



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

T E S I S

MONOGRAFIA DE TIBOLONA

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. CARLOS MAURICIO MORALES CERVANTES

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DEL CARMEN CORDOVA MENDOZA

MEXICO D.F 2009



**Hospital
de la Mujer**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR ESTEBAN GARCIA
JEFE DE DIVISION GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DRA MA. DEL CARMEN CORDOVA MENDOZA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR JOSE LUIS ROSAS RAMIREZ
JEFE DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

- A mi Madre, porque por ti soy lo que ahora culmino.

- A mi Hermana, por el apoyo para seguir adelante.

- A Mauricio porque sé que un día entenderás, mi labor y el porque ciertos momentos no pudimos compartirlos.

- A toda mi Familia, por su comprensión, entendimiento y su apoyo en esta etapa.

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Carmen Córdova, por compartir sus conocimientos, por sus consejos y apoyo.

- A mis Profesores de la Especialidad: Por su docencia y experiencia transmitida.

Dr. E. García, Dr. Medina, Dr. Martínez Arroyo Dr. Prado.

Dr. Cruz, Dr. Castillo, Dr. Oliva, Dr. Naranjo Dr. Hernández A.

Dra. Escamilla, Dra. Rosales, Dra. Bernal, Dra. Morales, Dra. Meza

INDICE

Tibolona.....	6
Historia y Origen	
Farmacología y su mecanismo de acción.....	8
En Resumen.....	9
Efecto de la Tibolona sobre los síntomas climatéricos.....	10
Efectos de la Tibolona sobre el Útero.....	13
Efectos de la Tibolona sobre el sistema óseo.....	15
La Tibolona actúa en el esqueleto como un estrógeno.....	17
Efectos de la Tibolona sobre la mama.....	18
Efectos de la Tibolona sobre los lípidos y sistema cardiovascular.....	19
Efecto de los factores de coagulación.....	21
¿Tibolona el nuevo tratamiento de las pacientes climatéricas?.....	21
Información General.....	25
Anexo Figuras.....	30
Anexo Tablas.....	41
Bibliografía.....	46

TIBOLONA

Historia y Origen

Su descubrimiento y síntesis a inicio de los 80s, su inicio en la mujer climatérica y su reciente repercusión en la Terapia Hormonal de Reemplazo (TRH), han convertido a la Tibolona en el tratamiento de elección en los trastornos relacionados con el hipo-estrogenismo.

La Tibolona ofrece a la mujer posmenopáusica, los beneficios de la Terapia Hormonal de Reemplazo Hormonal con Estrógenos (TRE), sin los riesgos y efectos colaterales asociados a la acción estrogénica prolongada, con o sin posición progestágena.

La Tibolona es una molécula sintética de característica esteroide , estructuralmente relacionada con los derivados de la 19 nortestosterona, como el noretinodrel y la noretisterona que se caracteriza por poseer una Triple Acción Selectiva .(1)

- a) Estrogénica
- b) Progestágena
- c) Androgénica

La Tibolona se distingue, como molécula no solo por el triple efecto mencionado, sino por su triple mecanismo de acción.

- Activación celular por vía receptor
- Acción Metabólica Directa
- Inhibición Enzimática

La Tibolona tendrá un efecto determinado según el sector del organismo donde se encuentre, por lo tanto se le considera de acción “Tejido Selectiva “(2)

En unos tejidos actuara como estrógeno, en otros como progestágeno, mientras que en otras respuestas orgánicas o funcionales responderán a su acción androgénica.

Entonces se observa que los resultados obtenidos en pacientes tratadas con Tibolona, será la suma de sus distintos efectos hormonales en los diferentes órganos en los que actúa (3).

Estas características hacen de la Tibolona una molécula única en su tipo y piedra fundamentalmente de una nueva serie de sustancias con actividad hormonal reguladora de la actividad Estrogénica en tejido selectivo o STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators)(38).

En los últimos tiempos la Tibolona surge como un tratamiento tan efectivo como la terapia hormonal de reemplazo para los síntomas climatéricos (1, 4, 6 23, 27, 28).

A nivel del esqueleto y la vagina, la Tibolona actúa como un estrógeno. La Tibolona parece tener el mismo efecto que la TRH sobre el metabolismo óseo (1, 4 , 6 23, 28).

La Tibolona como los estrógenos ha demostrado inducir vasodilatación periférica a través de un efecto directo sobre la reactividad vascular , aumentando el flujo sanguíneo periférico sin aumentar la tensión arterial . (1, 16,18,19)

El efecto Androgénico de la Tibolona tiene dos efectos benéficos; por un lado actúa sobre el estado de ánimo, más que ninguna TRH, mejorando la depresión y aumentando la libido y por otro lado modifica beneficiosamente, algunos de los parámetros del perfil lipídico, como las lipoproteínas y los triglicéridos. (1, 21, 30)

La creciente población de mujeres menopáusicas , alarmadas por las publicaciones masivas , contra el consumo de hormonas, ha encontrado en la Tibolona un tratamiento más seguro y eficaz para enfrentar los síntomas precoces y las complicaciones a lo largo del climaterio .

FARMACOLOGIA Y SU MECANISMO DE ACCION

La Tibolona (17 hidroxil - 7 metil - 19 norpregn - 5 (10) - 20 -in- 3 ona) es un esteroide sintético , con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestacionales. Estructuralmente está relacionado con los derivados de la 19- nortestosterona como el noretinodrel y la noretisterona. Ver Anexo. (Figura 1 A, B, C, D)

Después de ingestión oral es metabolizada en intestino por la enzima 3 Alfa/ Beta esteroide deshidrogenasa en dos moléculas esteroides: 3 Alfa OH Tibolona y 3 Beta OH Tibolona. Estos metabolitos tienen una vida media de 7 horas. Además de estos dos metabolitos, hay un tercero que es el Δ 4 isómero que se encuentra poco tiempo en la sangre. Y aun no ha podido ser calculada su vida media. Este metabolito se forma a partir de la Tibolona por acción de la enzima 3 Beta HD Isomerasa y de los OH Metabolitos (2,4). Ver Anexo (Figura 2)

Una dosis oral es absorbida rápidamente. Se puede medir en sangre a los 30 minutos. Su concentración máxima se obtiene a las 4 horas. Se excreta por heces y orina.

Los metabolitos 3 OH tienen una afinidad solo por los receptores estrogénicos y por los 4Δ Isómeros por los de los andrógenos y los de la progesterona. (2,3,5,28)

Ver Anexo (Tabla 1)

La Tibolona puede metabolizarse también en los tejidos específicos por lo tanto la actividad de la misma también depende del metabolismo local y del tipo del metabolito predominante en el tejido.

EN RESUMEN

1.- Luego del Suministro vía oral, la Tibolona es metabolizada, en tres moléculas esteroides.

- a) *4 Delta Isómero*
- b) *3 Alfa Hidroxi Metabolito*
- c) *3 Beta Hidroxi Metabolito*

2.- La Síntesis de estos metabolitos, puede ocurrir en los tejidos donde actúa (órgano blanco).

Esta característica lo vuelve en un compuesto de “Acción Tejido Selectiva “STEAR” (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators).

3.- En el Endometrio predomina el 4 Δ Isómero y por su efecto progestágeno el endometrio se atrofia. Sobre esta acción se fundamenta la razón que explica el motivo por el cual:

La Tibolona no estimula el endometrio y por lo tanto no es necesario provocar un sangrado periódico o pseudo menstruación por privación.

EFFECTO DE LA TIBOLONA SOBRE LOS SINTOMAS CLIMATERICOS

Se ha demostrado que mejora los síntomas propios del denominado “Síndrome Climatérico “: (1, 3, 4,5, 6, 21,28), como por Ejemplo:

Sofocos:

La Tibolona ha demostrado ser significativamente más efectiva en reducir los sofocos y la sudoración que el placebo en estudios Randomizados doble ciego (6,23).

Frecuencia de Sofocos. Ver Anexo (Figura 3)

Frecuencia de Sudoraciones Ver Anexo (Figura 4)

En Otros estudios Randomizados, comparando Tibolona con otros tipos de la TRH, la Tibolona mejora los síntomas vasomotores tan efectivamente como lo hacen 2 mg de estradiol y 0.625 mg de estrógenos conjugados (6, 23).

Cefalea

La Tibolona mejora las cefaleas en comparación con el placebo. Tendría mejor efecto que los estrógenos conjugados y que el estradiol (1,4).

Insomnio

La Tibolona mejora el insomnio (1, 2, 6,27).

Dolor de espalda

Mejora la sintomatología al igual que otros tipos de TRH.

Fatiga

Mejora significativamente, comparada con el placebo. Y de igual forma comparada con el estradiol (1, 4, 21,28).

Mareos y Vértigo

Mejora los mareos y el vértigo comparada con los estrógenos conjugados.

Palpitaciones y disnea

Mejora los síntomas relacionados (2,21,30).

Humor y depresión

Se ha demostrado que el humor y la depresión mejoran significativamente con respecto al placebo y a los estrógenos conjugados inclusive, esto se debe a un aumento de las Beta endorfinas (21, 26,28). Ver Anexo (Figura 6).

El estímulo de la cornificación y de la secreción vaginal por los 3 OH Metabolitos de la Tibolona ha sido demostrado tanto en animales como en humanos. Ver Anexo (Figura 7).

Sequedad Vaginal

Mejora significativamente con respecto al placebo y es tan efectiva como los estrógenos al restaurar y mantener el trofismo vaginal (2,29,33).

Libido

La administración de andrógenos mejora la libido en la mujer. La Tibolona tiene un efecto androgénico moderado por lo que actúa beneficiosamente sobre este síntoma en la mujer menopáusica . Siempre es difícil ser concluyente sobre la extensión en la que cualquier forma de TRH mejora los síntomas de la esfera sexual a causa del efecto “Dominio “

Este efecto resulta de la siguiente sucesión de eventos: Si el efecto estrogénico de la TRH, tiene un impacto positivo sobre la atrofia vaginal de la paciente, la sequedad vaginal y la dispareunia puede mejorar, esto conduciría de manera inexplicable a sentir mayor placer y menor dolor durante el acto sexual. Por lo tanto una experiencia positiva en el coito puede conducir a un mayor interés, en repetir el episodio lo que determina un aumento de la libido.

Ver Anexo (Tabla 2)

Sherwin y cols. Han demostrado que la terapéutica de reemplazo androgénico aumenta la libido y los niveles de energía en las mujeres menopáusicas. La Tibolona tiene actividad androgénica, lo que determina una mejoría en la libido de la mujer climatérica (31,33).

EFFECTOS DE LA TIBOLONA SOBRE EL ÚTERO

El endometrio no es estimulado a pesar del efecto estrogénico, que ejerce la Tibolona sobre el SNC, el hueso y el epitelio Vaginal (21, 26, 27,28).

En el endometrio el efecto tejido específico se debe a una combinación del metabolismo local y el efecto de la Tibolona sobre los receptores de esteroides. (2)

La incidencia del sangrado por la disrupción (descamación esporádica y disociada previa a la atrofia endometrial) fue mayor en mujeres que recibían TRH continua. (5)

Este efecto se produce a pesar de que la Tibolona no tiene acción proliferativa, sobre el endometrio, lo que demuestra el efecto Tejido Selectivo de este compuesto (1,29).

Se ha detectado en el endometrio la presencia de la 3 BHS/D / I (3 B Hidroxi- Esteroide – Deshidrogenasa / Isomerasa) responsable de la conversión en 4 Δ Isómero local .

Este metabolito tiene mayor efecto progestacional y menor efecto estrogénico que su precursor Tibolona.

Esta conversión en el tejido específico localmente es lo que reduce la actividad estrogénica y hace prevalecer la actividad progestacional que corresponde el metabolito predominante el Δ 4 Isómero . (4)

El $\Delta 4$ Isómero no tiene afinidad por el receptor estrogénico y presenta mayor afinidad por el receptor progestacional y androgénico que la Tibolona. Además la Tibolona y sus metabolitos podrían influenciar el metabolismo intracelular del endometrio (3, 4).

El $\Delta 4$ Isómero es capaz de contrarrestar la actividad estrogénica de los estrógenos naturales, de la Tibolona y de sus metabolitos (3, 4).

Se ha comprobado que en pacientes menopáusicas con sangrado esporádico con Tibolona, no se presentaron cambios histológicos endometriales. (29)

La Tibolona ha demostrado ser un compuesto seguro que no solo tiene acción proliferativa sobre el endometrio, sino que además, reduce la incidencia de cáncer de endometrio (4).

MIOMAS

El Tratamiento con Tibolona a largo plazo en mujeres menopáusicas, no modifica el tamaño de los miomas. (1, 7,20)

EFFECTOS DE LA TIBOLONA SOBRE EL SISTEMA OSEO

Los Principales objetivos de la Terapia Hormonal de reemplazo ha sido la prevención de la Osteoporosis, la cardioprotección y una mejora en la calidad de vida.

La Osteoporosis es una enfermedad frecuente asociada con la menopausia y el envejecimiento, se está convirtiendo en un grave problema de salud así como socioeconómico.

La importancia en la TRE en la prevención de la pérdida ósea postmenopáusicas ha sido comprobada en términos de minimización de la pérdida ósea, aumento de la misma y reducción de la fracturas patológicas osteoporóticas.

El tratamiento con Tibolona y estrógenos (mas progestágenos) poseen efectos similares que se reflejan en los marcadores óseos y sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO) (28).

Los efectos observados son más importantes que los obtenidos con el Raloxifeno y otros SERMs.

Kloosterboer (18) y cols. afirman que la Tibolona actúa con similar potencia que el Raloxifeno y el Raloxifeno . SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) al igual que la TRE sola o con progesterona, en los tratamientos preventivos de osteoporosis en pacientes postmenopáusicas .

La Tibolona ejerce su efecto sobre el hueso a través de los receptores estrogénicos y aumentan la densidad del hueso (DMO) al inhibir la reabsorción ósea.

Ver Anexo (Tabla 4)

A pesar de que aun se esperan resultados comparativos a largo plazo, por ejemplo estudio de LIFT, sobre fracturas vertebrales. La Tibolona representa una alternativa igualmente efectiva a la TRE en la prevención de la pérdida de la masa ósea sobre el climaterio, sin los efectos estimulantes estrogénicos sobre el endometrio. (27)

La Tibolona también parece tener un efecto protector en mujeres postmenopáusicas, ancianas y en aquellas osteoporosis establecidas. En una investigación sueca B. Jarson y Cols. compararon la dosis de administración de Tibolona 2.5 vs 1.5 mg. Hallaron que la dosis menor prevenía la pérdida ósea en mujeres que no habían tenido un ciclo menstrual durante más de 10 años . Ambos Bjarson y Rymer demostraron que luego de 2 años, el 70 % de los individuos del estudio en el grupo de tratamiento estaban tomando Tibolona, lo que representa una tasa de cumplimiento más elevada que la que se registra en la mayoría de los resultados sobre TRH.

LA TIBOLONA ACTUA EN EL ESQUELETO COMO UN ESTRÓGENO.

Castel Branco y Cols. (27) demostraron recientemente que la Tibolona considerada por los autores hasta ese momento como estrógeno débil, incremento considerablemente la densidad mineral ósea con similar potencia que la eficaz combinación de Estrógenos / Andrógenos.

Finalmente los autores demostraron que los osteoblastos poseen receptores androgénicos que actúan estimulando la proliferación de las células óseas y aumentando la respuesta de los IFGF y IFG I reafirmando que los metabolitos de la Tibolona con actividad androgénica juegan un importante rol en el metabolismo de las células óseas.

Valores de DMO en grs, de hidroxipatita / cm² están expresados como media +/- D.S y cambio en % a Estrógenos (E) , mas Andrógenos (A), Tibolona (T) , Estrógenos (E), Control (C), a los 12 meses los cambios en el grupo control fueron diferentes de aquellos observados en los grupos tratados (P <0.05)

Los marcadores bioquímicos indican que detiene la reabsorción ósea y también produce una disminución en el metabolismo óseo.

En el caso de esas pacientes que no recibieron un tratamiento preventivo contra la osteoporosis y que ya presentan la enfermedad, está demostrado que la Tibolona ayuda a aumentar la masa ósea pérdida hasta un 8% después de dos años de tratamiento contra el dos por ciento anual en pacientes sin medicación.

Además la Tibolona ha demostrado que contrarresta la pérdida ósea significativa asociada con el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), sin agravar la enfermedad para que los agonistas han sido indicados originalmente.

EFFECTOS DE LA TIBOLONA SOBRE LA MAMA

El cáncer de mama siempre fue una contraindicación para TRH y aun lo es. La Tibolona no es una excepción, sin embargo se han reportado numerosos trabajos donde la Tibolona disminuiría el crecimiento tumoral en ratas con cáncer de mama.

Ver Anexo (Figura 8)

Estos estudios indicarían que tanto la Tibolona como el $\Delta 4$ Isómero disminuirían la proliferación de las células tumorales e inducirían a las mismas a diferenciarse en las células mamarias normales (4).

Los 3 OH metabolitos son fuertes inhibidores de la actividad de la sulfatasa y de la 17 BHSD (La aromatasas, la 17 β HSD que junto con la sulfatasa son las enzimas claves de la estereoidogénesis .(3,4,10,15)

Tanto la Tibolona como la $\Delta 4$ Isómero tienen acción progestacional sobre las células mamarias sanas. Los 3 OH Metabolitos no han mostrado actividad proliferativa sobre la mama (8, 10,11).

La Tibolona y la $\Delta 4$ Isómero tienen actividad proapoptótica sobre las células mamarias (3,8,9).

La disminución del estímulo estrogénico en la mama en pacientes que toman Tibolona, hacen que tengan menos tensión mamaria (15) y disminución de la densidad de la glándula en la mamografía(3,4,12,13) .

Ver Anexo (Figura 10)

Las mujeres que recibieron E2 neta, tuvieron un aparente aumento de la densidad mamaria, mientras no se observaron cambios en pacientes con Tibolona y con placebo.

EFFECTOS DE LA TIBOLONA SOBRE LOS LIPIDOS Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Estudios clínicos y experimentales sugieren que la Tibolona ejercería un efecto cardioprotector indirecto a través del perfil lipídico y directo actuando sobre la pared vascular (1, 16,21).

Se han observado una disminución en los niveles de HDL, LDL y triglicéridos en pacientes quienes se encuentran en tratamiento con Tibolona (7,17, 33).

Si bien los efectos producidos por la Tibolona sobre las lipoproteínas, podrían parecer desfavorables, la disminución de LDL y sus subfracciones son potencialmente beneficiosas (17, 18,21).

En estos últimos resultados sumados a recientes reportes se observa la disminución significativa de la endotelina (potente vasoconstrictor) y la disminución de la Lipoproteína; así como el posible efecto anti-isquémico en las mujeres con angina de pecho; además del efecto beneficioso sobre los factores de coagulación y el mejoramiento en la sensibilidad a la insulina indican que la Tibolona podría ejercer una influencia favorable sobre el sistema cardiovascular (8,17,18,19, 21).

Los estrógenos poseen una gran variedad de efectos positivos sobre parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular aunque el estudio de HERS (Heart and Estrogen – Progestin Replacement Study) y el WHI no han alcanzado probar algún efecto positivo en las mujeres con episodio previo o en aquellas con alguna etapa progresiva de la enfermedad.

La Tibolona ejerce un efecto diferente a los estrógenos sobre el perfil lipídico, provoca una reducción en ambas lipoproteínas LDL y HDL pero con mayor eficiencia en las HDL en la captación y transporte de colesterol (18,33).

EFFECTO DE LA TIBOLONA EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y REACTIVIDAD VASCULAR

El metabolismo de la Glucosa no se ha visto afectado en mujeres postmenopáusicas con Diabetes Tipo 2 que usan Tibolona. La disminución de la tolerancia a la glucosa en usuarias de Tibolona es similar a la producida por otros tipos de TRH (1, 25,32).

Con respecto a la tensión arterial, no se ha observado variaciones tanto en la cifra sistólica así como en la diastólica con el uso de Tibolona (1,21, 19).

EFFECTO DE LOS FACTORES DE COAGULACION

No se han reportado alteraciones en los factores de coagulación en mujeres tratadas con Tibolona; sin embargo hay evidencias en el aumento de la concentración del plasminógeno, con la consecuente actividad fibrinolítica en pacientes usuarias de Tibolona. Efectos beneficiosos podrían estar conectados con la acción androgénica de la droga. (1,22)

La Homocisteína disminuye el suministro de la Tibolona pero aparentemente esta variación no sería responsable de la protección cardiovascular y arteriovenosa observada en las pacientes tratadas con este compuesto (19,34).

¿TIBOLONA EL NUEVO TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CLIMATERICAS?

A pesar de la revisión del estudio WHI se puede concluir que todos los tratamientos tienen efecto positivo sobre el hueso, sin embargo la pérdida ósea no es una complicación que se sufra frecuentemente en la perimenopausia o en la postmenopausia temprana.

Los sofocos, bochornos y la atrofia vaginal son los primeros síntomas del déficit estrogénico.

Se conoce muy bien que los estrógenos previenen eficazmente los calores o bochornos en la mayoría de las mujeres al igual que la Tibolona, mientras que el Raloxifeno y el Tamoxifeno pueden provocar esos síntomas.

La Tibolona tiene un efecto beneficioso sobre la masa ósea además de actuar eficazmente sobre el humor

El hecho de que la Tibolona sea más efectiva que los estrógenos en la mejoría del humor y de la libido se debe probablemente a su actividad androgénica.

Los efectos positivos de la Tibolona sobre también contribuyen al bienestar sexual.

Los SERMs no tienen efecto sobre el humor y la sexualidad.

La TRE requiere la combinación con progesterona para prevenir la estimulación hiperplásica del endometrio.

Sin embargo esta administración no es necesaria cuando se administra Tibolona, ya que posee un efecto progestágeno gracias a la acción de su metabolito hepático $\Delta 4$ Isómero, también sintetizado por el endometrio.

Todo lo anterior sumado al efecto sobre el sistema sulfatasa/ sulfotransferasa, conduce a un endometrio atrófico en las usuarias que usan Tibolona.

Los SERMs tampoco afectan el endometrio aunque ha sido demostrado que el tratamiento con Tamoxifeno por más de 5 años puede provocar patología.

Otro cambio fundamental aportado por el estudio WHI fue el efecto perjudicial sobre el sistema cardiovascular.

Otros efectos sobre la seguridad de la TRH, como por ejemplo el cáncer mamario fueron revisados.

La principal razón para terminar prematuramente el estudio con el grupo que recibía estrógenos conjugados equinos / acetato de medroxiprogesterona fue el aumento de riesgo observado sobre el cáncer de mama.

Los estudios preclínicos realizados in vivo con Tibolona no demostraron estimulación sobre el tejido mamario y fueron muy pocas las mujeres que presentaron dolor en mamas, mientras que la densidad mamográfica en las usuarias de Tibolona era menor que en aquellas bajo tratamiento con TRH combinada .

Los estrógenos poseen una gran variedad de estrógenos positivos sobre los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular aunque el estudio HERS (Heart and Estrogens – Progestin Replacement Study) y el WHI no han alcanzado probar algún efecto positivo en las mujeres con episodio previo o en aquellas en alguna etapa progresiva de la enfermedad.

La Tibolona ofrece un efecto diferente a los estrógenos sobre el perfil lipídico

Provoca una acción sobre algunas lipoproteínas (HDL y LDL) pero con mayor eficiencia de las HDL en la captación y transporte del colesterol.

El efecto de la Tibolona sobre los lípidos ha sido discutido extensamente pero igualmente no se ha observado una tendencia hacia el aumento del riesgo cardiovascular.

El riesgo relativo para desarrollar tromboembolismo vascular es considerablemente inferior a I, según han concluido estudios con fases II y III con Tibolona.

La Tabla 5 compara diferentes alternativas terapéuticas y sus estudios en diversos tejidos.

Cada tratamiento tiene sus ventajas y desventajas siendo la acción altamente independiente de la salud y requerimientos de cada mujer en particular.

INFORMACION GENERAL

Tibolona

Excipiente cbp 2.5 mg

Indicación Terapéutica

Terapia de reemplazo hormonal

Tratamiento de los trastornos de la menopausia natural o inducida (quirúrgica o irradiación) a saber: trastornos vasomotores, sudor nocturno, trastornos tróficos genitourinarios: atrofia vulvovaginal, dispareunia , incontinencia urinaria, psíquicos, alteraciones del sueño, astenia.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

La Tibolona después de una administración oral, es rápidamente metabolizada en 3 metabolitos principales que contribuyen a los efectos farmacológicos, dos de esos metabolitos son (3Δ OH Tibolona y 3β OH Tibolona) que tiene actividad estrogénica y un tercer metabolito, el Δ 4 Isómero de la Tibolona) y la Tibolona presentan una actividad progestágena y moderadamente androgénica.

La Tibolona tiene acciones estrogénicas sobre los síntomas del aparato genitourinario.

La Tibolona con sus efectos progestágenos, no induce la proliferación del endometrio gracias a la conversión local del Δ 4. Si ocurre sangrado irregular, es resultado habitualmente de un endometrio atrófico.

Por sus efectos androgénicos la Tibolona puede actuar favorablemente sobre el estado anímico y sobre la libido. Los datos in vivo en un modelo animal y en un modelo in vitro sobre las líneas celulares humanas, sugieren que la Tibolona y sus metabolitos tienen efecto progestágeno sobre la Glándula Mamaria, se ha observado una disminución de la proliferación celular importante, un estímulo de la actividad de la 17 B hidroxisteroidehidrogenasa y de la apoptosis.

Tibolona ejerce acción sobre los eventos metabólicos y hematológicos: Reduce el colesterol total, los triglicéridos plasmáticos y la lipoproteína , así como de la HDL .

Aumenta la actividad fibrinolítica sanguínea.

También ejerce efecto reduciendo la pérdida ósea postmenopáusica.

Después de una administración oral la Tibolona es rápida y ampliamente absorbida, debido a su rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de Tibolona son muy bajos.

Los niveles plasmáticos máximos de los metabolitos 3 Alfa OH y 3 Beta OH son alcanzados después de 60 – 90 minutos. Su vida media de eliminación es de 5 a 10 hrs y no hay acumulación.

La eliminación de la Tibolona se hace principalmente bajo la forma de metabolitos polares. Una pequeña cantidad del compuesto administrado es eliminado en orina, pero la mayor parte es eliminada en la bilis y materia fecal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo a los componentes del producto

PRECAUCIONES DEL PRODUCTO

Antes de iniciar o modificar un tratamiento hormonal de restitución con la Tibolona, como un tratamiento hormonal clásico de restitución, es indispensable efectuar un examen clínico, ginecológico completo incluyendo antecedentes heredofamiliares, considerando las contraindicaciones y precauciones del empleo durante todo el tratamiento; y como medida prudencial se harán exámenes periódicos, los controles versaran principalmente sobre mamas, útero y peso corporal. Tibolona no debe indicarse como contraceptivo.

La mejoría de los síntomas en general ocurre en las siguientes semanas, para un resultado óptimo el tratamiento debe ser mantenido por lo menos 3 meses. Para el tratamiento de la osteoporosis puede indicarse por un periodo largo de 5 a 10 años.

Las Mujeres con menopausia natural deben iniciar el tratamiento con Tibolona doce meses después de su último periodo menstrual

Si se toman después de este tiempo pueden ocurrir menstruaciones irregulares. En caso de una menopausia inducida es posible comenzar el tratamiento con Tibolona de inmediato.

CAMBIO A PARTIR DE HORMONOTERAPIA DE RESTITUCIÓN CONVENCIONAL.

En mujeres que conservan su útero y que cambian de una preparación que contiene solo estrógeno debe inducirse una hemorragia por supresión antes de iniciar con Tibolona. Si cambia de un tratamiento secuencial el tratamiento con Tibolona debe iniciar después de haber cumplido la fase progestágena.

Si el cambio es a partir de una preparación de TRH combinada continua, el tratamiento puede iniciar en cualquier momento. Si la Hemorragia vaginal anormal es la razón para cambiar de una TRH convencional se recomienda investigar la causa antes de iniciar con Tibolona

OLVIDO DE UN COMPRIMIDO.

Es indispensable tomarlo inmediatamente, tan pronto como sea posible a menos que sean más de 12 horas de atraso en cuyo caso la dosis deberá ser olvidada. Y la siguiente se tomara en Horario Normal.

SOBREDOSIFICACIÓN E INGESTA ACCIDENTAL

En caso de una sobredosis aguda pueden presentarse náusea, vómito y sangrado transvaginal.

Si fuera necesario debe de indicarse un tratamiento sintomático

PRESENTACIONES

Caja con 30 comprimidos.

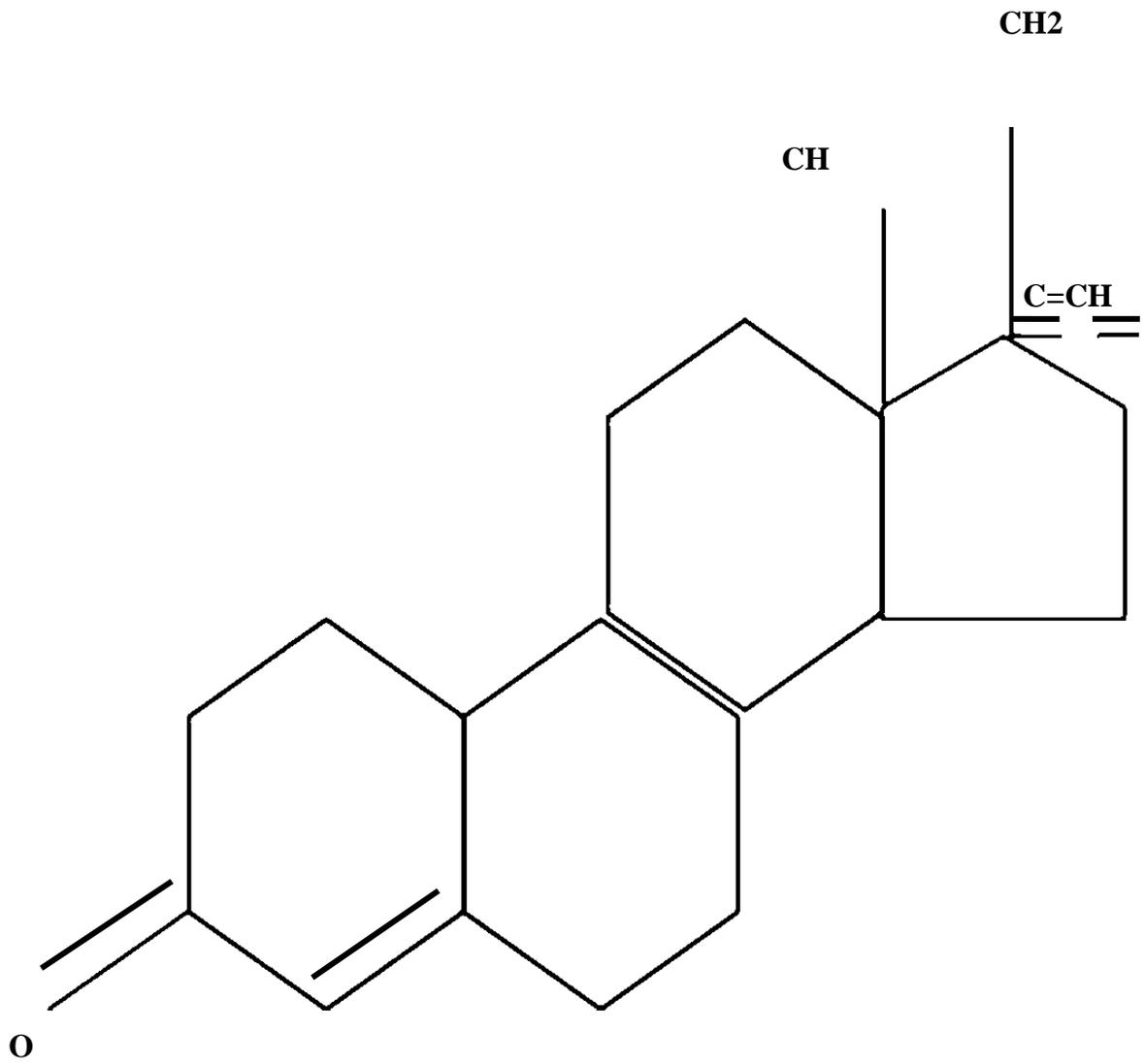
RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 C y en lugar seco

ANEXO DE FIGURAS

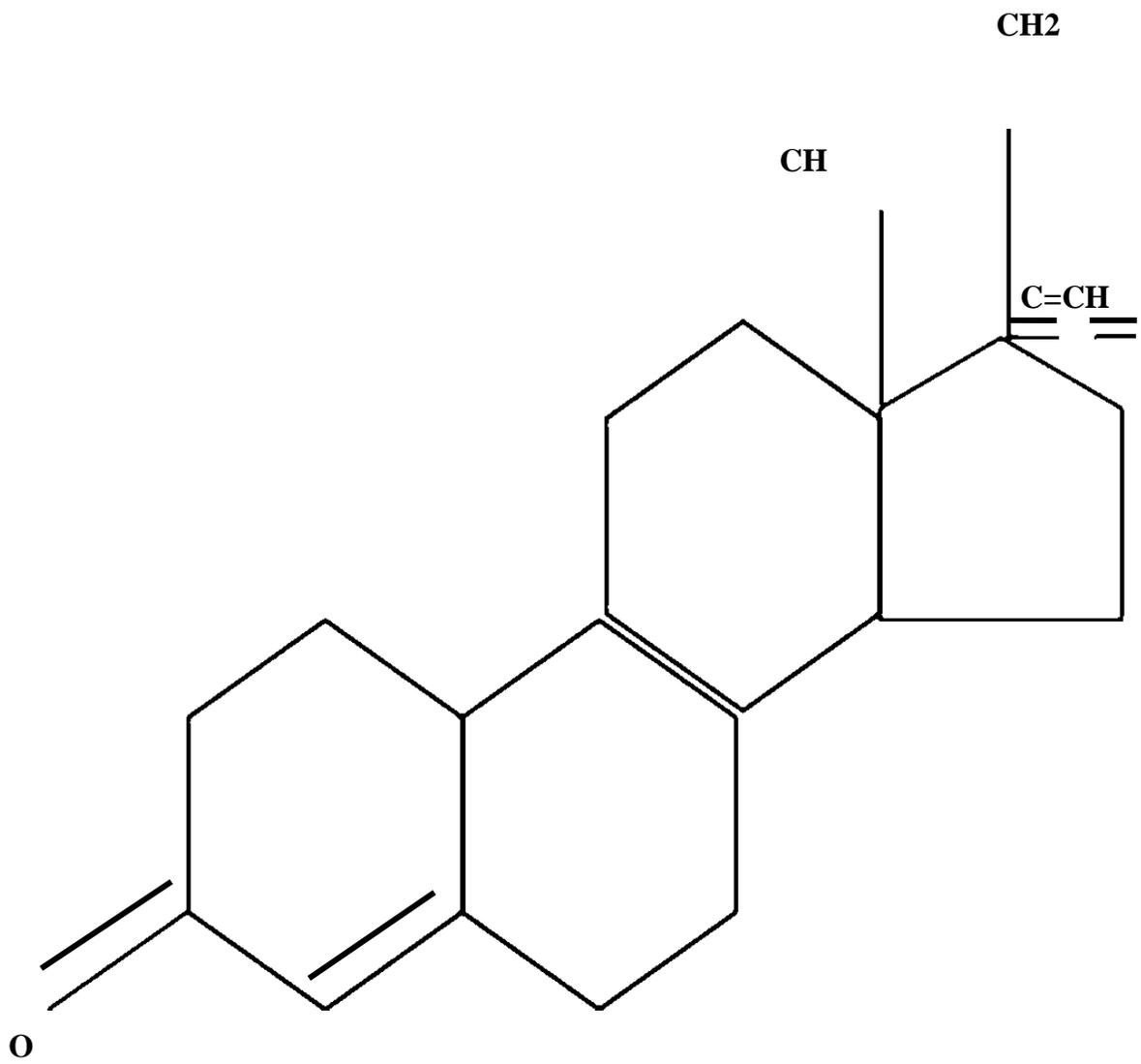
NORETISTERONA

FIGURA 1,A



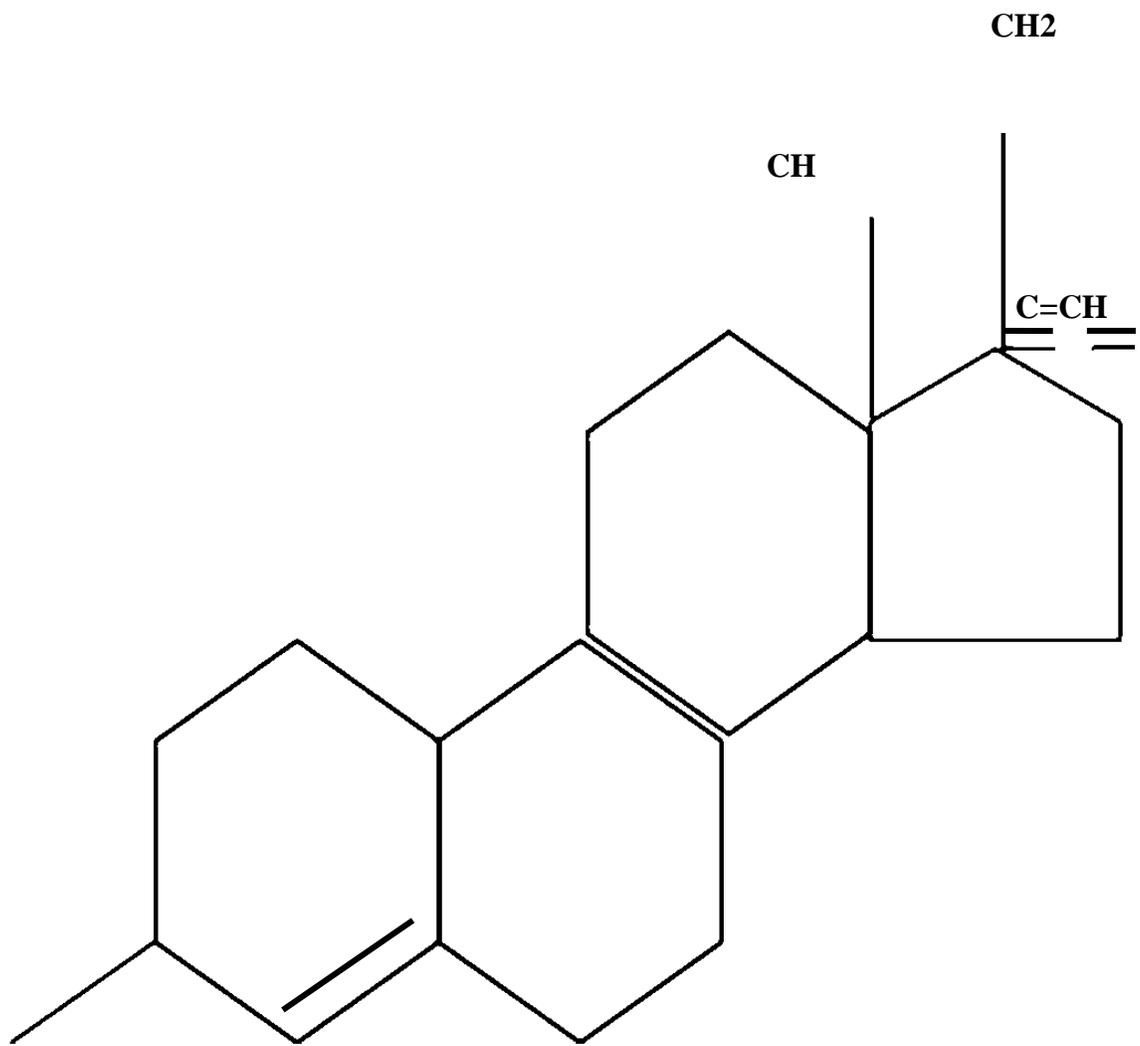
NORETINODREL

FIGURA 1,B



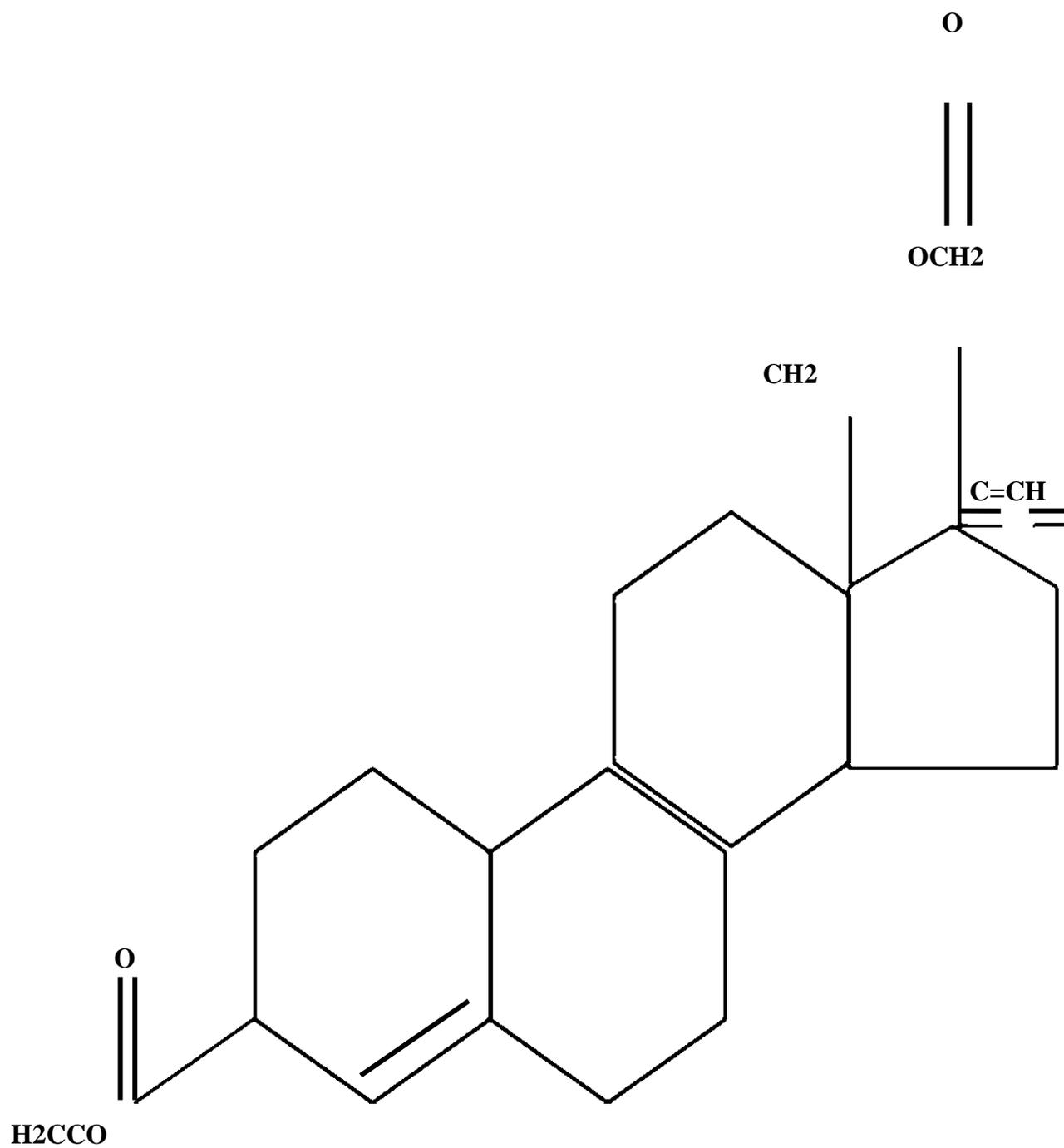
LINESTRENOL

FIGURA 1, C



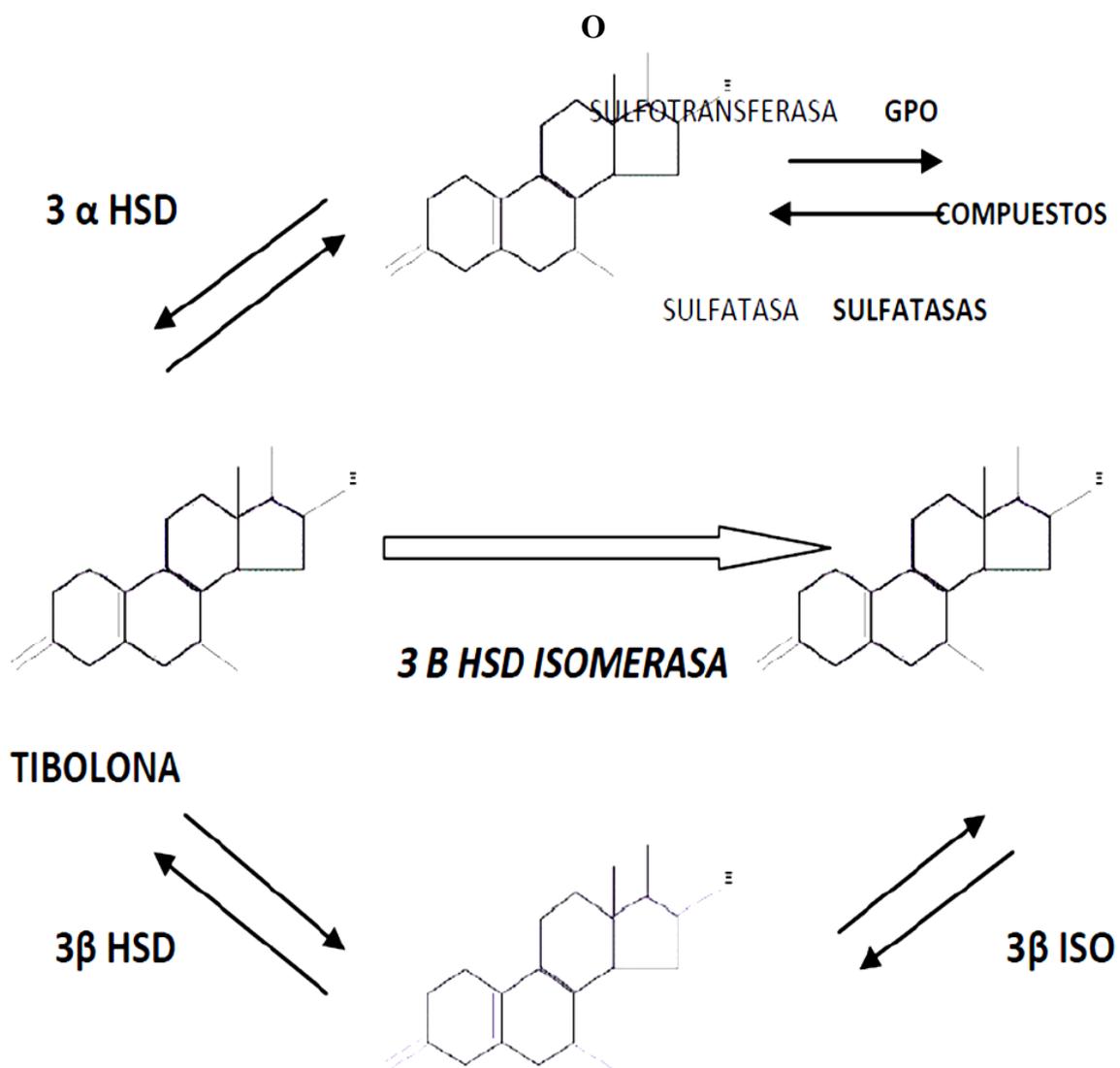
ETINADIOL DIACETATO

FIGURA 1, D



METABOLISMO DE LA TIBOLONA Y SUS PRINCIPIOS ACTIVOS

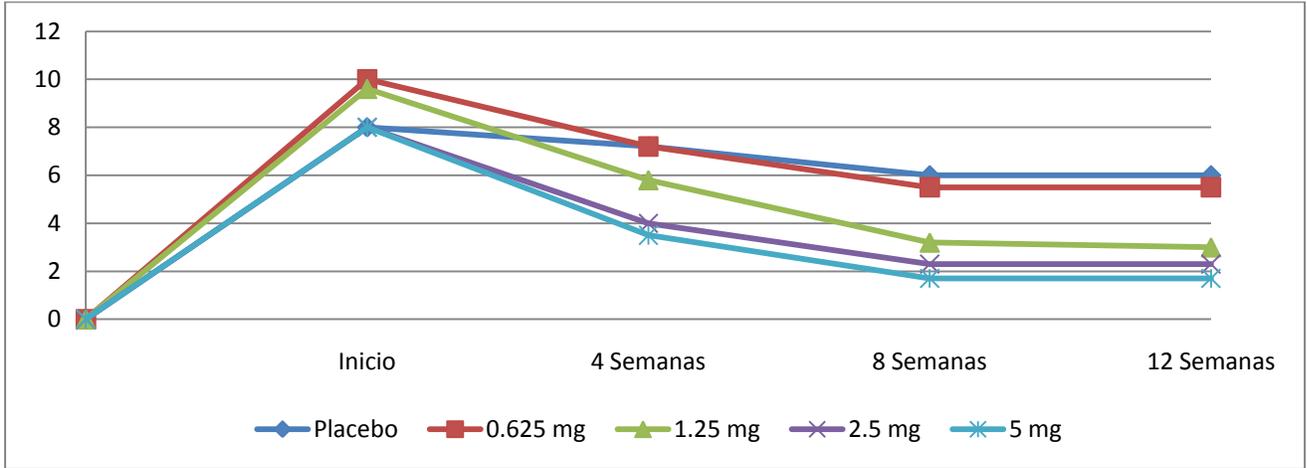
FIGURA 2



FRECUENCIA DE SOFOCOS

El Numero de sofocos en /24 hrs en la semana previa a consulta en las pacientes con Placebo, Tibolona, 0.625 mg, 1.25 mg, 2.5 mg (+) o 5 mg.

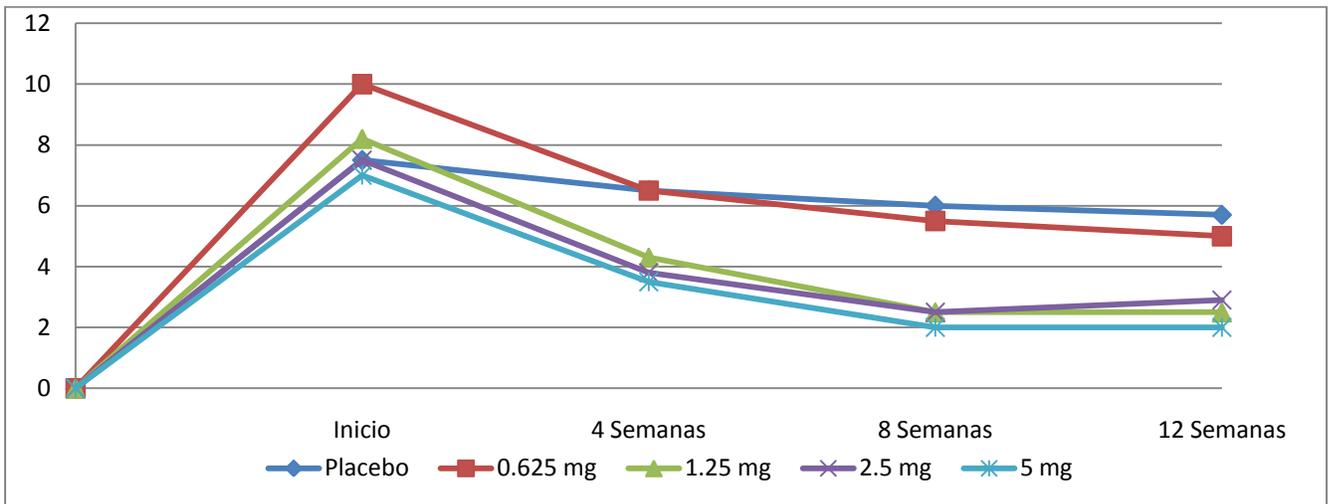
Figura 3.



FRECUENCIA DE SUDORACIONES

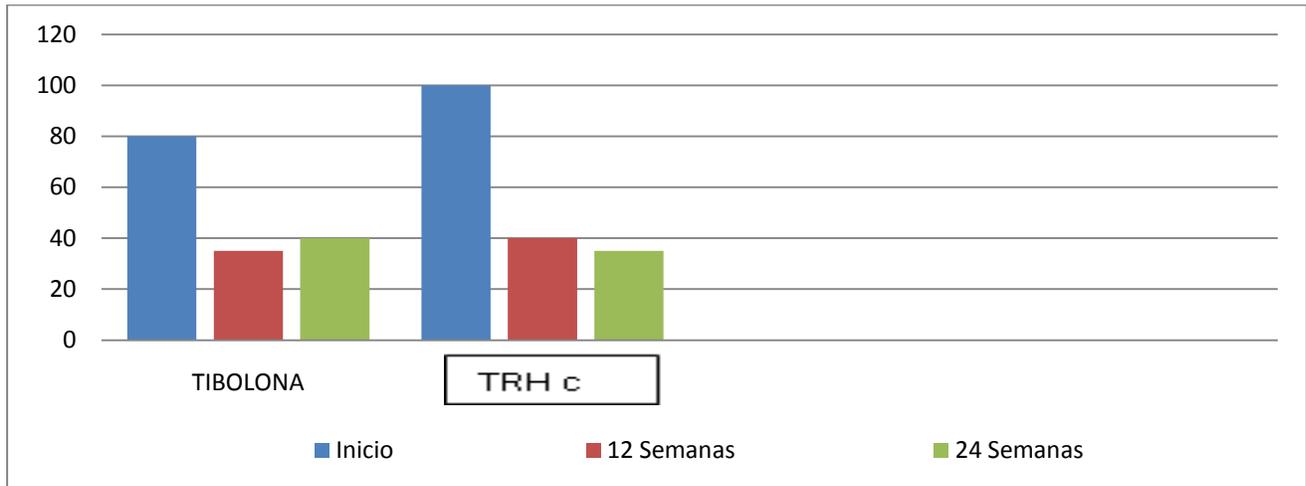
El Numero de sudoraciones en /24 hrs en la semana previa a consulta en las pacientes con Placebo, Tibolona, 0.625 mg, 1.25 mg, 2.5 mg (+) o 5 mg.

Figura 4



PROPORCION DE PACIENTES CON SOFOCOS AL INICIO Y DURANTE EL TRATAMIENTO

Figura 5



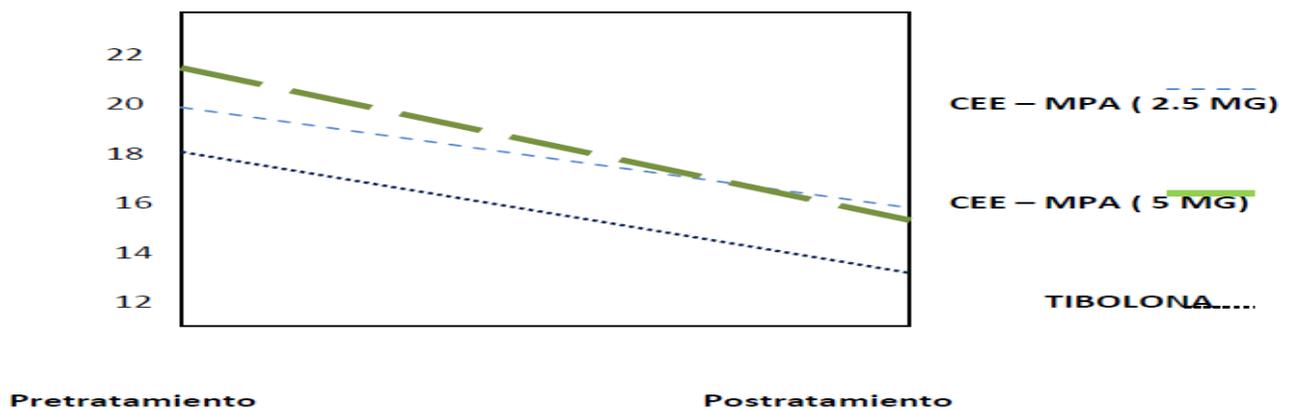
VARIACIONES DE LOS CAMBIOS DE HUMOR

Medidas con el Beck Depresión Inventory Store, luego de 3 meses de tratamiento TRH y Tibolona . La Diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (36).Figura 6

Valores de

Tratamiento Beck Depresion

Inventory Store

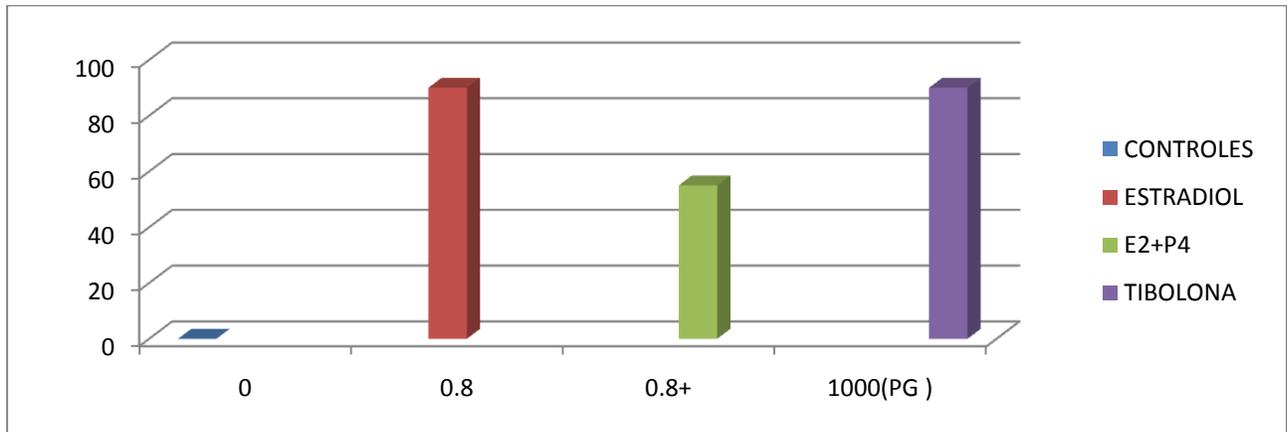


EFFECTO DE LA TIBOLONA SOBRE LA CORNIFICACION VAGINAL

Luego de 10 días de Tratamiento con Estradiol E2, mas Progesterona P4, o Tibolona

(SC, VO) en un modelo Animal

Figura 7



8000 sc Dosis Diaria

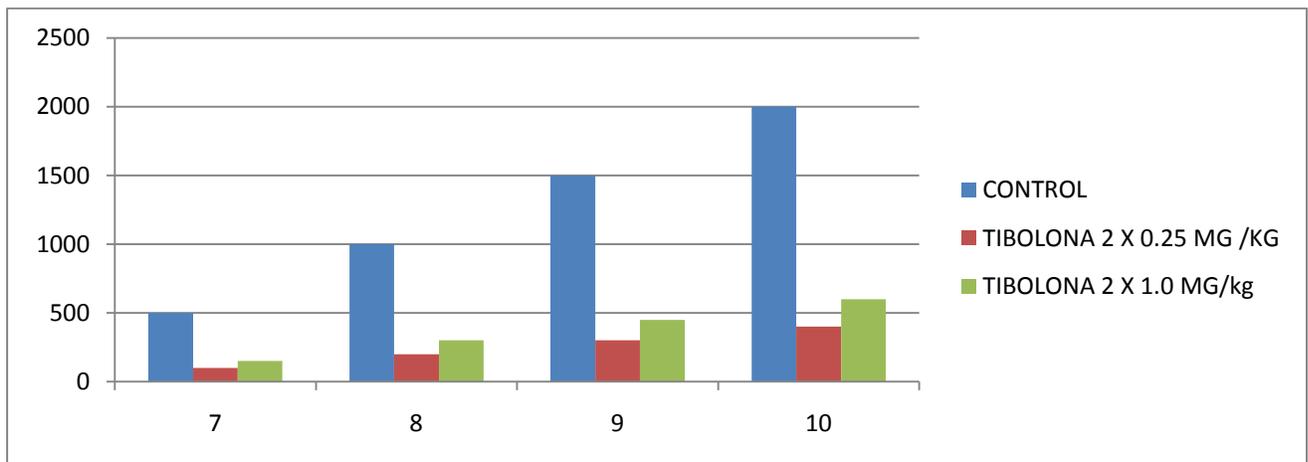
EFFECTOS DE LA TIBOLONA SOBRE EL DESARROLLO TUMORAL MAMARIO

Figura 9

Inducido en un Modelo animal experimental

Carga Tumoral Medida

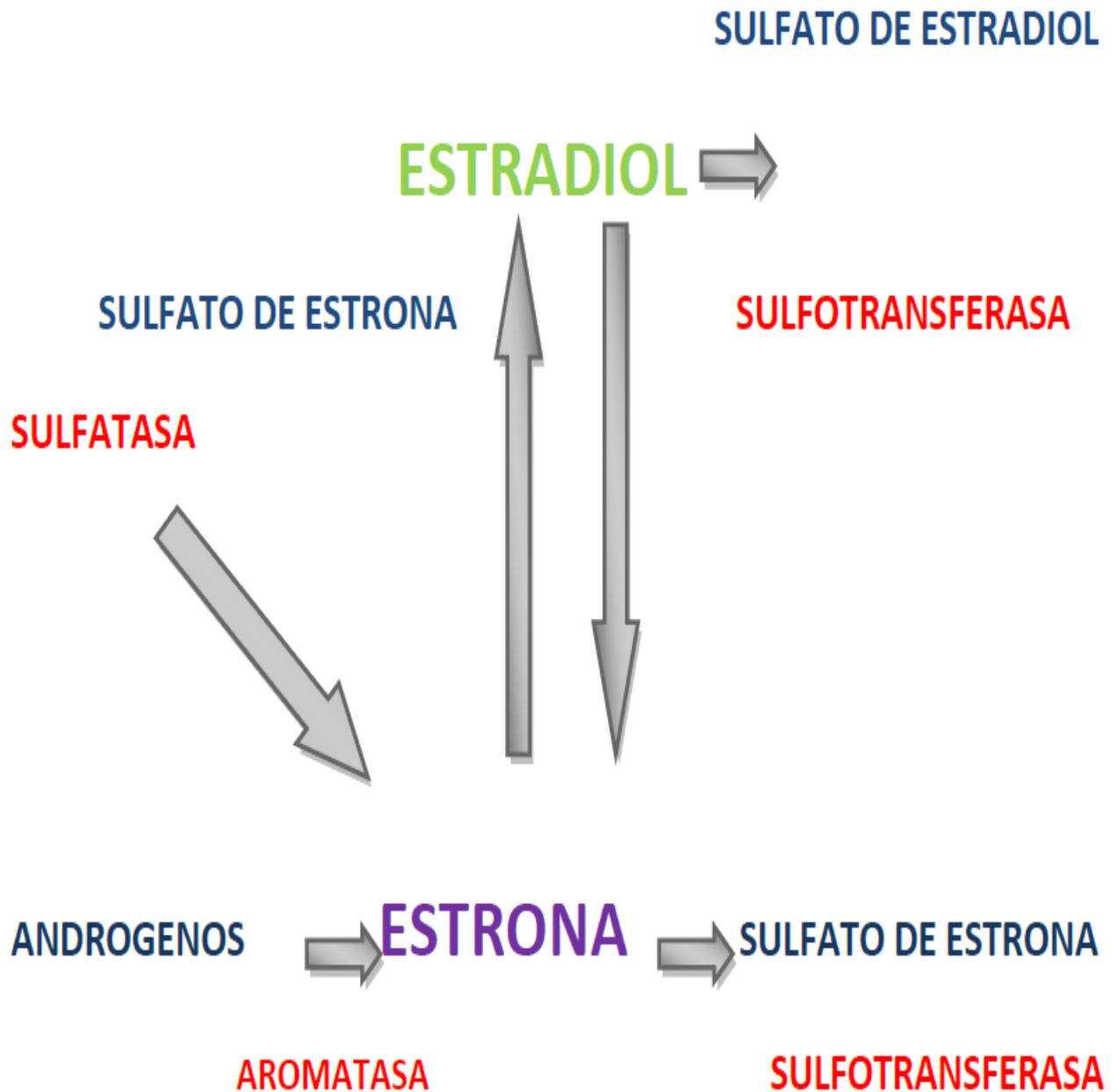
$p < 0.05$



Semanas de Tratamiento

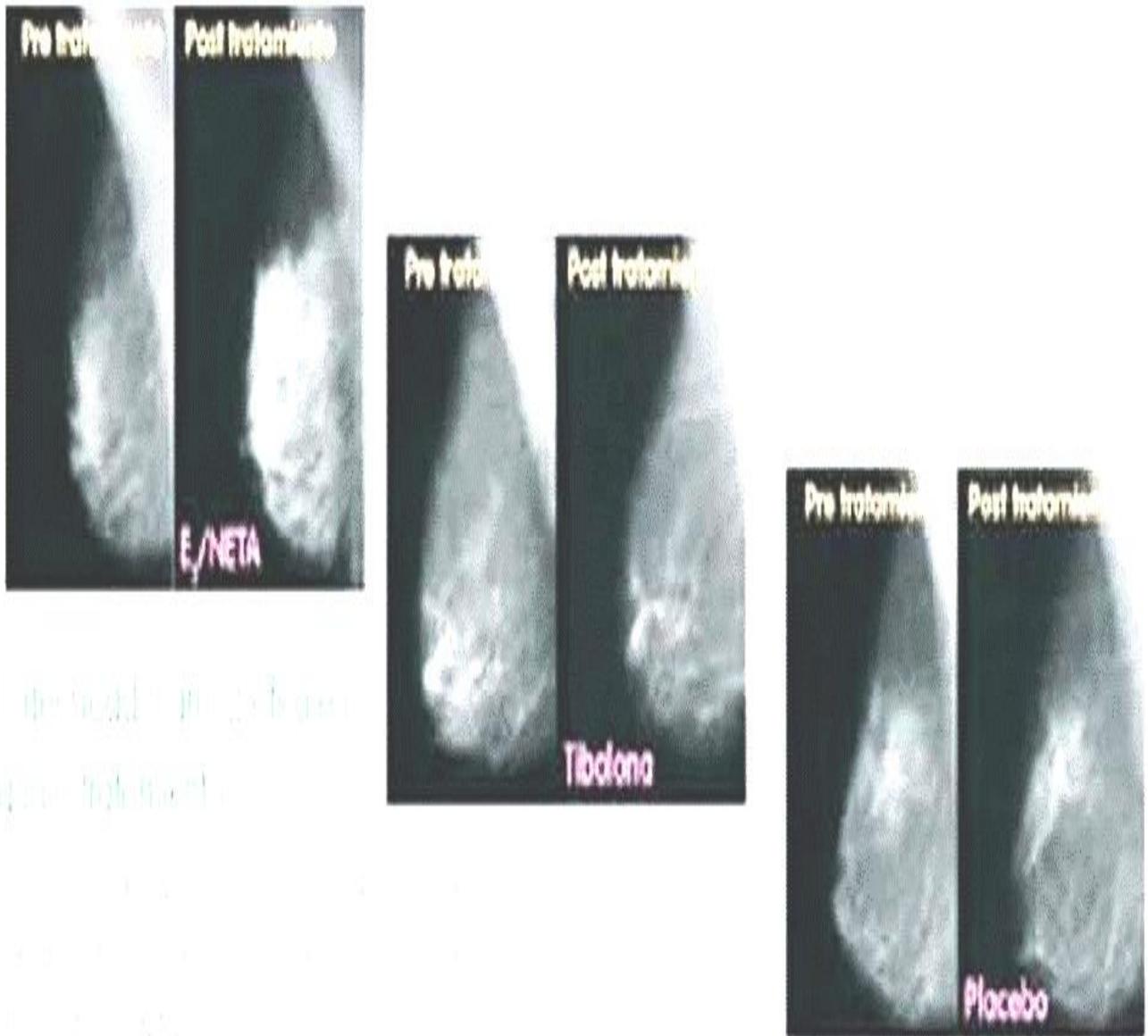
TRANSFORMACION METABOLICA DE LOS ESTROGENOS

Figura 9



CAMBIOS EN LA DENSIDAD MAMOGRAFICA EN 3 MUJERES SEGÚN EL TRATAMIENTO

Figura 10



Las Mamografías fueron obtenidas antes (izq) luego de 6 meses (der) .

ANEXO DE TABLAS

ACCION ESPECIFICA DE LA TIBOLONA Y SUS PRINCIPALES METABOLITOS

Tabla 1

	RECEPTOR DE ESTROGENO	RECEPTOR DE ANDROGENO	RECEPTOR DE PROGESTERONA
TIBOLONA	+	+	+
3 α / β OH TIBOLONA	+	-	-
Δ 4 ISOMERO TIBOLONA	-	+	+/-

RESULTADOS POR GRUPOS TERAPEUTICOS DE VARIABLES AUTOEVALUADAS RELACIONADAS CON LA SATISFACCION MARITAL Y SEXUAL.

Tabla 2

A Andr6genos, T Tibolona ,E Estr6genos ,C Control

PUNTAJE	GRUPOS	VALORES INICIALES	VALORES FINALES
FRECUENCIA DE INTERES SEXUAL	A	2.0 ±1.4	3.3±1.7
	T	2.1±1.2	3.4±1.0
	E	1.9±1.4	2.7±1.2
	C	2.0±1.5	1.9±1.6
FRECUENCIA DE ORGASMOS	A	2.2±1.6	3.6±1.6
	T	2.1±1.5	3.1±1.1
	E	2.0±1.4	2.9±1.6
	C	1.9±2.5	1.8±1.9
FRECUENCIA DE DISPAREUNIA	A	4.1±2.4	2.0±1.9
	T	3.9±2.9	2.7±2.0
	E	3.8±2.3	2.8±1.8
	C	4.0±2.5	4.1±2.9
SATISFACCION GENERAL	A	4.0±2.8	6.0±3.8
	T	4.6±2.9	6.2±3.5
	E	5.0±2.7	5.6±2.7
	C	4.8±2.6	4.6±2.9

CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA

Tabla 3

	COLUMNA VERTEBRAL (%)	CADERA (%)
TIBOLONA	4.6	3.2
CEE/ MPA	2.6	0.3

CEE Estrógenos Conjugados Equinos/ MPA Acetato de Medroxiprogesterona

Según Variación en Porcentaje Promedio Previo al Tratamiento en Columna Vertebral y Cadera en mujeres posmenopáusicas después de 3 años de tratamiento con Tibolona o estrógenos equinos (CEE), mas Medroxiprogesterona (MPA) Secuencial

MEDICIONES BASALES Y A 12 MESES DE LA DENSIDAD MINARAL OSEA EN LA COLUMNA LUMBAR

Tabla 4

GRUPO	DENSIDAD MINERAL OSEA		CAMBIO	P
	INICIO	12 MESES		
A	1.026±163	1.071±143	4.1±4.2	<0.01
T	1.036±152	1.073±175	3.8±4.5	<0.01
E	1.072±143	1.101±175	2.6±7.1	<0.05
C	1.145±184	1.122±178	-1.8±5.1	<0.05

COMPRARACION DE LOS EFECTOS DE LA TIBOLONA

Tabla 5

	TIBOLONA	E2 +P4	ESTROGENOS	SERM _s
Hueso DMO	+	+	+	+
Cerebro (Sofocos)	+	+	+	-
Endometriosis	=	-	=	=
Vagina	+	+	+	=
TEV	+	-	-	-
Mama	+	=	-	+

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Tibolona Review.
Albertazi P. Di Micco . E . Mauritas (1998)295-305.
- 2) Receptor Profiling and Endocrine Interaction of Tibolona
Gooyer M. Godefrides Kloosterboer. J Steroid 68 (2003) 21- 30.
- 3) Tibolone What does tissue specific activity mean?
Palacio S. Maturites 37 (2001) 159-165 .
- 4) Tibolone : A Steroid witch a Tissue specific mode of action .
Kloosterboer H. J Journal And Steroid Biochemistry y Molecular Biology 76 (2001)
231- 238
- 5) Efficacy Tolerability and rare side effects of Tibolona Treatment in postmenopausal
women
Egarter C Sator M. International Journal of Gynecology and Obstetrics 64 (1999) 281
a 286
- 6) Tibolona and climaterium symptoms.
Rosa L . Et al Maturitas 21 (1995) 127-136.
- 7) Long term effects of Tibolona off postmenopausal
Women whit uterine myomas.
Gregorio Q. Maturitas 40 (2001) 95-99.
- 8) In vitro studies of Tibolone in breast cells .
Anne Compell. Kloosterboer Jh.
Fertil and Steril 78. 2 August 2002 .

9) The Selective Estrogen Enzyme Modulator In Breast Cancer . Chetrite GS. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 76 (2001) 95-104

Tibolone : A compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase .

Gooyer M. et al . Molecular and Celular Endocrinology 183) 2001) 55-62.

10)Effect of Tibolone and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human's breast adipose stromal cells and in MCF 7 and T47D Breast Cancer Cells.

Von J . Et Al Journal on Steroid Biochemistry and molecular Biology 81 (2002)237-247

11)Effect of Tibolona and continuous combine hormone replacement therapy and mammographic breast density .

X .Lanchrom E. Crhtow A.Am J. Obstetric Gynecology. April 2002

12)Effects of difference types of hormone replacement therapy on mammography density.

Colacurty N et. al Mauritas 40 (2001) 159-164

13)Tibolone actions on normal and breast: Cancer cells.

Gampell A Saromathkova M. Kloosterboer H.J

How to manage the menopause following therapy for a hormone dependent cancer?

European Journal of Ccáncer 36 (2000) 571-577.

14)A Pilot Study of hormone replacement therapy with Tibolone in women with mastophatic breast

Ergarter Cel. Et al Mauritas 40 (2001) 165-171

- 15) Effects of Tibolone on Plasma Levels of nitric oxide in postmenopausal women.
Cincinelli E. Et al. Fertile and Sterile Vol 78.No. 3 September 2002.
- 16) A Cross Sectional of the effects of hormone replacement Therapy on The cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women.
Prelewic M. Et al Fertile and Sterile Vol. 77 No 5 May 2002 .
- 17) A comparison of the effects of two continues HRT regimens on cardiovascular risk factors .
Barnes J . Atherosclerosis 160 2002 185 = 2003 .
- 18) Effects of Tibolone on Plasma Homocisteyne levels in postmenopausal women.
Celik H . Et al.Fertile and sterile. Vol.78. Num. 2 August 2002.
- 19) Long Term Administration of Tibolone Plus Gonadotropin Releasing. Hormone Agonist for Treatment of uterine Leiomyomas: Effectives and effects on vasomotor symptoms , bone mass and lipids profiles.
Palombia S . Et al Et al Fertil and Sterile Vol 72 No 5 November 1999.
- 20) Review : Why Tibolone is difference ?
Rymer J Reviews In Gynecological Practice 2. (2002) 35 -39.
- 21) Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women Taking Hormone Replacement Therapy.
Norris LA. Et al Mauritas 43 (2002) 125-133.

- 22) Dose – Response Analysis of Effects of Tibolone and Climacteric Symptoms.
Lanogren MB et al . BJOG October 2002 Vol 109 . 1109-1114.
- 23) Effects of Tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: A multicenter double – blind randomized study .
Wielder UH. Et al . Fertil and Steril Vol 74 No. 1 July 2000
- 24) Effect of Tibolone compared with sequential Hormone Replacement Therapy Regimens on Carbohydrate metabolism in postmenopausal women .
Wiegrats L. Et al. Maturitas 41 (2002) 133- 141
- 25) Short – Term Effects of Three Continuous Hormone Replacement Therapy regimens on platelet Tibolone imipramine binding and mood scores a prospective randomized trial .
Bukulment O . Et Al Fertile and Sterile. Vol 75 No . 4 April 2001.
- 26) Comparative effects of estrogens plus androgens and Tibolone on bone , lipids patterns and sexuality in postmenopausal women
Causelo –Blanco C. Et Al Maturitas 35 2000. 81-88.
- 27) Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis a comparison between Tibolone SERMS and Estrogen , Progesterone Treatments .
Kloosterboer HJ . Ederveen A. Journal and Steroid Biochemistry And Molecular Biology 83 (2003) 157-165
- 28) Absent Correlation between Vaginal Bleeding and estradiol levels or endometrial morphology during Tibolone use in early postmenopausal woman.
Barrington B . Et al Maturitas 35 (2000) 81-88

29) Effect of Tibolone administration on Heart rate variability and free fatty acid levels in postmenopausal women

Manzella D, Formaro F Et Al *Fertil and Estéril*. Vol 78 No. November 2002.

30) True Comparison of Effects of Tibolone and conjugated Estrogens and medroxyprogesterone Acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women.

Arif K. *Maturitas* 36 (2000) 75-80.

31) Differential effects and the androgen status of postmenopausal women treated with Tibolone and continue combined estradiol and norethidrone acetate replacement therapy.

Martina Doren Et al . *Fertil and Steril* 75 No . 3 March 2001

32) Lipid Effects Effectiveness and acceptability of Tibolone Versus Transdermic 17 B Estradiol for Hormonal Replacement Therapy in Women with Surgical Menopause
N Mendoza . *Maturitas* 37 .(2000) 37-43.

33) The Influence of Tibolone on Quality of life in menopausal women

Ingrid B. *Maturitas* 41 (2002)