



Comentarios de la Sociedad Chilena de Climaterio

Efectos de la Tibolona en mujeres posmenopáusicas mayores

Resultados del estudio LIFT publicados en NEJM Agosto 2008

Autores: Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; the LIFT Trial Investigators.

The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women.
N Engl J Med. 2008 Aug 14;359(7):697-708.

Traducción del "abstract"

Antecedentes

La tibolona tiene efectos estrogénicos, progestogénicos, y androgénicos. Aunque la tibolona previene la pérdida de hueso, sus efectos sobre fracturas, cáncer de mama y enfermedad cardiovascular son inciertos.

Métodos

En este estudio aleatorizado, asignamos 4538 mujeres, que estaban en el intervalo de edad entre 60 y 85 años y tenían densitometría es óseas con T-score de -2,5 o menos en la cadera o columna o T-score de -2,0 o menos y evidencia radiológica de una fractura vertebral, para recibir tibolona una vez al día (a una dosis de 1,25 mg) o placebo. Se utilizaron radiografías de columna anuales para evaluar fracturas vertebrales. Las tasas de eventos vasculares y cáncer de mama fueron adjudicadas por grupos de expertos.

Resultados

Durante una mediana de 34 meses de tratamiento, el grupo tibolona, comparado con el grupo placebo, tuvo menor riesgo de fracturas vertebrales, con 70 casos vs. 126 casos por 1000 personas-años (HR 0,55; intervalo de confianza 95% 0,41 a 0,74; $P < 0,001$), y un menor riesgo de fracturas no vertebrales, con 122 casos vs. 166 casos por 1000 personas-años (HR 0,74; intervalo de confianza 95% 0,58 a 0,93; $P = 0,01$). El grupo tibolona tuvo también menor riesgo de cáncer invasor de mama (HR 0,32; intervalo de confianza 95% 0,13 a 0,80; $P = 0,02$) y cáncer de colon (HR 0,31; intervalo de confianza 95% 0,10 a 0,96; $P = 0,04$). Sin embargo, el grupo tibolona tuvo riesgo aumentado de accidente vascular encefálico (HR 2,19; intervalo de confianza 95% 1,14 a 4,23; $P = 0,02$), motivo por el cual el estudio fue detenido en febrero del 2006 por recomendación del grupo de seguridad y monitoreo. No hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad coronaria ni tromboembolismo venoso entre ambos grupos.

Conclusiones

La tibolona redujo el riesgo de fracturas y cáncer de mama y posiblemente cáncer de colon pero aumento del riesgo de accidente vascular encefálico en pacientes ancianas con osteoporosis. (ClinicalTrials.gov number, NCT00519857.)
n engl j med 359;7 www.nejm.org august 14, 2008

Comentario

El artículo inicia destacando que tibolona está aprobada en 90 países para tratar síntomas asociados a la menopausia y en 45 para prevenir osteoporosis. Como resumen, la tibolona preserva la densidad mineral ósea, reduce bochornos, puede aumentar la libido y la lubricación vaginal. La tibolona tiene poco efecto sobre los niveles de colesterol LDL, pero disminuye el colesterol HDL y también los triglicéridos.

Fueron excluidas las pacientes con osteoporosis severa, si tenían más de dos fracturas vertebrales y también aquellas que tenían densitometría ósea muy alterada, con T-score menor a -4,0 en la cadera, en la columna, o que hubieran presentado una fractura clínica vertebral diagnosticada durante el último año.

Otras exclusiones fueron: cáncer en los últimos cinco años (excepto cánceres no melanoma de la piel), uso de estrógenos en los tres meses previos, uso de bisfosfonatos durante un mes o más en el último año, o índice de masa corporal mayor a 34.

Quedaron fuera del estudio aquellas pacientes que teniendo útero, su endometrio medía cuatro milímetros de espesor o más en una ecografía previa al inicio.

Todas las pacientes recibieron citrato de calcio entre 630 y 1260 mg al día más vitamina D3, entre 400 y 800 UI al día.

Características de las pacientes estudiadas

El rango de edad abarcó entre los 60 y 80 años, con un mediana de 68,3 años (\pm 5,2).

El 40% tenía 70 años o más.

Los grupos son bastante comparables en los siguientes parámetros y con la siguiente prevalencia:

Terapia hormonal previa, aproximadamente 20% en cada grupo.

Historia de cáncer de mama familiar, 10%

Hipertensión arterial, 36%

Diabetes Mellitus, 5%

Fractura vertebral prevalente, 27%

Pacientes con útero intacto, 77%

Los siguientes parámetros mostraron muy leves diferencias, sin diferencia estadísticamente significativa:

Fumador actual 289 casos en los 2267 del grupo tibolona vs. 254 casos en los 2267 placebo, hacen una diferencia de 13 a 11%, o sea de 20 por 1000 casos. No se especifica el tiempo de exposición al tabaco. Tampoco se especifican mayores detalles con respecto a datos cruciales de riesgo vascular cerebral, tales como duración y grado de hipertensión, eficacia de tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo, que era libre decisión de los tratantes.

Resultados en hueso

Las pacientes tratadas con media tableta de tibolona, obtuvieron un resultado similar al de otros tratamientos aprobados para osteoporosis en prevención de fracturas vertebrales: terapia hormonal de reemplazo, raloxifeno y bisfosfonatos. La densitometría ósea mostró un aumento sostenido y persistente, con una ganancia densitométrica de 6% por sobre placebo al tercer año.

También la densitometría de cuello del fémur muestra una diferencia de + 3% en el grupo tratado, sin embargo la composición de la muestra no logra suficientes casos de fractura de cadera como para una comparación estadística.

Por ese motivo, se observan en detalle las fracturas no vertebrales, cuya curva de Kaplan Meyer muestra una evolución divergente a partir del año y medio de tratamiento, y persiste divergente de ahí en adelante, alcanzando una diferencia a favor de tibolona cercana a 4% al tercer año, la que al ajustar a tasas por 1000 por personas-años, queda en 6,9% mejor que placebo.

La tabla de resultados generales entrega los siguientes datos:

Hubo 70 fracturas vertebrales y 122 no vertebrales en el grupo tibolona vs. 126 y 166 respectivamente en el grupo placebo.

La diferencia a favor de tibolona apenas alcanza significación estadística en pacientes que no tenían fractura previa ($p = 0,05$), con una reducción relativa de 21% (intervalo de confianza 95% 0,48 a 1,00), pero en pacientes que tenían fracturas vertebrales antes del estudio, el tratamiento con tibolona demuestra mucho mayor protección, reduciendo en 65,7% el riesgo de una nueva fractura vertebral (HR 0,39; intervalo de confianza 95% 0,24 a 0,63); $p < 0,001$, en tanto que este grupo también muestra reducción relativa de 47% en fracturas no vertebrales (HR 0,53; intervalo de confianza 95% 0,35 a 0,81); $p = 0,004$.

Probablemente los efectos reales sean aún un poco mejores en fracturas, ya que el análisis por intención de tratar (ITT) incluye a 77 pacientes norteamericanas que abandonaron la terapia

cuando se dictaron normas de ética con respecto a utilizar fármacos activos como comparación en lugar de placebo, en pacientes osteoporóticas.

Los resultados de protección contra fracturas con tan sólo media tableta de tibolona no sorprenden, debido a que era plausible en un fármaco capaz de limitar la resorción ósea sin afectar el remodelamiento óseo. Los comités de vigilancia y experimental consideraron cumplido el objetivo, y es lamentable que no se hubiese continuado el estudio en pacientes menores de 70 años, para observar otros importantes efectos relacionados con autonomía y calidad de vida, además del perfil de seguridad.

	Tasa X 1000 Pers-Años		HR	p
	Tibolona	Placebo		
Nuevas fracturas vertebrales	10,9	19,6	0,55 (0,41-0,74)	< 0,001
Fracturas no vertebrales	19,5	26,3	0,74 (0,58-0,93)	0,01
Cáncer de mama	0,9	2,8	0,32 (0,13- 0,80)	0,02
Cáncer de colon	0,6	1,9	0,31 (0,10-0,96)	0,04
Accidente vascular encefálico	4,3	1,9	2,19 (1,14-4,23)	0,02
Enfermedad coronaria	4,1	3,0	1,37 (0,77-2,45)	0,28
Tromboembolismo venoso	0,8	1,3	0,57 (0,19-1,69)	0,31

Cáncer de mama y endometrio

En relación a cáncer de mama, el resultado es algo mejor al esperado, demostrando protección similar a la ya conocida de tamoxifeno y raloxifeno. Hay que mencionar que el diseño del LIFT es bastante parecido al Estudio More.

Los resultados sobre endometrio y sangrados, muestran que tibolona tiene cierta actividad estrogénica además de progestacional, pero no aparece riesgo de cáncer endometrial.

Estas dos observaciones vienen a poner punto final a las alertas del Million Women Study, que se ven desmentidas, dando la razón a las severas críticas metodológicas hacia dicho estudio, que apuntaban a un inaceptable sesgo de selección.

Accidentes Vasculares encefálicos

Se presentaron 28 casos de accidente vascular encefálico isquémico o hemorrágico en 2249 pacientes del grupo tibolona, y 13 casos en los 2257 evaluados del grupo placebo.

El efecto sobre diversos riesgos cardiovasculares es sin duda el punto de mayor interés, y no deja de ser sorprendente el que mientras no aparece efecto significativo sobre arterias coronarias, la diferencia es estadísticamente significativa en riesgo de accidente vascular encefálico, dependiente de la edad, y muy posiblemente del antecedente de hipertensión, que no está suficientemente explicitado en el estudio. En efecto, un primer análisis sobre la curva de Kaplan Meyer permite apreciar que la diferencia entre los dos grupos se establece dentro del primer año de tratamiento, momento a partir del cual desaparece la divergencia, continuando la misma pendiente para ambas curvas hasta el final del estudio. Este detalle tiene gran importancia ya que sugiere la presencia de algún factor predisponente sobre el cual la terapia activa actuaría como precipitante y por un período limitado al primer año y medio desde el inicio de la terapia.

Por este motivo no sólo resulta crucial corregir los datos por duración de exposición al tabaco, sino también por duración y eficiencia del tratamiento antihipertensivo. Para la importancia que diversos estudios epidemiológicos han asignado a estos datos, trabajo debería publicar con mas detalles las variables CV de los probandos.

Se asume que las pacientes del grupo activo y del grupo placebo recibieron tratamientos eficaces para la comorbilidad asociada a enfermedad vascular cerebral, dislipidemia, diabetes e hipertensión, otro punto digno de evaluación especial.

Por otra parte hay que destacar que la población mayor de 70 años está altamente expuesta a sufrir accidentes vasculares encefálicos, y este riesgo es muy variable al comparar diferentes poblaciones y etnias, como lo demuestran diversos estudios epidemiológicos.

Al comparar con tasas absolutas de accidentes vasculares encefálicos, pareciera que el grupo tibolona en el estudio LIFT alcanzó aproximadamente la mitad de la tasa general observada para mayores de 70 años, en tanto que el grupo placebo alcanzó la cuarta parte. Las tasas de AVE han ido variando en diversos países a medida que se implementan políticas para el control de la hipertensión entre otras, lo cual indica que hay varias fuentes de variabilidad. Como referencia, es útil comparar las tasas del estudio LIFT con las reportadas en un estudio australiano, por ser suficientemente grande y que examina el riesgo sobre población contemporánea. En este, las pacientes de 65-75 años tuvieron 4,5 0/00 de riesgo de AVE en 1995 y 2,9 0/00 en año 2001, en tanto que el grupo 75-85 años tuvo 14 y 9 por mil respectivamente. (Ref. Islam MS et al. Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. Stroke. 2008 Mar;39(3):776-82).

Tal como ha ocurrido con el estudio WHI, la comunidad de expertos queda a la espera de la liberación de datos que permitan hacer análisis científicos en la relación entre hipertensión arterial, tabaquismo, lípidos y tibolona y sus diversas interacciones.

Posición de la IMS

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) ha emitido una declaración que alerta con respecto a los riesgos potenciales de iniciar la terapia después de los 70 años en pacientes con los factores de riesgo para accidente vascular encefálico, los autores del estudio LIFT amplían ese margen a 63 o 65 años. Ninguno de ellos se refiere a la continuación de tratamiento en pacientes que llevan más de un año y medio tomando tibolona, grupo en el cual no cabría esperar diferencias, según se podría especular basándose en los datos presentados en este estudio. ■

Dr. Sergio Brantes Glavic