérdida de eficacia. Debido a su metabolismo único y variado, la tibolona tiene diferentes acciones en diferentes tejidos, lo cual provee un perfil global riesgo beneficio benéfico. Clínicamente la tibolona trata síntomas menopáusicos, incluyendo los fogajes y la resequedad vaginal tan efectivamente como la terapia estrogénica y más importante, mejora la respuesta sexual. La seguridad endometrial y la prevención de la pérdida ósea son comparables a las alcanzadas con los regímenes continuos combinados de estrógenos-progestinas y con una menor tasa de sangrado de privación.

La suma de varios efectos biológicos de la tibolona y sus metabolitos en el sistema cardiovascular podría aumentar o disminuir el riesgo de enfermedad arterial coronaria. No ha habido inicio de un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso, pero este es un efecto secundario potencial que requiere estudio epidemiológico en una población grande. La tibolona no estimula la proliferación de células mamarias y afecta la actividad enzimática en la mama para disminuir las concentraciones en el tejido mamario de estrógenos activos. La tibolona no aumenta la densidad mamaria en la mamografía y no aumenta la frecuencia de mastalgia.

Los reportados aumentos de riesgo de cáncer de mama y cáncer endometrial en estudios observacionales muy posiblemente representada por “una prescripción preferencial” de tibolona en Europa. Las mujeres prescritas con tibolona en Europa a menudo tienen enfermedad mamaria crónica, una historia personal de cáncer de mama, hemorragia uterina disfuncional previa, hipertensión y operaciones uterinas previas. Más importante, más mujeres prescritas con tibolona tienen una historia previa de tratamiento con estrógenos sin oposición. Así, los clínicos fueron más propensos a prescribir tibolona a mujeres que ellos creían estaban a mayor riesgo para estos dos cánceres, y esto podría alcanzar tasas más altas en los

grupos tratados comparados con los grupos controles.

Referencias

1. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem* 2001;76:231-238.
2. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003;68:21-30.
3. Timmer CJ, Huisman JAM. Effect of a standardized meal on the bioavailability of a single oral dose of tibolone 2.5 mg in healthy postmenopausal women. *Pharmacotherapy* 2002;22:310-315.
4. Vos RME, Krebbers SFM, Verhoeven CHJ, Delbressine LPC. The in vivo human metabolism of tibolone. *Drug Metab Disposition* 2002;30:106-112.
5. Timmer CJ, Houwing NS. Dose proportionality of three different doses of tibolone. *Pharmacotherapy* 2002;22:6-13.
6. Markiewicz L, Gurpide E. *In vitro* evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990;35:535-541.
7. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurpide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:345-351.
8. Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J, et al. Multicentre study of effects of Org OD14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in postmenopausal and oophorectomized women. *Maturitas* 1984;5:281-286.
9. Genazzani AR, Benedek Jaszmann L, Hart DM, Andolsek L, Kicovic PM, Tax L. Org OD14 and the endometrium. *Maturitas* 1991; 13:243-251.
10. Trevoux R, Dieulangard P, Blum A. Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1983;5:89-96.
11. Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Campanini D, Genazzani AR. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. *Maturitas* 1986;8:327-334.
12. Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, et al. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas* 1995;21:201-210.
13. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life — a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;26:15-20.
14. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:904-911.
15. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999;93:258-264.
16. Kökçü A, Centinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyldiöglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;36:75-80.
17. Landgren MB, Coelingh Benink HJT, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1109-1114.
18. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:40-45.
19. Crona N, Silfverstolpe G, Samsioe G. A double-blind cross-over study on the effects of Org OD 14 compared to estradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol* 1983;102:451-455.
20. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994;18:127-133.

21. Botsis D, Kassanos D, Kalogirous D, Antonious G, Vitoratos N, Karakitsos P. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. *Maturitas* 1997;26:57-62.
22. Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4:28-41.
23. Mendoza N, Suárez AM, Álamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 β -estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas* 2000;37:37-43.
24. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:161-168.
25. Huber J, Palacios S, Berglund L, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:886-893.
26. Egarter C, Topcuoglu AM, Vogl S, Sator M. Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:649-653.
27. Palacios S, Menendez C, Jurado R, Castano JC, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995;22:155-161.
28. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Böös J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med* 2008;5:646-656.
29. Dören M, Rubig A, Coelingh Benink HJT, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75:554-559.
30. Fluck E, File SE, Rymer J. Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:62-67.
31. Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2001;75:737-743.
32. Clarkson TB, Anthony M, 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;86:5396-5404.
33. Clarkson TB, Anthony MS, Mikkola TS, St Clair RW. Comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on carotid artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *Stroke* 2002;33:2700-2703.
34. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-228.
35. Pajunen P, Syväne M, Castro G, Nieminen MS, Taskinen MR. Cholesterol efflux capacity *in vitro* predicts the severity and extent of coronary artery disease in patients with and without Type 2 diabetes. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:96-100.
36. Mikkola TS, Anthony M, Clarkson TB, St. Clair RW. Serum cholesterol efflux in postmenopausal monkeys treated with tibolone or conjugated estrogens. *Metabolism* 2002; 51:523-530.
37. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993; 128:259-262.
38. Milner MH, Sinnot MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996; 87:593-599.
39. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effects of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmeno-

- pausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:251-253.
40. Lloyd G, McGing E, Cooper A, et al. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertension* 2000;14:99-104.
 41. Ginsburg J, Prelevic GM. Antiatherosclerotic effects of tibolone. *Menopause* 2001;8:79-80.
 42. 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.
 43. Barnes JF, Farish E, Rankin M, Hart DM. A comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2002;160:185-193.
 44. Haenggi W, Bersinger NA, Mueller MD, Bikhausev MH. Decrease of serum endothelin levels with postmenopausal hormone replacement therapy or tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:202-205.
 45. Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effects of tibolone on lipoprotein(a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1994;20:215-219.
 46. Lloyd GWL, Patel NR, McGing EA, Cooper AF, Kamalvand K, Jackson G. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. *Int J Clin Pract* 1998;52:155-157.
 47. von Eckardstein A, Schmiedem K, Hövels A, et al. Lowering of HDL cholesterol in postmenopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis* 2001;159:433-439.
 48. Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, et al. Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins A1 and B. *Menopause* 1999;6:92-97.
 49. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1752-1756.
 50. Kloosterboer HJ, Benedek Jaszmann L, Kicovic PM. Long-term effects of OrgOD14 on lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1990;12:37-42.
 51. Pan H-A, Wang S-T, Chen C-H, Pai M-C, Wu M-H, Huang K-E. Flow resistance in carotid and middle cerebral arteries in postmenopausal women: a comparative study of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy. *Climacteric* 2002;5:259-265.
 52. Cetinkaya MB, Alper T, Kökcü A, Yanik FF, Malatyalioglu E. Tibolone versus four estrogen replacement therapy protocols and plasma lipid levels in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:17-23.
 53. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:13-27.
 54. von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, et al. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol* 2003;58:49-58.
 55. Morris EP, Denton ERE, Robinson JG, MacDonald LM, Rymer JM. High resolution ultrasound assessment of the carotid artery: its relevance in postmenopausal women and the effects of tibolone on carotid artery ultrastructure. *Climacteric* 1999;2:13-20.
 56. de Kleijn MJ, Wilink HW, Bots ML, et al. Hormone replacement therapy and endothelial function. Results of a randomized controlled trial in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2001;159:357-365.
 57. Ceballos C, Ribes C, Amado JA, de Mier I, de Rozas LS, Berrazueta JR. Venous endothelial function in postmenopausal women after six months of tibolone therapy. *Maturitas* 2001;39:63-70.
 58. Manzella D, Fornaro F, Carbonella M, Picardi C, Paolisso G, Colacurci N. Effect of tibolone administration on heart rate variability and free fatty acid levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;78:1005-1009.
 59. Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000;162:87-94.

60. 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. *Eur Heart J* 2006; 27:746-755.
61. De Beer F, Smelt AHM, Van Vark LC, Hoogerbrugge N, Havekes LM, Gevers Leuven JA. The effect of tibolone on the lipoprotein profile of postmenopausal women with type III hyperlipoproteinemia. *J Int Med* 2002;251:148-155.
62. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998; 28:271-276.
63. Wiegratz I, Starflinger F, Tetzloff W, et al. Effect of tibolone compared with sequential hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41:133-141.
64. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995;21:71-76.
65. Meuwissen J, Wiegerinck M, Haverkorn M. Regression on endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Maturitas* 1995;21:121-125.
66. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:281-286.
67. Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203-208.
68. Ginsburg J, Prelevic GM. Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas* 1996;24:1-7-110.
69. Archer DF, Henddrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918.
70. Wu M-H, Pan H-A, Wang S-T, Hsu C-C, Chang F-M, Huang K-E. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001; 4:314-319.
71. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009;12:114-121.
72. Rymer J, Fogelman I, Champman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:53-56.
73. Berning B, van Kuijk C, Coelingh Benink HJT, Fauser BCJM. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000;35:81-88.
74. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkauser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:708-717.
75. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:91-94.
76. Gregoriou O, Konidaris S, Botsis D, Papadias C, Makrakis E, Creatsas G. Long term effects of tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas* 2001;40:95-99.
77. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period. Tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas* 2002;42:243-246.
78. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:111-118.
79. Santner SJ, Feil PD, Santen RJ. *In situ* estrogen production via estrone sulfatase pathway in breast tumors: relative importance versus aromatase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:29-33.
80. Chetrite GS, Cortes-Prieto J, Philippe JC, Wright F, Pasqualini JR. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and

- aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2000;72:23-27.
81. 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.
82. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. *Anticancer Res* 1999;19:261-267.
83. van de Ven J, Donker GH, Spsrong M, Blankenstein MA, Thijssen JHH. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002;81:237-247.
84. Purohit A, Malini B, Hooymans C, Newman SP. Inhibition of oestrone sulphatase activity by tibolone and its metabolites. *Horm Metab Res* 2002;1:1-6.
85. 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 hormone-independent MDA-MB-231, breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999;19:269-275.
86. Kloosterboer HJ. Endocrine prevention of breast: any role for tibolone? *Eur J Cancer* 2002;Suppl 6:S24-S25.
87. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000;36:76-77.
88. de Gooyer ME, Overklift Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001;183:55-62.
89. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000;20:101-107.
90. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40:159-164.
91. Sendag F, Terek MC, Özsener S, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001;76:445-450.
92. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-722.
93. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. *Maturitas* 2001;40:165-171.
94. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.
95. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *New Engl J Med* 2008;359:697-708.
96. Berning B, Kuijk CV, Kuper 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-year randomized placebo-controlled study. *Bone* 1996;19:395-399.
97. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17b-estradiol and dihydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997;12:806-812.
98. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92:574-579.
99. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. Bone density changes during two years' treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7:327-333.

100. Rymer J. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001;12:478-483.
101. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts an estrogenic effect on bone leading to prevention of bone loss and reduction in bone resorption in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1999;8:95.
102. Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril* 2002;78:63-68.
103. Wierik EJ, Hendricks PT, Boerstoeel-Streefland M. Clinical background of women prescribed tibolone or combined estrogen + progestogen therapies: a UK MediPlus study. *Climacteric* 2004;7:197-209.
104. Velthuis-te Wierik EJ, Hendricks PT, Martinez C. Preferential prescribing of tibolone and combined estrogen plus progestogen therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:518-527.