



Jornada de Actualización en Menopausia
Antofagasta, 8 de Septiembre de 2006

Tibolona, Realidad Actual

Dr. Sergio Brantes Glavic

Servicio de Medicina Interna - Sección Endocrinología
Sede Oriente Universidad de Chile



SOCIEDAD
CHILENA DE
CLIMATERIO



Nombre	n	Objetivos principales	Estado de Avance
OPAL Osteoporosis Prevention and Arterial effects of TiboLone (Livial)	866	El efecto de tibolona, CEE/MPA y placebo sobre el grosor de la íntima y media arterial carotídea y sobre la densidad mineral ósea de las vértebras lumbares y fémur proximal en mujeres posmenopáusicas	Publicado
LIBERATE Livial Intervention Following Breast cancer; Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints	3148	Tasa de recurrencia de cáncer de mama en mujeres con síntomas climatéricos e historia de cáncer de mama	2008
THEBES Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study	3240	Perfil histológico endometrial después de tratamiento con tibolona vs. ECE/MPA en mujeres posmenopáusicas	Manuscrito en preparación
STEP Study of Tibolone's Effects in Osteopenia	310	Efecto de dos años de tratamiento con tibolona y raloxifeno sobre la densidad mineral ósea en mujeres osteopénicas	Manuscrito en preparación
TOTAL Tolerability Trial Comparing Actiwellle with Livial	572	Efecto de tibolona y bajas dosis de E ₂ /NETA en terapia combinada continua sobre los síntomas climatéricos, calidad de vida y función sexual en mujeres posmenopáusicas	Manuscrito en preparación
LISA Livial International Study in Sexual Arousal disorders	403	Efecto de tibolona y estradiol/ noretisterona transdérmico combinado continuo sobre el patrón de sangrado vaginal, deseo y excitabilidad sexual en mujeres posmenopáusicas con disfunción sexual	Manuscrito en preparación
LIFT Long-term Intervention On Fractures with Tibolone	4538	Incidencia de nuevas fracturas en mujeres menopáusicas osteoporóticas	Data en evaluación
	13077		

Afinidad de Tibolona por receptores de esteroides sexuales

	Receptor Estrógenos	Receptor Progesterona	Receptor Andrógenos
Estradiol	100%	—	—
Progestina	—	100%	—
Tibolona	1.3%	4.9%	3.2%
3-OH Tib	3.2%	—	—
3 β -OH Tib	1.7	—	—
Isomero Δ -4-Tib	—	12.9%	39.2%

de Gooyer ME, Oppers-Tiemissen HM, et al. Tibolone is not converted by human aromatase to 7 α -methyl-17 α -ethynylestradiol (7 α -MEE): analyses with sensitive bioassays for estrogens and androgens and with LC-MSMS. *Steroids*. 2003;68:235-243.

Kloosterboer HJ, Sands R. Intracrinology: the secret of the tissue-specificity of tibolone. *J Br Menopause Soc*. 2000;(suppl S2):23-27.

Evidencia Eficacia de Tibolona

Síntomas Climatéricos

	Consenso	Nivel de evidencia
Controla Bochornos Sudoración Otros síntomas típicos Insomnio Cefalea Fatiga.	Tibolona es tan efectiva como otras formas de TH: E o EP	A

A = Estudios Aleatorizados, controlados con placebo

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.

Huber J, Palacios S, Berglund L, et al.. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109:886–893.

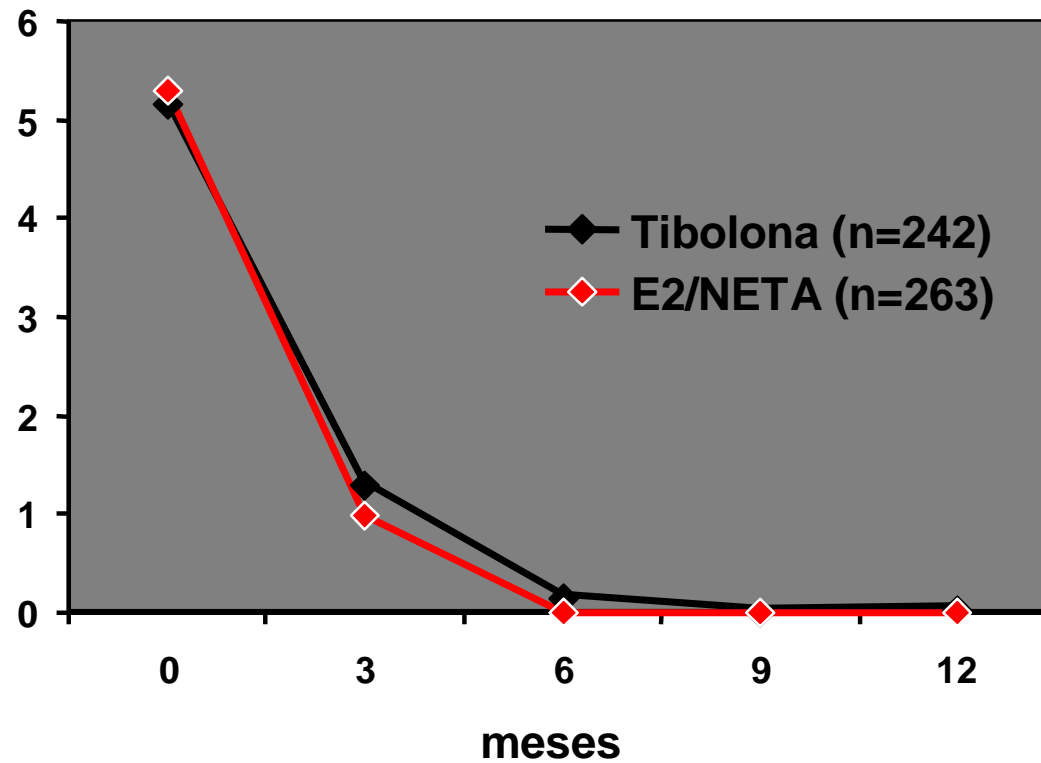
Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, et al.. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric.* 2002;5:60–69.

TOTAL

TOLerabilit Trial Comparing Acti**ve**lle with L**ivi**al

Prevalencia de síntomas vasomotores por grupos de tratamiento

Número promedio de bochornos



Evidencia: Eficacia de Tibolona

Síntomas Urogenitales

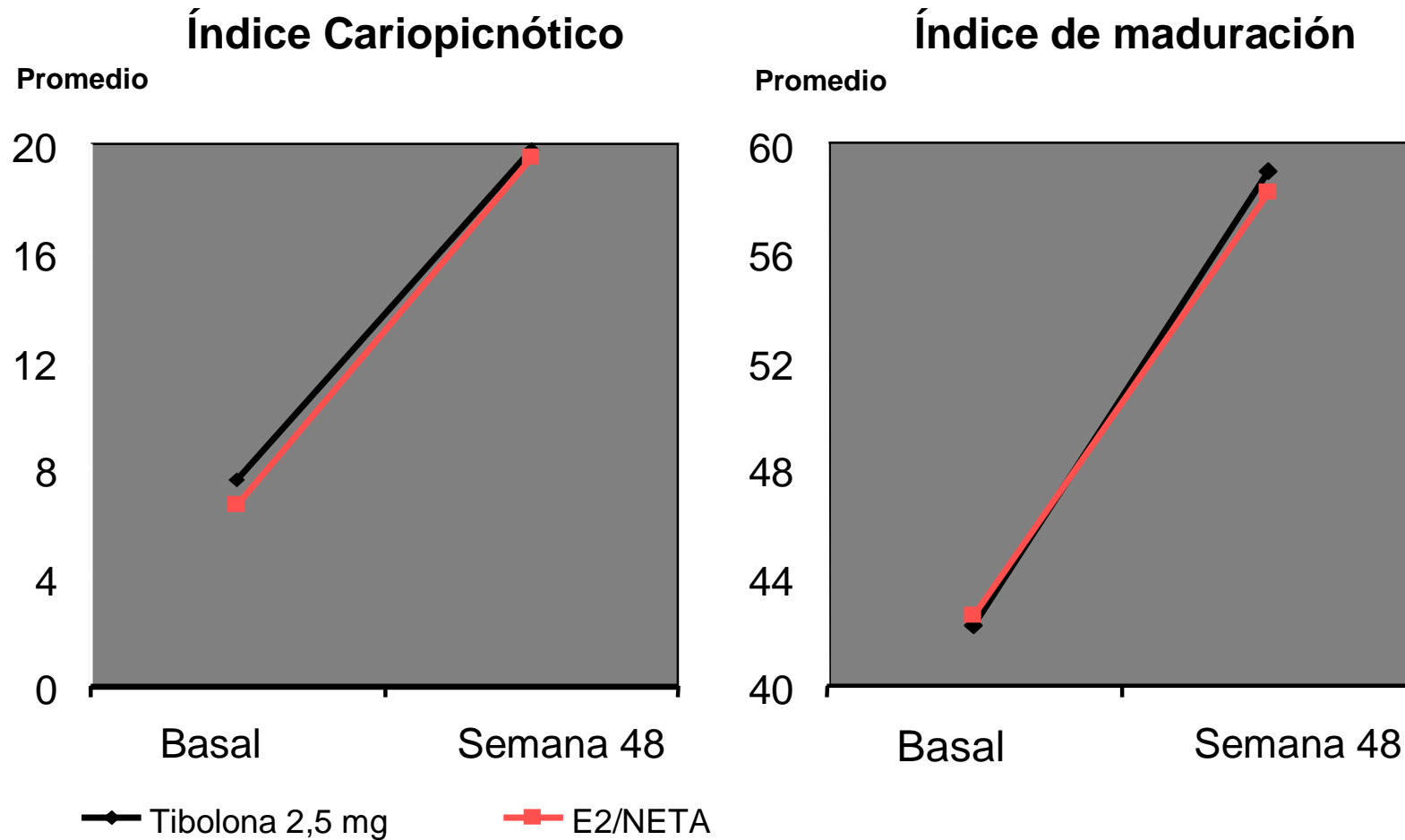
Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
Revierte la atrofia vaginal ↑ índices kariopicnotico y madurez celular Mejora el moco cervical Reduce sequedad vaginal ↓ Dispareunia ↓ Síntomas urinarios	Tibolona cura la atrofia vaginal y alivia los síntomas urogenitales	A

A = Estudios Aleatorizados, controlados con placebo

Morris EP, Wilson POG, Robinson J, Rymer JM. Long-term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:954–959.

Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. *Maturitas* 2005; 51 (1) 21-28

TOlerabilit **T**rial Comparing **A**ctivelle with **L**ivial
Tibolona vs. bajas dosis de **E**2/**N**ETA
Efectos en el tejido vaginal



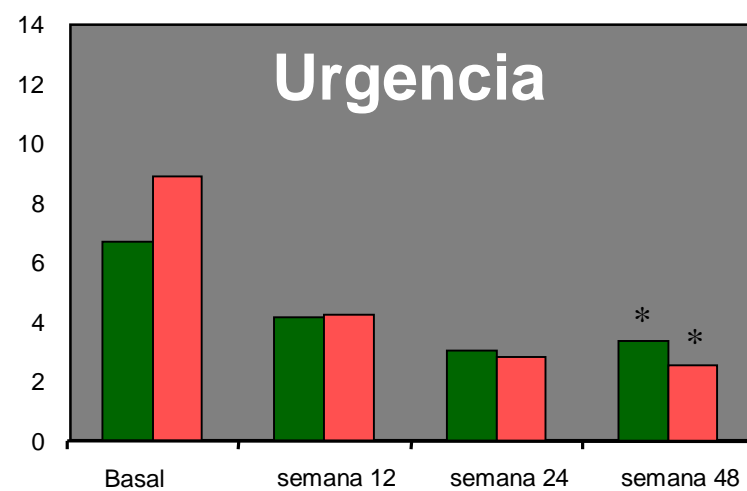
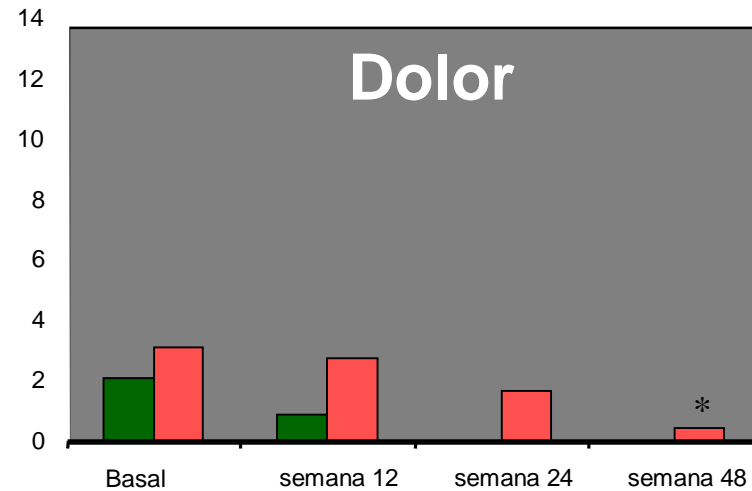
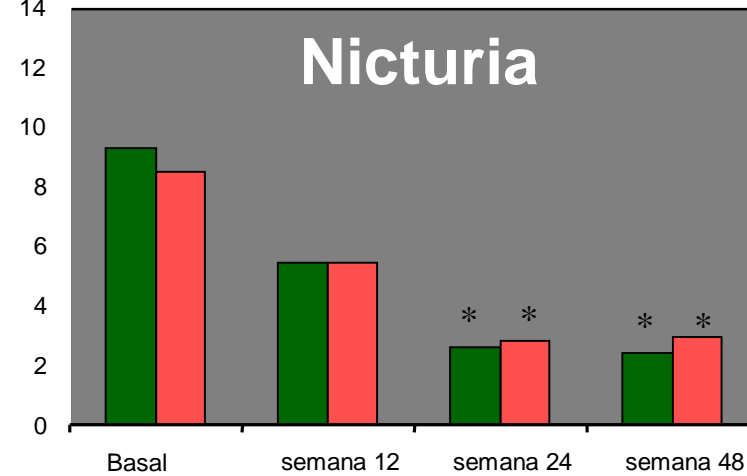
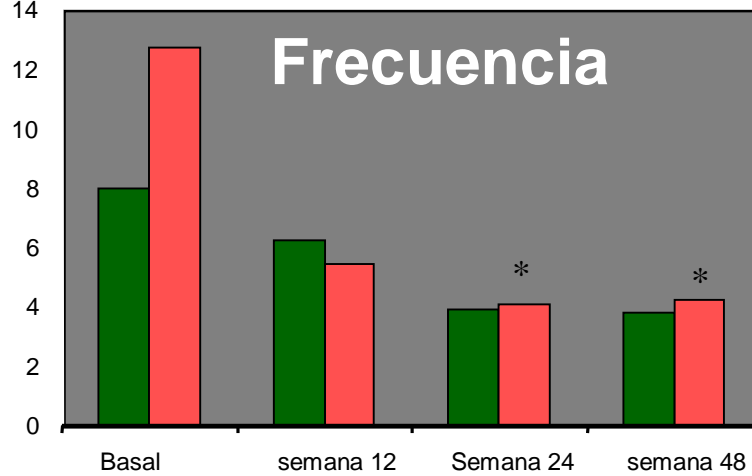
Tolerability Trial Comparing Actively with Livial

% de Casos con molestias urogenitales

con síntomas

■ E2/NETA (N=263) ■ Tibolona 2,5 mg (N=242)

%
casos



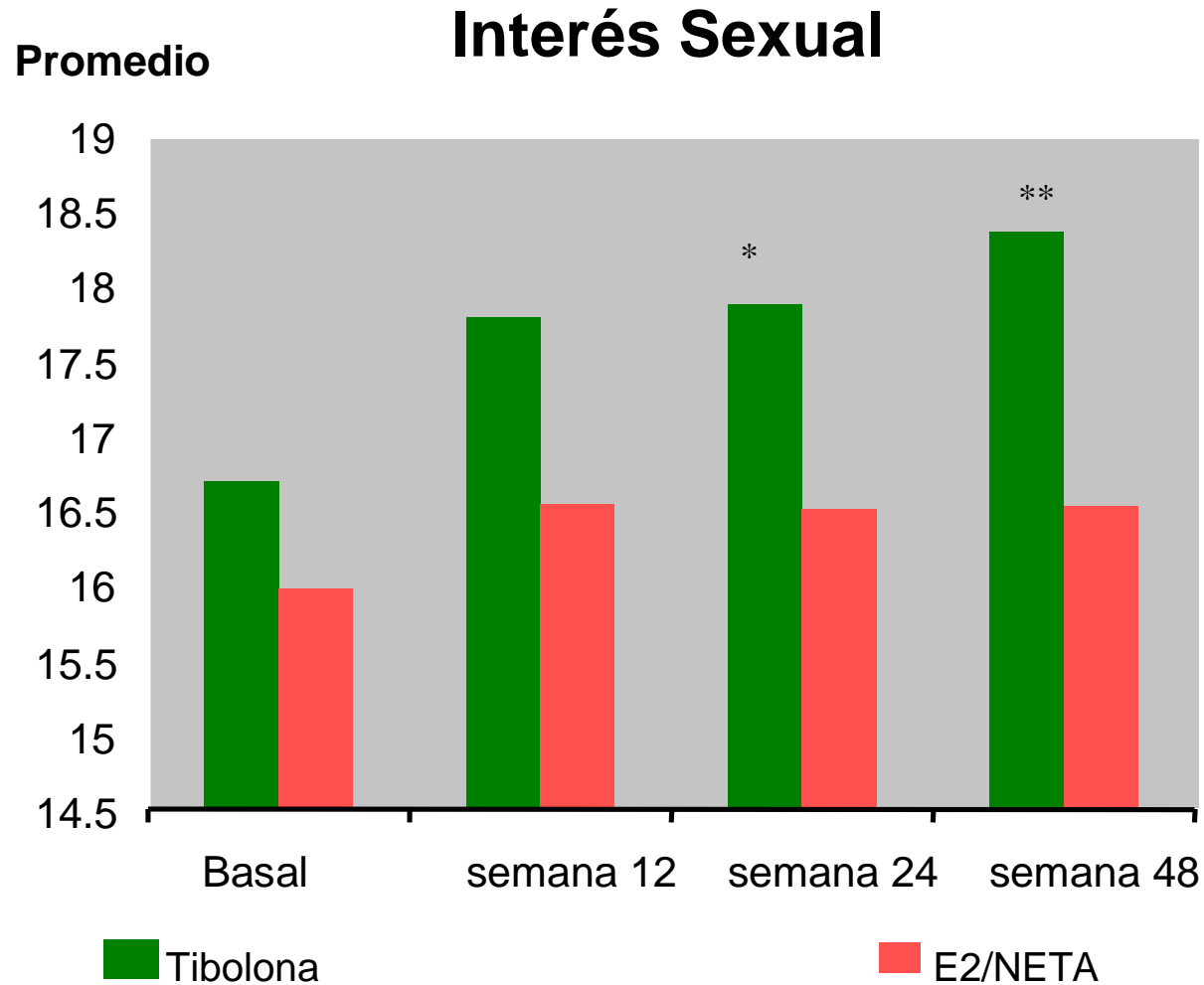
Evidencia: Eficacia de Tibolona

Libido y Sexualidad

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>↓SHBG ↑Testosterona libre significativamente DHEAS [14]. Isomero Δ4 de tibolona tiene efectos androgénicos</p> <p>Efectos favorables en bienestar sexual Deseo sexual Excitabilidad Fastasía sexual Lubricación vaginal vaginal 15], [16], [17].</p> <p>Comparado con Tratamientos E+P mejora Frecuencia coital Goce Satisfacción [18]. [19].</p>	<p>Tibolona tiene efecto favorable en bienestar sexual</p> <p>En este aspecto es superior a E+P</p> <p>Sin embargo faltan estudios aleatorizados controlados para evaluar su efecto en disfunción sexual femenina.</p>	<p>potencial biológica mente plausible</p>

Interés Sexual

Comparado con bajas dosis de E2/NETAcc



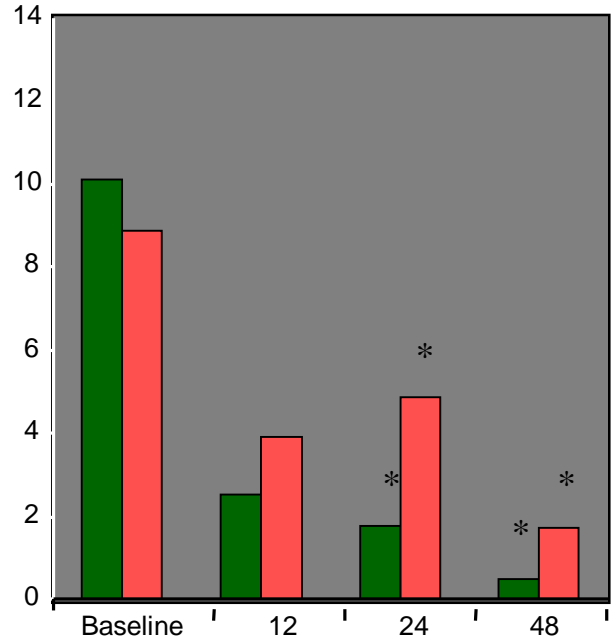
* $p < 0,05$ entre grupos de tratamiento, ** $p = 0,003$ entre grupos de tratamiento

Tolerabilit **T**rial Comparing **A**ctivelle with **L**ivial
Tibolona vs **E**₂/**N**ETAcc
Resultados **D**ominios **E**specíficos del **W**HQ

■ E2/NETA (N=263) ■ Tibolona 2,5 mg (N=242)

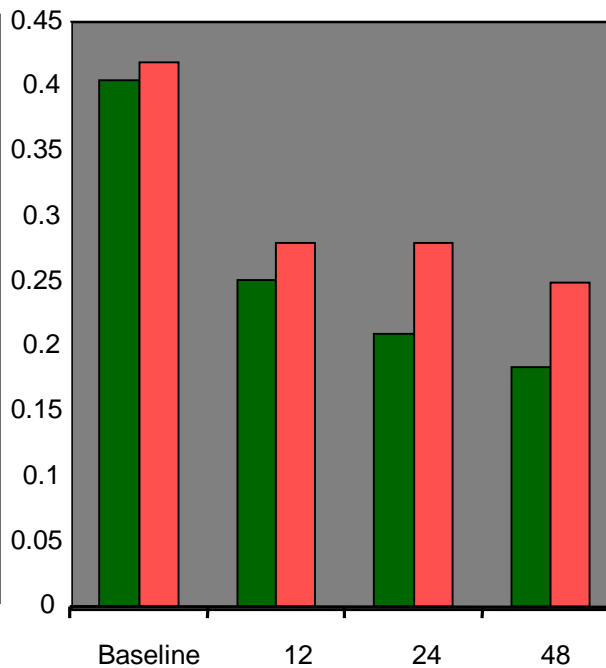
con
 síntomas
 %
 casos

Dispareunia



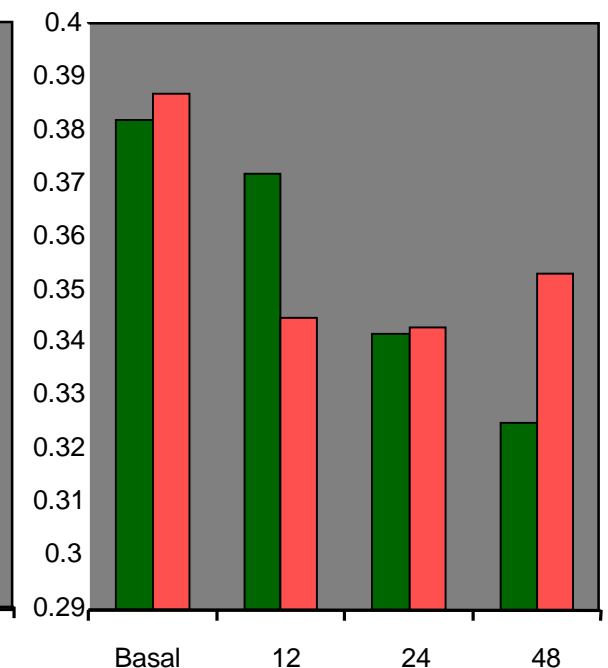
Disfunción Sexual

Promedio



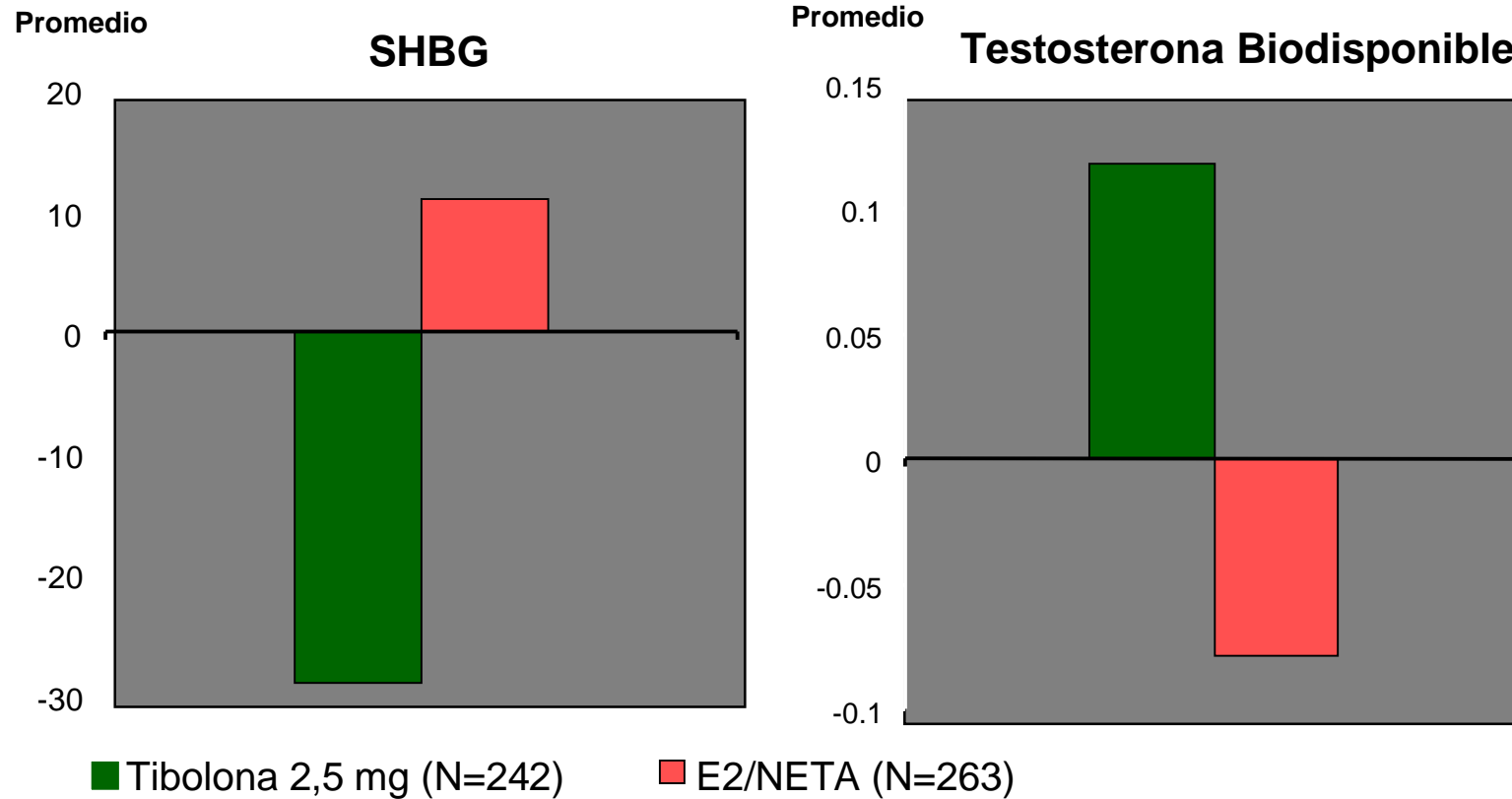
“Sentirse Poco Atractiva”

Promedio



Efectos de tibolona vs E₂/NETA sobre SHBG y Testosterona libre

Cambio respecto al basal



Evidencia: Eficacia de Tibolona

Calidad de Vida

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>Estudios cualitativos (escalas de calidad de vida) demuestran mejoras significativas, debido a :</p> <p>Bajas tasas de sangrado menstrual y tensión mamaria</p> <p>Efectos beneficiosos sobre</p> <ul style="list-style-type: none"> síntomas climatéricos y urogenitales sueño deseo sexual ánimo 	<p>Experiencia clínica sugiere mejoría subjetiva de la calidad de vida</p>	<p style="text-align: center; color: red; font-size: 2em;">D</p> <p>opinión expertos</p>

Huber J, Palacios S, Berglund L, et al.. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109:886–893.

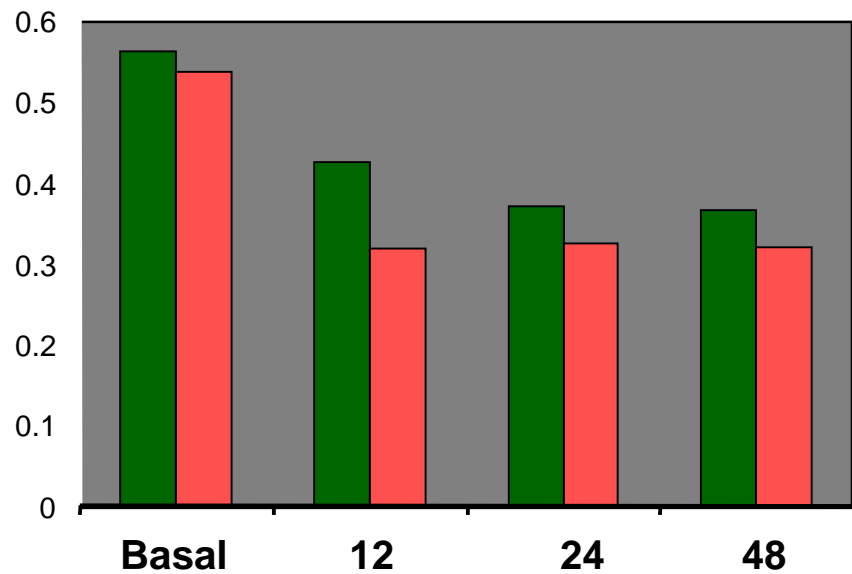
Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002;41:35–43.

Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. *Maturitas* 2005; 51 (1) 21-28

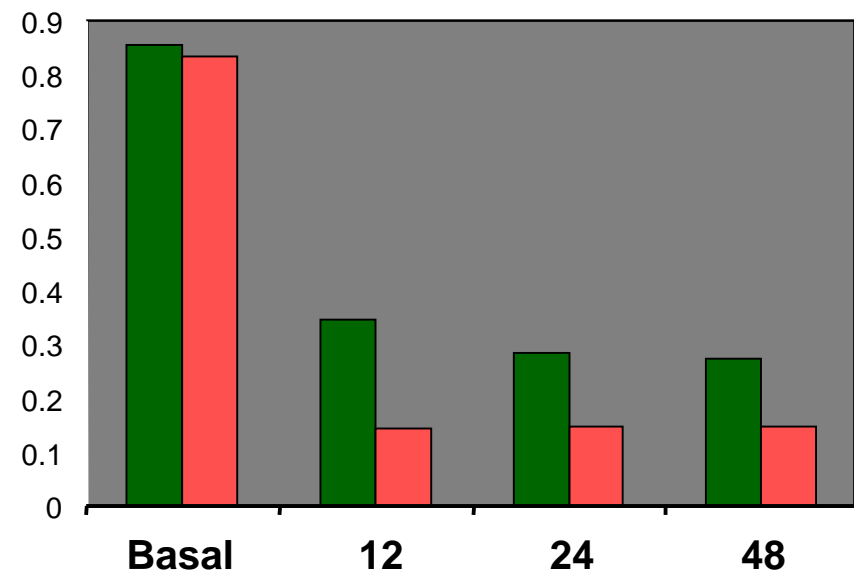
Resultados Dominios específicos del WHQ

■ Tibolona 2,5 mg (N=242) ■ E2/NETA cc (N=263)

Promedio **Problemas del sueño**



Promedio **Síntomas Vasomotores**



semanas

Evidencia: Seguridad y Tolerancia con Tibolona

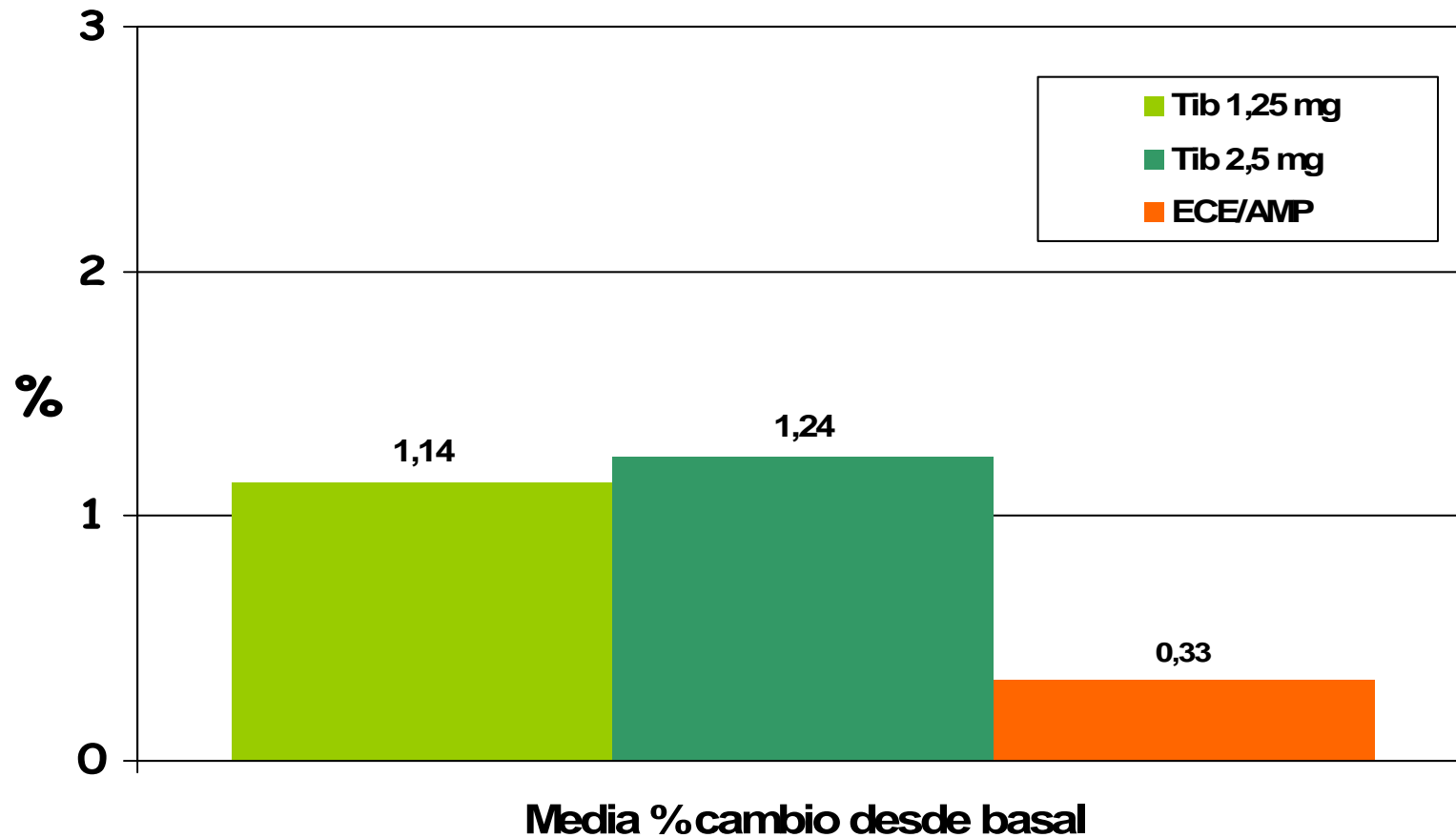
Tolerabilidad general

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>Buena tolerabilidad muy estudiada</p> <p>Efectos adversos mas comunes de la TH</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucorrea Dolor abdominal Aumento de peso Sangrado vaginal Mastodinia. <p>Sin embargo el sangrado vaginal y el dolor mamario son significativamente menos comunes con Tibolona que con E+P continuo.</p> <p>En un estudio de mas de 1000 mujeres, se encontró que tibolona reduce significativamente una amplia gama de quejas incluyendo alza de peso, comparado con valores previos a tratamiento</p> <p>Tibolona previene el aumento de masa grasa y la disminución de masa magra típicas de la posmenopausia</p>	<p>Bien tolerada</p> <p>Sin mayor impacto en peso corporal</p>	<p style="text-align: center; color: red; font-size: 2em;">A</p>

THEBES

Tibolone **H**istology of The **E**ndometrium and **B**reast **E**ndpoints Study

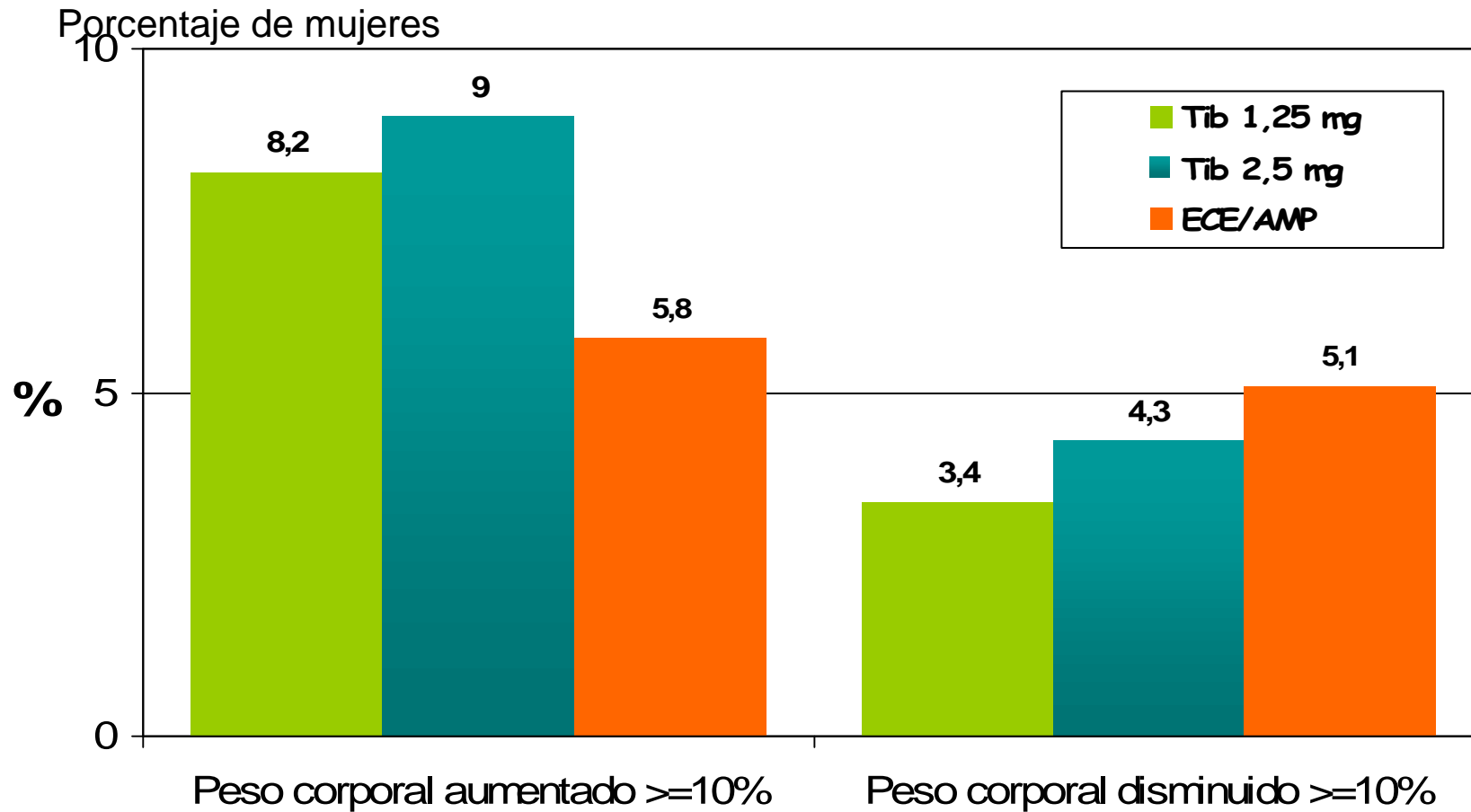
Promedio % cambio en peso corporal desde basal



THEBES

Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study

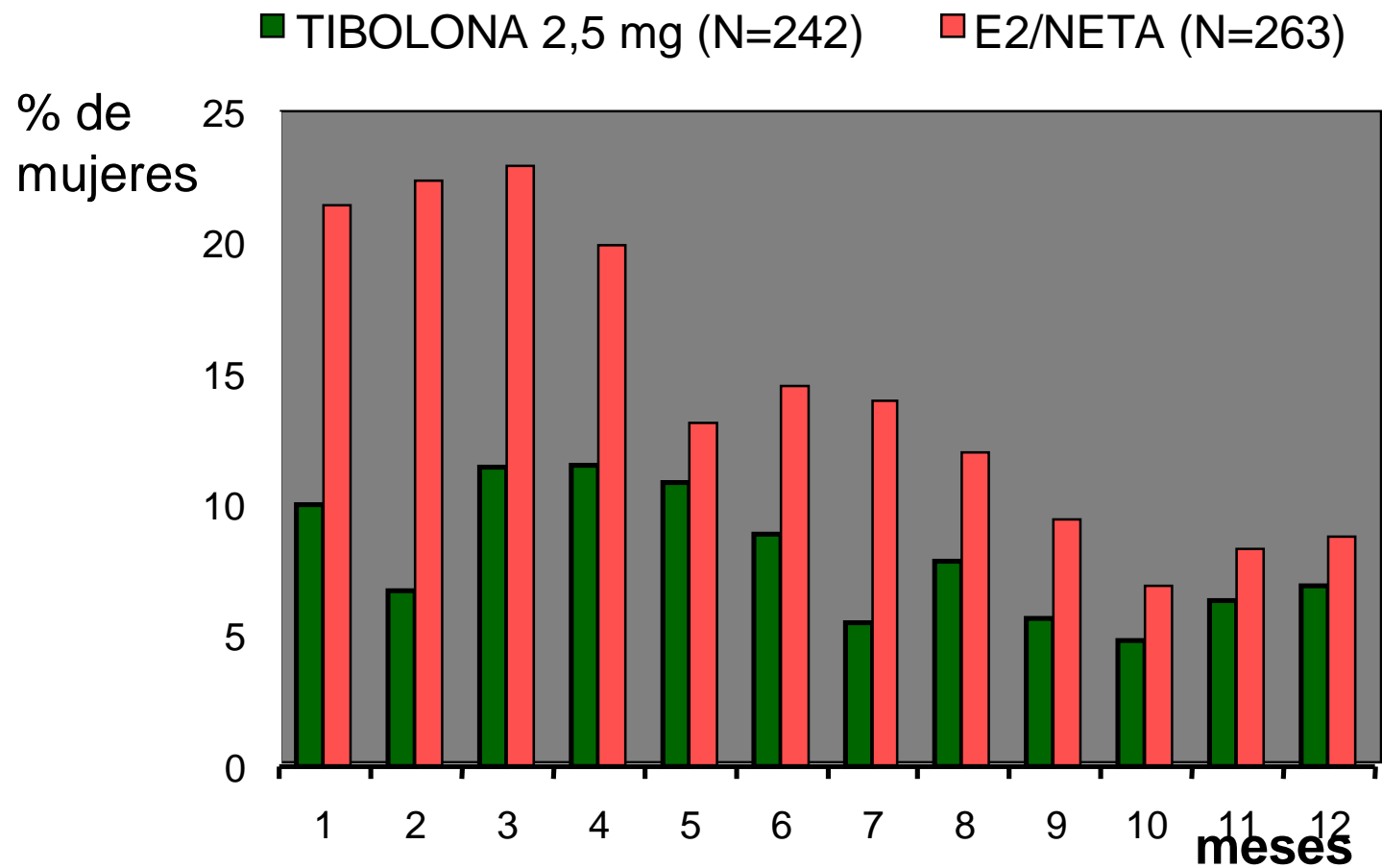
Casos con $\geq 10\%$ cambio desde basal en peso corporal



Tolerability Trial Comparing ActiVelle with Livial

TOTAL

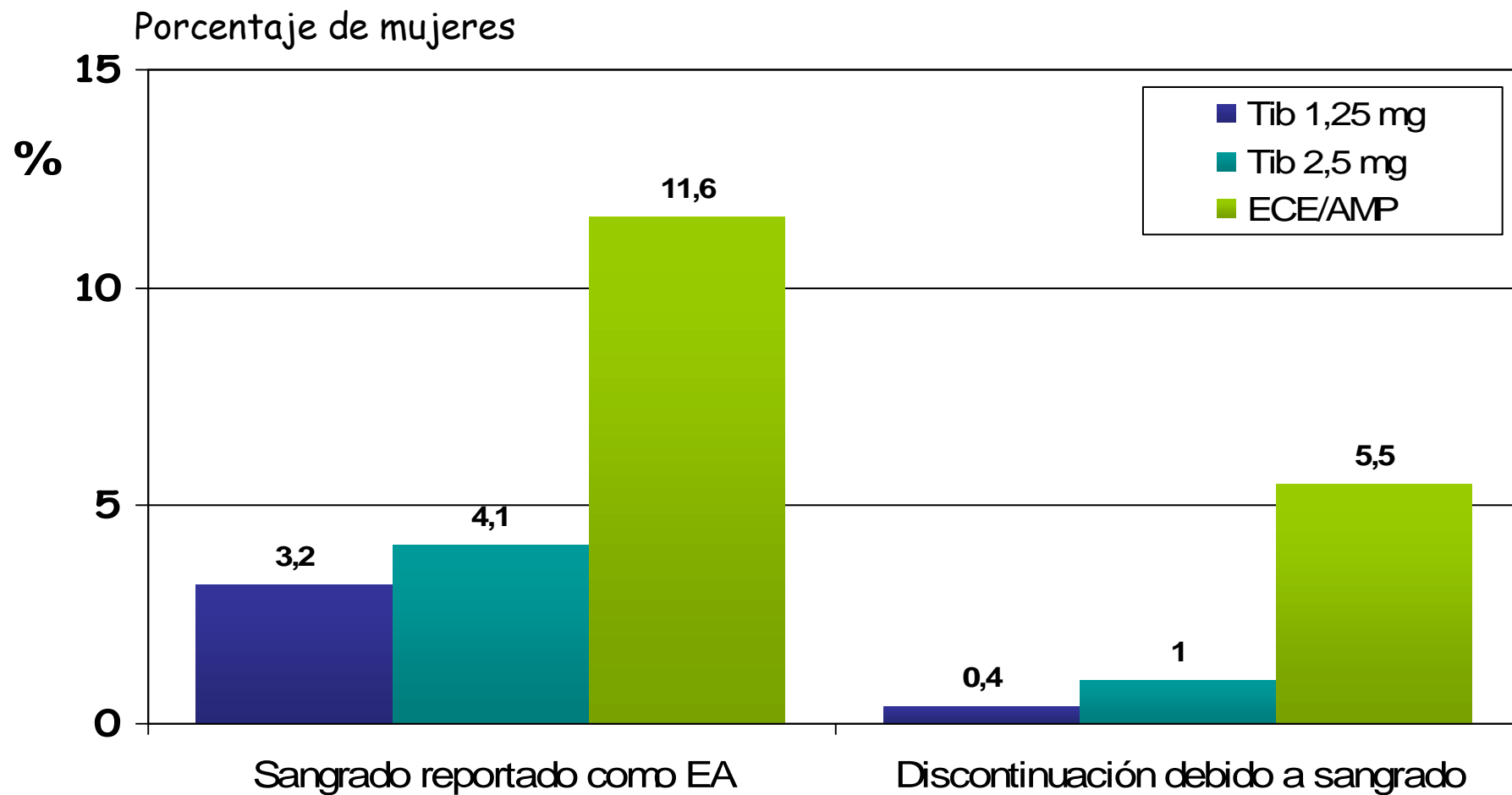
Prevalencia de sangrado vaginal en períodos mensuales



THEBES

Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study

Sangrado reportado como evento adverso y
discontinuación debido a sangrado



Evidencia: Seguridad y Tolerancia con Tibolona

Densidad Mamaria

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>Tibolona no aumenta la densidad mamaria</p> <p>El aumento de la densidad mamaria espontaneo se considera un factor de riesgo independiente para cáncer de mama.</p> <p>La hiperdensidad puede enmascarar una imagen de cáncer retardando su detección.</p> <p>La alta densidad mamográfica requiere de mas controles</p>	<p>Tibolona no aumenta la densidad mamográfica</p>	<p>A</p>

Evidencia: Seguridad y Tolerancia con Tibolona

Tolerancia mamaria

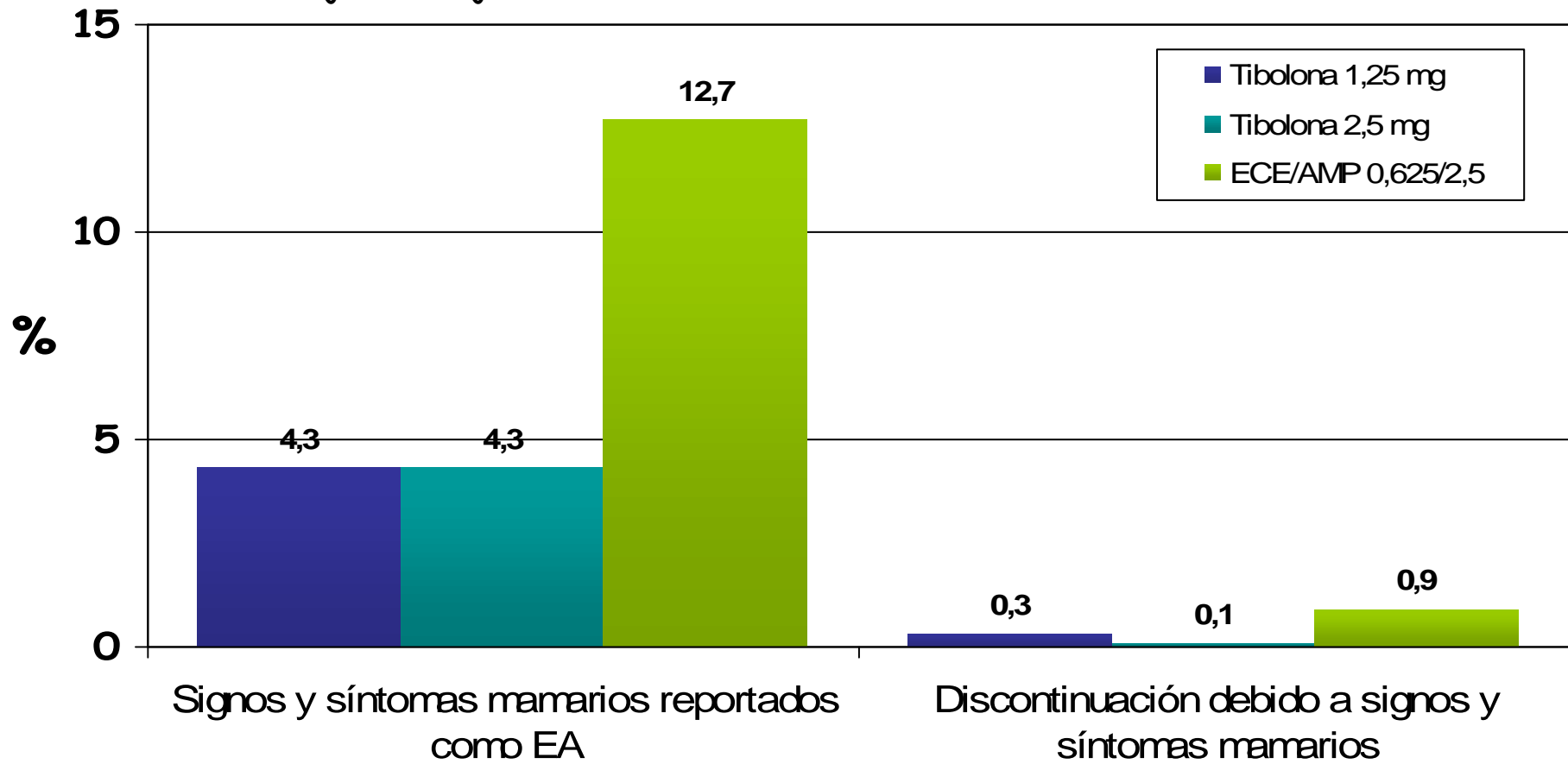
Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>Tibolona produce significativamente menos tensión mamaria y mastalgia que E+P</p> <p>Tibolona es suspendida por menos mujeres que E+P por esta causa</p> <p>Tensión mamaria y mastalgia por E+P parecen beneficiarse cambiando a tibolona</p>	<p>Tibolona produce menos tensión mamaria y mastalgia que E+P</p>	<p>A</p>

THEBES

Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study

Signos y síntomas mamarios reportados como evento adverso y discontinuación debido a signos y síntomas mamarios

Porcentaje de mujeres



Evidencia: Seguridad y Tolerancia con Tibolona

Seguridad Mamaria

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>Efecto tisular distinto que E+P comprobado por estudios aleatorizados controlados</p> <p>No aumenta la proliferación mamaria</p> <p>Estimula la apoptosis</p> <p>Metanálisis de todos los estudios contra placebo de Tibolona fase III/IV, cáncer de mama RR 0.50; (95% IC 0.11–2.54)</p> <p>MWS informó RR 1.45; (95% IC 1.25–1.67) (p<0.0001)</p> <p>Otro estudio sobre la misma población mostró RR 1.02;(95% IC 0.78–1.33)</p> <p>El riesgo reportado en el MWS está probablemente sobrestimado</p> <p>Los datos prospectivos mas recientes muestran que el incremento de riesgo para todas la terapias es menor</p>	<p>Se esperan estudios aleatorizados controlados para llegar a una conclusión sólida con respecto al efecto de Tibolona sobre el riesgo de cáncer de mama</p>	<p style="text-align: center; color: red; font-size: 2em; font-weight: bold;">E</p> <p>No Concluyente</p>

LIBERATE

Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints

- Objetivos:
 - Seguridad de tibolona
 - Recurrencia de cáncer de mama
 - Población n=3.148
 - Mujeres con síntomas climatéricos
 - Que han sido tratadas quirúrgicamente por cáncer primario de mamas durante los últimos 5 años
 - (T1/2/3 N1/2 M0)
 - Duración: 5 años
- DSMB: 5 evaluaciones a la fecha: mantener el estudio con protocolo original (Marzo 2006)

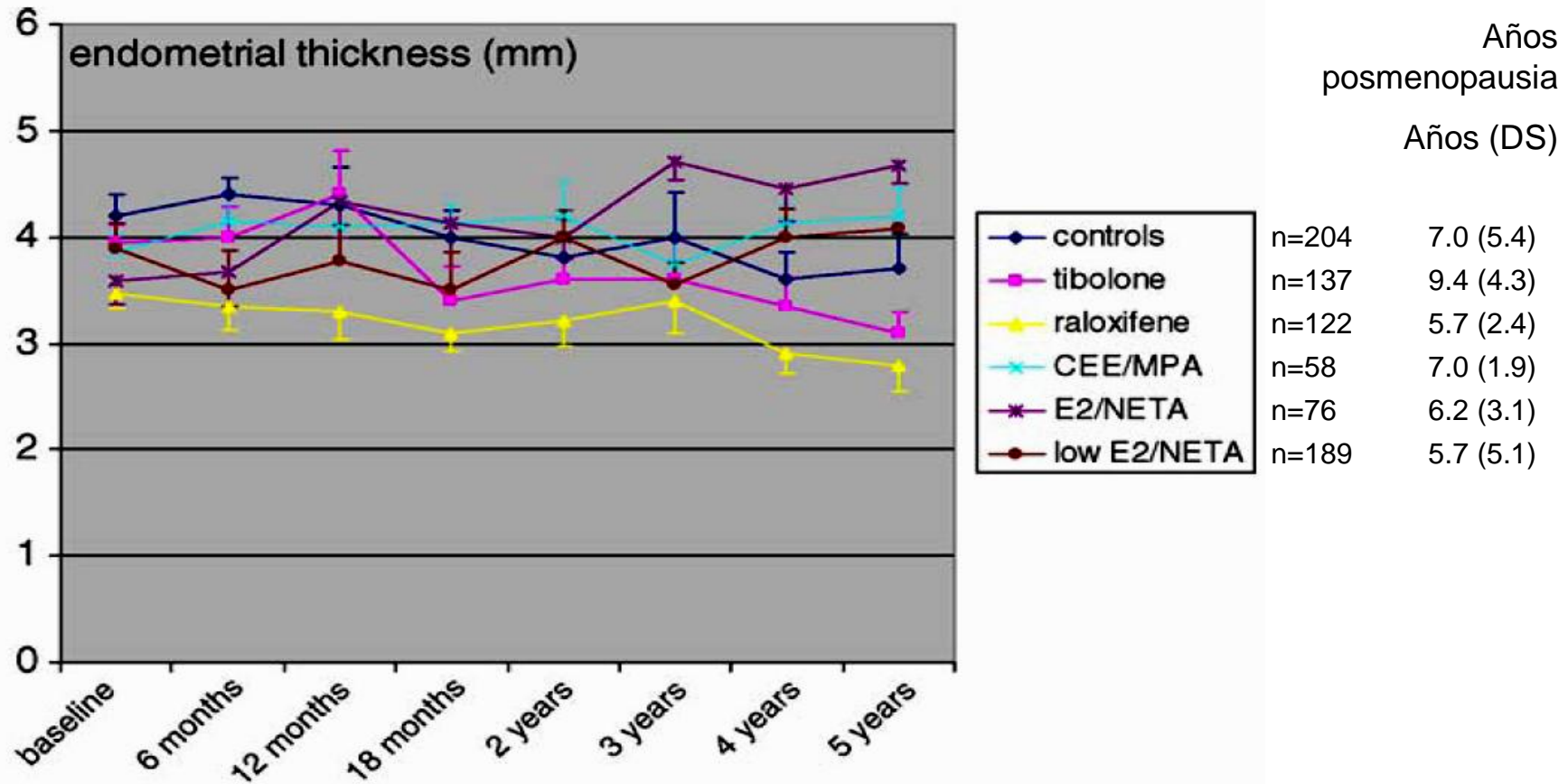
200 centros en 30 países, Alemania, Australia, Austria, Belarus, Bélgica, Brasil, Chile, Corea, Costa Rica, España, Estonia, Finlandia, Francia, Hungría, Italia, Letonia, Malasia, México, Países Bajos, Panamá, Polonia, Reino Unido, República Checa, Rumania, Rusia, Singapur, República Eslovaca, Suecia, Taiwán, Tailandia, Ucrania

Seguridad y Tolerancia con Tibolona

Seguridad Endometrial

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
<p>Tibolona tiene efecto progestagénico sobre el endometrio y además reduce la exposición a estrógenos por disminución de actividad de sulfatasas.</p> <p>Tibolona se asocia con baja frecuencia de sangrado vaginal en estudios aleatorizados controlados, y con significativamente menor sangrado vaginal irregular y mayor tasa de amenorrea comparado con E+P</p> <p>Estudios con biopsia muestran ausencia de hiperplasia y un mayor grado de atrofia endometrial</p> <p>No hay aumento significativo del espesor endometrial comparado con E+P</p> <p>En contraste con E+P Tibolona no aumenta el tamaño de los miomas</p>	<p>tibolona no estimula el endometrio y no requiere de adición de progestina.</p> <p>Se asocia con alta tasa de amenorrea y menor incidencia de sangrado irregular que E+P</p> <p>No requiere de vigilancia estándar del endometrio</p>	<p>A</p>

Espesor Endometrial a 6 años con 5 diferentes TH



THEBES

Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study

n=3.240

	Tibolona 1,25 mg	Tibolona 2,5 mg	ECE/AMP 0,625/2,5 mg
Promedio ±DE (edad años)	54,4 ± 4,5	54,5 ± 4,3	54,3 ± 4,4
Promedio ±DE (IMC (kg/m ²))	25,8 ± 3,4	25,6 ± 3,4	25,8 ± 3,4
Promedio ±DE tiempo desde menopausia (años)	4,5 ± 3,6	4,4 ± 3,6	4,5 ± 3,6
Uso Previo TH n (%)	524 (66,2%)	553 (68,6%)	1.106 (68,0%)
Evaluaciones Año-1	554	588	1.173
Evaluaciones Año-2	434	447	913
Hiperplasia endometrial	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Cáncer endometrial*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,08%)#

146 centros 17 países,
Alemania, Bélgica, Chile, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Hungría,
Holanda, Italia, Noruega, Polonia, Reino Unido, República Checa, República
Eslovaca, Suecia, EE.UU

sarcoma estromal endometrial

THEBES: Seguridad endometrial

Hallazgos biopsia rutinaria

Variable	Tibolona 1,25 mg	Tibolona 2,5 mg	ECE/AMP 0,625/2,5 mg
No tejido/ TIPD*	37 (5,8%)	29 (4,3%)	70 (5,3%)
Atrófico/Inactivo	564 (88%)	592 (87,6%)	1.059 (79,8%)
Proliferativo	10 (1,6%)	14 (2,1%)	52 (3,9%)
Secretorio	26 (4,1%)	36 (5,3%)	115 (8,7%)
Tipo menstrual	4 (0,6%)	5 (0,7%)	29 (2,2%)
Hiperplasia	0	0	2 (0,2%)
Cáncer	0	0	1 (0,08%)#

TIPD*= tejido insuficiente para diagnóstico # sarcoma estromal endometrial

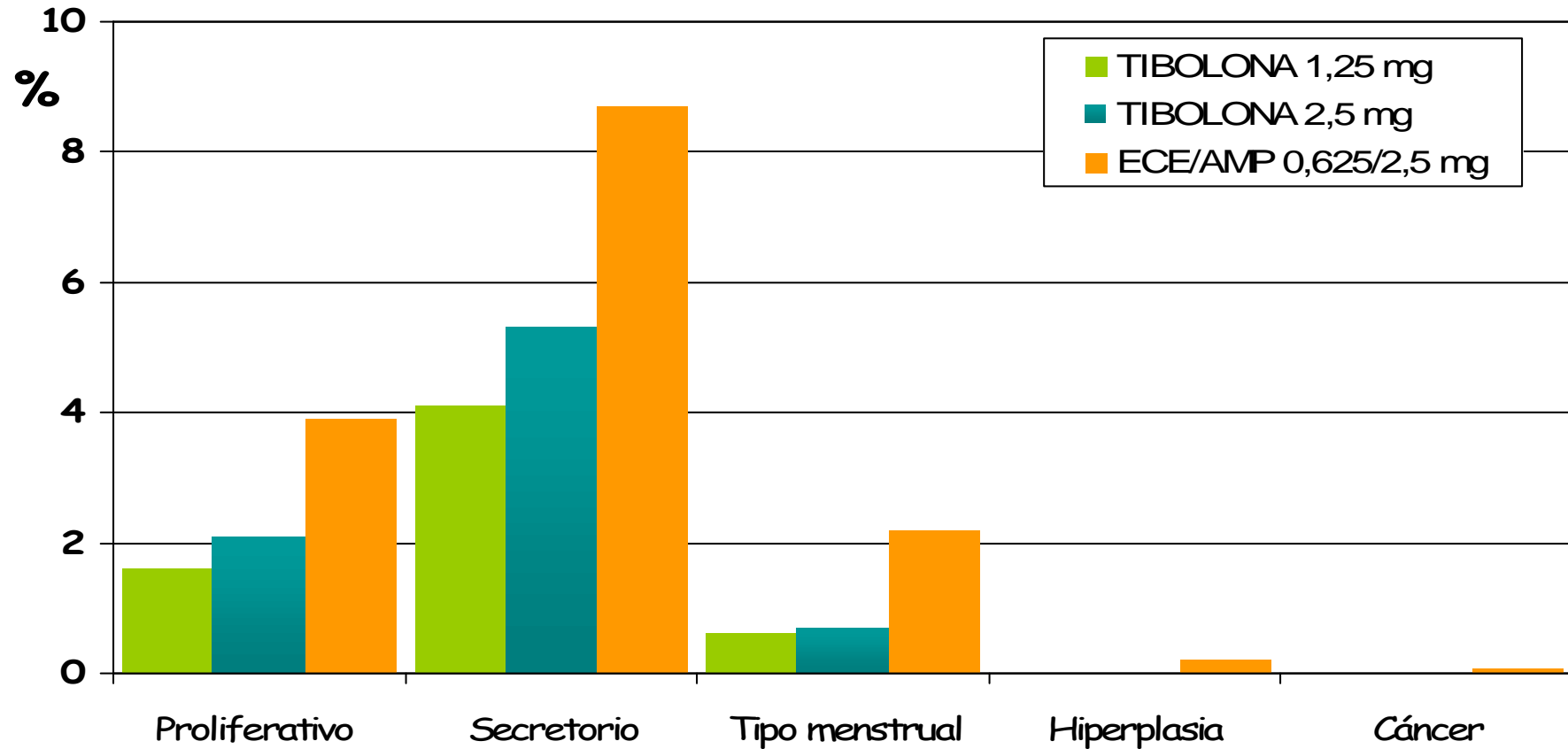
THEBES

Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study

Seguridad endometrial

% de casos con estimulación de endometrio

Porcentaje de mujeres



THEBES

Tibolone Histology of The Endometrium and Breast Endpoints Study

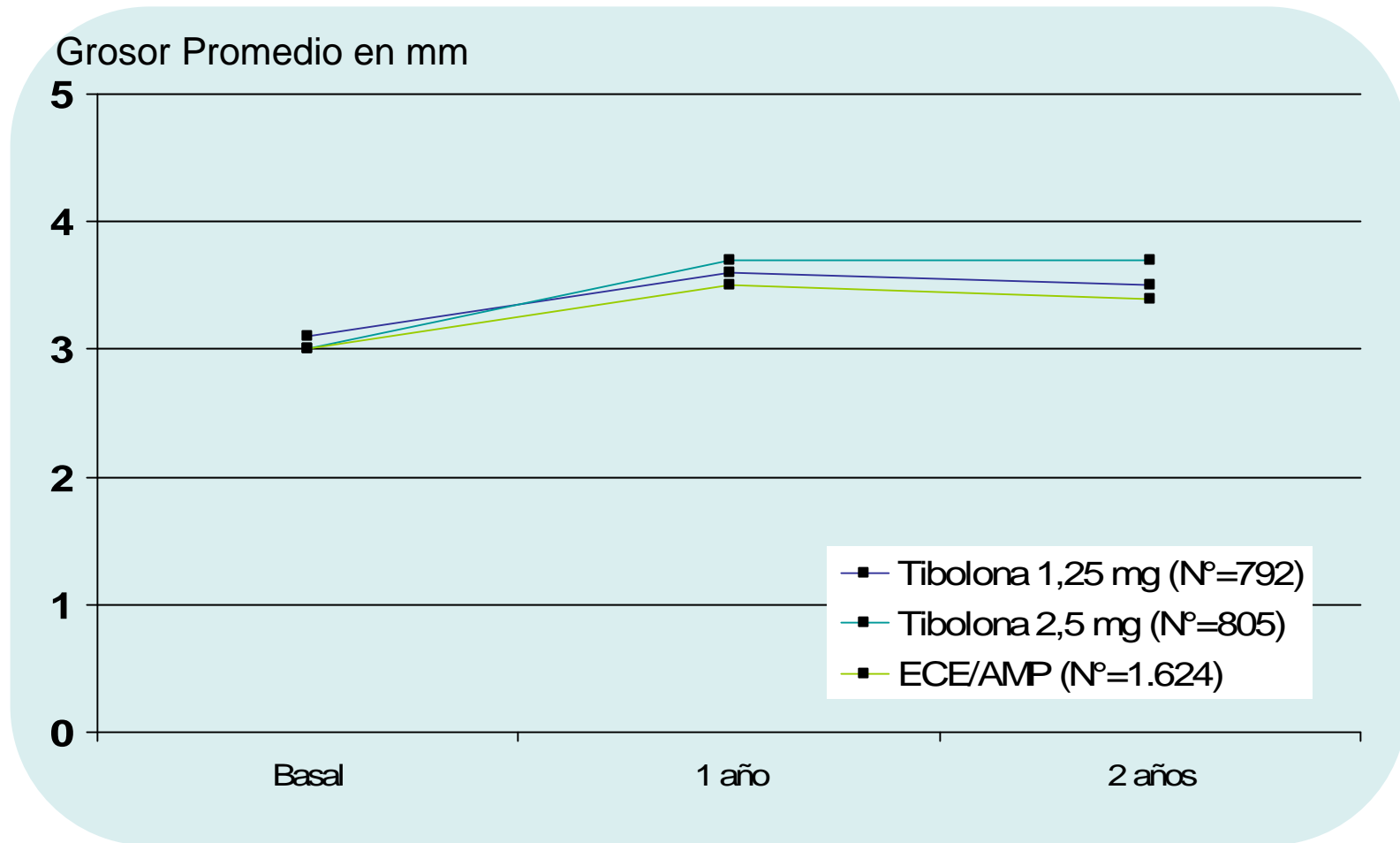
Seguridad endometrial

% de casos con pólipos endometriales

% de casos con pólipos endometriales	Tibolona 1,25 mg	Tibolona 2,5 mg	ECE/AMP 0,625/2,5 mg
Pólipos durante 1er año	12/610 (2,0%)	21/643 (3,3%)	40/1.292 (3,1%)
Pólipos durante 2do año	12/479 (2,5%)	12/496 (2,4%)	25/994 (2,5%)

THEBES

Promedio grosor doble-pared endometrial por USTV



THEBES

Resumen datos extendido cervical (PAP)

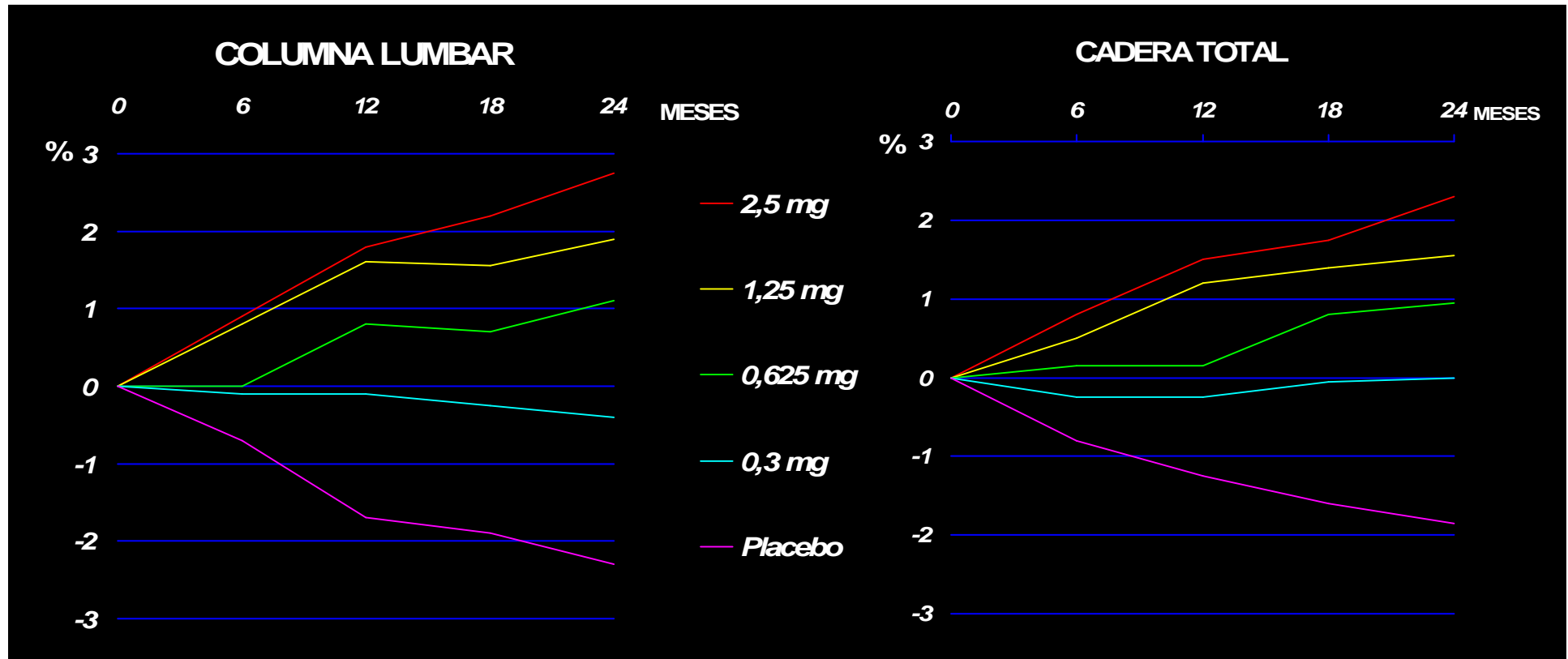
Variable	Tibolona 1,25 mg	Tibolona 2,5 mg	ECE/AMP 0,625/2,5 mg
Cambios celulares benignos (NIL)	97,7%	96,9%	96,8%
ASCUS/AGCUS	1,1%	2,4%	2,7%
Displasia leve (CIN1)	1,0%	0,5%	0,5%
Displasia moderada (CIN2)	0,3%	0,2%	0,1%
Displasia severa (CIN3)	0	0	0,1%

Evidencia: Eficacia de Tibolona

Prevención de pérdida de masa ósea

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
Aumenta DMO y previene pérdida de masa ósea En columna y en cuello femoral	Tibolona es tan efectiva como TH para prevenir pérdida de masa ósea	A
Beneficio sostenido en 10 o mas años de tratamiento Beneficio en posmenopáusicas tempranas Posmenopáusicas tardías Mujeres con osteoporosis severa En hipogonadismo iatrogénico por GnRH	Eficacia a largo plazo	A
Hay correlación entre reducción de perdida de masa ósea, o ganancia, por antiresortivos, con reducción de fracturas, excepto fosfato y flúor	Datos aleatorizados en riesgo de fractura aún no disponibles	D Plausible

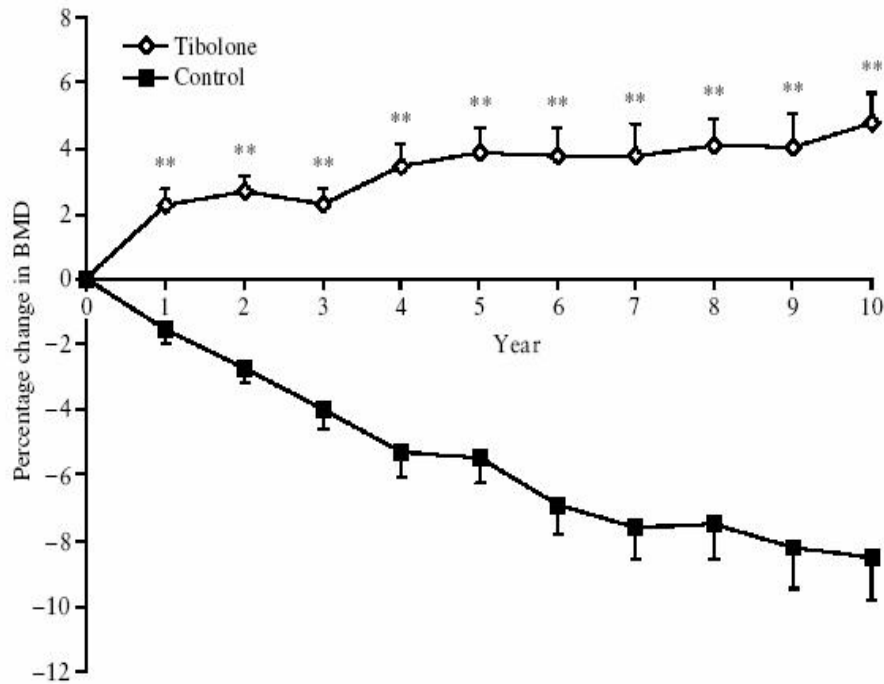
% de cambio en BMD de Columna y Cadera Total en 24 meses, Tibolona (Livial) Vs Placebo.



P = 0.0001 en todos los valores excepto 0.3 mg y 0.625 mg para 6° mes (P < 0.05).

P = 0.0001 en todos los valores excepto 0.3 mg y 0.625 mg para 6° mes (P < 0.05).

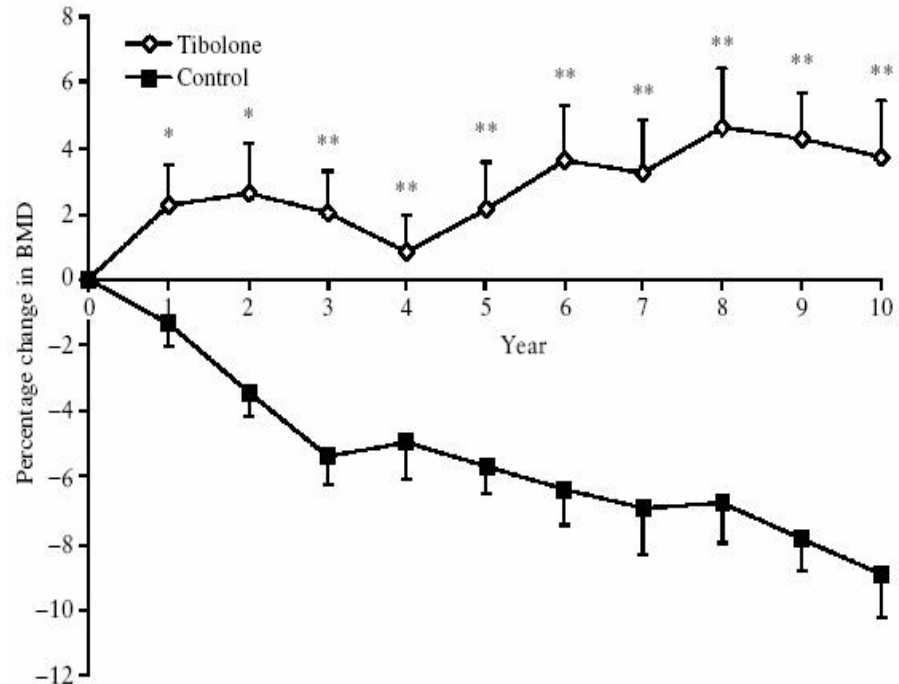
Cambio % promedio en 10 años (\pm SEM) en DMO de columna lumbar y cuello de fémur respecto a valores basales, tibolona vs controles.



	Year									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tibolone (n)	48	46	42	40	40	38	34	32	30	32
Control (n)	48	44	40	32	32	30	29	31	29	27

Columna lumbar.

** $p < 0.0001$ vs. control



	Year									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tibolone (n)	47	45	41	39	39	37	34	32	30	32
Control (n)	48	44	40	33	32	31	29	31	29	27

Cuello femoral.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$ vs. control

HUESO

Nombre	n	Objetivos principales	Estado de Avance
OPAL Osteoporosis Prevention and Arterial effects of Tibolone (Livial)	866	El efecto de tibolona, CEE/MPA y placebo sobre el grosor de la íntima y media arterial carotídea y sobre la densidad mineral ósea de las vértebras lumbares y fémur proximal en mujeres posmenopáusicas	Publicado
STEP Study of Tibolone's Effects in Osteopenia	310	Efecto de dos años de tratamiento con tibolona y raloxifeno sobre la densidad mineral ósea en mujeres osteopénicas	Manuscrito en preparación
LIFT Long-term Intervention On Fractures with Tibolone	4538	Incidencia de nuevas fracturas en mujeres menopáusicas osteoporóticas	Data en evaluación

Long-term Intervention On Fractures with Tibolone

Resultados comunicados del LIFT

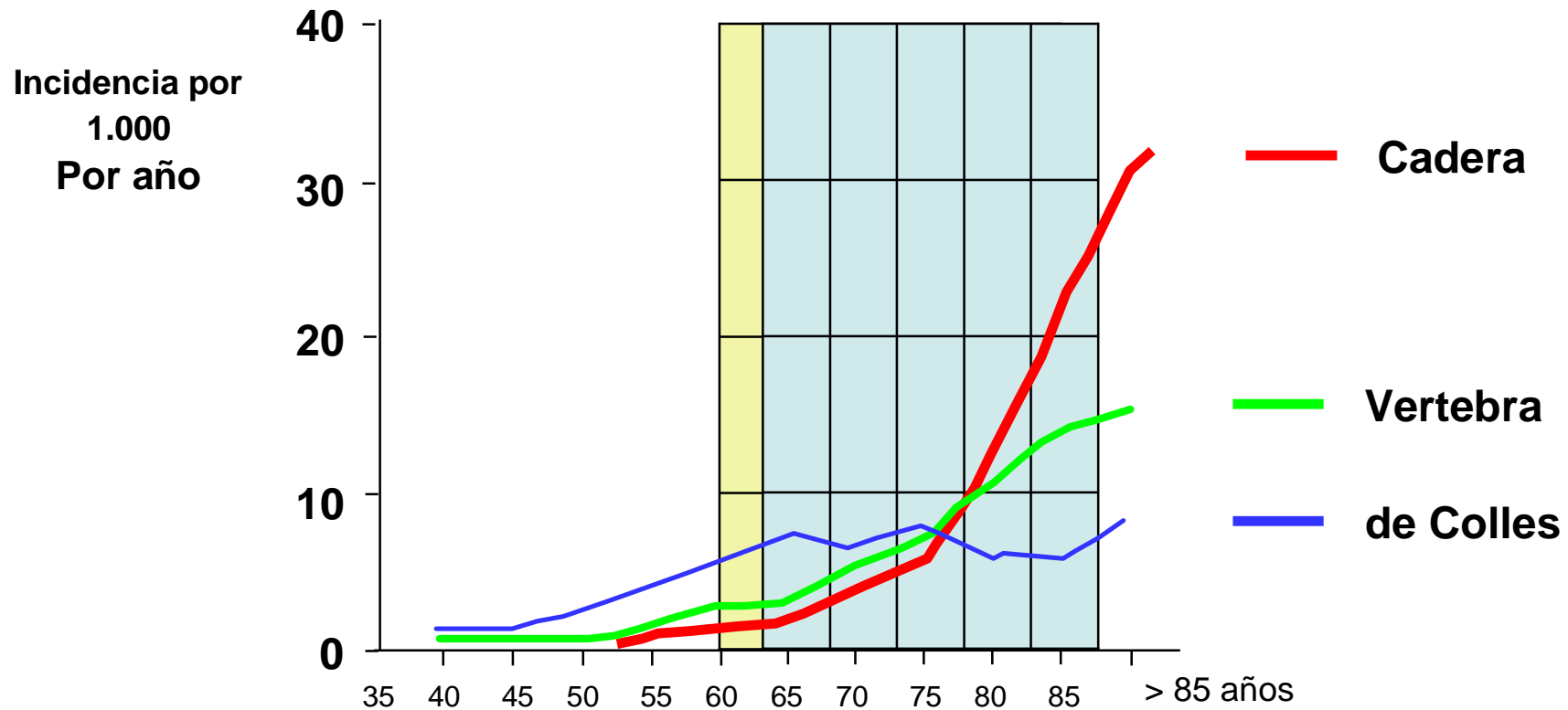
4.538 posmenopáusicas osteoporóticas entre 60-85 años
aleatorio doble-ciego tibolona 1,25 mg vs placebo
todas : calcio + vitamina D

	Tibolona			Placebo			HR	p
	n	%	%/año	n	%	%/año		
AVE*	25	(1.11)	3,96	11	(0.49)	1,64	2.3	P = 0.02
fractura vertebral	44	(2.1)	7,50	85	(4.1)	14,64	0.5	P = 0.0003

*Isquémico + hemorrágico

Adaptado de *Cummings SR. et al. LIFT study is discontinued. BMJ. 2006 Mar 18;332(7542):667.*

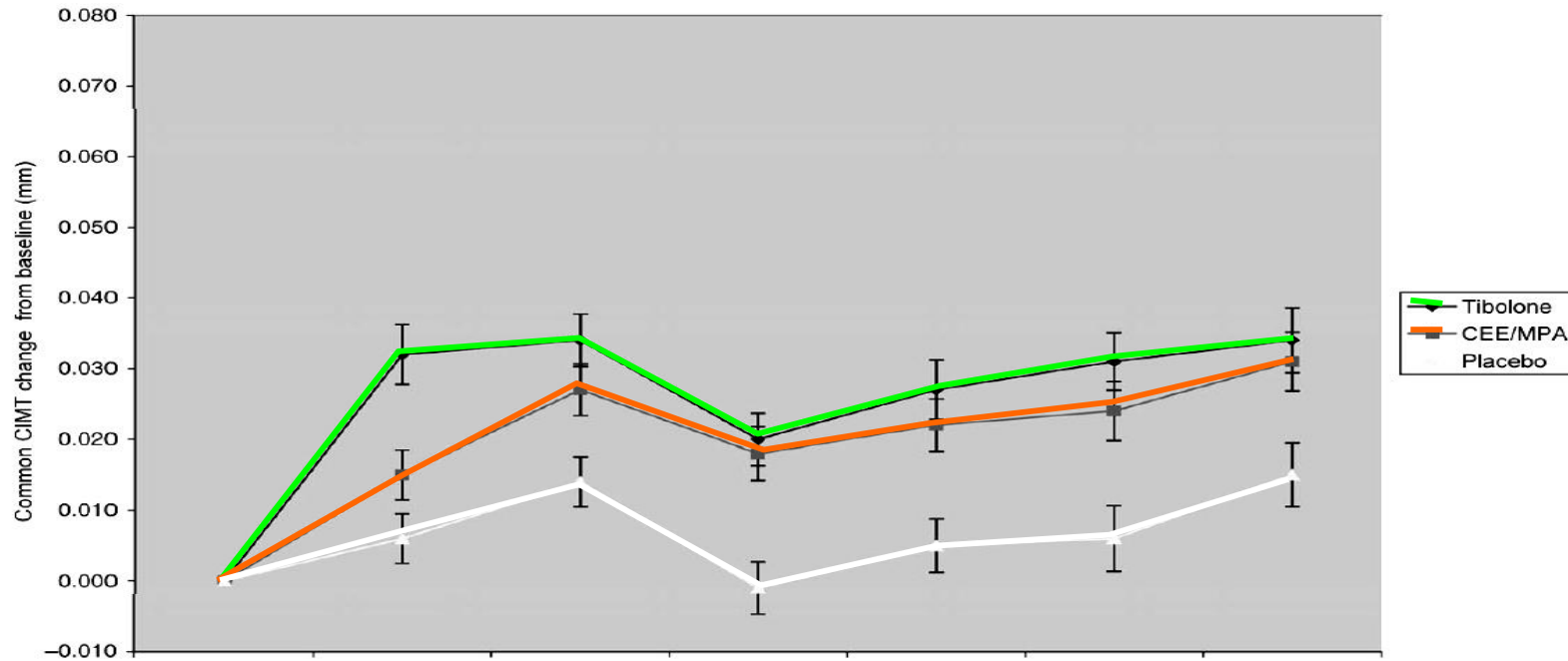
Incidencia de Fracturas Osteoporóticas en Mujeres



Cooper et al., *J Bone Miner Res* 1992

Osteoporosis Prevention and Arterial effects of Livial OPAL

Efecto de 3 años de Tibolona, CEE/MPA, y Placebo en EIMC (CIMT) en Posmenopáusicas (promedio \pm DE)



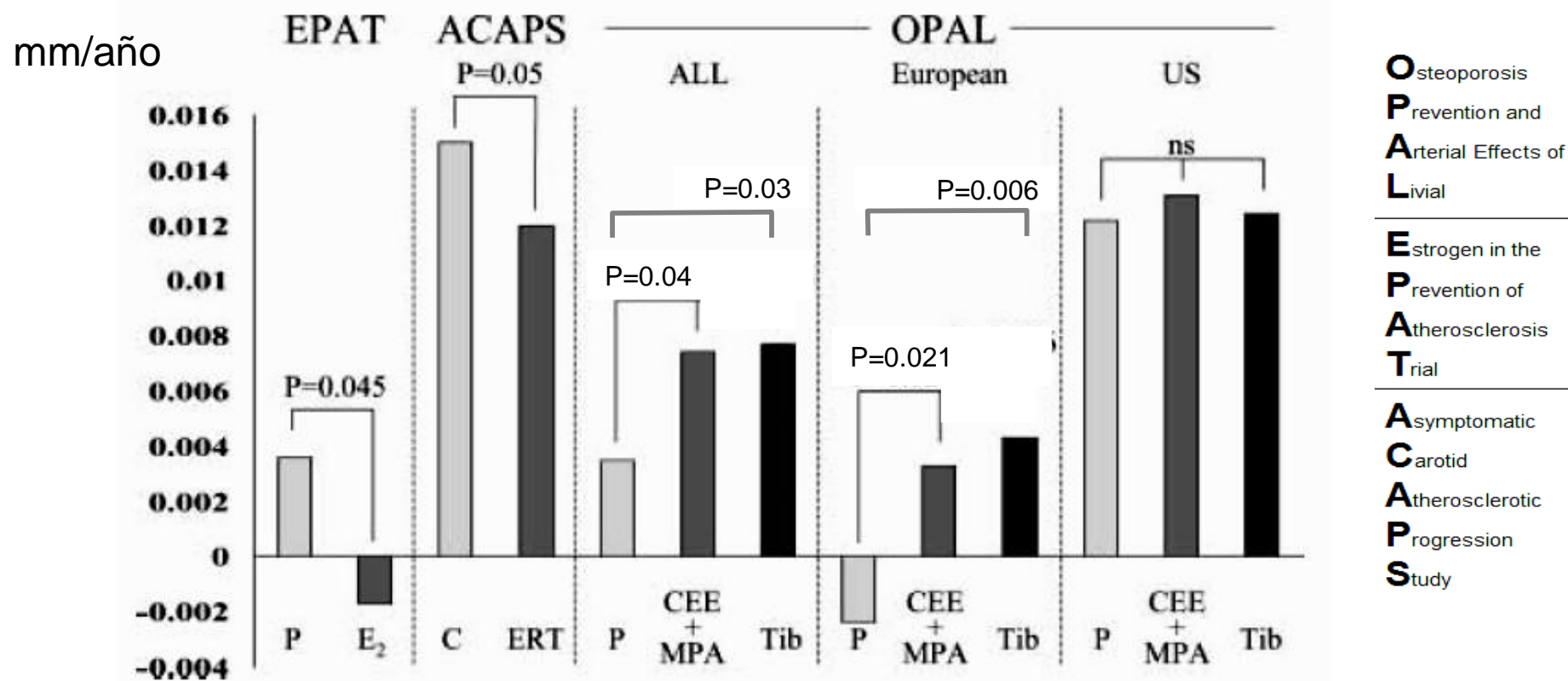
Semanas	0	28	52	76	104	128	156
Tibolona	246	242	226	215	203	196	193
ECE/AMP	255	254	231	218	213	206	203
Placebo	257	254	234	220	211	200	197

Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE; OPAL Investigators. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. Eur Heart J. 2006 Mar;27(6):746-55. Epub 2006 Jan 16.

Cambio en espesor de Intima y Media desde basal

Placebo

E2=Estradiol Tib=Tibolona CEE+MPA=Estrógenos Conjugados+MedroxiProgesterona ERT=Estrógenos



EVE en otros estudios con tibolona

Promedio de edad de las participantes en esos estudios 55 años

	Tibolona	Placebo Sin tratamiento
N. Mujeres	5.399	1.269
Años-Mujer	6.506	1.833
Edad promedio	55	55
Casos de AVE*	6 =0,92/1.000 AM	4 = 2,18/1.000 AM

*Se informan como EVE=Eventos Vasculares Encefálicos

Evidencia: Seguridad y Tolerancia con Tibolona

Cardiovascular

Evidencia	Consenso	Nivel de Evidencia
Algunos marcadores de enfermedad arterial cambian favorablemente con Tibolona (triglicéridos, lipoproteína-a, Colesterol LDL, Tamaño de las partículas, parámetros de función endotelial, tono vascular), mientras que otros no (colesterol LDL, proteína C-reactiva)	No se dispone de datos clínicos de estudios aleatorizados controlados con tibolona.	E No Concluyente

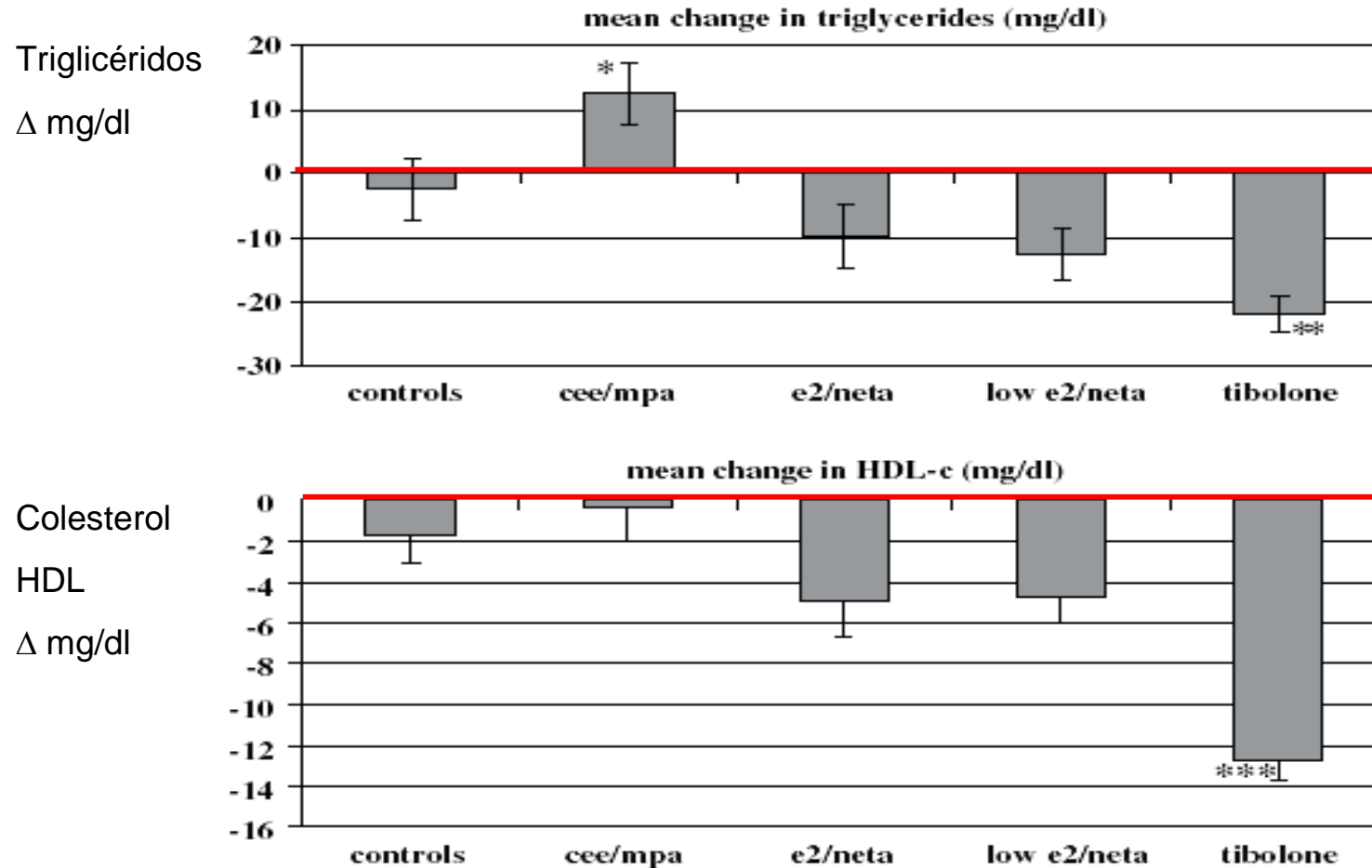
Efectos de Tibolona sobre Factores de Coagulación

Potencialmente Favorables	↓ fibrinógeno
	↓ Factor VII
	↓ inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)
	↓ activador tisular del plasminógeno (tPA)
Potencialmente desfavorables	↓ antitrombina
	↑ Productos degradación fibrina (dímero-D)

Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril.* 2000;74:10-19,

Norris LA, Joyce M, O'Keefe N, et al. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2002;43:125-133.

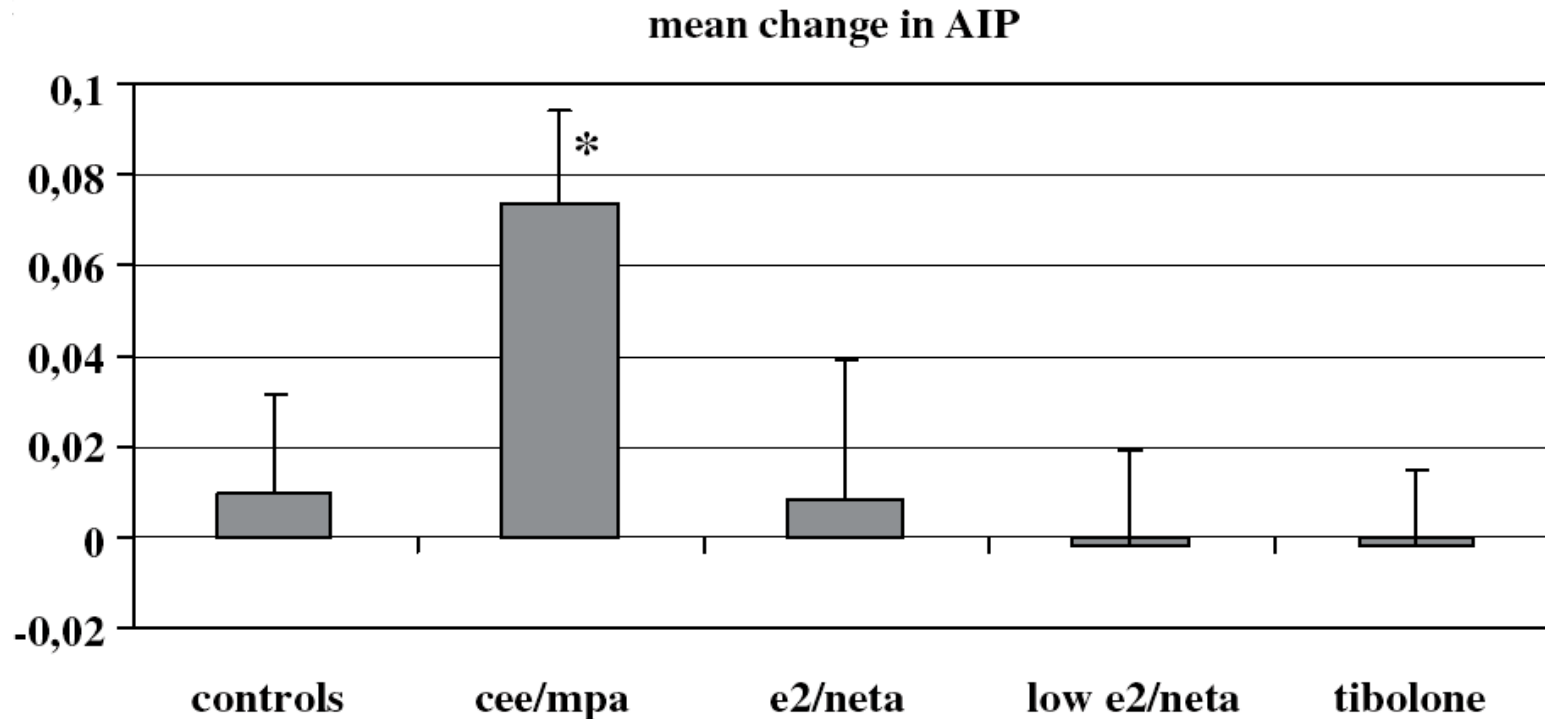
Cambio Promedio en Triglicéridos y Col HDL



Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Economou EV, Papadias C, Panoulis CP, Kouskouni EE, Vlachou SA, Creatsas GC. Differential effect of hormone therapy and tibolone on lipids, lipoproteins, and the atherogenic index of plasma. J Cardiovasc Pharmacol. 2006 Apr;47(4):542-8.

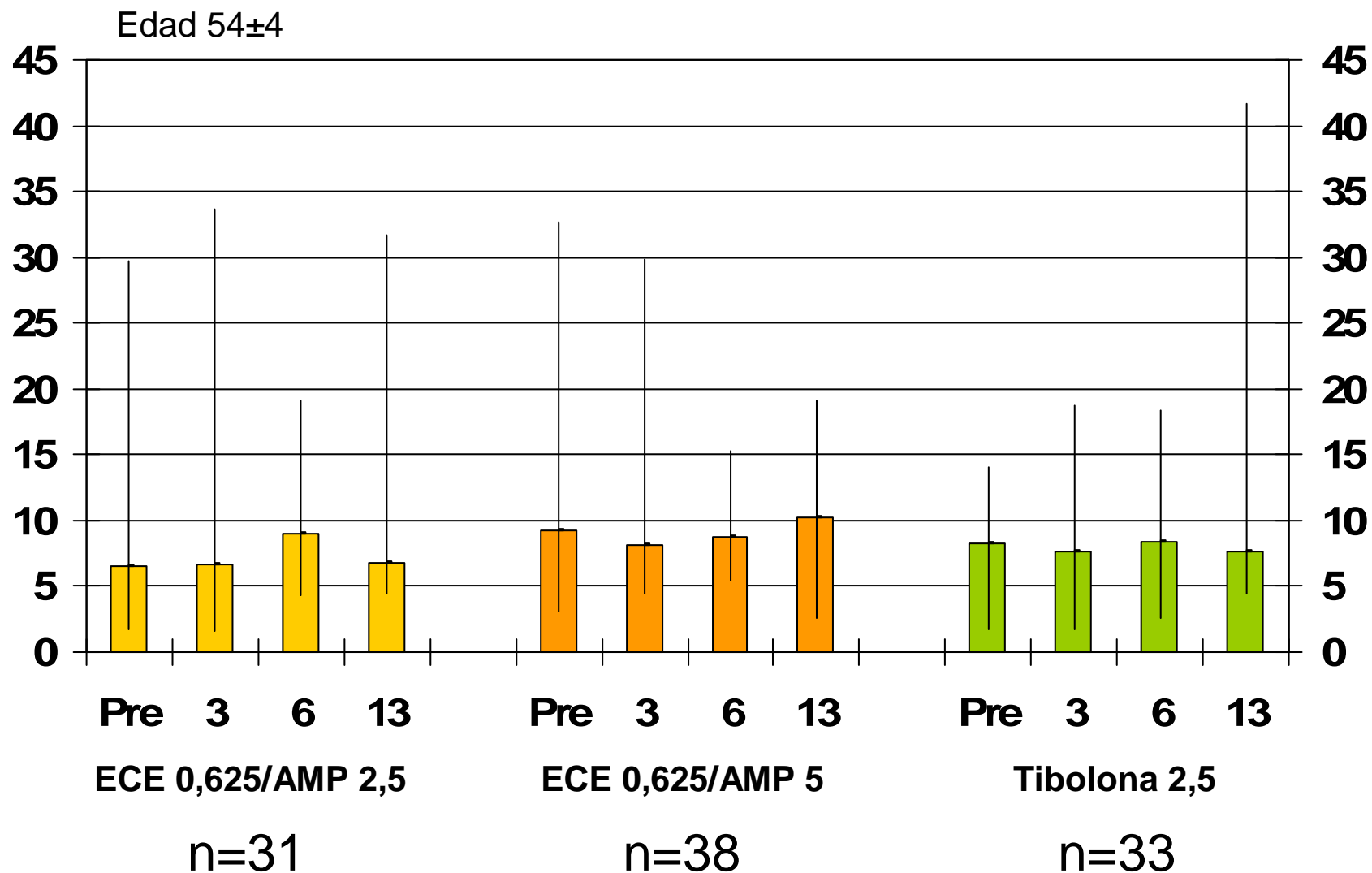
Indice Aterogénico del plasma

Tibolona 2.5 mg,
ECE 0.625 mg AMP5 mg (CEE/MPA) ¿cc?,
17β-E₂ 2 mg NETA1 mg (/),
17 β-E₂ 1 mg 0.5 mg (low E2/NETA).



$$\text{IAP} = \log (\text{triglycerides [mmol/L]}/\text{HDL-C [mmol/L]})$$

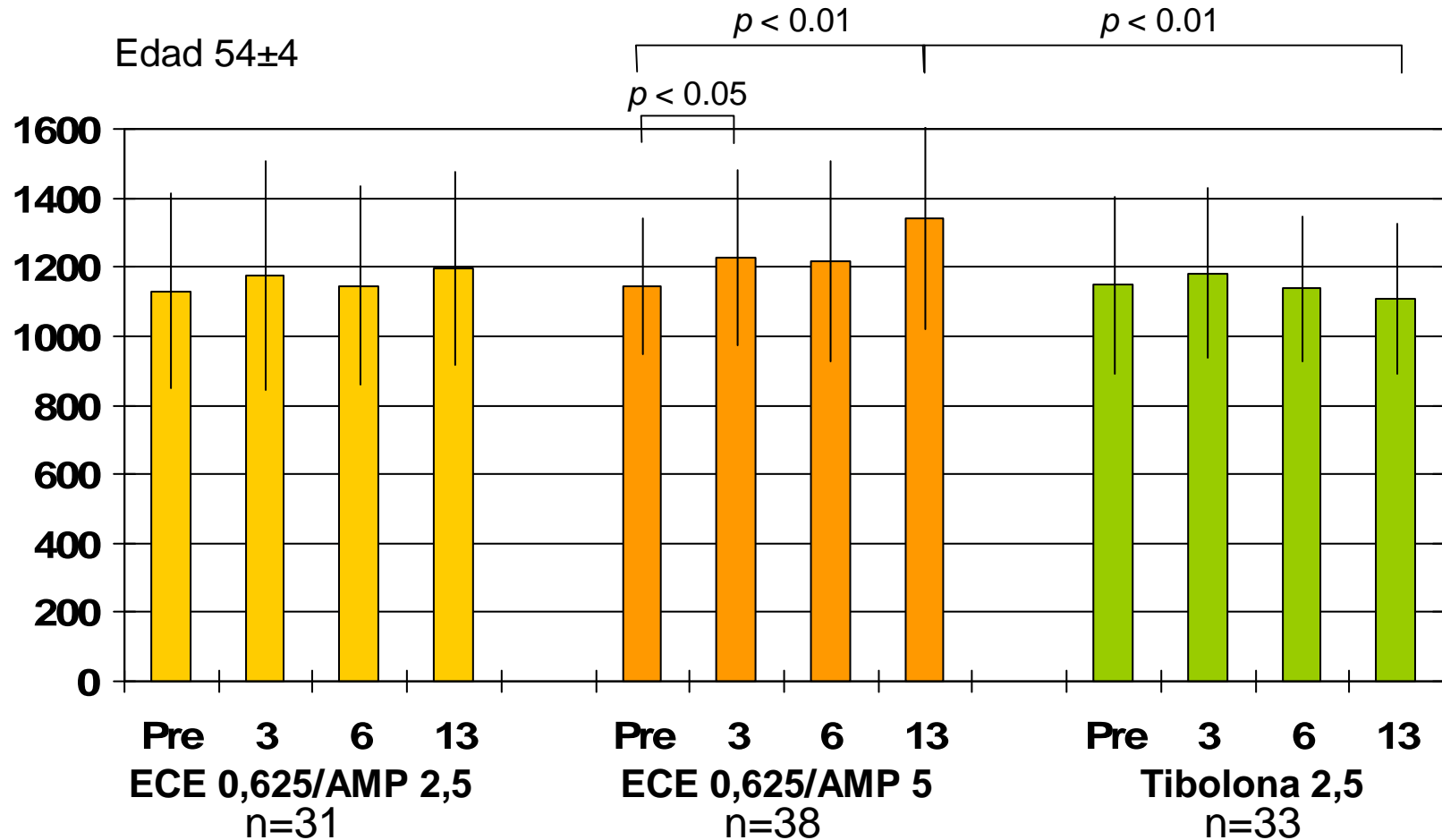
Insulinemia de Ayunas (mU/L)



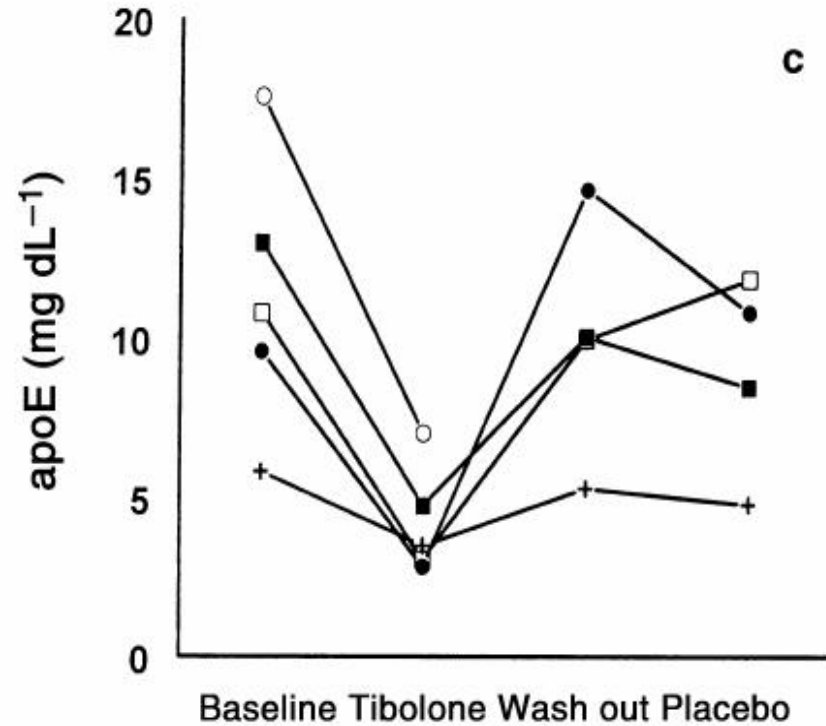
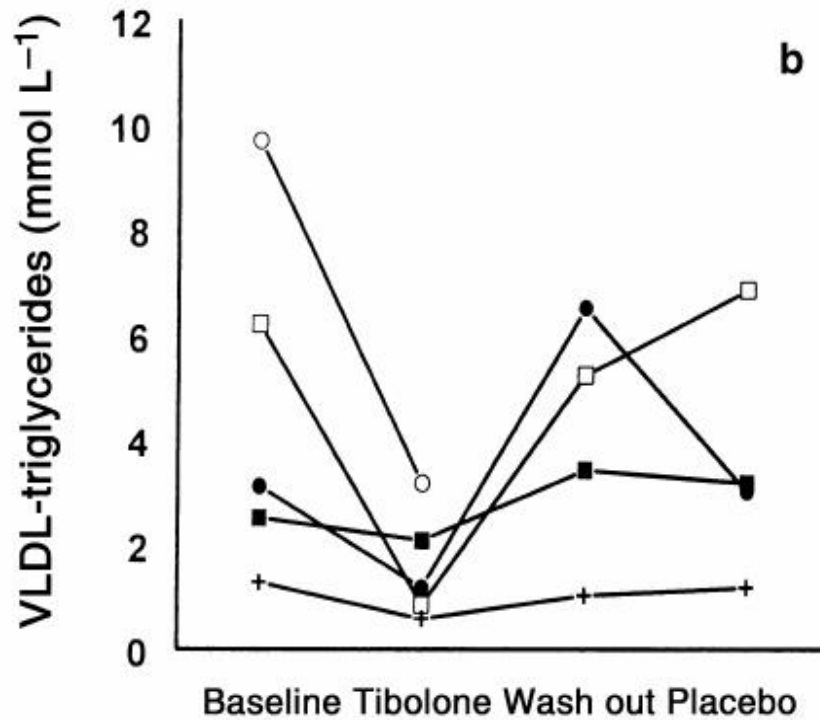
ABCglucosa (mmol/L min)

EConjugados Equinos 0,625 + Medroxiprogesterona 2,5 y 5 mg cc vs Tibolona 2,5 mg

Area Bajo La Curva de Glucosa en Prueba de Tolerancia a la Glucosa



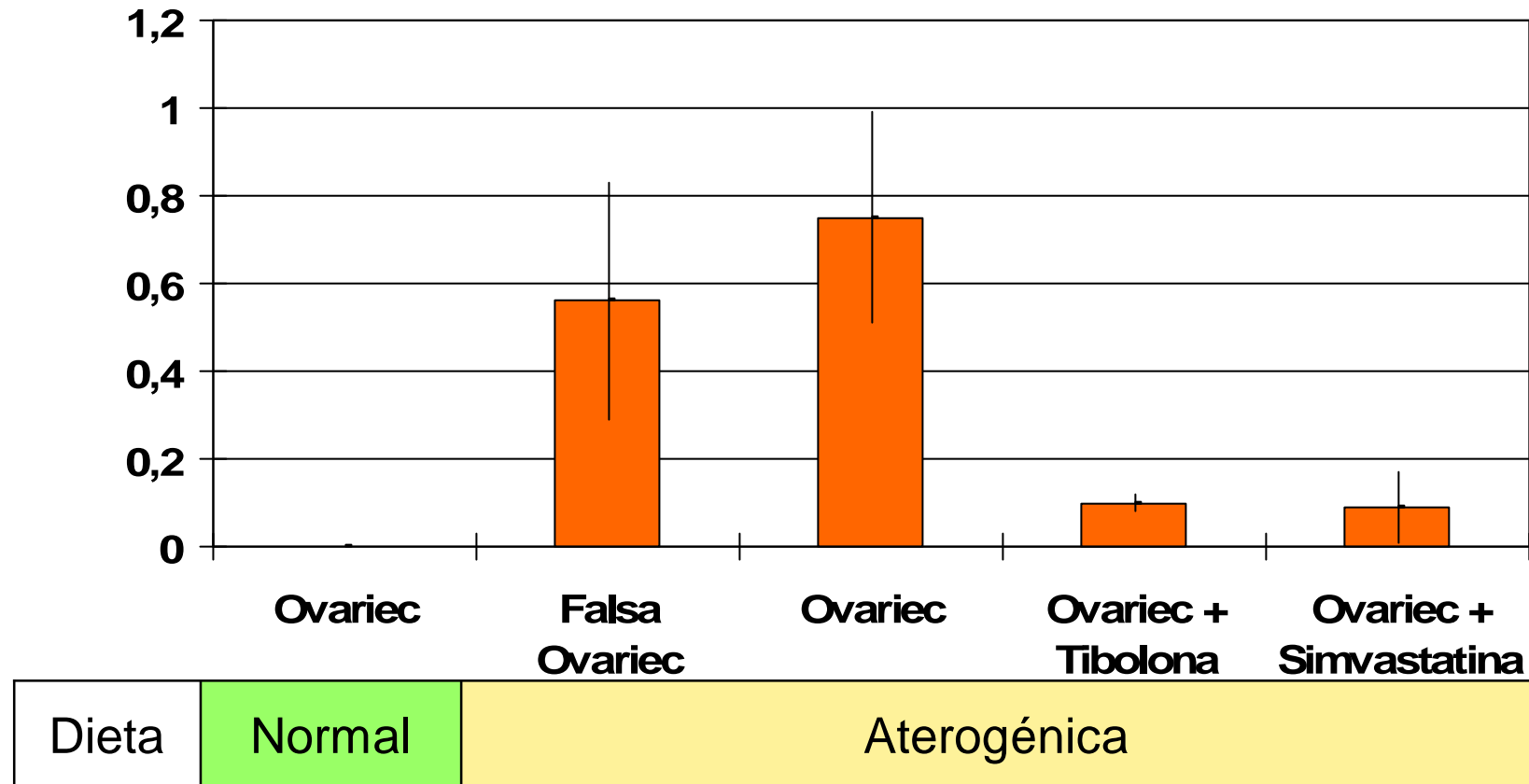
Tibolona reduce Triglicéridos y apoE en hiperlipidemia tipo III



También ↓ HDL (p=0.18) ↓ PADIastólica (p=0.07)
↓ HbA1c (%) (p=0.04) ↑Acidos Gasos Libres (p=0.22)

Tibolona y Simvastatina en Conejas Ovariectomizadas con Dieta Aterogénica

Area de Ateromatosis



Cui Y, Zhao D, Liu H, Ning Z, Yang J, Qing X, Yu S, Wu C. A comparative study of efficacy of tibolone and simvastatin on atherosclerosis in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *Maturitas*. 2005 Apr 11;50(4):337-43.

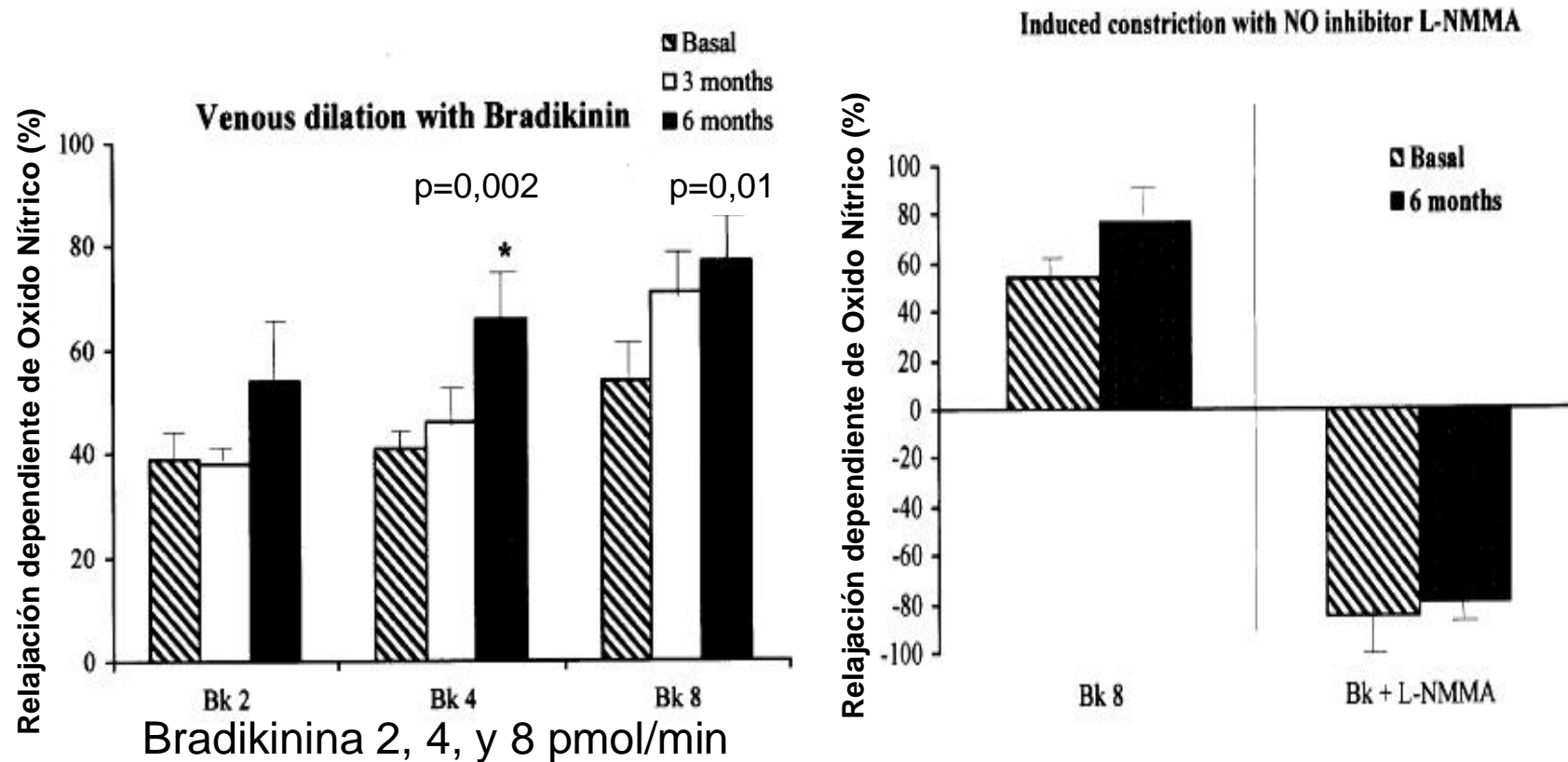
Función Endotelial Venosa a 3 y 6 meses con Tibolona

n=11

Edad $51,05 \pm 3$ años

Menopausia $46.7 \pm 3,6$ años

Años Posmenopausia 4 ± 2



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 Jul 25;39(1):63-70.

Grupos de Riesgo de efectos adversos

(Teóricos)

- Ateromatosis Carotidea
- Riesgo Vascular Cerebral
- Hipertensión de larga data

Guías

Posmenopáusicas en quienes tibolona tiene valor agregado potencial

- Bajo deseo sexual o disfunción sexual femenina
- Trastornos del ánimo o pacientes en tratamientos psicoactivos
- Riesgo de pérdida acelerada de masa ósea
- Mastalgia o tensión mamaria premenopáusica
- Densidad mamaria aumentada
- Miomas
- Molestias Urogenitales

Guías

Grupos que se beneficiarían con el cambio de E o E+P a Tibolona:

- Mujeres con aumento de mastalgia.
- Mujeres con tal aumento en densidad mamográfica que hagan ininterpretables las mamografías o produzcan exceso de controles
- Mujeres con trastornos del ánimo.
- Mujeres con problemas de sangrado sin otra explicación histopatológica

Guías

Candidatas a tratamiento con tibolona sin bochornos
o con síntomas leves

- **Posmenopáusicas**
 - Con baja motivación sexual
 - Con trastornos del ánimo
 - Con osteopenia.
- **Premenopáusicas:**
 - Con Agonistas GnRH para endometriosis por tiempo prolongado
 - Alivio de los síntomas por deficiencia de estrógenos
 - Prevención de pérdida de masa ósea



Jornada de Actualización en Menopausia

Muchas gracias por su atención

Antofagasta 7 y 8 de Septiembre del 2006



SOCIEDAD
CHILENA DE
CLIMATERIO

