

## Motivos de abandono de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona en mujeres con menopausia

Francisco Javier Zayas-Jaime,<sup>1</sup> José Manuel Ornelas-Aguirre,<sup>2</sup> Dalia Elizabeth Pérez-Nápoles<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la terapia hormonal de reemplazo con tibolona, indicada para el control de los síntomas de la menopausia, tiene bajos índices de aceptación y cumplimiento durante el primer año. Pocos estudios analizan los motivos de su abandono.

**Objetivo:** analizar los motivos de abandono de las pacientes con menopausia que reciben tibolona y los efectos del medicamento en los años siguientes.

**Material y métodos:** estudio transversal y analítico efectuado en 261 mujeres con menopausia, de entre 40 y 60 años de edad, en control (2010-2011) en el servicio de Endocrinología ginecológica del Centro Médico Nacional del Noroeste, Ciudad Obregón, Sonora, México. Las variables estudiadas incluyeron: edad, tipo de menopausia, tiempo de consumo de la tibolona, motivo de abandono, hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo y diabetes mellitus.

**Resultados:** 21 mujeres, de 261, abandonaron el tratamiento (8.60%, IC95%: -3 a 19), p=0.0001 debido a: 42.9% por motivos ginecológicos (23.8% patología mamaria, 14.3% afección uterina y 4.8% patología ovárica, p=0.0001) y afección hepática y vascular (28.6%, p=0.050).

**Conclusión:** las mujeres estudiadas tienen un apego adecuado al tratamiento con tibolona (>90%). En las pacientes estudiadas no se evidenció mayor riesgo de patología cardiovascular o metabólica. Se requieren más estudios que exploren, a largo plazo, la evolución clínica, la respuesta terapéutica y las complicaciones en pacientes con menopausia que reciben tibolona.

**Palabras clave:** tibolona, terapia hormonal de reemplazo, menopausia, climaterio.

### ABSTRACT

**Background:** Hormone replacement therapy (HRT) with tibolone used in the management of menopause has low rates of acceptance and compliance in the first year. Few studies analyze the reasons for abandoning the use of tibolone.

**Objective:** To analyze the reasons for abandoned tibolone hormone replacement therapy in postmenopausal women and the effects of the drug through the years in the treatment.

**Material and methods:** In a cross-sectional study, were included 261 menopausal women between 40 and 60 year old who attended their disease control at the Gynaecological Endocrinology serving in the National Medical Center Northwest in Obregon City, Sonora, Mexico during 2010-2011. The variables studied included: age, type of menopause, time of use of HRT with tibolone, abandonment reason, development of hypertension, dyslipidemia, hypothyroidism and diabetes mellitus.

**Results:** A total of 21 women discontinued treatment (8.60%, 95% CI -3 to 19), p=0.0001. The reasons for abandonment included, 42.9% gynecological reasons (23.8% breast disease, 14.3% and 4.8% cervical condition ovarian pathology, p=0.0001). Liver disease and vascular occurred in 28.6%, p=0.050.

**Conclusion:** The women studied have adequate adherence to treatment with tibolone (>90%). We don't show an increased risk of cardiovascular or metabolic disease in women studied. Further studies are needed to explore the long-term clinical course, therapeutic response and complications in menopausal patients who use HRT with tibolone.

**Key words:** tibolone, hormone replacement therapy, menopause, climacteric.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** Le traitement hormonal substitutif avec la tibolone, indiqué pour le contrôle des symptômes de la ménopause, ont de faibles taux d'acceptation et de respect dans la première année. Peu d'études analysent les raisons de son abandon.

**Objectif:** Analyser les raisons de l'abandon des patients recevant la ménopause tibolone et les effets de la drogue dans les années suivantes.

**Matériel et méthodes:** Étude transversale analytique menée sur 261 femmes ménopausées, âgées entre 40 et 60 ans, en matière de contrôle (2010-2011) dans le service de gynéco-endocrinologie du Nord-Ouest Centre médical national, Ciudad Obregon, Sonora, Mexique . Les variables étudiées comprenaient l'âge, le type de la ménopause, le temps de

la consommation de tibolone, en raison de la négligence, de l'hypertension, de la dyslipidémie, l'hypothyroïdie et le diabète sucré.

**Résultats:** 21 femmes, 261, ont abandonné le traitement (8,60%, IC 95 -3 à 19%), p = 0,0001 due à: 42,9% pour des raisons gynécologiques (maladie du sein 23,8%, 14,3% et 4,8% état cervical pathologie ovarienne , p = 0,0001) et les maladies du foie et vasculaires (28,6%, p = 0,050).

**Conclusion:** Les femmes étudiées ont un attachement adapté au traitement par tibolone (> 90%). Chez les patients étudiés présentaient pas de risque accru de maladie cardiovasculaire ou métabolique. D'autres études sont nécessaires pour explorer le long terme l'évolution clinique, la réponse thérapeutique et de complications chez les patients recevant la ménopause tibolone.

**Mots-clés:** Tibolone, la thérapie de substitution hormonale, la ménopause, la ménopause.

## RESUMO

**Antecedentes:** Terapia de reposição hormonal com tibolona, indicado para o controle dos sintomas da menopausa, têm baixas taxas de aceitação e conformidade no primeiro ano. Poucos estudos analisam as razões para o seu abandono.

**L**os cambios hormonales y funcionales que se inician antes de la menopausia son fisiológicos, con reacciones neurovegetativas originadas por la intensa involución ovárica, que se convierten en síntomas que para su alivio requieren tratamiento. Los síntomas

**Objetivo:** Analisar os motivos para o abandono dos pacientes que receberam a menopausa com tibolona e os efeitos da droga nos anos seguintes.

**Material e Métodos:** Estudo transversal analítico realizado em 261 mulheres na menopausa, com idades entre 40 e 60 anos de idade, no controle (2010-2011) no serviço de Endocrinologia Ginecológica Northwest National Medical Center, Ciudad Obregón, Sonora, México . As variáveis analisadas incluíram idade, tipo de menopausa, tempo de consumo da tibolona, por causa da negligência, hipertensão arterial, dislipidemia, hipotireoidismo e diabetes mellitus.

**Resultados:** 21 mulheres, 261, descontinuaram o tratamento (8,60%, IC 19 -3 a 95%), p = 0,0001, devido a: 42,9% por razões ginecológicas (doenças da mama 23,8%, 14,3% e 4,8%, patologia cervical condição ovariana , p = 0,0001), e doenças do fígado e vascular (28,6%, p = 0,050).

**Conclusão:** As mulheres estudadas têm uma fixação adequada para o tratamento com tibolona (> 90%). Nos pacientes estudados não mostraram risco aumentado de doença cardiovascular ou metabólica. Mais estudos são necessários para explorar o curso clínico de longo prazo, a resposta terapêutica e complicações em pacientes que receberam a menopausa com tibolona.

**Palavras-chave:** Tibolona, terapia de reposição hormonal, menopausa, climatério.

suelen controlarse y desaparecer con terapia hormonal de reemplazo en diversas formas, dosis y regímenes de estrógenos, solos o en combinación con progestágenos, que buscan modificar, a corto plazo, los síntomas de la menopausia como los bochornos y la atrofia urogenital. La terapia hormonal de reemplazo también se indica para prevenir las fracturas por osteoporosis.<sup>1</sup> Entre la diversidad de opciones terapéuticas para controlar, disminuir y prevenir lo mencionado está la tibolona, que es un fármaco gonadomimético derivado de la 19 nortestosterona, con propiedades progestacionales, estrogénicas, androgénicas y metabólicas. Se prescribe en muchos países, pero no en Estados Unidos,<sup>2</sup> para control de los síntomas peri y posmenopáusicos.<sup>3</sup> Las ventajas conocidas de la tibolona se asocian con la disminución de los bochornos, por efecto directo en el centro termorregulador del cerebro, de la sequedad vaginal,<sup>4</sup> prevención de la pérdida ósea, incremento de la libido, y con efectos progestacionales en la mama,<sup>5</sup> sin repercusiones negativas en el endometrio y miometrio.<sup>6,7,8</sup>

Los estudios de farmacología efectuados en animales indican que la tibolona tiene propiedades parecidas a los estrógenos, progesterona y andrógenos. La prescripción

<sup>1</sup> Médico ginecólogo y endocrinólogo.

<sup>2</sup> Médico, investigador, catedrático Unison, campus Cajeme.

<sup>3</sup> Médico residente del cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Regional 1 y Hospital de Especialidades 2 de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

Correspondencia: Dr. José Manuel Ornelas-Aguirre  
Av. de las Misiones 1252  
85000 Ciudad Obregón, Sonora, México  
jmoapat@gmail.com

Recibido: marzo 2013  
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: Zayas-Jaime FJ, Ornelas-Aguirre JM, Pérez-Nápoles DE. Motivos de abandono de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona en mujeres con menopausia. Ginecol Obstet Mex 2013;81:593-601.

[www.femecog.org.mx](http://www.femecog.org.mx)

de la tibolona es motivo de controversia porque algunos estudios señalan que incrementa el riesgo de cáncer de mama<sup>9</sup> y endometrio.<sup>10</sup>

El riesgo de infarto isquémico cerebral en mujeres consumidoras de estrógenos conjugados está ampliamente descrito en la bibliografía.<sup>11</sup> Un estudio de Cummings SR y colaboradores demostró que las mujeres mayores de 60 años tratadas con tibolona tuvieron 2.2 veces más propensión a sufrir un accidente cerebrovascular que las que recibieron placebo. El hallazgo llevó a la suspensión anticipada de ese estudio.<sup>12</sup> Sin embargo, en ese mismo estudio no se demostraron diferencias significativas en el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, tromboembolismo venoso o cáncer de mama (RR 0.32, IC95%: 0.13 a 0.80, p=0.02) y colon (RR 0.31, IC95%: 0.10 a 0.96; p=0.04) entre los dos grupos.

En México y Latinoamérica la esperanza de vida para la mujer excede los 70 años de edad, por lo que una mujer de 45 años en esta región vive 35% de su vida en la etapa postmenopáusica.<sup>13</sup> Para tener una buena calidad de vida se requiere un tratamiento que evite las complicaciones tempranas y tardías originadas por el hipoestrogenismo.<sup>14</sup>

A largo plazo, las deficiencias de estrógenos se convierten en un factor de riesgo de osteoporosis y enfermedad cerebrovascular.<sup>15</sup> La terapia hormonal de reemplazo ha demostrado disminuir sustancialmente la incidencia y mortalidad debida a eventos vasculares cerebro-vasculares.<sup>16</sup> Existe el temor de que la tibolona incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial o sangrado vaginal. Estudios como el de Langer y sus grupo, que demostraron que luego de tres años de seguimiento no se registraron diferencias significativas entre usuarias de estrógenos, medroxiprogesterona, tibolona y placebo en relación con incremento de la incidencia de hiperplasia endometrial, o cáncer. Durante los primeros tres meses de ese estudio la tasa de sangrado fue mayor con acetato medroxiprogesterona y estrógenos (48%), que con la tibolona (18%, p <0.001) o placebo (3%, p <0.001).<sup>17</sup> Con base en esos resultados y algunas experiencias propias publicadas (muy escasas), en México y Latinoamérica la tibolona sigue indicándose como terapia hormonal de reemplazo.

Uno de los desafíos actuales del tratamiento de mujeres posmenopáusicas es diferenciar a las que sí deben recibir terapia hormonal de reemplazo de las que no, y contrarrestar los bajos índices de aceptación y cumplimiento que llevan a que 50% de las pacientes (de Estados Unidos)

lo abandonen durante el primer año, 23% en Suecia y un porcentaje menor en Latinoamérica.<sup>18</sup> A este respecto, Crespo-Retes, de la Universidad Nacional Federico Villarreal de Perú (1994), reporta una tasa de abandono del tratamiento con tibolona de 2.6% en un grupo de 300 mujeres en seguimiento durante ocho años. Los motivos más frecuentes de abandono fueron: aumento de peso (1.6%), sangrado vaginal (0.66%) y alteraciones digestivas (0.33%); sin embargo, concluye que la tibolona es un medicamento bien tolerado y aceptado para el alivio de los síntomas climáticos.<sup>19</sup> Otros autores reportan cifras similares para sobrepeso (13%), sangrado vaginal (13%) u otra decisión médica (9%).<sup>20</sup> En nuestra población existen pocos estudios que analicen los resultados del tratamiento con tibolona. El objetivo de este estudio es: analizar los motivos de abandono de la terapia de reemplazo hormonal con tibolona en mujeres con menopausia y los efectos del medicamento a través de los años en tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal y analítico efectuado en 261 mujeres con menopausia, de entre 40 y 60 años de edad, en control (2010-2011) en el servicio de Endocrinología ginecológica del Centro Médico Nacional del Noroeste, Ciudad Obregón, Sonora, México. Se solicitó autorización al comité de ética e investigación del hospital previo al inicio del estudio (R-2012-2601-83). Todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ingresar al estudio. A los investigadores se les proporcionó información común y estandarizada en relación con la información a obtener y las pruebas a realizar.

Se incluyeron 261 mujeres con menopausia de entre 40 y 60 años de edad que recibían terapia hormonal de reemplazo con tibolona por más de un año de seguimiento continuo, con o sin histerectomía, sin antecedentes de: cáncer de mama o de otro tipo en los últimos 10 años, de infarto de miocardio o cerebral en los últimos seis meses y que estuvieran viviendo en el área del noroeste de México en los últimos tres años. Las pacientes con presión arterial sistólica mayor de 200 mmHg o diastólica mayor a 105 mmHg se enviaron con el médico familiar para su control inmediato, y no continuaron en el estudio. Se excluyeron todos los casos de menopausia temprana, tratamiento con estrógenos conjugados o terapia hormonal inyectable por lo menos tres meses atrás y todos los casos en los que no

fue posible tener información a partir del expediente clínico. Todas las participantes que cumplieron los criterios de inclusión se seleccionaron de la consulta del servicio de Endocrinología ginecológica.

La evaluación clínica se realizó de acuerdo con los criterios actuales y recomendaciones de *The British Menopause Society and Women's Health Concern*<sup>5</sup>. Las variables estudiadas incluyeron: edad, tipo de menopausia, tiempo de tratamiento, abandono de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona y motivo de éste. Se consideró abandono dejar de consumir el medicamento por más de seis meses. La información clínica se obtuvo cada tres meses en citas periódicas de acuerdo con la disponibilidad de la agenda. Las pacientes se consideraron con hipertensión arterial cuando recibían algún antihipertensivo o cuando en algunas de las citas de evaluación la presión arterial sistólica era mayor de 140 mmHg o la diastólica mayor de 90 mmHg.

Las participantes permanecieron sentadas y en reposo durante cinco minutos previos a la medición de la presión arterial, y se les realizaron dos tomas diferentes con intervalo mínimo de 30 segundos entre una y otra. Se tomó en cuenta y se registró cualquier alteración de las grasas de la sangre (dislipidemia). Los parámetros de referencia fueron más de 200 mg/dL de colesterol o más de 150 mg/dL de triglicéridos. Se diagnosticó hipotiroidismo en las mujeres con valores de tiroxina libre (T4) menores de 0.9 ng/dL ajustados con las concentraciones de hormona estimulante del tiroides (TSH) mayores de 4 mUI/mL. Se consideró que las pacientes tenían diabetes mellitus cuando las concentraciones de glucosa en ayuno fueron mayores de 126 mg/dL o la prueba de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa resultó mayor de 200 mg/dL.

La información se capturó en una base de datos previamente diseñada para este propósito y el análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows® versión 15.0. Para las variables numéricas y de razón se calcularon frecuencias absolutas y relativas, promedio ± desviación estándar. Con t de Student se realizó un análisis intra e intergrupo para muestras independientes. Las variables cualitativas y dicotómicas se expresaron mediante porcentajes con cálculo de intervalos de confianza al 95%. Para el análisis inferencial se utilizó  $\chi^2$  de Pearson. El cálculo de riesgos se determinó mediante razón de momios (Odds Ratio). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

De las 261 mujeres en seguimiento continuo que recibían terapia hormonal de reemplazo con tibolona se obtuvo información de 244 pacientes (93%). La edad promedio fue de  $50.62 \pm 6.37$  años, con inicio de la menopausia a los  $44.24 \pm 7.36$  años. 142 casos (58.1%, IC95%: 47 a 63) tenían menopausia quirúrgica y 102 casos espontánea (41.8%, IC95%: 31 a 49),  $p=0.016$ . El promedio de consumo de la tibolona fue de  $7.80 \pm 3.9$  años. Al dividir por quinquenios los valores previos, se obtuvieron 0 a 5 años de uso en 80 mujeres (30.7%, IC95%: 40 a 40), de 6 a 10 años, 90 mujeres (34.5%, IC95%: 24 a 44) y más de 11 años, 74 mujeres (28.4%, IC95%: 18 a 38),  $p=0.448$  (Cuadro 1).

En relación con el abandono de la tibolona sólo se encontraron 21 casos (8.60%, IC95%: -3 a 19),  $p=0.0001$ , que significan una prevalencia baja en nuestra población. Al indagar acerca de los motivos de abandono de la tibolona, nueve casos (42.9%, IC95%: 11 a 75) se debieron a motivos ginecológicos (hemorragia uterina disfuncional o leiomiomas uterinos). Entre los motivos ginecológicos ocupó el primer lugar la patología mamaria en cinco casos (23.8%, IC95%: -13 a 61),  $p=0.016$ , seguida de la afección uterina en 3 casos (14.3%, IC95%: -25 a 53),  $p=0.001$  y sólo 1 caso de patología ovárica (4.8%, IC95%: -37 a 46),  $p=0.0001$ .

Llamó la atención la enfermedad hepática y vascular en 6 casos (28.6%, IC95%: -7 a 64),  $p=0.050$ . Se dejaron en último lugar los otros motivos no relacionados direc-

**Cuadro 1.** Características generales de las pacientes estudiadas

N=244	F	(%, IC95%)	p
Edad, $\mu \pm$ D.E.	$50.62 \pm 6.37$	--	0.0001*
Menopausia, $\mu \pm$ D.E.	$44.24 \pm 7.36$	--	0.0001*
Menopausia			
quirúrgica	142	58.1, 47 a 63	0.016†
Normal	102	41.8, 31 a 49	
Años de uso, $\mu \pm$ D.E.	$7.80 \pm 3.9$		
0 a 5 años	80	30.7, 40 a 40	0.448†
6 a 10 años	90	34.5, 24 a 44	
> 11 años	74	28.4, 18 a 38	

\* t de Student para muestras independientes

† $\chi^2$  Pearson

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

F: Frecuencia, D.E.: Desviación estándar, %: Porcentaje

tamente con la administración del fármaco en estudio y que representaron 28.6% de los casos: cáncer de algún otro tipo, reacciones idiosincráticas a la fórmula (prurito en la mayoría de los casos) o por decisión médica. En esas pacientes no fue posible obtener información más específica acerca de los motivos de la suspensión porque en el caso de la decisión médica, por ejemplo, la tomó el médico de primer contacto y no el especialista, lo que dificultó indagar acerca de los motivos reales de suspensión (Cuadro 2).

De los 244 casos en seguimiento, se realizó un análisis dicotómico con tablas de contingencia en 172 de las mujeres para evaluar si la tibolona indujo mayor o menor riesgo de hipertensión, hipotiroidismo, diabetes mellitus o dislipidemia. Si bien hubo mayor frecuencia

**Cuadro 2.** Motivos de abandono del uso de tibolona en las pacientes estudiadas

N=244	F	(%, IC95%)	p <sup>¶</sup>
Abandono de uso de tibolona	21	8.60, -3 a 19	0.0001
Motivo de abandono			
Patología ginecológica*	9	42.9, 11 a 75	0.513
Mamas	5	23.8, -13 a 61	0.016
Ovario	1	4.8, -37 a 46	0.0001
Útero	3	14.3, -25 a 53	0.001
Patología hepática y vascular**	6	28.6, -7 a 64	0.050
Otros***	6	28.6, -7 a 64	0.050

\* Incluye: hemorragia uterina (2), leiomiomas (1), quiste ovárico(1) y afección mamaria: BI-RADS III (4), hiperplasia ductal atípica (1).

\*\* Incluye: esteatosis hepática (2), quistosis hepática (1), trombosis venosa (3).

\*\*\* Incluye: cáncer renal (1), prurito (1), decisión médica (4).

¶  $\chi^2$  de Pearson

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

F: Frecuencia, D.E.: Desviación estándar, %: Porcentaje, OR: Odds Ratio

de hipertensión arterial (33.13%, IC95%: 15 a 38), hipotiroidismo (29.65%, IC95%: 12 a 35), diabetes mellitus (9.88%, IC95%: -5 a 21) y dislipidemia (15.11%, IC95%: 0 a 24) en las mujeres que continuamente recibieron tibolona. En ninguno de los casos anteriores pudo establecerse una razón de momios (Odds ratio) estadísticamente significativa, lo que no puede explicar la mayor o menor prevalencia de estas alteraciones en la población estudiada (Cuadro 3).

## DISCUSIÓN

Los cambios hormonales originados por la menopausia son responsables de una serie de manifestaciones biológicas, fisiológicas, psicológicas y sociales que marcan y modifican la vida de la mujer para el resto de su vida. En México, la menopausia sobreviene, en promedio, a los 47.6 años, con límites de 41 y 55 años;<sup>21</sup> en la población estudiada se observó, en promedio, a los 44 años.

El objetivo de la terapia hormonal de reemplazo es mantener las concentraciones plasmáticas de estradiol lo más semejante posible a las de los años previos a la menopausia y con ello disminuir los síntomas del hipoesplenismo, prevenir las fracturas por osteoporosis y disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, el apego a la mayor parte de los fármacos indicados, sobre todo con estrógenos conjugados de origen animal, es bajo, por los inconvenientes de: sangrado menstrual, mastalgia, cefalea, litiasis vesicular o trombosis de miembros inferiores, que hacen que las mujeres no continúen el tratamiento para buscar la protección cardiovascular y ósea.

En estudios previos se observó que la tibolona minimiza los efectos adversos de la terapia hormonal de reemplazo y

**Cuadro 3.** Afecciones clínicas en las pacientes evaluadas

N=172	Uso actual de tibolona		RM	p <sup>¶</sup>
	No F (%), IC95%)	Si F (%), IC95%)		
Hipertensión	10 (5.81,-8 a 17)	57 (33.13, 15 a 38)	1.08	0.08
Hipotiroidismo	6 (3.48, -10 a 16)	51 (29.65, 12 a 35)	1.01	0.80
Diabetes mellitus	2 (1.16, -12 a 14)	17 (9.88, -5 a 21)	1.01	0.89
Dislipidemia	3 (1.74, -12 a -15)	26 (15.11, 0 a 24)	1.00	0.89

¶  $\chi^2$  de Pearson

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

F: Frecuencia, D.E.: Desviación estándar, %: Porcentaje, OR: Odds Ratio

tiene mayor tolerabilidad,<sup>22</sup> inclusive algunos autores han reportado un efecto benéfico en la memoria, disminución de triglicéridos, colesterol<sup>23,24</sup> y densidad mineral ósea.<sup>24-25</sup>

Aun así existen mujeres que dejan la terapia hormonal de reemplazo con tibolona. Entre las causas argumentadas para explicar este hecho está la información distorsionada e incompleta acerca del medicamento y sus consecuencias a largo plazo,<sup>26</sup> el miedo a los efectos adversos del fármaco (sangrados vaginales, aumento de peso e hirsutismo) que en muchos casos son pasajeros y no continuos.<sup>3</sup> En nuestro estudio hubo continuidad en el tratamiento de las pacientes en más de 90% de los casos, a diferencia de lo reportado en Estados Unidos, donde el apego a la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos conjugados es apenas de 50%,<sup>27</sup> y en España de 28.8% de abandono de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona.<sup>28</sup> Para otras terapias de reemplazo existen cifras de abandono incluso mayores, por ejemplo; en un ensayo clínico efectuado en 4,170 mujeres con menopausia en Estonia por Veerus y su grupo en el año 2012 en mujeres que recibían terapia hormonal de reemplazo con estrógenos se reportó 70% de abandono al tratamiento.<sup>29</sup> Otro estudio realizado simultáneamente en Inglaterra, Australia y Nueva Zelanda en 3,721 mujeres con menopausia, a quienes se les administró terapia hormonal de reemplazo combinada con una dosis diaria de estrógenos-medroxiprogesterona durante un periodo de seguimiento de 10 años, 89% de las mujeres asignadas al grupo de tratamiento lo interrumpieron antes del primer año de seguimiento. Las razones más comunes para la interrupción fueron: sangrado vaginal (36%) y mayor sensibilidad mamaria (11%).<sup>30</sup>

Los resultados de nuestro estudio difieren de lo reportado para la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos: 1) las pacientes fueron cuidadosamente seleccionadas durante el inicio del cuadro climatérico, 2) se enviaron oportunamente al ginecólogo y permanecieron en seguimiento continuo con citas periódicas cada tres meses para re-evaluación de cada caso con toma de estudios de laboratorio y mamografía anual para descartar cualquier eventualidad que obligara a retirar el tratamiento, y por último 3) la seguridad social en México proporciona de manera gratuita los fármacos necesarios, atención médica y seguimiento con estudios de laboratorio y gabinete a cada una de las mujeres en control, situación que no sucede en otros países.

Uno de los temas importantes para las pacientes al inicio de la terapia hormonal de reemplazo y un motivo frecuente

de abandono, es el miedo al cáncer de mama que se vio incrementado después del estudio de la “Iniciativa para la Salud de la Mujer” (WHI) en año del 2002,<sup>31</sup> donde se reportó una relación directa entre las hormonas y mayor riesgo de cáncer mamario. Aunque el riesgo de cáncer de mama no fue el principal objetivo a valorar en el estudio WHI, el seguimiento a 11 años posterior al inicio del estudio no fue estadísticamente significativo para cáncer de mama (razón de riesgo 1.24; IC 95% 0.97 a 1.59).<sup>32</sup> Otros estudios han demostrado datos similares con valores de riesgo relativo entre 0.37 y 1.02, no significativos.<sup>33</sup> Sin embargo, en el año 2003, el estudio “Million Women Study” (MWS)<sup>34</sup> demostró un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama en todas las modalidades de TRH; la mayor magnitud fue para los estrógenos conjugados-progesterona ( $p < 0.0001$ ). En nuestros casos, ninguna de las pacientes en seguimiento tuvo cáncer de mama, sólo se registró un caso de hiperplasia ductal atípica.

Se ha estimado que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados puede disminuir la sensibilidad de las mamografías en 12.5% y provocar mayor frecuencia de cambios mamográficos en 35%. La tibolona origina aproximadamente 5% de los cambios mamográficos.<sup>33</sup> Lo anterior se afirma por el hallazgo de que la tibolona no produce un marcado estímulo en el parénquima mamario. A un año de tratamiento con tibolona, la densidad mamográfica sólo aumentó 10.7%.<sup>31</sup> En nuestras pacientes que abandonaron la terapia de reemplazo hormonal con tibolona prevaleció la patología ginecológica en poco más de 40%, de las que 23.8% de las lesiones mamarias fueron sospechosas de malignidad en la mamografía de control, con un reporte en cuatro pacientes de BI-RADS III,<sup>34</sup> lo que hizo que el médico decidiera retirar la terapia hormonal de reemplazo de manera inmediata. Es importante tener en mente que el cáncer de mama puede aparecer en cualquier mujer, reciba o no terapia de reemplazo hormonal, por lo que después de los 40 años, de acuerdo con otros factores de riesgo, toda mujer debe hacerse revisiones clínicas y mamográficas.

Es mayor el porcentaje de pacientes que inician alguna forma de terapia de reemplazo hormonal cuando la menopausia es inducida quirúrgicamente que cuando es espontánea, con porcentajes entre 60 y 90% de las mujeres con histerectomía que iniciarán terapia de reemplazo hormonal, contrario a las pacientes con menopausia espontánea, cifra que desciende entre 30 a 40%.<sup>35</sup> En

nuestra población, la mayoría de los casos fue de origen quirúrgico (58%).

Otro motivo conocido de abandono de la terapia de reemplazo hormonal es el sangrado vaginal. A este respecto, un estudio realizado por Langer y su grupo, en el año 2006, reportó que fue mayor en los primeros tres meses con una combinación de estrógenos conjugados-medroxiprogesterona (48%) que con tibolona (18%,  $p <0.001$ ) o placebo (3%,  $p <0.001$ ). Durante el seguimiento a tres años la incidencia de sangrado o manchado se incrementó en 66, 48 y 23% para estrógenos conjugados-medroxiprogesterona, tibolona, y placebo, respectivamente.<sup>17</sup> En nuestro estudio, el porcentaje de sangrado vaginal con el consumo continuo de tibolona en mujeres con menopausia espontánea fue mucho más bajo (1.9%).

Aunque la terapia con estrógenos conjugados-medroxiprogesterona se relacionó con duplicación del riesgo de tromboembolia venosa en comparación con el placebo en el estudio WHI, el aumento en el riesgo absoluto fue pequeño: 18 eventos de tromboembolia venosa adicionales por cada 10,000 mujeres tratadas con estrógenos conjugados-medroxiprogesterona por año, mismo riesgo que aumenta con la edad y obesidad.<sup>31</sup> Del mismo modo, la incidencia de accidentes tromboembólicos en mujeres tratadas con tibolona no es superior a la de mujeres sin tratamiento.<sup>36</sup> Además, el tratamiento continuo y prolongado por más de seis meses con tibolona reduce las concentraciones de colesterol total y triglicéridos, el espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida, incluso en 28%, y tiene efectos antioxidantes ante la disminución del colesterol HDL y en afección hepática (quistes hepáticos y esteatosis).<sup>23</sup> En nuestros resultados, algunas pacientes tuvieron patología vascular manifestada principalmente por cuadros de trombosis venosa periférica. Si bien esos resultados fueron mucho menores a lo reportado por otros autores, para nosotros es una justificación suficiente para evaluar bien a las pacientes por clínica, bioquímica y radiología antes de la administración de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona. A este respecto, la baja incidencia de complicaciones puede deberse al tamaño de la muestra, que representó sólo una cuarta parte de los casos evaluados por otras series, situación que es una deficiencia menor en este estudio. Sin embargo, consideramos que es un buen inicio en el estudio de este tema porque en México y Latinoamérica son escasas las publicaciones que abordan la problemática del abandono de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona.

Es bien sabido que la incidencia de enfermedad cardiovascular difiere notablemente entre hombres y mujeres debido, en parte, a diversos factores hormonales, con disminución de la enfermedad aterosclerótica en mujeres premenopáusicas que se eleva durante la postmenopausia y se reduce a niveles premenopáusicos en mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento con estrógenos. La protección cardiovascular que los estrógenos proporcionan sigue siendo un tema de interés y debate en el mundo.

Al respecto, es de notar que los valores de prevalencia observados para hipertensión, hipotiroidismo, diabetes mellitus y alteraciones de los lípidos fueron mayores en las mujeres en terapia hormonal de reemplazo con tibolona en comparación con las que abandonaron el tratamiento por lo menos 6 meses atrás, pero esto no representó mayor riesgo (OR=1.0) que fuera estadísticamente significativo.

En conclusión, en este estudio se encontró un adecuado apego al tratamiento con tibolona en las mujeres evaluadas (>90%), posterior a un seguimiento clínico de ocho años. En las mujeres que abandonaron el tratamiento las causas más comunes fueron las patologías ginecológicas, seguidas de afección hepática y vascular. No evidenciamos mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o metabólica en las mujeres en estudio. Estos resultados nos alientan a seguir prescribiendo la tibolona como una buena opción terapéutica en la terapia hormonal de reemplazo en mujeres con menopausia. Es necesario realizar nuevos estudios que exploren a largo plazo la evolución clínica, la respuesta terapéutica y las complicaciones en mujeres con menopausia que utilizan terapia hormonal de reemplazo con tibolona.

### Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por el soporte técnico, humano y financiero en la realización de las pruebas clínicas y de laboratorio, así como el acceso a información de archivos clínicos.

A la auxiliar de enfermería Esperanza Aragón-Meras por su colaboración en la obtención de información clínica y evaluación de algunas pacientes, durante la realización de este estudio.

### REFERENCIAS

1. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: a Systematic Review to Update the U.S.

Preventive Services Task Force Recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-113.

2. Clarkson TB. Does tibolone exacerbate atherosclerosis? *European Heart Journal* 2006;27:635-637.
3. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21-28.
4. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
5. Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society and Women's Health Concern. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2013;19:59-68.
6. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996;23:55-62.
7. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, et al. Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas* 1997;27:187-191.
8. Carranza-Lira S. Relación de la terapia hormonal, la tibolona y los SERMs con el crecimiento de miomas en la mujer posmenopáusica. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:610-614.
9. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, 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.
10. Beral V, Bull D, Reeves G, Million women study collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551.
11. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the women's health initiative. *Circulation* 2006;113:2425-2434.
12. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, et al. The effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
13. Villanueva LA, Ortega R, Morimoto S, Villanueva S, Arranz C. Efectos de la Tibolona sobre el metabolismo de lípidos, glucosa y secreción de insulina en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:473-477.
14. Rio de la Loza-Cava MF, Mendoza-Torres LJ, Murillo-Uribe A, Ortiz-Luna GF, et al. Evaluación clínica de la Tibolona en el síndrome climatérico. *Perinatol Reprod Hum* 1997;11:49-57.
15. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
16. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurse's health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762.
17. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA, OPAL Investigators. Effects of Tibolone and Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen/Medroxyprogesterone Acetate on Endometrium and Vaginal Bleeding: Results of the OPAL Study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1320-1327.
18. Carranza-Lira S, Santos-González J. Mexican physicians perception about hormonal therapy after the Women's Health Initiative Study. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:61-66.
19. Crespo-Retes I. Tibolona: 8 años de experiencia clínica. *Rev Farmacol Terap* 1994; 4:1-2.
20. Shifren JL, Schiff I. Role of Hormone Therapy in the Management of Menopause. *Obstet Gynecol* 2010;115:839-855.
21. Hernández-Valencia M, Córdova-Pérez N, Basurto L, Saucedo R, et al. Frecuencia de los síntomas del síndrome climatérico. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:232-237.
22. Santen RJ, Craig-Allred D, Ardoín SP, Archer DF. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:S1-S66.
23. Appt SE, Törmälä R, Franke AA, Mikkola TS, et al. Soy-Tibolone Combination-Effect on Lipids in Postmenopausal Monkeys and Women. *Maturitas* 2008;60:216-222.
24. Koh KK, Han SH, Shin MS, Ahn JY, et al. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *Eur Heart J* 2005;26:1362-1368.
25. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
26. Neves-E-Castro M. Association of ovarian and uterine cancers with postmenopausal hormonal treatments. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:607-617.
27. Power ML, Zinberg S, Schulkin J. A survey of obstetrician-gynecologists concerning practice patterns and attitudes toward hormone therapy. *Menopause* 2006; 13(3): 434-441.
28. López-Olmos J. Tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia con tibolona. *Clin Invest Gin Obst* 2005; 32(3):106-15.
29. Veerus P, Fischer K, Hakama M, Hemminki E, The EPHT Trial. Results from a blind and a non-blind randomised trial run in parallel: experience from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) Trial. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:44.

30. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risk 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.
32. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. HRT and breast cancer risk: a realistic perspective. *Climacteric* 2011;14:633-636.
33. Bracho M, Gil S. Tibolona y cáncer de mama. *Revista del Climaterio* 2004; 7:210-214.
34. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
35. Arena JO. Incorporación y cumplimiento de la terapia de reemplazo hormonal del climaterio femenino antes y después del estudio del WHI: Revisión de la evidencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:186-195.
36. Eilertsen AL, Qvigstad E, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. Conventional-dose hormone therapy (HT) and tibolone, but no low-dose HT and raloxifene, increase markers of activated coagulation. *Maturitas* 2006;55:278-287.