

ARTICULO DE REVISIÓN

Eficacia y seguridad de la tibolona, en mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática de la literatura

[Efficacy and safety of tibolone in postmenopausal women: systematic review of the literature]

Franklin José Espitia De La Hoz

Director Científico, Hathor, Clínica Sexológica, Colombia.

Resumen

Introducción: la tibolona ha demostrado franca mejoría de las molestias del climaterio, sin afectar el grosor endometrial, el perfil lipídico, la glucemia o el sistema cardiovascular. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la tibolona en mujeres posmenopáusicas, comparado con estrógenos conjugados de origen equino, 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg, valerato de estradiol, estradiol transdérmico y placebo. **Materiales y métodos:** se hizo una búsqueda sistemática de la literatura médica mediante las siguientes bases de datos: Medline vía PubMed, Central, CINAHL, entre otras. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones bibliográficas, que tuvieran disponible el texto completo, en inglés y español; publicados entre 1980 y 2021. Los desenlaces evaluados incluyeron alivio del síndrome climatérico, mejora de la actividad y gratificación sexual, proporción de cáncer de mama y eventos adversos. **Resultados:** se incluyeron sesenta y uno estudios. La tibolona demostró diferencias significativas frente al placebo, en el alivio del síndrome climatérico. Mostró mayor mejoría de la actividad y gratificación sexual, y menor proporción de eventos adversos que los estrógenos, las combinaciones de 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg, y el estradiol transdérmico. **Conclusiones:** tibolona tiene una eficacia similar para mejorar el síndrome vasomotor con otros comparadores, con ventajas frente a los estrógenos en la mejoría de la actividad y gratificación sexual: y frente a las combinaciones de 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg y estradiol transdérmico y en eventos adversos.

Autor correspondiente

Franklin José Espitia De La Hoz

Correo electrónico

espitiafranklin@hotmail.com

Palabras claves

menopausia, climaterio, hormonas, estrógenos, estradiol, progestinas.

Key words

menopause, climacteric, hormones, estrogens, estradiol, progestins.

Fecha de Recibido

27 de abr de 2022

Fecha de Publicado

9 de mayo de 2022

Reproducción

Artículo de acceso libre para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

ABSTRACT

Introduction: tibolone has shown clear improvement of climacteric discomfort, without affecting endometrial thickness, lipid profile, glycemia or cardiovascular system. The objective was to evaluate the efficacy and safety of tibolone in postmenopausal women, compared with conjugated estrogens of equine origin, 17 beta-estradiol 2 mg / norethisterone acetate 1 mg, estradiol valerate, transdermal estradiol and placebo. **Materials and methods:** a systematic search of the medical literature was carried out using the following databases: Medline via PubMed, Central, CINAHL, among others. The search was limited to randomized clinical trials, meta-analyses and literature reviews, which had the full text available, in English and Spanish; published between 1980 and 2021. The outcomes evaluated included relief of climacteric syndrome, improvement of sexual activity and gratification, proportion of breast cancer and adverse events. **Results:** Sixty-one studies were included. Tibolone showed significant differences against placebo in the relief of climacteric syndrome. It showed

greater improvement in sexual activity and gratification, and a lower proportion of adverse events than estrogens, 17 beta-estradiol 2 mg / norethisterone acetate 1 mg combinations, and transdermal estradiol. **Conclusions:** tibolone has similar efficacy in improving vasomotor syndrome with other comparators, with advantages over estrogens in improving sexual activity and gratification: and over 17 beta-estradiol 2 mg / norethisterone acetate 1 mg and transdermal estradiol combinations and in adverse events.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es un proceso biológico que ocurre como parte del envejecimiento en las mujeres; da como resultado un estado hipoestrogénico, el cual puede afectar negativamente a los tejidos diana estrógeno dependientes, como el esqueleto, el cerebro, la piel, así como el aparato cardiovascular y genitourinario [1]. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en pocos años a nivel mundial se alcanzarán 750 millones de mujeres en posmenopausia [2]; la que suele ocurrir entre los 45 y 55 años [3].

En presencia de hipoestrogenismo los síntomas climatéricos hacen su debut, cuya gravedad varía de manera significativa entre las mujeres. Estos síntomas climatéricos con frecuencia molestan a las mujeres, lo que resulta en una grave interferencia en su calidad de vida [4].

La terapia hormonal de la menopausia (THM) incluye la terapia con estrógenos conjugados de origen equino (ECE), estradiol transdérmico (ET), combinaciones de estrógenos más progestinas (E-P), Complejo Estrogénico Selectivo Tisular (TSEC, del inglés Tissue Selective Estrogen Complex) y tibolona; surge como una iniciativa de devolverle a la mujer su calidad de vida [5-6].

La suplencia con la THM se basa, en las observaciones clínicas, en que las mujeres de edad avanzada, con niveles séricos bajos de estrógenos, tienen una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas, enfermedad coronaria (EC) y, lo más importante, para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SV) como los sofocos, bochornos y sudores nocturnos [7-8].

La North American Menopause Society (NAMS) ha recomendado el inicio de la THM en el momento de la menopausia, a fin de tratar los síntomas relacionados con la menopausia y prevenir la osteoporosis, especialmente en

mujeres con alto riesgo de fractura [9]; sin embargo, existe controversia, llegando a satanizarse el uso de la THM (3). En general, se habla del aumento de accidentes cerebrovasculares (ACV), tromboembolismo venoso, mayor riesgo de EC, enfermedad de la vesícula biliar e incremento del cáncer de mama [10-11].

La THM convencional se caracteriza por el uso de estrógenos y/o progestinas; es la terapia más eficaz para el manejo del síndrome climatérico, especialmente el SV (sofocos, bochornos y sudoración nocturna), y es el tratamiento de primera línea para el abordaje del síndrome genitourinario de la menopausia [3,6,12].

La tibolona es un fármaco del tipo esteroide sintético, se conoce como STEAR (del inglés Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator), la cual por sí misma está desprovista de acción biológica, pero sus metabolitos (3 α hidroxibolona, 3 β hidroxibolona y delta 4 isómero tibolona) gozan de actividad estrogénica, androgénica y progestacional [13,14]. Gracias a su perfil hormonal, la tibolona, se ha considerado como una adecuada opción para el tratamiento del SV [14,15]. Son muchos los estudios que demuestran su eficacia comparable a la THM convencional, y su uso, al parecer, conlleva riesgos similares en los tejidos mamarios y endometriales [13,15,16].

Los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad, a largo plazo, de la tibolona, son preocupantes dado el posible aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que tuvieron cáncer de mama en el pasado, y en el aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres cuya edad media era superior a 60 años [13,14]; no obstante, el perfil general de riesgo-beneficio de la tibolona es bien conocido y está directamente relacionado con las mujeres con síntomas climatéricos, siendo posible que la tibolona sea más segura que la propia THM convencional e igual de efectiva [17].

En revisiones de la literatura científica, no todos los artículos publicados hacen mención de la totalidad de los desenlaces descritos en esta investigación, como son: alivio del síndrome climatérico y mejora de la actividad y gratificación sexual, proporción de cáncer de mama, proporción de eventos adversos o indeseables, incremento del peso corporal, acné, piel grasosa, proporción de aumento del vello facial. Dada la importancia del manejo del síndrome vasomotor y la osteoporosis asociados con la menopausia, la tibolona gracias a su actividad estrogénica resultaría eficaz para el tratamiento de estas condiciones. Es por eso que este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la tibolona, en mujeres posmenopáusicas, comparada con estrógenos conjugados de origen equino, 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg, valerato de estradiol, estradiol transdérmico y placebo; para los síntomas vasomotores, la osteoporosis y las disfunciones sexuales, asociados con la menopausia; tomando en cuenta los resultados cardiovasculares, cáncer de mama y efectos adversos o indeseables.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de la tibolona en mujeres posmenopáusicas, comparado con estrógenos conjugados de origen equino, 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg, valerato de estradiol, estradiol transdérmico y placebo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La pregunta final de investigación de este trabajo es la siguiente: En mujeres de edad madura, en etapa de menopausia, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la tibolona?

Se realizó una búsqueda de la literatura médica mediante las siguientes bases de datos: Medline vía PubMed, Central, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), CUIDEN, EMBASE (Elsevier), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx), SCOPUS, TESEO y WOS. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones bibliográficas, que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad e incluirlos en la revisión, en inglés y español; publicados entre el 01 de febrero de 1980 y el 31 de diciembre de 2021. Sin embargo, no encontramos ensayos clínicos controlados (ECA), publica-

Tabla 1. Pregunta de investigación y estrategia PICOT

P	Pacientes mujeres posmenopáusicas
I	Tibolona
C	Estrógenos conjugados de origen equino, 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg, valerato de estradiol, estradiol transdérmico, placebo
	<u>Efectividad</u>
	<i>Primarios</i>
	Alivio del síndrome climatérico
	<i>Secundario</i>
	Mejora de la actividad y gratificación sexual
	<u>Seguridad</u>
	<i>Primarios</i>
O	Proporción de cáncer de mama
	Proporción de eventos adversos o indeseables
	<i>Secundarios</i>
	Acné
	Incremento del peso corporal
	Piel grasosa
	Proporción de aumento del vello facial
T	Según lo reportado en las publicaciones

dos en la última década, lo cual limitó que se contrastaran resultados recientes.

Tipo de población: estudios que hubiesen incluido mujeres en posmenopausia, definida como el periodo que inicia a partir del año de la ausencia de la menstruación hasta el fin de la vida [18].

Tipo de intervención: el tratamiento de interés fue tibolona y los comparadores estrógenos conjugados de origen equino, 17 beta-estradiol 2 mg / acetato de noretisterona 1 mg, valerato de estradiol, estradiol transdérmico y placebo. En la efectividad se consideraron como desenlaces primarios la ausencia de sintomatología vasomotora (alivio del síndrome climatérico), y como resultados secundarios la mejora de la actividad y gratificación sexual. En la seguridad se consideraron como desenlaces primarios la proporción de cáncer de mama y la proporción de eventos adversos o indeseables, y como resultados secundarios, el incremento del peso corporal, la frecuencia de acné, la frecuencia de piel grasosa, y la proporción de aumento del vello facial.

La pregunta final de esta investigación se encuentra resumida en la tabla 1; las palabras clave utilizados en la búsqueda fueron definidos a partir de la pregunta de investigación y estrategia PICOT (P-patient (paciente), I-

intervention (intervención), C-comparison (comparación), O-outcome (resultados), T-time (tiempo) [19]. En el primer paso se incluyeron los términos para definir la población y, posteriormente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

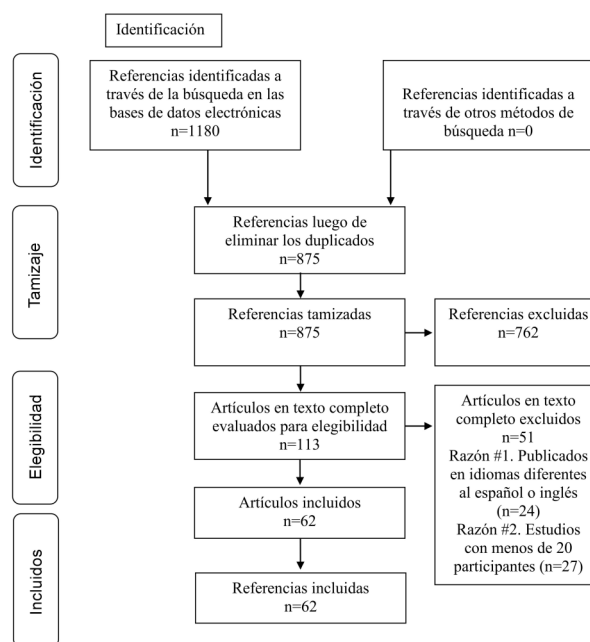
Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS) fueron: “Menopause”, “Climacteric” [DeCS] y “Hormone Replacement Therapy”. Los términos para las tecnologías de salud de interés que se asociaron mediante el operador booleano odds ratio (OR) fueron: “Estrogens, Conjugated (USP)”, “Selective Estrogen Receptor Modulators”, “Tibolone”, “Estradiol”, “Progestins” y “placebo”. Al final, el grupo de términos de búsqueda que definían la población fue unido con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano “AND”.

Los términos de búsqueda utilizados se ajustaron según la plataforma de búsqueda de cada base de datos electrónica. Se realizó una búsqueda manual en “bola de nieve” a partir del listado de las referencias de cada publicación seleccionada, con el propósito de buscar otras publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión.

La evaluación de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos se hizo para cada artículo, de forma pareada, por dos investigadores externos, contratados para este propósito. Las publicaciones escogidas se evaluaron mediante la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane para detección de riesgo de sesgo [20]; esta evalúa el riesgo de que un estudio presente los siguientes sesgos: selección (se consideró la generación aleatoria y el ocultamiento de la asignación), ejecución (se observó el cegamiento de los participantes y el personal), detección (se valoró el riesgo de evaluación de los resultados), desgaste (se evaluó la presencia de datos incompletos) y reporte (se tuvo en cuenta si se presentó el reporte de datos de forma selectiva).

En la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia hallada, en cada uno de los desenlaces se usó la herramienta desarrollada por Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group [21], la cual evalúa: el número de estudios disponibles para cada desenlace, el diseño de los estudios, el

Figura 1. El diagrama de flujo PRISMA adaptado, ilustra el proceso de selección del estudio



riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados, el carácter indirecto de los resultados, la imprecisión y otras consideraciones (gradiente dosis respuesta y sesgo de publicación).

RESULTADOS

En la búsqueda sistemática de la literatura médica, en las diferentes bases de datos, se encontró un total de 1180 publicaciones; después de eliminar duplicados se obtuvieron 875 artículos, de los cuales se seleccionaron 113 que cumplían con los criterios de inclusión (se evaluó la elegibilidad de los artículos después de leer el título y el resumen), estos se evaluaron en texto completo. Al final, se incluyeron 62 artículos. La figura 1 describe el flujograma PRISMA de tamización de las referencias.

Alivio del síndrome climatérico

Tibolona frente a placebo

La tibolona fue más eficaz que el placebo (evidencia de calidad moderada), asociándose a una tasa más alta de hemorragia no programada. La tibolona se asoció con mejoras significativas en la función sexual, lo que refleja sus propiedades estrogénicas y androgénicas. Hubo mayores aumentos en el flujo sanguíneo vaginal en respuesta a la

Tabla 2. Características de los estudios incluidos, organizados en comparación con grupos

Autor, año	Diseño del estudio	Rango de edad	n
Tibolona frente a placebo			
Cittadini et al ²⁸	Aleatorio, doble ciego		60
Kicovic et al ²⁹	Aleatorio, doble ciego, cruzado		82
Nevinny-Stickel ³⁰	Aleatorio, doble ciego, cruzado	48 a 69	35
Bedenek-Jaszmann ³¹	Aleatorio, doble ciego	44 a 61	60
Genazzani et al ³²	Aleatorio, doble ciego	36 a 59	30
Laan ³³	Aleatorio, doble ciego	> 65 años	38
Morais-Socorro et al ³⁴	Aleatorio, doble ciego	40 a 55	65
Tibolona frente a estrógenos conjugados / acetato de			
Yang et al ²²	Aleatorio, doble ciego		40
Tibolona frente a E2 / NETA			
Nathorst-Böös J, Hammar M ²⁴	Aleatorio, doble ciego	> 53	437
Hammar et al ²⁵	Aleatorio, doble ciego	> 53	219
Dören et al ²³	Aleatorio, doble ciego		100
Tibolona frente a E2V			
Crona et al ²⁶	Aleatorio, doble ciego, cruzado	27 a 37	20
Tibolona frente a estradiol transdérmico			
Bhattacharya SM, Jha A ²⁷	Aleatorio, simple ciego		69

fantasía erótica. No se reportaron efectos secundarios o síntomas relevantes de estimulación estrogénica o androgénica. Con relación al placebo, la mayoría de los ECA (ensayos clínicos aleatorizados) describen una reducción significativa de los sofocos y la sudoración en las mujeres que toman tibolona (tabla 2).

Tibolona frente a estrógenos conjugados / acetato de medroxiprogesterona

La tibolona es tan eficaz como la terapia hormonal de la menopausia combinada para aliviar los síntomas vasomotores; ambos regímenes son eficaces para ralentizar el metabolismo óseo y prevenir la pérdida ósea [22].

Tibolona frente a 17 β-estradiol 2 mg / acetato de nortesterona 1 mg (E2 / NETA)

La tibolona y la combinación E2/NETA alivian eficazmente los síntomas de la menopausia. La tibolona disminuye los niveles de SHBG (del inglés Sex Hormone BindingGlobulin) y aumenta sustancialmente la Testosterona libre y, en menor medida, incrementa la DHEA-S (dehidroepiandros-

terona sulfato) [23]; esto puede reflejar una modificación de la producción de andrógenos suprarrenales, lo cual explicaría las puntuaciones notablemente más altas para los ítems que evaluaban la “frecuencia”, “satisfacción” y “disfrute” sexual24. La tibolona causa significativamente menos episodios de sangrado o manchado, lo que se refleja en tasas más bajas de sangrado, así como en menores tasas de abandono debido al sangrado [25] (tabla 2).

Tibolona frente a valerato de estradiol (E2V)

No hubo diferencias entre los efectos de tibolona y el E2V sobre los síntomas y los elementos del estado de ánimo, mientras que ambos compuestos fueron más efectivos que el placebo. Los hallazgos confirmaron que la tibolona es eficaz para mejorar los síntomas de la deficiencia de estrógenos en las mujeres climatéricas [26].

Tibolona frente a estradiol transdérmico

Luego de 6 meses de tratamiento, la puntuación total de MRS (del inglés Menopause Rating Scale) se redujo de forma considerable en el grupo de tibolona en comparación con el grupo de gel de estradiol transdérmico (-9,5 ± 5,1 frente a -4,9 ± 5,7; IC95%: 2.0-7.0; p<0,01); también se observaron mejoras significativas en términos de dominios somato-vegetativos (p=0,04) y psicológicos (p<0,01).El tratamiento con tibolona es más eficaz que el gel de estradiol transdérmico para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en mujeres indias con menopausia quirúrgica [27].

Mejora de la actividad y gratificación sexual

Se ha publicado y aceptado que la tibolona mejora la función sexual (actividad y gratificación) [33]. Se explica gracias a que la Testosterona (T) aumenta la libido y la frecuencia de las actividades sexuales [35,36]. La tibolona ejerce un incremento favorable de la T, gracias a su actividad androgénica [37]; adicionalmente, puede actuar indirectamente al disminuir las concentraciones de la SHBG, lo que incrementa la disponibilidad de la T libre [23].

Los efectos de la tibolona sobre la función sexual en comparación con placebo fueron descritos por Laan et al[33]; la tibolona aumentó de forma significativa, los niveles de amplitud del pulso vaginal (APV) en la línea de base en

comparación con el placebo. Hubo diferencias significativas en el tratamiento del APV a favor de la tibolona durante los períodos de fantasía; se asoció con aumentos significativos en el deseo sexual, la frecuencia de excitación y de fantasías sexuales; la lubricación vaginal también mejoró significativamente.

En un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego, de 48 semanas, en 437 mujeres posmenopáusicas, estas recibieron diariamente tibolona o 17 β -estradiol 2 mg más acetato de noretisterona 1 mg (E2 / NETA) [24]; los grupos de tratamiento se compararon con respecto a diferentes aspectos de la vida sexual con un cuestionario que cubría la experiencia sexual y la capacidad de respuesta durante los últimos 30 días. En el grupo de la tibolona se observó una mejora con respecto a los siete ítems que evalúan la vida sexual; encontrándose puntuaciones significativamente más altas para los ítems que evaluaban "frecuencia", "satisfacción" y "disfrute" sexual. Por su parte, Laan et al. [33]; demostraron que la tibolona aumenta el interés y el deseo sexual en mujeres posmenopáusicas en comparación con el placebo.

Entre junio de 2009 y junio de 2011, en 174 mujeres que se quejaron de síntomas vasomotores moderados o intensos y que no mostraron contraindicaciones para el uso de terapia hormonal, Polisseni et al [38], observaron una mejor calidad de vida en las que recibieron tibolona, principalmente sobre la función sexual.

Proporción de cáncer de mama:

El efecto de la tibolona sobre el tejido mamario aún no se conoce. Los estudios in vitro han mostrado resultados contradictorios con respecto a sus efectos en las células mamarias. Por otro lado, aunque los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de cáncer de mama, la acumulación de datos obtenidos de estudios radiológicos presenta resultados prometedores [39].

En un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado; en cuarenta y cuatro mujeres en menopausia espontánea, sin ningún factor de riesgo de cáncer de mama, las que fueron asignadas aleatoriamente a tres grupos: 15 pacientes (grupo A): tratadas con estrógenos transdérmicos 50

μ cg (2 parches / semanales) durante 3 semanas al mes, más acetato de Nomegestrol 5 mg / día durante 12 días por ciclo; 17 pacientes (grupo B): tratadas con 2,5 mg / día de tibolona; y doce pacientes que no recibieron ningún medicamento, representaron el grupo control (grupo C). Después de al menos 12 meses de tratamiento, en el Grupo A, el 33% de las pacientes mostraron una tendencia al aumento en la densidad mamográfica no estadísticamente significativa ($p = 0,22$) en comparación con el grupo B en el que una paciente mostró un rápido tipo 1 al tipo 2 y otro del tipo 2 al tipo 3. El análisis de los síntomas de tensión / mastodinia reveló una diferencia significativa entre los dos grupos ($p = 0,02$): en el grupo A, la mastodinia apareció en tres mujeres previamente asintomáticas y aumentó en cinco mujeres, con un aumento total de la sintomatología en 8 de 15 pacientes (53,3%); en el grupo B solo en un caso (5%) la mastodinia pasó de leve a moderada. En conclusión, en mujeres posmenopáusicas, el tratamiento hormonal de la menopausia (estrógenos – progestágenos), puede asociarse a un aumento de la densidad mamográfica, y al inicio con aumento de la mastodinia; por el contrario, la tibolona no parece afectar a las mamas normoestructuradas, por lo cual puede considerarse como una terapia de primera línea, en el caso de mamas que presenten una densidad particular o mastopatías benignas [40].

En 1,084,110 mujeres del Reino Unido, con edades entre 50 y 64 años, las que fueron reclutadas en el Million Women Study, un estudio de cohorte prospectivo, entre 1996 y 2001. Se obtuvo información sobre el uso de la THM, y se les dio seguimiento para detectar la incidencia de cáncer y muerte. Los resultados mostraron que las mujeres que usaban tibolona tenían casi 1,5 veces más riesgo de cáncer de mama que las mujeres que nunca usaron terapia de hormonal de la menopausia (1,45 [1,25-1,68], $p < 0,0001$); pero la magnitud del riesgo asociado fue sustancialmente mayor para el estrógeno-progestágeno que para otros tipos de THM ($p < 0,0001$). En las usuarias de cada tipo de THM, el riesgo de cáncer de mama se incrementa con el aumento de la duración total del uso [41].

En un estudio prospectivo de 1 año [42], 103 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas para recibir tibolona 2,5 mg / día, estrógenos equinos conjugados continuos

0,625 mg / día más acetato de medroxiprogesterona (AMP) 5 mg / día o placebo. Se le realizaron mamografías al inicio del estudio y después de 12 meses de tratamiento. La densidad mamográfica se cuantificó según la clasificación de Wolfe [43]. Luego de 12 meses de THM, el 45,1%, de las que recibieron THM combinada continua, mostraron un aumento del cambio de la densidad mamaria. Después del tratamiento con tibolona, se observó una mejoría en la densidad mamaria en el 2,3% de las pacientes. No se registraron cambios en las 25 pacientes del grupo de control. La diferencia entre el grupo tratado con THM combinada continua y el grupo control fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La diferencia en la densidad mamaria entre las pacientes en tratamiento con tibolona y el grupo control no fue estadísticamente significativa ($p = 0,34$). En conclusión, la THM combinada continua, puede asociarse más a un aumento de la densidad de la mamografía que el tratamiento con tibolona [42].

En el estudio LIBERATE (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado), donde se incluyeron 3,148 mujeres tratadas quirúrgicamente por cáncer de mama confirmado histológicamente (T (1-3) N (0-2) M (0)), las que presentaban síntomas vasomotores; se aleatorizaron a dos grupos: tibolona (2,5 mg/día) o placebo, en 245 centros de 31 países. El principal objetivo fue la valoración de la recurrencia del cáncer de mama, incluido el cáncer de mama contralateral. La edad media fue de $52,7 \pm 7,3$ años y el tiempo medio desde la cirugía fue de $2,1 \pm 1,3$ años. Después de una media de seguimiento de 3,1 años (0,01-4,99), el 15,2% de las mujeres que recibieron tibolona tuvieron recurrencia del cáncer, en comparación con el 10,7% de las que recibieron placebo (HR: 1,40; IC 95%: 1,14 -1,70; $p = 0,001$). Los síntomas vasomotores y la densidad mineral ósea mejoraron significativamente con la tibolona, en comparación con placebo; no obstante, la investigación se detuvo al observar que la seguridad de la tibolona no era equivalente al placebo [44].

Proporción de eventos adversos o indeseables:

Son muchos los eventos adversos reportados con el uso de la tibolona, en cada estudio se mencionan diferentes porcentajes de aparición, sin embargo, se destacan: sangrado vaginal no programado, mastodinia y engrosamien-

to endometrial [45]; aumento de peso e incremento de las transaminasas hepáticas [46]; edema, persistencia de los bochornos / sofocos y migraña [47]; acné, discreto aumento del vello facial y piel grasosa [48].

En el año 2021, en un estudio cuasi experimental (antes-después), en 127 mujeres, Espitiam[49] describe que los eventos adversos se hicieron presentes desde los primeros 3 meses de inicio de la terapia, destacando la amenorrea (85,82 %), mastalgia (18,89 %) y edema (17,32 %).

DISCUSION

En el presente estudio se realizó una revisión sistemática de literatura médica para comparar tibolona contra otros tratamientos en mujeres con sintomatología vasomotora. Respecto de la efectividad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas contra estrógenos conjugados de origen equino, 17 beta-estradiol / acetato de noretisterona, valerato de estradiol y estradiol transdérmico, en términos de mejoría de los síntomas climatéricos. Con relación al placebo, en múltiples estudios se reportan diferencias significativas, donde la tibolona fue más eficaz (evidencia de calidad moderada).

Esta revisión demuestra que los trastornos sexuales en la posmenopausia, como dificultades para lograr el orgasmo, pérdida de la libido, dispareunia y sequedad vaginal, mejoran con el uso de la tibolona; en otro orden de ideas, también se encontró que la frecuencia con la que las mujeres toman la iniciativa en sus relaciones sexuales, fantasías y sueños eróticos, así como su satisfacción general con la vida sexual, muestra mejorías significativas con el tratamiento con la tibolona.

La tibolona tiene un fármaco atractivo para las mujeres posmenopáusicas; y el cumplimiento es mayor que el informado con otras formas de terapia hormonal de la menopausia; sin embargo, en la práctica, en mujeres con antecedente de cáncer de mama, lo mejor es simplemente no usar tibolona.

La tibolona al ser un fármaco que tiene tres metabolitos: 3 alfa-hidroxi-tibolona (3 α -OH) y 3 beta-hidroxi-tibolona (3 β -OH) con actividad estrogénica; y el isómero delta 4-tibolo-

na, con efectos progestagénicos y androgénicos, alivia de forma significativa los síntomas climatéricos, mejora el estado de ánimo y el bienestar sexual [48,50]; siendo tan eficaz como la terapia hormonal de estrógeno-progestina para prevenir la pérdida ósea y reducir el riesgo relativo de fracturas vertebrales y no vertebrales [46], con un buen perfil de tolerabilidad. Es por esa versatilidad de efectos, que, en la actualidad, se utiliza como una alternativa a la terapia hormonal de la menopausia convencional. A pesar de algunos problemas sin resolver en términos de seguridad, la tibolona sigue siendo una buena opción de tratamiento para el abordaje del síndrome vasomotor en la posmenopausia temprana [51].

En cuanto a los eventos adversos, se evidenció similitud de la tibolona a dosis de 2,5 mg/día frente al placebo (sangrado vaginal: 12% vs. 15%); el grosor del endometrio y la densidad mamaria no se modificaron, así como la FSH, el 17-beta-estradiol, el colesterol total, el colesterol HDL y LDL, los triglicéridos y la glucosa en sangre. Los eventos adversos usuales fueron informados por el 14,7% y 24,4% de las pacientes tratadas con placebo y tibolona 2,5 mg/día, respectivamente [52]. Al evaluar este desenlace, conviene hacer saber que se trata de un análisis en conjunto, donde se unen eventos adversos de naturaleza y poblaciones diferentes; desde esta óptica, resulta pertinente verificar todos los resultados y establecer las comparaciones pertinentes, para cada estudio a fin de poder individualizar, de forma adecuada, el perfil de seguridad de la tibolona según la paciente.

En relación al metabolismo de la glucosa y la insulina, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de centro único, Manassiev et al., [53], en 105 mujeres posmenopáusicas, encontraron que la tibolona reduce la sensibilidad a la insulina.

En la actualidad los efectos de la tibolona, sobre el riesgo cardiovascular, aún no se comprenden por completo, sin embargo, la tibolona restaura la presión arterial y tiene un efecto beneficioso sobre la inflamación y la glucemia, sin empeorar el estrés oxidativo, aunque también tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, al disminuir los niveles de colesterol, triglicéridos y HDL [54]; además de aumentar la actividad del activador del plasminógeno de

tipo tisular, la proteína C reactiva y disminuir la actividad inhibidora del activador del plasminógeno [55]. El efecto de la tibolona sobre el perfil lipídico y la fibrinólisis sugiere que tiene un perfil farmacológico favorable sobre estos factores de riesgo en comparación con los estrógenos conjugados de origen equino (EEC) / acetato de medroxi-progesterona (AMP) [56]. Estas modificaciones deben tenerse en cuenta al adaptar las terapias menopáusicas a los requisitos específicos de cada mujer, ya que disminuye los marcadores de la enfermedad cardiovascular.

La seguridad de la tibolona, para el cáncer de mama, es la misma que la de la terapia con estrógenos y mejor que la de la terapia con estrógenos-gestágenos; sin embargo, la tibolona es la primera opción para mujeres posmenopáusicas con trastornos del estado de ánimo, de la sexualidad, y mujeres con mastodinia y/o alta densidad mamográfica [57]. Adicionalmente, las actividades antiproliferativas y proapoptóticas de la tibolona, en las células mamarias, hacen que ralente la tasa de proliferación, aumente la diferenciación y la apoptosis [58]. Estas acciones podrían ser óptimas en el tejido mamario, ya que se asocian con la disminución de la incidencia de cáncer.

La tibolona y sus metabolitos estrogénicos (3-alfa y 3-beta-OH tibolona) activan la síntesis de NO sintasa endotelial (eNOS), al reclutar receptores funcionales de estrógenos, y disminuir la expresión endotelial de E-selectina [59]; mientras que el metabolito progestágeno / androgénico (isómero Delta (4) no tiene ningún efecto [60]; lo cual contribuye a su efecto protector cardiovascular, además de disminuir la síntesis de moléculas de adhesión en la placa ateromatosa [59]. Estos datos demuestran que los metabolitos estrogénicos de la tibolona, ejercen acciones directas sobre la pared vascular, disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión endotelial-leucocitos, produciendo así efectos anti-aterogénicos directos potencialmente importantes.

Al evaluar la eficacia y seguridad de la tibolona, Formoso et al.[13], en su búsqueda concluyen, con evidencia de calidad moderada, que la tibolona es más efectiva que el placebo, pero menos efectiva que la THM para reducir los síntomas vasomotores de la menopausia, además de asociarse a una tasa más alta de hemorragia no programada

frente al placebo, pero con una menor tasa que la THM. En comparación con el placebo, la tibolona aumenta las tasas de cáncer de mama recurrente en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, y puede incrementar las tasas de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 60 años; sin embargo, ninguna evidencia indica que la tibolona aumente el riesgo de otros eventos adversos a largo plazo o que difiera de la THM con respecto a la seguridad a largo plazo.

Respecto a los efectos de la tibolona sobre el fibrinógeno y la antitrombina III (ATIII), la evidencia no ha sido concluyente. En una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados, Bala et al. [61]. El metaanálisis no sugirió una reducción significativa de los niveles de fibrinógeno después del tratamiento con tibolona (-5,38%; IC95%: -11,92, +1,16, $p=0,107$). Cuando los estudios se categorizaron según la duración del tratamiento, no hubo ningún efecto en los subconjuntos de ensayos que duraron <12 meses (-7,64%; IC95%: -16,58, +1,29, $p=0,094$) o ≥ 12 meses (-0,62%; IC95%: -8,40, +7,17; $p=0,876$). Con respecto a ATIII, no hubo cambios después del tratamiento con tibolona (+ 0,74%; IC95%: -1,44, +2,93; $p=0,505$). No hubo efecto diferencial de la tibolona sobre las concentraciones plasmáticas de ATIII en ensayos con <12 meses (+ 2,26%; IC95%: -3,14, +7,66; $p=0,411$) o ≥ 12 meses (+ 0,06%, IC95%: -1,16, +1,28; $p=0,926$). El meta-análisis no sugirió una reducción significativa de los niveles de fibrinógeno y ATIII después del tratamiento con tibolona.

La principal fortaleza de esta investigación, consiste en haberse considerado la revisión de estudios clínicos aleatorizados, puesto que esto optimiza el control de sesgos en la pregunta de intervención; en segundo lugar, la aplicación de una metodología de revisión sistemática a la hora de buscar y sintetizar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta, así como la amplia búsqueda de literatura, la cual fue ampliada a través de "bola de nieve", lográndose encontrar las publicaciones más relevantes, sin que eso se pueda garantizar con absoluta certeza.

En relación a las debilidades y limitaciones de la revisión elaborada, se pueden mencionar el que, dada la escasa cantidad de publicaciones al respecto, se encuentra poco visibilizado el análisis en la población colombiana; aunque

es una limitación de carácter inevitable y con un marginal efecto sobre los resultados. Desde otro punto de vista, la mayoría de la evidencia disponible es de baja o muy baja calidad, debido a los reducidos tamaños de las muestras, no todas las publicaciones son ensayos clínicos aleatorizados y algunas presentan sesgos de selección debido al potencial efecto originado en la influencia que, la gestión mercantil de la industria farmacéutica ejerce en algunos estudios; ya que la mayoría de los estudios fueron financiados por fabricantes de medicamentos o no revelaron su fuente de financiación [62].

CONCLUSIONES

La tibolona tiene francas ventajas sobre el placebo, y no presenta desventajas en efectividad respecto a otras formas de terapia hormonal de la menopausia; es fácil y cómoda de usar, aunque se asocia a una mayor tasa de hemorragia no programada que el placebo, pero más baja que la terapia hormonal convencional. La evidencia es clara respecto del efecto de la tibolona sobre los síntomas vasomotores y muestra que es eficaz para reducir los síntomas climatéricos y la sequedad vaginal; además mejora el estado de ánimo y la función sexual.

Respecto de la seguridad, no se encontró evidencia alguna donde se indique que la tibolona aumente el riesgo de eventos adversos a largo plazo, o que difiera de la terapia hormonal convencional con relación a la seguridad a largo plazo. Se puede considerar que la tibolona es un medicamento eficaz para controlar los síntomas relacionados con el hipoestrogenismo, tolerable e inócuo en las dosis recomendadas; sin embargo, los estudios no son suficientemente fuertes, desde el punto de vista estadístico, para explicar los benéficos efectos de la tibolona. Será de gran interés realizar ensayos clínicos, donde se comparen diferentes evaluaciones de la eficacia y seguridad de la tibolona en diferentes poblaciones en posmenopausia.

AGRADECIMIENTOS

A mis docentes de la Fundación Universitaria del Área Andina (Bogotá), en especial al doctor Jairo Emilio Mejía Argüello por su asesoría, lo cual facilitó permitirme lograr el conocimiento para hacer posible esta revisión sistemática; y a mi esposa, la doctora Lilian Orozco Santiago, por acompañar todas mis actividades académicas.

REFERENCIAS

- [1] Kalra B, Kalra S, Bhattacharya S, Dhingra A. Menopause distress: A person centered definition. *J Pak Med Assoc.* 2020 Dec;70(12(B)):2481-2483.
- [2] Organización Mundial de la Salud (1981). Investigaciones sobre la Menopausia. Ginebra: OMS, Serie de informes técnicos: 670. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41316/1/WHO_TRS_670_spa.pdf
- [3] Espitia De La Hoz FJ, Orozco-Gallego H. Estriol vs estrógenos conjugados de origen equino en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. *Ginecol Obstet Mex.* 2018 feb;86(2):117-126. doi: 10.24245/gom.v86i2.1881.
- [4] Nguyen TM, Do TTT, Tran TN, Kim JH. Exercise and Quality of Life in Women with Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 26;17(19):7049. doi: 10.3390/ijerph17197049.
- [5] Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Dec;35(6):101578. doi: 10.1016/j.beem.2021.101578.
- [6] Davey DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric.* 2018 Oct;21(5):454-461. doi: 10.1080/13697137.2018.1439915.
- [7] Agarwal S, Alzahrani FA, Ahmed A. Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary? *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 14;19(10):3160. doi: 10.3390/ijms19103160.
- [8] Lin RJ, Wang T. Comparison of Fundamental Frequency in Postmenopausal Women Who Are Treated With Hormone Replacement Therapy vs Those Who Are Not: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Nov 1;146(11):1045-1053. doi: 10.1001/jamaoto.2020.2174.
- [9] The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017 Jul; 24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
- [10] Brennan A, Rees M. Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Dec;35(6):101575. doi: 10.1016/j.beem.2021.101575.
- [11] Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol.* 2018 Feb;41(2):247-252. doi: 10.1002/clc.22891.
- [12] Paciuc J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1242:89-120. doi: 10.1007/978-3-030-38474-6_6.
- [13] Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3.
- [14] Wang PH, Yen MS, Chao KC, Liu CM, Lee WL. The short-term effect of increased body weight in menopausal Chinese women taking tibolone. *Maturitas.* 2008 Mar 20;59(3):281-2; author reply 282-3. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.10.013.
- [15] Kotecha PT, Godsland IF, Crook D, Stevenson JC. Effects of tibolone or continuous combined oestradiol and norethisterone acetate on lipids, high-density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in postmenopausal women in a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Apr;92(4):303-311. doi: 10.1111/cen.14155.
- [16] Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I, Theodorou M, Goulis DG. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017 May;99:27-36. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.009.
- [17] Perrone G, Capri O, Galoppi P, Brunelli R, Bevilacqua E, Ceci F, Ciarla MV, Strom R. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal

- estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein(a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(1):33-9. doi: 10.1159/000211676.
- [18]Henes M, Hübner S. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause [Hormone replacement therapy in peri- and postmenopause]. *Internist (Berl).* 2020 Jun;61(6):558-564. German. doi: 10.1007/s00108-020-00789-x.
- [19]Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc.* 2012 Sep;56(3):167-71.
- [20]Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
- [21]Piggott T, Morgan RL, Cuello-Garcia CA, Santesso N, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE's terminology for rating down by three levels. *J Clin Epidemiol.* 2020 Apr;120:116-120. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.11.019.
- [22]Yang TS, Tsan SH, Chen CR, Chang SP, Yuan CC. Evaluation of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone in early postmenopausal Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1999 May;62(5):308-15.
- [23]Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJ, 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 Mar;75(3):554-9. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01768-4.
- [24]Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas.* 1997 Jan;26(1):15-20. doi: 10.1016/s0378-5122(96)01069-9.
- [25]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 Aug;105(8):904-11. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10237.x.
- [26]Crona N, Samsioe G, Lindberg UB, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas.* 1988 Mar;9(4):303-8. doi: 10.1016/0378-5122(88)90095-3.
- [27]Bhattacharya SM, Jha A. Effects of transdermal estradiol gel and oral tibolone on health-related quality of life after surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Sep;110(3):213-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.04.023.
- [28]Cittadini J, Ben J, Badano AR, Denari HJ, Quiroga S, Marcus AE, Schlaen I, Figueroa Casas PR. Uso de un nuevo esteroide (Org OD 14) en el síndrome climatérico [Use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome]. *Reproduccion.* 1982 Apr-Jun;6(2):69-79.
- [29]Kicovic PM, Cortés-Prieto J, Luisi M, Milojevic S, Franchi F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduccion.* 1982 Apr-Jun;6(2):81-91.
- [30]Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch Gynecol.* 1983;234(1):27-31. doi: 10.1007/BF02114721.
- [31]Benedek-Jaszmán LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas.* 1987;Suppl 1:25-33. doi: 10.1016/0378-5122(87)90040-5.
- [32]Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso A, Volpe A. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and postmenopausal women. *Maturitas.* 1987;Suppl 1:35-48. doi: 10.1016/0378-5122(87)90041-7.
- [33]Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and

- arousability in postmenopausal women. *Climacteric*. 2001 Mar;4(1):28-41.
- [34] Morais-Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, Neto Francisco P, Rezende A, Azevedo G, Almeida M. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jun;28(6):483-7. doi: 10.3109/09513590.2011.634937.
- [35] Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambrinoudaki I, Liu J, Parish SJ, Pinkerton J, Rymer J, Simon JA, Vignozzi L, Wierman ME. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1;104(10):4660-4666. doi: 10.1210/je.2019-01603.
- [36] Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Jan;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494.
- [37] Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001 Jan-Mar;76(1-5):231-8. doi: 10.1016/s0960-0760(01)00044-9.
- [38] Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, Guerra Mde O. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2013 Feb;74(2):172-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.001.
- [39] Erel CT, Senturk LM, Kaleli S. Tibolone and breast cancer. *Postgrad Med J*. 2006 Oct;82(972):658-62. doi: 10.1136/pgmj.2005.037184.
- [40] Colacurci N, Mele D, De Franciscis P, Costa V, Fortunato N, De Seta L. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Oct;80(2):235-8. doi: 10.1016/s0301-2115(98)00129-8.
- [41] Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2. Erratum in: *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1160.
- [42] Marchesoni D, Driul L, Ianni A, Fabiani G, Della Martina M, Zuiani C, Bazzocchi M. Postmenopausal hormone therapy and mammographic breast density. *Maturitas*. 2006 Jan 10;53(1):59-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.02.010.
- [43] Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 Jun;126(6):1130-7. doi: 10.2214/ajr.126.6.1130.
- [44] Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3.
- [45] Bai WP, Wang SY, Liu JL, Geng L, Hu LN, Zhang ZL, Chen SL, Zheng SR. [Efficacy and safety of remifemin compared to tibolone for controlling of perimenopausal symptoms]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009 Aug;44(8):597-600. Chinese. PMID: 20003788.
- [46] 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; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.
- [47] Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas*. 2005 Mar 14;50(3):222-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.06.001.
- [48] Espitia De La Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med*

- (Manizales) 2020; 20(1):71-85. doi: 10.30554/archmed.20.1.3388.2020.
- [49] Espitia De La Hoz FJ. Efectividad de la tibolona e incidencia de efectos adversos en mujeres posmenopáusicas: estudio cuasiexperimental en Armenia (Colombia), 2012-2015. *Univ. Med.* 2021;62(4). Doi: 10.11144/Javeriana.umed62-4.tibo
- [50] Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhaeuser MH, von Mauw E, Mulder RJ, Schultz WC; LISA study investigators group. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric.* 2009 Apr;12(2):114-21. doi: 10.1080/13697130802576666.
- [51] Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Nov;26(11):804-14. doi: 10.3109/09513590.2010.495437.
- [52] Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003 Sep-Oct;7(5):117-25.
- [53] Manassiev N, Godsland IF, Proudler AJ, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of tibolone or continuous combined oestradiol/norethisterone acetate on glucose and insulin metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Feb;78(2):297-302. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04491.x.
- [54] Vassalle C, Cicinelli E, Lello S, Mercuri A, Battaglia D, Maffei S. Effects of menopause and tibolone on different cardiovascular biomarkers in healthy women. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Mar;27(3):163-9. doi: 10.3109/09513590.2010.488770.
- [55] Skouby SO, Sidemann JJ, Nilas L, Gram J, Jespersen J. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors. *Climacteric.* 2008;11(6):489-97. doi: 10.1080/13697130802455150.
- [56] Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kim DS, Kang WC, Han SH, Choi IS, Shin EK. Significant differential effects of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Oct 1;23(10):1889-94. doi: 10.1161/01.ATV.0000091502.96745.95.
- [57] Fait T. Tibolone - the only one member of STEARs group. *Cas Lek Cesk.* 2019 Summer;158(3-4):107-111.
- [58] Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostène W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer.* 2000 Sep;36 Suppl 4:S76-7. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00236-7. Erratum in: *Eur J Cancer* 2001 Jun;37(9):1182.
- [59] Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Apr 25;162(1-2):87-94. doi: 10.1016/s0303-7207(00)00206-9.
- [60] Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Garibaldi S, Genazzani AR. Tibolone activates nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4594-600. doi: 10.1210/jc.2003-032189.
- [61] Bała M, Sahebkar A, Ursoniu S, Serban MC, Undas A, Mikhailidis DP, Lip GYH, Rysz J, Banach M; Lipid Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of tibolone on fibrinogen and antithrombin III: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Pharmacol Res.* 2017 Oct;124:64-73. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.024.
- [62] Espitia De La Hoz FJ. Influencia de la Tibolona en la función sexual y seguridad cardiovascular, en la mujer posmenopáusica. *Revista Ciencias Biomédicas.* 2022; 11(1); 66-79. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3223>