



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA AGN & ASOC.  
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

BENEFICIO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL  
CON TIBOLONA, VITAMINA D Y CALCIO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

QUE PRESENTA LA:

DRA. ALEJANDRA VILLEDA ESPINOZA

DR. ALFONSO JAVIER GUTIÉRREZ NÁJAR  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA DEL SOCORRO BENAVIDES SALAZAR



MÉXICO, D. F.

2011



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.

**Facultad de Medicina.  
División de Estudios de Postgrado  
Clínica de Reproducción y Genética AGN y asociados.  
Hospital Ángeles del Pedregal.**

**TITULO**

**Beneficio de la Terapia de Reemplazo Hormonal con Tibolona, Vitamina D y Calcio.**

**Tesis para obtener el título de la Especialidad de  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN**

**PRESENTA**

**Dra. Alejandra Villeda Espinoza**

**Profesor Titular del curso**

**Dr. Alfonso Gutiérrez Nájar**

**Asesor de Tesis**

**Dra. María del Socorro Benavides Salazar**

**México D. F. 2011.**

Dr. Alfonso Gutiérrez Nájar.

Profesor titular del curso de especialización en Biología de la Reproducción Humana  
Director general de la Clínica de Reproducción y Genética AGN y asoc.  
Hospital Ángeles del Pedregal

---

Dra. María del Socorro Benavides Salazar

Asesor en Tesis en el área clínica y Profesor adjunto del curso de especialización en Biología de la Reproducción Humana.

Clínica de Reproducción y Genética AGN y asoc.

Hospital Ángeles del Pedregal

---

## **AGRADECIMIENTOS.**

A MI HIJA MARIANA

POR SER SIEMPRE EL MOTOR QUE ME IMPULSA A NO RENDIRME

A MIS PADRES Y MIS HERMANOS

QUE NUNCA DEJAN DE APOYARME Y CREER EN MI.

AL Dr. ALFONSO GUTIERREZ NÁJAR. DRA. ANNA FRUSCH Y LA CLÍNICA DE  
REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA AGN Y ASOCIADOS.

POR HABERME PERMITIDO SUPERARME BAJO SUS ENSEÑANZAS.

## **RESUMEN.**

El incremento en la vida media en la población gracias a los avances tecnológicos se asocia con la presencia de enfermedades crónico degenerativas y con un deterioro en la salud en general. Por esta razón es importante ofrecer a la población en postmenopausia herramientas terapéuticas que brinden resolución de los problemas de la etapa climatérica sin generar trastornos generales en otras áreas. El trabajo analiza beneficios y características de la Tibolona para ser usada como Terapia de Reemplazo Hormonal en pacientes postmenopáusicas.

## **SUMMARY.**

The increase in life expectancy thanks to technological advances has brought to our interest the presence of a high number of chronic degenerative diseases and the subsequent decrease in health in general. This is why it is important to search and offer therapeutic tools for our postmenopausal women that could solve climacteric symptoms without generating difficult to solve side effects. The presented written work analyzes Tibolone as one of the options for Hormonal Therapy used for postmenopausal women.

## INDICE.

CAPITULO 1		PAGINA
1	ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA PACIENTE MENOPAUSICA. Y REVISIÓN DEL ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.....	1
1.1	DIAGNOSTICO.....	1
1.2	CALIDAD DE VIDA.....	4
1.3	MENOPAUSE RATING SCALE (MRS).....	5
1.4	SINTOMAS DE MENOPAUSIA.....	6
1.5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNTOMAS DE MENOPÁUSIA.....	10
1.6	ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	10
1.7	ENFERMEDAD CORONARIA ARTERIAL/VASCULAR.....	13
1.8	OSTEOPOROSIS.....	14
CAPITULO 2		
2	ACTUALIZACION SOBRE LAS TERAPIAS DE REEMPLAZO HORMONAL. TRH DURANTE LA PERIMENOPAUSIA.....	16
2.1	TERAPIA EN LA POSTMENOPAUSIA DONDE Y COMO ACTÚA LA TIBOLONA EN LA MUJER POSTMENOPAUSICA.....	16
2.2	ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LA TIBOLONA.....	26
2.3	UNION DEL RECEPTOR Y ACTIVIDAD.....	27
2.4	PERIL HORMONAL SISTÉMICO.....	28
2.5	EFECTO EN EL ENDOMETRIO.....	28
2.6	EFECTO SOBRE SINTOMAS CLIMATÈRICOS.....	30
2.7	EFECTO SOBRE LA FUNCION SEXUAL Y LIBIDO.....	31
2.8	EFECTO SOBRE EL HUESO.....	32
2.9	EFECTO EN MAMA.....	33
2.10	LA TIBOLONA Y SU EFECTO EN LOS LÍPIDOS.....	35
2.11	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	36
2.12	VITAMINA D Y CALCIO.....	36
2.13	BENEFICIOS ESQUELÉTICOS DEL CALCIO Y LA VITAMINA D.....	37
2.14	FUNCION MUSCULAR Y PREVENCIÓN DE CAIDAS.....	37
2.15	SISTEMA INMUNE.....	38
2.16	HORMONA PARATIROIDEA.....	38

2.17	DIABETES.....	38
2.18	CANCER.....	39

### CAPITULO 3

#### LA TIBOLONA COMO MEJOR TERAPIA HORMONAL ACTUAL

3	TIBOLONA.....	40
3.1	EFEECTO DE LA TIBOLONA EN EL ENDOMETRIO, HEMORRAGIA VAGINAL.....	42
3.2	EFECTOS DE LA TIBOLONA EN LOS BOCHORNOS Y SUDORACION.....	44
3.3	EFEECTO DE LA TIBOLONA EN LA FUNCION SEXUAL.....	45
3.4	EFEECTO DE LA TIBOLONA SOBRE LOS LIPIDOS Y EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	47
3.5	EFEECTO DE LA TIBOLANA EN HUESO.....	48
3.6	LA TIBOLONA Y EL CANCER DE MAMA.....	50

### CAPITULO 4

#### ¿ PORQUÉ ES IDEAL AGREGAR VITAMINA D A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

4	LA VITAMINA D.....	52
4.1	REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL.....	53
4.2	REGULACION DE LA FUNCIÓN INMUNE.....	53
4.3	REGULACION DE LA PROLIFERACION Y DIFERENCIACION.....	54
4.4	VITAMINA D y CÁNCER.....	54
4.5	VITAMINA D, OSTEOPOROSIS Y SALUD DENTAL.....	55
4.6	VITAMINA D, E HIPERTENSION.....	56
4.7	VITAMINA D Y SÍNDROMES METABÓLICOS.....	56
4.7	VITAMINA D Y DEPRESION.....	57
	BIBLIOGRAFIA.....	58

## **CAPITULO 1.**

### **ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA PACIENTE MENOPAUSICA Y REVISIÓN DEL ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.**

#### **1.1 DIAGNÓSTICO.**

Con mucha frecuencia en la consulta diaria se minimizan los síntomas de pacientes que acuden con problemas ginecológicos. Desde un trastorno menstrual hasta cambios en el estado de ánimo son estigmatizados y etiquetados. Todo aquellos detalles médicos o psicológicos son minimizados o explicados por que la paciente está ya “menopáusica”. Es necesario establecer guías de manejo apropiadas que nos permitan ubicar con exactitud el estado de la paciente para ofrecerle la mejor terapia a sus molestias.

La menopausia es el momento durante el cuál la capacidad reproductiva cesa. Con el envejecimiento en la mujer, los ovarios dejan de producir estrógenos .Esta falla a menudo comienza al terminar la tercera década de vida. La mayoría de las mujeres experimenta la pérdida completa de la producción a la mitad de los 50’s. Cada día aproximadamente 2,500 a 3,500 mujeres cumplen su 50 aniversario. La proporción de mujeres que se encuentran en esta época se ve afectado por los avances médicos que han logrado aumentar la expectativa de vida y se ha prolongado relativamente el período sin enfermedades. Mujeres sanas pasan aproximadamente un tercio de su vida en estado menopáusico por lo que es necesario obtener información disponible para optimizar el cuidado de la salud (1,14)

La menopausia se define tradicionalmente cuando la paciente no presenta periodos menstruales espontáneos por 12 meses. Esta definición implica un diagnóstico retrospectivo y su utilidad clínica es limitada, sobre todo cuando la paciente se encuentra con síntomas que la incomodan. La transición menopáusica se define como el tiempo entre el inicio de la irregularidad menstrual y la menopausia.



Recientemente se propone una división en estadios:

- 1) **Perimenopausia** temprana es el cambio en la duración de más de 7 días con respecto a la ciclicidad basal.
- 2) Perimenopausia tardía es la presencia de uno o más periodos ausentes o más de 60 días de amenorrea.
- 3) Menopausia temprana son los 5 primeros años después del diagnóstico de menopausia.
- 4) Menopausia tardía después de 5 años de la instalación y continúa hasta la muerte.

	Final Menstrual Period (FMP)							
<i>Stages:</i>	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
<i>Terminology:</i>	<b>Reproductive</b>			<b>Menopausal Transition</b>		<b>Postmenopause</b>		
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late	
				<b>Perimenopause</b>				
<i>Duration of Stage:</i>	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
<i>Menstrual Cycles:</i>	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen x 12 mos	none	
<i>Endocrine:</i>	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

\*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms      ↑ = elevated

(2) Menopause and menopausal transition Lund KJ - Med Clin North Am - 01-SEP-2008; 92(5): 1253-71, xii tomado de: The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. (Reprinted from *Fertility and Sterility*, 76, Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al, Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop [STRAW], 874. Copyright 2001, with permission from The American Society for Reproductive Medicine.)

Cuándo se utiliza el término Climaterio se refiere a la transición entera desde el estado reproductivo al no reproductivo, por lo que se incluye a mujeres en los tres estados premenopausicos, perimenopausicos y postmenopausicos (14).

Un número importante de mujeres cursan asintomáticas y viven esta transición con muy poca diferencia en su vida diaria y bienestar, sin embargo, muchas de ellas presentan síntomas severos y discapacitantes que afectan considerablemente la calidad de vida.

La deficiencia estrogénica se asocia a bochornos, insomnio, sudoración, resequedad vaginal y dolor en hasta 85% de las mujeres en este período.

La instalación de la menopausia es un evento de gran importancia en la vida que conlleva un significado médico, psicosocial, y cultural

La edad en que la menopausia inicia de acuerdo a estudios epidemiológicos se considera entre los 50 y 52 años de edad. Sin embargo la perimenopausia generalmente se presenta alrededor de los 47 años de edad. Existe consistencia en grupos culturales y geográficos a pesar de diferencias significativas en menarca y edad de paridad. (1,3)

La distribución alrededor de esta media es grande considerándose desde los 44 a 55. Existen ciertos factores que se asocian a la presencia de menopausia temprana como el tabaquismo; Existe evidencia que indica que las mujeres que fuman presentan menopausia de 1 a 2 años antes que las no fumadoras. (3)Dieta alta en vegetales, fibras y cereales. (en lugar de una ingesta alta de proteína y carne).Trastornos autoinmunes como la Diabetes Mellitus tipo 1, nuliparidad y un índice de masa corporal bajo. (4-5, 18)

Sin duda existe también cierta carga genética que se encuentra al analizar la edad de menopausia en madres e hijas. No existe asociación entre el uso de anticonceptivos y la edad de menopausia. En pacientes histerectomizadas el diagnóstico se basa en los valores de Hormona Folículo Estimulante (FSH). Sin embargo existen fluctuaciones considerables en los niveles que afectan su exactitud en el análisis (6).

Pacientes que han sido sometidas a ooforectomía unilateral pueden entrar a la menopausia un poco más jóvenes que el promedio. No existe evidencia de que la ligadura tubaria afecte la edad de la menopausia, sin embargo la mayor parte de las mujeres con esterilización son múltiparas, que es por sí solo un factor de riesgo para menopausia temprana. (7)

De manera global la menopausia prematura (menopausia antes de los 40 años), se presenta en aproximadamente 1% de las mujeres (14).

## 1.2 CALIDAD DE VIDA.

La mayoría de las mujeres considera que la menopausia tiene efectos negativos físicos y psíquicos en salud. En el contexto clínico puede establecerse la calidad de vida de la paciente que se encuentra en menopausia a través de una autoevaluación. Se le ofrece a la paciente una encuesta. Menopause Ratios Scale (MSR) La escala es un instrumento validado de medición de la calidad de vida, desarrollado inicialmente a principios de 1990-99 para medir la severidad de los síntomas relacionados con la menopausia. En internet es posible acceder al instrumento traducido en 25 idiomas en <http://www.menopause-ratingscale.info/> (accedido el 2 de abril del 2008).

Está compuesto por once síntomas y dividida en 3 dominios.

1. Somático: incluye bochornos, sudoración excesiva, molestias cardiacas, trastornos del sueño, molestias musculares y de las articulaciones (ítems 1-3 y 11, respectivamente)
  2. Psicológico: estado depresivo, irritabilidad, ansiedad, cansancio físico y mental (ítems 4-7, respectivamente)
  3. Urogenital: problemas sexuales, de vejiga y sequedad vaginal (ítems 8-10, respectivamente).
- Para cada ítem la mujer otorgó un grado de 0 a 4 (0=ausente; 1 =leve; 2 =moderado; 3 =severo; 4 =muy severo).

Para una persona en particular, el puntaje de un dominio corresponde a la sumatoria de los valores obtenidos de cada ítem de esa subescala. El puntaje MRS total será la suma de los puntajes obtenidos de cada dominio. El mayor puntaje de sintomatología climatérica descrito en este estudio, traduce una mayor severidad sintomática e impacto del climaterio en la calidad de vida de las mujeres.

Los resultados de estos estudios han mostrado que la menopausia ejerce un deterioro en la calidad de la vida. Otros factores de riesgo para menor calidad de vida son mayor edad, mayor paridad y baja escolaridad mientras que el uso de terapia hormonal es un factor protector. Igualmente el riesgo de disfunción sexual se incrementa significativamente con la mayor paridad (25).

### 1.3 MENOPAUSE RATING SCALE (MRS).

¿Cuál de los siguientes síntomas sufre en la actualidad y con qué intensidad?

Marque la casilla pertinente de cada síntoma.

		extremadamente				
		no procede	leve	moderado	grave	grave
		----- ----- ----- -----				
<b>Síntomas:</b>	<b>Puntuación =</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1. Sofocos, sudoración (episodios de sudoración)..		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Molestias cardíacas (Conciencia no habitual de los latidos, bradicardia, taquicardia, opresión torácica) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Trastornos del sueño (dificultad a la hora de dormir, se despierta con facilidad, se despierta pronto)..		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Estado de ánimo depresivo (sentirse triste, a punto de llorar, falta de ímpetu, cambios de estado de ánimo)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensión interna, sentirse agresiva) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ansiedad (inquietud interna, se deja llevar por el pánico) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Cansancio físico y mental (menor rendimiento generalizado, menor concentración, mala memoria) ....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Problemas sexuales (alteraciones de la libido/deseo, de la actividad y la satisfacción sexual) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Problemas de vejiga (dificultades a la hora de orinar, mayor necesidad de orinar, incontinencia vesical) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sequedad vaginal (sensación de sequedad o escozor en la vagina, dificultades a la hora de realizar el coito) ...		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Molestias musculares y de las articulaciones, (dolor en las articulaciones, reumatismos) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **1.4 SINTOMAS DE MENOPAUSIA.**

Dos síntomas de los muchos que deben considerarse para el diagnóstico se han asociado consistentemente en los estudios de menopausia: Bochornos y Resequedad vaginal (8,9,12, 22)

##### **Bochornos y sudoración nocturna.**

Son más comunes en el el período de transición perimenopáusica tardía y el el período postmenopáusico temprano. (9)

Las revisiones muestran que estos síntomas vasomotores ocurren en 14-51% de mujeres antes de la transición perimenopáusica, 35 a 50% durante la transición y en 30 a 80 % después de la menopausia. (10)

De 12 a 15 % de mujeres en sus 60' s presentan bochornos persistentes. Y en 9% después de los 70 años de edad. Con respecto a su etnicidad es más común la presencia de bochornos en pacientes Africoamericanas que en las japonesas o chinas. Otros factores que influyen en su presentación son la obesidad, menopausia quirúrgica, menor actividad física, tabaquismo y menor educación. (11)

Generalmente la presentación de bochornos desaparece dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de menopausia (22). Las mujeres describen los bochornos de inicio súbito como una sensación de calor, sudoración y enrojecimiento que ocurre con frecuencia en la cara se extiende a la cabeza, cuello y pecho y dura de 1 a 5 minutos. También se presenta escalofrío y ansiedad. La frecuencia varía entre mujeres. Algunas presentan bochornos ocasionales mientras que otros interrumpen las actividades diarias y el sueño produciendo así cuadros de insomnio, fatiga e irritabilidad. (12).

La disrupción del sueño nocturno ha sido evidenciada con registros encefalográficos. La eficiencia del sueño es menor y el tiempo de latencia del sueño al periodo de movimiento ocular rápido (REM) es mayor que en pacientes asintomáticas, lo que conduce a fatiga e irritabilidad durante el día. La paciente presenta interrupción del sueño en el monitoreo con EEG aún de manera inconsciente (22,24).

Entre los problemas de sueño que se reportan de mayor relevancia están el insomnio, apnea e insomnio así como despertar intermitente o demasiado temprano.

A pesar de que la causa del bochorno suele ser dudosa, los episodios resultan de una respuesta hipotalámica (probablemente mediada por catecolaminas) al cambio en el estado estrogénico. EL bochorno ha sido bien caracterizado fisiológicamente. Resulta en la disipación de calor que se evidencia por un incremento en la temperatura periférica (en dedos y talones), una disminución en la resistencia de la piel asociada con diaforesis y una reducción en la temperatura basal central. Hay correlación hormonal durante la presencia de bochornos con el aumento de LH sérica y con niveles séricos de péptidos del tipo propiomelaconortines (ACTH, B – endorfinas) sin embargo esto se considera más una consecuencia que causa. (22)

### **Atrofia genitourinaria.**

La deficiencia estrogénica produce adelgazamiento del epitelio vaginal que a menudo resulta en atrofia vaginal (vaginitis atrófica), que ocasiona síntomas de resequead vaginal, prurito y dispareunia. Se encuentra presente en un 3, 4,21 y 47% de mujeres en etapa reproductiva, transición menopausica temprana, tardía y 3 años postmenopausia respectivamente (13).

.Algunos de los síntomas vaginales en la postmenopaúsica afectan en mayor proporción a pacientes con diabetes y aquellas cuyo índice de masa corporal es menor, sin embargo la mayoría se resuelve de manera espontánea sin necesidad de tratamientos estrogénicos (20).

El pH de la vagina aumenta también durante este período lo que puede conducir a infecciones vaginales frecuentes. Disminuyendo así la elasticidad de la pared vaginal lo que resulta en una vagina más corta y estrecha, especialmente si no se mantiene una vida sexual activa. La falta de estrógeno afecta el flujo sanguíneo a la vagina y vulva lo que ocasiona disminución en la lubricación y neuropatías. Estas últimas pueden ser reversibles con terapias estrogénicas locales. La incidencia de incontinencia aumenta con la edad, pero no se ha asociado de manera específica a la menopausia. Existe la teoría de que la atrofia del epitelio de la uretra resulta en una disminución en el cierre de la mucosa uretral, pérdida de la continencia e irritación.

Se cree que esto contribuye al stress y a la incontinencia de urgencia. También reportan aumento en las presencia de infecciones vaginales recurrentes, lo cual puede estar asociado a un aumento del pH vaginal (22).

**Trastornos menstruales.**

La transición perimenopausica se asocia con y de hecho se define por cambios en la ciclicidad menstrual normal. A pesar de que la mayor parte de los sangrados postmenopausicos son secundarios a atrofas, durante el período perimenopausico pueden estar expuestos a estrógenos sin oposición lo que resulta en sangrado anovulatorio o hiperplasia endometrial. Cuando se presenta una hemorragia perimenopausica se requiere una biopsia endometrial para descartar hiperplasia endometrial o cáncer. Un ultrasonido transvaginal puede ser usado como herramienta de escrutinio y en caso de encontrar un engrosamiento endometrial mayor de 4 mm, entonces se sugiere realizar una biopsia endometrial (22).

Existe aún controversia sobre la confiabilidad de los hallazgos por ultrasonido en relación a la biopsia endometrial que es un procedimiento a ciegas. Se ha apoyado el concepto de que con un endometrio de 4 mm o menor de grosor con sangrado la incidencia de malignidad es de 1 en 1000. En USA, el cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más común. El sangrado transvaginal estará presente en el 90% de pacientes en postmenopausia. La mayoría de las pacientes sangrarán de manera secundaria a cambios atróficos en la vagina o endometrio y de 1 al 14% de las pacientes con sangrado tendrán cáncer endometrial dependiendo de edad y factores de riesgo.

En el Boletín Número 14 del American College of Obstetrician and Gynecologist menciona un aumento considerable en la incidencia de carcinoma endometrial de pacientes de 35 a 39 (6.1 por cada 100,000). Por lo tanto la valoración endometrial para excluir cáncer endometrial está indicado en pacientes mayores de 35 con sospecha de presentar sangrado uterino anovulatorio. Una paciente que presente sangrado postmenopáusico con un grosor endometrial mayor a 4 mm tiene una posibilidad de cáncer de 1 en 917. El triage necesario es estas pacientes considera: 1) no hay patología endometrial anatómica, tratar de manera expectante. 2) tejido endometrial engrosado de manera global, candidata a biopsia endometrial a ciegas y 3) engrosamiento de tejido de manera focal, (pólipos o patología no extensa) necesita muestreo bajo visión directa con histeroscopia (24). Los cambios en la proliferación endometrial son comunes y reflejan una deficiencia relativa en la progesterona la cual inhibe la proliferación y de un exceso relativo de estrógeno, que la causa. Debido a cambios endocrinos que elevan los niveles basales de FSH (Hormona folículo estimulante) la secreción de estradiol por el ovario se mantiene a niveles que igualan o exceden los niveles premenopáusicos (2).

El estado relativo de alta producción estrogénica con baja producción en progesterona puede ser la causa de tres de los síntomas asociados a la transición menopáusica: hiperplasia endometrial, crecimiento de fibroides uterinos y sangrado uterino disfuncional. Con excepción de la hiperplasia estas condiciones son benignas sin embargo son causa de muchas histerectomías en años perimenopáusicos. Los miomas uterinos son muy comunes. Se ha reportado una prevalencia del más de 50 % en la población perimenopáusica. Dependiendo de los síntomas será el tratamiento que se ofrezca, sin embargo debe hacerse énfasis que en la mayoría de los casos no se requiere tratamiento invasivo (2).

### **Eventos psicológicos.**

Existe evidencia que apoya un papel hormonal en el desarrollo de trastornos del humor. Existe evidencia significativa que indica que el estrógeno y la progesterona influyen los niveles de neurotransmisores, como la serotonina y la norepinefrina. Es bien sabido que las mujeres experimentan cambios en el estado de ánimo asociados al ciclo menstrual o embarazo, incluyendo el síndrome premenstrual y depresión posparto. (14, 15)

Algunos estudios muestran solamente una disminución leve en los síntomas de ansiedad, parecidos a depresión, en el periodo anterior a la instalación de la menopausia, sin embargo, existen varios estudios prospectivos que no revelan un aumento en la tasa de ansiedad con la menopausia. Muchos de los síntomas que se consideran la tensión nerviosa e irritabilidad. A pesar de la relevancia de estos síntomas, aún es poco claro si éstos se deben a la falta de sueño que resulta de síntomas de menopausia, por enfermedad o por eventos generadores de stress (12). Algunos investigadores sugieren en el SWAN (Study of Women Health's Across the Nation), que los factores de riesgo para depresión asociados con menopausia son historia previa de depresión y síndrome premenstrual, puede generarse por cambios en los niveles hormonales que ocurren en la fase lútea o en el ciclo menstrual sin embargo estos síntomas no son representativos de todas las mujeres (22). Las mujeres con actitudes negativas hacia la menopausia en general reportan más síntomas durante la transición menopáusica. (21)

### **Sexualidad.**

La prevalencia de la disminución del deseo sexual o libido en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas tardías se estima al menos en un 40%. La disminución en la libido y la resequead vaginal son de los problemas más reportados en mujeres postmenopáusicas. Se ha encontrado que los síntomas depresivos, los trastornos del sueño y la sudoración nocturna



disminuyen de manera importante la libido (16,17) Algunos factores que contribuyen a disminuir el libido en la transición menopausica y postmenopausica incluyen el deterioro en el status social, historia de abuso sexual, relaciones complicadas, y falta de intimidad, duración de la relación, dispareunia asociada a hipoestrogenismo. Medicamentos y otras enfermedades (23)

### **1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNTOMAS DE MENOPÁUSIA.**

El hipotiroidismo siempre debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de la menopausia debido a que ocasiona sangrados irregulares , sudoración ( a menudo diferentes con respecto a la típica presentación de los bochornos y de los cambios de estado de ánimo que a menudo se confunden con manifestaciones de hipertiroidismo. Otros cambios en el patrón menstrual que deben considerarse son el embarazo, la hiperprolactinemia, y la enfermedad tiroidea. La sudoración puede corresponder a otros trastornos como medicamentos, hipoglicemia feocromocitoma y trastornos malignos subyacentes (9).

### **1.6 ESTUDIOS DE LABORATORIO.**

Muchos clínicos confían en la medición de los niveles hormonales séricos tales como la medición de la hormona folículo estimulante (FSH). Para confirmar el diagnóstico de menopausia y el estado postmenopáusico. Sin embargo en muchos de los casos no es de ayuda para el diagnóstico.

#### **Hormona folículo estimulante.**

Generalmente para categorizar a mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas se utilizan las mediciones de los niveles séricos de FSH. Los niveles altos de FSH indican que están ocurriendo cambios en el ovario. El ovario responde menos a la estimulación que ejerce la FSH desde la glándula hipófisis y en última instancia produce poco estrógeno. Al producirse menor cantidad de estrógeno la hipófisis aumenta la producción de FSH para estimular a su vez al ovario a producir mayor cantidad de estrógeno. Debido a las grandes variaciones mensuales en los valores de FSH dependiendo de si se ovula o no, generalmente se duda de su valor clínico. En algunos contextos su medición es cara y poco confiable.

Aunque generalmente por encima de los 55 más del 90% de las pacientes serán menopáusicas, valores séricos de FSH por encima de 30mIU/ml generalmente significan que la menopausia se ha instalado (2, 12).

### **Niveles de estradiol.**

Existen estudios longitudinales que han reportado que mujeres en perimenopausia temprana (mujeres que presentan cambios en la frecuencia del ciclo menstrual) mantienen el estradiol a niveles de premenopausia (2,12) mientras que en la perimenopausia tardía (cuando la mujer presenta amenorrea de 3 a 11 meses) y mujeres en postmenopausia muestran disminución en los niveles de estradiol. El estradiol puede ser medido en suero, orina, y saliva.

Para el diagnóstico de menopausia niveles circulantes menores de 50pg/ml se usan como umbral para diagnosticar menopausia (12).

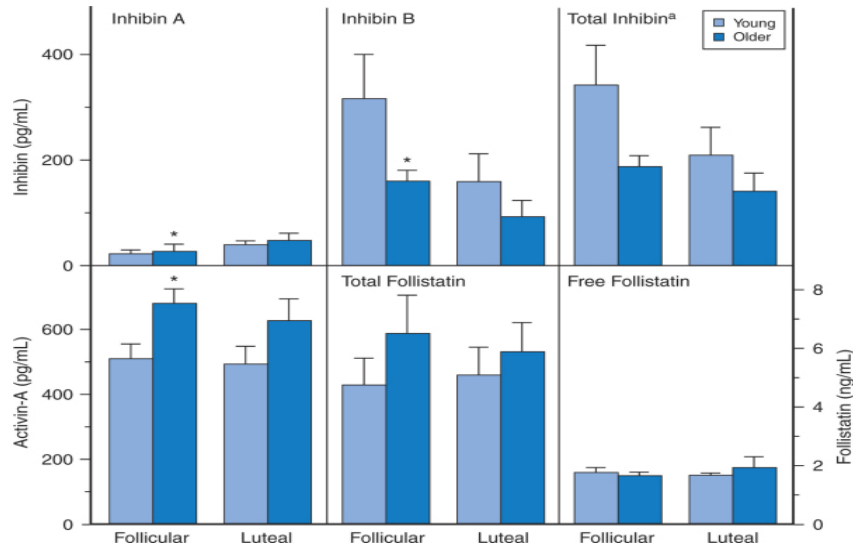
### **Niveles de inhibina.**

La inhibina A y la inhibina B se secretan en el ovario y generalmente se miden en sangre. Igual que el estradiol, la inhibina ejerce retroalimentación negativa en la hipófisis lo que reduce la secreción de FSH y LH. La disminución de inhibina contribuye a la elevación de FSH que ocurre en el envejecimiento ovárico. Entre menos folículos procedan a madurar menor es la producción de inhibina y es la edad la primera responsable mostrando menor número de folículos presentes a mayor edad. La inhibina B es la que muestra disminución desde el período perimenopáusico y una vez instalada la menopausia es la inhibina A la que muestra disminución.

Se necesitan más estudios para validar la determinación de inhibina para el diagnóstico de la menopausia.

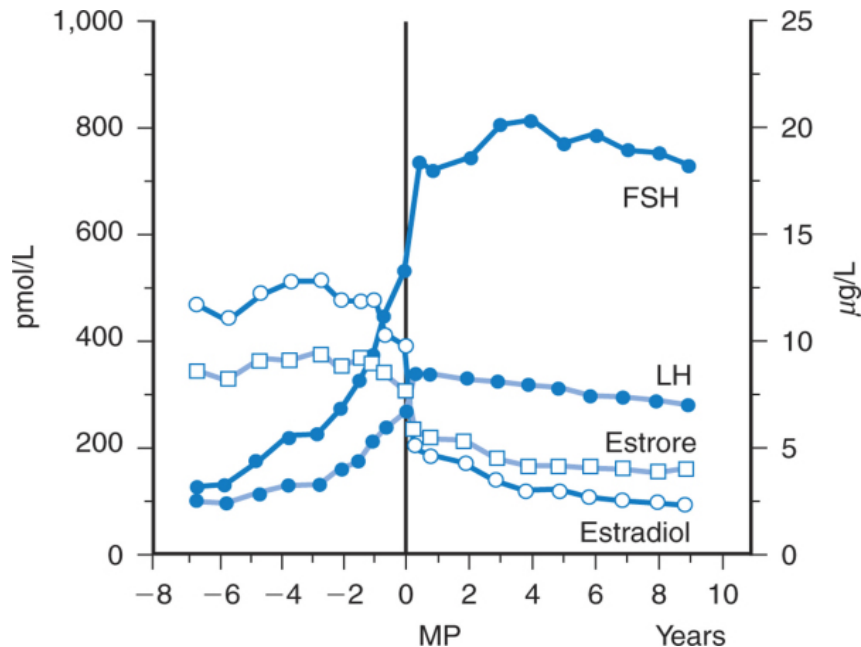
### **Activina.**

Debido a que la activina derivada de las células de la granulosa es importante para estimular la expresión del receptor de la FSH, la elevación en los niveles de FSH pueden resultar en mayor producción de ACTIVINA, que a su vez aumenta la acción de la FSH. En mujeres de edad avanzada se ha encontrado un patrón de mayor producción de activina con menor producción de inhibina B (20).



Concentraciones promedio de inhibina y activina en el mismo sujeto. Los incrementos en la producción de FSH resultan de la disminución en la inhibina B y aumento en la activina.

(Adaptado de Reame NE, Wyman TL, Phillips DJ, et al: Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cyclic women. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3302, 1998).



Niveles séricos promedio de FSH, LH, Estradiol y Estrona en la transición perimenopausica. (Adaptado de Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al: A longitudinal study of the perimenopausal transition: Altered profiles of steroid and pituitary hormones-SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 21:103, 1995.)

## 1.7 ENFERMEDAD CORONARIA ARTERIAL/VASCULAR.

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte en mujeres, con un 27.2 % y para muerte por enfermedad cardíaca y 7.5% para muerte por infarto registrada en 2004, Se estima que 47 millones de mujeres y 37% de la población femenina Americana sufre de ECV. Los factores de riesgo no modificables para enfermedad cardiovascular son edad e historia familiar. En general las mujeres desarrollan enfermedad cardiovascular clínicamente evidente a una edad mayor que en los hombres. Es raro que los eventos cardiovasculares se presentes en mujeres no obesas, no diabéticas prediabéticas, sin embargo posterior a la menopausia existe un marcado incremento en la presentación de las mismas.

Los factores de riesgo que pueden modificarse son la hipertensión, dislipidemia, obesidad, diabetes/ intolerancia a la glucosa, tabaquismo, dieta pobre y disminución de actividad física. Los cuatro primeros son componentes del síndrome metabólico que por sí sólo es un predictor fuerte de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Debido a que la mayoría de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular son modificables, una disminución significativa de la morbimortalidad es posible.

Los cambios útiles para la prevención de enfermedad cardiovascular que han mostrado ser efectivos son dejar de fumar, actividad física de moderada intensidad 30 minutos al día, mantenimiento de peso apropiado, y una dieta saludable. De mayor efectividad son una presión arterial adecuada y regularización de los niveles lipídicos así como farmacoterapia cuando se requiera.

En estudios randomizados se ha mostrado que con el uso de aspirina de baja dosis hay una disminución significativa (del 17%) únicamente sobre la presencia de infarto, en mujeres mayores de 45 años. En mujeres mayores de 65 la mejoría se encontró en todas las categorías de eventos cardiovasculares (2).

## 1.8 OSTEOPOROSIS.

Es el trastorno óseo más común en mujeres de edad avanzada. En todo el mundo se estima un promedio de 9 millones de fracturas secundarias a osteoporosis por año. Lo que conduce a 5.8 millones de personas con discapacidad o pérdida de la vida. Las fracturas de cadera suelen ser las más serias, pero también las fracturas de columna o de antebrazo contribuyen de manera significativa a trastornos por osteoporosis. De mayor importancia es el número de mujeres con osteopenia debido a que el número es casi del doble con respecto a quienes tienen osteoporosis. Con cada desviación Standard por debajo de la media de la densidad mineral dobla el riesgo de fractura. La densidad ósea refleja un equilibrio entre la formación del hueso y la resorción. El hueso se forma rápidamente en los años reproductivos y la densidad mineral ósea tiene su pico hacia los 30 años.

Los factores de riesgo para osteoporosis son muchos pero dentro de los más importantes están la edad, la ingesta de calcio y el estado hormonal durante la adolescencia y factores hereditarios. De hecho los factores genéticos generan el 70 -75 % de la variación en densidad ósea entre pacientes menopáusicos. Los riesgos adicionales para la baja densidad incluyen baja ingesta reciente o pasada de calcio y vitamina D, exceso de consumo en bebidas alcohólicas y baja masa corporal, etnicidad asiática o caucásica y deficiencia estrogénica premenopausica. (Amenorrea, ooforectomía quirúrgica). Factores de riesgo para baja densidad mineral ósea incluyen baja ingesta actual o reciente de alcohol. Estilo de vida sedentario. Bajo índice de masa corporal, tabaquismo, y deficiencia estrogénica premenopáusica. (Amenorrea u ooforectomía quirúrgica). Existen varias condiciones crónicas que predisponen para la osteoporosis.

Se recomienda una ingesta de calcio diario en la menopausica de 1000 a 1500 mg /día, con 400 a 800 UI de vitamina D. Ejercicio de pesas se ha mostrado que mejora la densidad ósea en la cadera y la columna. Más aún el ejercicio regular se asocia con una mejoría en la fuerza muscular y el equilibrio lo cuál resulta en la reducción de las caídas en individuos susceptibles a fracturas por fragilidad. EL escrutinio para osteoporosis debe realizarse de manera individual de acuerdo a los factores de riesgo. La forma más exacta y reproducible para medir la densidad mineral ósea es por absorbiometría por Rx de electrón dual (DEXA) con mediciones tomadas en la columna y cadera. El diagnóstico de baja densidad mineral ósea se realiza comparando la densidad del hueso del paciente con la del promedio de una mujer adulta joven en el sitio de mayor masa ósea y convirtiendo esta medición en una desviación Standard por encima o por

debajo del valor. Esta medición se conoce como “ T – store”. Para pacientes de menor edad es útil comparar la densidad ósea con el promedio del paciente de la misma edad también conocido como “Z-score. Esta comparación puede identificar individuos que a pesar de no ser francamente osteopénicos u osteoporóticos se encuentran significativamente por debajo del promedio para la edad. La osteoporosis se define como una densidad mineral ósea mayor de 2.5 desviaciones Standard por debajo de la referencia o un T-score mayor de -2.5, Osteopenia es cuando la densidad se encuentra entre 1 y 2.5 desviaciones Standard por debajo de la referencia. Los pacientes por encima de los 65 años de edad o con factores de riesgo por uso de esteroides a largo plazo deben realizarse tamizaje de la densidad mineral ósea (2).

## CAPITULO 2.

### 2. ACTUALIZACION SOBRE LAS TERAPIAS DE REEMPLAZO HORMONAL.

Alrededor de 25 por ciento de las mujeres pasan a través de la menopausia sin sufrir síntomas vasomotores debilitantes y generalmente las mujeres que los presentan suelen estar libres de síntomas 5 años después de la menopausia. Sin embargo las mujeres menopáusicas sintomáticas con o sin osteoporosis necesitarán decidir basándose en una evaluación de riesgo –beneficio si la Terapia de Reemplazo Hormonal TRH es una buena opción de tratamiento.

La menopausia natural puede establecerse sólo en retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea. La mayoría de las mujeres alcanzarían la menopausia a la edad de 51 años. Esta edad puede verse influenciada por características raciales, genéticas y socioeconómicas. Los síntomas vasomotores se manifiestan debido a la caída y fluctuación de los niveles de estrógeno. La presentación clásica sucede con la presencia de bochornos, sudoración nocturna y la presentación de irregularidades menstruales. (26.). Las mujeres en menopausia se quejan generalmente de insomnio, dificultad para conciliar el sueño, irritabilidad, cefalea, palpitaciones, falta de energía y disminución en la libido (27, 28). Son comunes los trastornos urinarios que generalmente se presentan entre los 45 y 5 años. Durante la menopausia, los niveles de Hormona folículo estimulante (FSH) puede estar alta sin embargo los niveles de hormona luteinizante en producción normal lo que lleva a que la mujer tenga una posibilidad pequeña pero real de embarazo. Sólo hasta que los valores de FSH se muestran por encima de 30 mg /ml es que el embarazo no puede lograrse y se confirma el estado de menopausia. El consenso médico indica entonces que debe usarse aún métodos anticonceptivos un año después de los 50 años.

Existe mucha controversia con respecto a cuándo debe iniciarse la terapia de reemplazo hormonal o si ésta debe administrarse en todas las pacientes. Mucha de esta controversia la generaron los mismos estudios realizados en la última década en los Estados Unidos.

Sin embargo la terapia de reemplazo hormonal es segura, es un tratamiento efectivo a corto plazo para las mujeres en la menopausia. Sociedades como la canadiense han hecho esfuerzos por borrar la interpretación errónea que los trabajos de la WHI (Women's Health Initiative) dejó acerca de la TRH. El riesgo absoluto de cáncer de mama para quienes han tomado hormonas por más de 4 años mostraba un aumento de 8 casos por 10 000 mujeres por año. Esto se transfiere a un incremento en el riesgo de 0.08%. Un riesgo de 1 en 1000 es considerado un riesgo raro y sin embargo ninguno de los medios y publicaciones que lo reportaron lo entendió así. El uso de terapia estrogénica o combinada con progestinas por menos de 5 años sólo mostrará un incremento pequeño en el riesgo. Y ese mensaje se ha perdido para las mujeres y sus médicos que siguen temerosos de prescribirlos (29).

Si la terapia de reemplazo hormonal tiene como objetivo el control de los síntomas, ésta debe usarse por dos o tres años que es el tiempo promedio tras el cuál la mayoría de los síntomas desaparecen. Con el uso de hormonales a corto plazo los beneficios sobrepasan los riesgos.

Sin embargo si el objetivo principal es la prevención de la osteoporosis, el tratamiento debe alargarse por un periodo mínimo de 5 años. En este caso la paciente debe estar consciente del incremento en la incidencia de otras enfermedades y de la presencia de otras alternativas de prevención (25-27). Los riesgos y los beneficios del paciente deben evaluarse cada año con el uso de la TRH. EL objetivo de la TRH es alcanzar los niveles de estrógeno circulante de la premenopausia. Mujeres que han sido histerectomizadas pueden utilizar terapias con estrógeno únicamente, pero en mujeres con útero intacto se requiere del uso de progesterona para protección endometrial (25-28.).

Sin el efecto de la progesterona, en el útero ocurre hiperplasia endometrial. La progesterona principalmente se produce en el cuerpo lúteo (el folículo transformado después de la ovulación) y en un pequeño porcentaje en las adrenales. En el ovario la producción de progesterona activa la ovulación (15 días después de cada menstruación) estimulada por la liberación de la hormona lutenizante de la hipófisis y es crucial para la supervivencia del ovocito una vez fertilizado.

La progesterona en la mama y el útero contrapone la estimulación del crecimiento celular, lo cuál es una acción directa del estrógeno. Los progestágenos, sin embargo deben usarse con precaución debido a que empeoran la retención de líquidos, por ejemplo en algunas



condiciones como epilepsia, hipertensión, migraña, asma o disfunción cardíaca o renal. En gente con tromboembolia o daño hepático debe tenerse cuidados adicionales, así como en el caso de pacientes con historia de depresión.

Los progestágenos pueden además disminuir la tolerancia a la glucosa por lo que debe monitorizarse a las pacientes diabéticas con mayor interés. Los análogos de la testosterona son responsables de efectos secundarios tales como el acné, piel y pelo graso pero para pacientes con osteoporosis provee un incremento en la densidad mineral ósea (26).

### **TRH Durante la perimenopausia.**

En mujeres en la perimenopausia con sangrados irregulares o menstruaciones abundantes o irregulares y / o con síntomas que disminuyen su calidad de vida, es buena opción el uso de anticonceptivos orales de baja dosis con 20µg etinilestradiol (aproximadamente en equivalencia a 2.5 mg de estrógenos conjugados). Las contraindicaciones para esta terapia en este tipo de población son el tabaquismo, la hipertensión, cefalea, migraña y diabetes debido al riesgo cardiovascular que las pastillas generarían. Los anticonceptivos orales deben evitarse en mujeres obesas en la peri menopausia debido al incremento al doble en el riesgo de tromboembolia venosa.

### **2.1 TERAPIA EN LA POSTMENOPAUSIA.**

En mujeres que no experimentan sangrado abundante y que no requieren anticoncepción, de manera convencional durante los últimos 60 años habían sido medicadas con dosis de estrógeno sin oposición.

Es una de las terapias que lleva más tiempo administrándose y su efectividad para los bochornos es indiscutible. La dosis a la que habitualmente se ha administrado el estrógeno es la de 0.0625mg de estrógenos equinos conjugados u otros estrógenos que incluyen el 17β estradiol (1mg) y 17β estradiol en parches (50g/día). Estas dosis dadas diariamente suficientes para reducir la frecuencia y severidad de los bochornos aproximadamente en un 75% comparado con placebo.

Las dosis bajas de estrógeno por ejemplo dosis de estrógenos conjugados (0.3 mg o 0.5 mg de estradiol micronizado, 25 g de estradiol transdérmico o 2.5 g de etinilestradiol) de manera muy efectiva controlan los bochornos y la sudoración nocturna (30,31, 33 ); En dosis equivalentes a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados se incrementa el riesgo de enfermedades serias, específicamente infarto, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o ambos. Y combinada con progestinas como el acetato de medroxiprogesterona, eventos coronarios y cáncer de mama (28,29,30).

El riesgo de infarto empieza a incrementarse con 2 años de uso y el riesgo de cáncer de mama empieza a incrementarse después de 3 a 4 años de uso. (30).

Los estrógenos si se asocian a progesterona generalmente producen un aumento en la densidad mamaria y una tasa más alta de mamografías anormales así como de biopsias de mama. También se ha reportado mejoría en el sueño y la depresión en algunas mujeres (28). Independientemente de la vía de administración el uso de terapias estrogénicas corrigen los síntomas urogenitales. Desde resequedad vaginal hasta la disminución en la incidencia de infecciones del tracto urinario (p: 0.008) (29). Numerosos estudios reportan que el estrógeno reduce la depresión entre las mujeres menopausicas. De 1996 a la fecha se ha reportado el efecto del estrógeno sobre las funciones cognitivas en mujeres postmenopáusicas y en mujeres con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo los estudios mostraban deficiencias para crear conclusiones confiables.

De los efectos adversos de terapias estrogénicas, importantes a largo plazo son la enfermedad tromboembólica venosa, el cáncer endometrial y el cáncer mamario, debido a que aumenta el riesgo de presentación en un 2.3 % (1.1 a 3.6%) con cada año en que la mujer use terapia de reemplazo hormonal El estradiol micronizado pro vía oral y otras preparaciones pueden resultar en una elevación de hasta 10 veces en los valores circulantes de sulfato de estrona comparados con los administrados de forma transdérmica a dosis comparables. Los tejidos órgano sensibles tales como la mama y el endometrio tienen una gran capacidad para metabolizar el sulfato de estrona a través del estradiol lo que constituye un mecanismo primario por el cual concentraciones de estrona y estradiol en pacientes con cáncer de mama suelen estar tan aumentados. El estrógeno administrado por vía oral también incrementa la SHBG (globulina de unión de las hormonas sexuales) lo que resulta en una reducción significativa de la biodisponibilidad de Testosterona. Por lo tanto las prescripciones de estrógeno oral deben

considerarse las más bajas para evitar las tasas de mastalgia y sangrado transvaginal. Existe evidencia epidemiológica que sugiere que las mujeres que usan reemplazo hormonal estrogénico tienen un riesgo reducido de carcinoma de colon. (30).

En mujeres con útero intacto es necesaria la adición de una progestina para la protección contra el desarrollo de la hiperplasia endometrial y el carcinoma endometrial (27, 28,30,32 ) Debe administrarse una terapia combinada estrógeno-progestágeno en una manera cíclica o continua.

Con esta última dosificación continua se consigue producir en la paciente un estado de amenorrea, deseable para quién no quiere presentar sangrados menstruales (27). Las mujeres que han sido sometidas a una histerectomía no deben tomar progesterona (28). La duración de progestinas continúa siendo una controversia ya que uno de sus efectos adversos es el de que los sangrados menstruales pueden continuar con su administración.

En los estudios de Women's Health Initiative las terapias de reemplazo hormonal combinadas con progestiágenos se asociaban con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama, mientras que las terapias con estrógeno sin oposición no lo presentaban lo que sugiere que las progestinas son las responsables de ambos riesgos. Típicamente las progestinas se dan por 12-14 días régimen cíclico o diariamente con regimenes continuos. La protección con progestinas en un ciclo largo no son tan confiables (por ejemplo 14 días cada 3 meses) (28).

Existe una controversia considerable al respecto del riesgo de enfermedad cardíaca en mujeres que usan terapias combinadas estrógeno-progestágeno. Existe controversia acerca del riesgo de enfermedad cardíaca en mujeres que utilizan terapia combinada. En el estudio PEPI (postmenopausal Estrogen/ Progestina Interventions) los marcadores de riesgo cardiovascular incluyendo LDL, HDL, y LP mostraban influencia tras la ingesta de estrógeno. La disminución en la presentación de estos eventos clínicos parece apoyar a la terapia estrogénica en un estudio de cohorte con 70, 533 de 1976-1996 donde la razón de momios para eventos cardiovasculares es de 0.6 en usuarios vs no usuarios de estrógeno. En contraste, la información que se obtuvo de el estudio HERS (The Heart and estrogen/progestin replacement Study) demostró que tras el primer año de TRH el grupo de mujeres con enfermedad cardíaca bien establecida presentaban un incremento en el primer año de uso con una disminución en el riesgo en el año 3-,el cuál era igual que el placebo hacia el tercer año. En el WHI, que fue un

ensayo de prevención primaria aleatorizado en 16,608 mujeres postmenopáusicas con edad entre 50 y 79 comparaban TRH (Estrógeno conjugado 0.625mg + acetato de medroxiprogesterona (MPA) 2.5mg versus placebo. El tratamiento se asoció con un 1.24 de razón de momios para enfermedad cardiovascular.

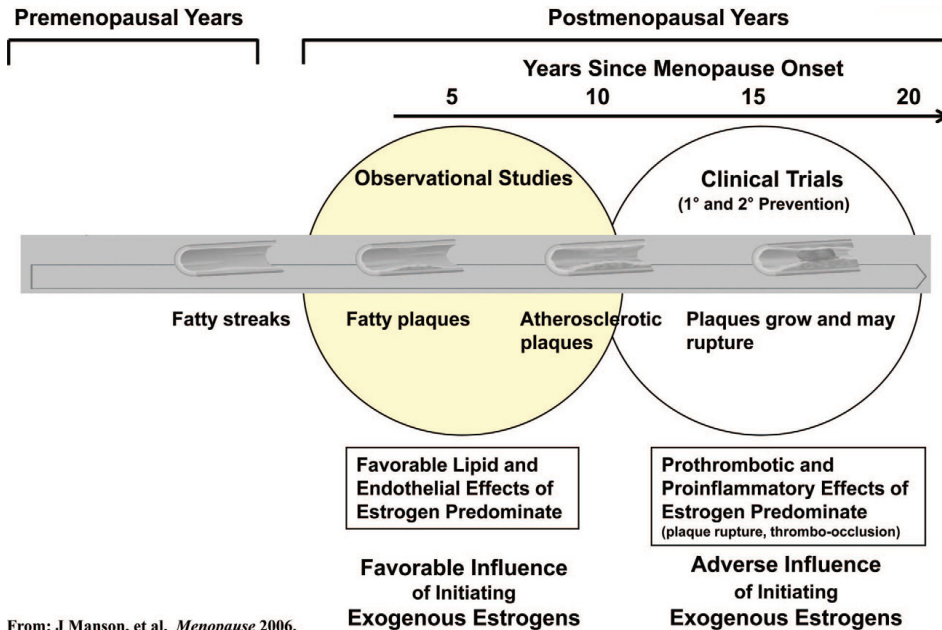


TABLA 1. BENEFICIOS Y RIESGOS PROPUESTOS DE LA TRH.

- ALIVIO DE LOS SÍNTOMAS DE LA MANOPAUSIA
- MEJORÍA EN LA CALIDAD DE VIDA
- PROTECCION CONTRA/MANEJO DE ATROFIA UROGENITAL
- PREVENCIÓN DE PÉRDIDA ÓSEA Y FRACTURAS
- PROTECCIÓN CONTRA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
- PREVENCIÓN/ TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA
- REDUCCIÓN EN EL RIESGO DEL CÁNCER DE COLON
- REDUCCIÓN EN LA PÉRDIDA DENTAL
- REDUCCIÓN EN LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA

#### RIESGOS POTENCIALES

- EFECTOS ADVERSOS INDESEABLES COMO SANGRADOS Y MASTALGIA
- CÁNCER ENDOMETRIAL
- CÁNCER DE MAMA
- EVENTOS DE TROMBOEMBOLIA VENOSA

Tomado de 6. pag 252.

El momento de la terapia estrogénica en relación al estado de aterosclerosis basado en estudios observacionales vs. Ensayos clínicos. Adaptado de JE.MAnson : Menopause 13: 139-147, 2006. (28)

Se ha observado en estudios animales, que la terapia de reemplazo estrogénica es efectiva para inhibir la progresión del estadio temprano (fatty streak) de la aterosclerosis pero que es mucho menos efectiva para inhibir la progresión de placas ateroscleróticas ya establecidas. Podría llegarse a la conclusión de que el efecto cardioprotector de la TRH depende más de la edad de la paciente debido al estado subyacente de aterosclerosis que es por sí solo un predictor poderosos de futuras enfermedades cardiovasculares y mortalidad (33).

Para evadir efectos adversos que conducen al abandono en el tratamiento y ofrecer la mejor terapia se han desarrollado otro tipo de tratamientos que ofrecen ventajas específicas. La Biología molecular ha mostrado avances que permiten el desarrollo de agentes farmacológicos que se ajustan a objetivos específicos, basados en la biología hormonal de órganos relevantes como lo es la TIBOLONA que es un análogo de la progestina noretinodrel , es una droga con efectos tejido específicos en receptores y enzimas que influyen la síntesis y el metabolismo de estrógenos, progesterona y andrógenos. Esto se logra con la conversión intestinal de tibolona en metabolitos tejido específicos agonistas y /o antagonistas estrogénicos ( 3 alpha y 3 beta hidroxitibolona) y otro con propiedades progestogénico/ androgénicas ( $\Delta$  4 tibolona) .(35, 36) La tibolona es un regulador de la actividad estrogénica tejido selectiva (STEARs) mantiene un efecto diferencial en los órganos blanco debido a metabolismo tejido específico , regulación enzimática y activación de receptores. La estimulación de los receptores estrogénicos a través de los metabolitos  $3\alpha$  y  $3\beta$  hidroxí mantiene un efecto positivo en síntomas climatéricos, el esqueleto y la vagina. Mientras que el isómero  $\Delta$ 4 se une a receptores de progesterona y androgenos inhibiendo la estimulación endometrial y aumentando el libido. Este mismo isómero inhibe a las sulfatasas y por lo tanto la formación de estrógenos activos en la mama (36).

Estudios comparando Tibolona con estrógenos combinados continuos y con preparaciones de progestina (estradiol 2 mg con Acetato de noretindrona 1 mg) han demostrado diferencias relevantes en los niveles sanguíneos de esteroides sexuales, hormonas peptídicas y SHBG.

Después de la administración de Tibolona, se reduce la SHBG en un 50% con respecto a los niveles basales, lo que aumenta considerablemente a la testosterona libre mientras que la

DHEA también mostraba incremento del 20%. La FSH se redujo de forma modesta, mientras que el estradiol la estrona y los niveles de sulfato de estrona no se modificaron con respecto a los valores basales tras 1 año de tratamiento. Con la TRH convencional ocurre lo contrario. La SHBG aumenta en un 46.5 %, lo que disminuye en un 35.9% los niveles séricos de testosterona y de DHEAS en un 4% . Se reportaba un incremento de 10 a 30 veces en el Estradiol, Estrona y sulfato de estrona y se presentaba la conversión enterohepática de E2 a Estrona y sulfato de estrona. Los niveles de FSH se reducen de manera significativa (en un 69.5%).

Los bochornos se atribuyen a la disfunción de vías fisiológicas, incluyendo el umbral termoregulatorio hipotalámico hacia el estrógeno circulante, la desestabilización de la vía termoregulatoria que altera a los receptores de serotonina (5-HT) a favor de la serotonina hipertérmica (5-HT<sub>2A</sub>) vs. Receptores hipotérmicos (5-HT<sub>1A</sub>). El estrógeno modula el control termoregulatorio central y periférico y es el estándar de oro contra el que otros agentes son juzgados para el manejo de los bochornos. La tibolona disminuye la frecuencia e intensidad del bochorno en una forma dependiente de la dosis (35,36, 37). La dosis óptima diaria es de 2.5 mg con un beneficio significativo mostrado dentro de las 4 semanas y un efecto máximo a las 12 semanas. Después de 12 semanas de tratamiento con tibolona a 1.25 mg o más. El 86% de los sujetos se mostraba asintomático o con síntomas leves comparado con 55% con placebo. Mujeres altamente sintomáticas mostraron mejoría a las 4 semanas con 1.25 mg sin embargo a esta dosis se presentaron más casos de abandono de tratamiento (10% comparado con 1% en el grupo de 2.5 mg /día). La tibolona en estudios comparativos con terapias combinada estrógeno-progestágeno mostró una incidencia de sangrado transvaginal significativamente menor (35).

Estado de ánimo y cognición. El humor y otros cambios disfóricos pueden resultar de factores ambientales y no hormonales. Muchas mujeres menopausicas experimentan alteraciones en el humor y generalmente responden favorablemente a las terapias de reemplazo hormonal. Sin embargo la tibolona mejora el humor en la mayoría de los estudios pero no en todos (35, 37). Este cambio es atribuido a un incremento en los niveles de betaendorfinas tanto en la hipófisis como en el plasma. Se ha postulado que el efecto de la tibolona en el humor está mediado por el metabolismo del isómero  $\Delta 4$  el cuál puede sintetizarse en el cerebro por la enzima 3 betahidroxiesteroide deshidrogenasa isomerasa. Las mujeres tratadas con tibolona muestran mejoría en la memoria semántica similar a la que brindan las terapias combinadas.

Cummings reportó el resultado del ensayo la intervención en fracturas con tibolona (LIFT), diseñado para buscar evidencia de la tibolona para reducir las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis. Se administró una dosis de 1.25 mg de tibolona o placebo una vez al día adicionado a citrato de calcio de 600 a 1200 mg y de 400 a 800 UI de vitamina D. La tibolona se asoció a una disminución de 45% del riesgo relativo de fracturas no vertebrales (26%) cáncer mamario invasivo (68%) y cáncer de colon (69%). Parece no tener efecto deletéreo en enfermedad cardíaca coronaria o tromboembolismo venoso. Sin embargo el estudio se suspendió a los 3 años debido a que se duplicó el riesgo de accidente vascular cerebral, un riesgo sustancial dentro del primer año y en mujeres mayores de 70 años. La tibolona se ha asociado a disminución en los niveles de fibrinógeno, factor VII, activador del plasminógeno tisular con aumento en los niveles de proteína C reactiva, antitrombina III, y dímero D (36).

La tibolona tiene actividad antiproliferativa y proapoptótica en las células de cáncer de mama- sin embargo este efecto no pudo corroborarse en el ensayo LIBERATE (The Livial intervention following breast cancer, efficacy, recurrente and tolerability endpoints) el cuál investigaba la eficacia y seguridad de tibolona. El ensayo se detuvo debido a que se presentaron exceso en la recurrencia de cáncer de mama comparado con el grupo placebo. En mujeres mayores, la tibolona ofrece como ventaja sobre otros estimuladores de los receptores estrogénicos en que carece de efectos protrombóticos. La tibolona no se asocia con aumentos en la incidencia de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama en pacientes sin historia previa. En mujeres blancas de edad avanzada con osteoporosis, la tibolona a dosis de 1.25 mg día por 3 años parece tener un efecto benéfico en mama y en el esqueleto sin generar efectos deletéreos sobre eventos cardiovasculares o trombosis. La tibolona debe evitarse en mujeres que presentan un riesgo alto de accidente cerebrovascular, con cáncer de mama o con alto riesgo para ésta enfermedad (36).

Con el uso de tibolona se presenta Amenorrea en 80% de las mujeres después del primer mes de tratamiento y casi en el 90% después de 3 meses de tratamiento. En mujeres que utilizan TRH convencional (estrógeno progestágeno) se presenta hiperplasia endometrial postmenopausia en un 8-14% mientras que este porcentaje se reduce sólo al 7% en mujeres tomando Tibolona.(35). La tibolona se recomienda para pacientes que han estado al menos un año en estado postmenopáusico. En esta situación la posibilidad de sangrado transvaginal se minimiza. EL tratamiento con tibolona mostró el doble de sangrado que el placebo, pero un 50% menos que con terapia de reemplazo combinada (37).

La tibolona puede mejorar el funcionamiento sexual. Esto es posible debido a que la testosterona ha mostrado que incrementa la libido y la frecuencia de actividad sexual y la tibolona aumenta la actividad androgénica. EL  $\Delta 4$  isómero estimula a los receptores androgénicos. También es posible que al disminuir las concentraciones de SHBG se eleve la disponibilidad de testosterona. Las mujeres en la postmenopausia presentan niveles de testosterona circulante 30% menor que en la premenopausia.

La adición de vitamina D y calcio a la tibolona aporta diversos beneficios esqueléticos así como extraesqueléticos. Existen diversos estudios randomizados que muestran que la vitamina D con o sin calcio reducen la incidencia de fracturas de cadera y fracturas no vertebrales en un 20 a 30 % Otros meta-análisis encontraron que la suplementación de vitamina D reduce significativamente el riesgo de fractura de cadera en 18% y otras fracturas novertebrales en 12% cuando se adiciona el calcio. Información obtenida de ensayos clínicos de la WHI se puede recomendar una ingesta de vitamina D al menos de 800 UI y de calcio de 1000 a 12000mg por día.

La administración de vitamina D, comparada con el calcio sólo o placebo, reduce el riesgo de caídas de manera significativa en sujetos de edad avanzada tanto de manera ambulatoria como institucionalizados.

La ingesta de vitamina D, se ha asociado a una disminución de ciertas patologías como la esclerosis múltiple, o artritis reumatoide .Sin embargo el mecanismo exacto por el que se produce esta modulación permanece poco clara. Los receptores de vitamina D se encuentran en las células mononucleares y en las células T helper lo que se supone reduce la respuesta inflamatoria.

La deficiencia de vitamina D conduce a la producción disminuida de insulina a partir de las células pancreáticas lo que genera una tolerancia a la glucosa alterada. Asimismo, la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de síndrome metabólico incluido la hipertensión. La vitamina D posee efectos antineoplásicos como resultado de la inhibición del ciclo celular. Inducción de apoptosis y en la reducción de capacidad invasiva y angiogénesis (38).



## Donde y como actúa el tibaclim en la mujer postmenopausica.

La menopausia es un evento fisiológico de género, y su biología es variable y específica para cada individuo. Los mecanismos biológicos que determinan genéticamente la distribución y el polimorfismo de receptores hormonales, enzimas y diversos cofactores controlan la respuesta clínica individual a las hormonas endógenas y las prescritas. La Biología molecular ha llevado al desarrollo de agentes farmacológicos ajustados para objetivos terapéuticos específicos basados en la biología hormonal de órganos relevantes. La tibolona es un compuesto único ampliamente utilizado para el tratamiento de síntomas climatéricos.

Ha estado en el mercado desde 1988 y más de 90 países lo han registrado para el manejo del climaterio y otros 40 para tratamiento de osteoporosis (1). Es un análogo de la progestina noretinodrel, es una droga con efectos tejido específicos sobre los receptores y enzimas que influyen el metabolismo y síntesis de Estrógeno, Progesterona y Andrógenos (25,27.28-29 ).

La tibolona tiene efectos específicos en diferentes tejidos debido a un metabolismo tejido selectivo, regulación enzimática y/o unión y activación de receptores. Después de la ingestión oral la tibolona se convierte en 3 metabolitos activos la 3 $\alpha$  OH y 3 $\beta$  OH tibolona con efectos estrogénicos en el hueso, vagina y sobre los síntomas climatéricos. La tibolona se ha clasificado como Regulador estrogénico tejido Selectivo (STEAR) (25).

## 2.2 ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LA TIBOLONA.

La tibolona tiene una estructura esteroide 3 keto $\Delta$ 5-10 con 17  $\alpha$  etil y 7 $\alpha$  grupos metilo. Se metaboliza rápidamente en 3  $\alpha$  y 3 $\beta$  hidroxitibolona por 3 $\alpha$  y 3 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa hepática e intestinal (HSD).

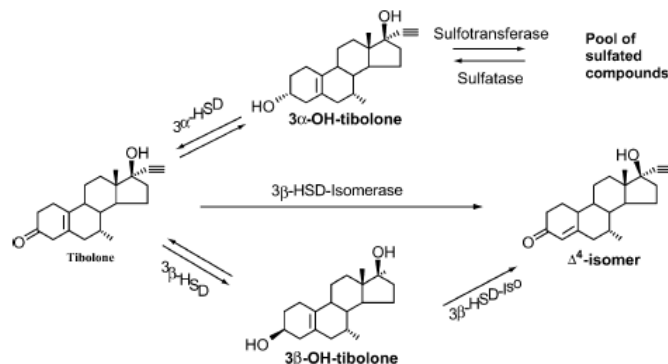


Fig. 1. Metabolism of tibolone.

Ambos hydroxymetabolitos tienen una vida media aproximada de 7 hrs, pero los niveles circulatorios del 3 $\alpha$ hydroxymetabolito es cuatro veces más alta que la 3 $\beta$  hydroxymetabolito.. Estos dos son responsables de la actividad estrogénica de la Tibolona. Un tercer metabolito el  $\Delta$  4 isómero se forma directamente a partir de la tibolona por una 3  $\beta$  HSD-isomerasa para la cuál el 3 $\beta$  hydroxymetabolito es un sustrato potencial. Este compuesto desaparece rápidamente de la circulación y puede ser formado localmente a partir de la tibolona en el endometrio dónde previene la estimulación estrogénica. La tibolona posee estructura similar al noretinodrel o noretisterona, pero estos compuestos carecen del grupo 7 $\alpha$  metil de la tibolona que es clave para determinar su metabolismo. Estos grupos metilo hacen que el isómero  $\Delta$ -4 no se reduzca y retenga su actividad progestogénica en el endometrio por un periodo más largo.

La mayoría de los metabolitos de la tibolona ( 80%) están en la forma inactiva mono y disulfatada, de las cuáles a partir de las cuales los metabolitos 3 hydroxy pueden formarse continuamente vía una enzima sulfatasa. La tibolona 3 $\alpha$  hydroxy sulfatasa es el metabolito principal (27). La forma sulfatada de la tibolona es metabolizada localmente en tejidos a una molécula estrogénicamente activa por enzimas sulfatasas. Los dos metabolitos estrogénicos tienen una vida media de 7 hrs, el isómero  $\Delta$  4 está presente en la circulación por un período breve.

### **2.3 UNION DEL RECEPTOR Y ACTIVIDAD.**

Los metabolitos estrogénicos 3 $\alpha$  y 3 $\beta$  hidroxitibolona se une y activa a receptores estrogénicos alfa ER alfa pero no a los beta. A pesar de que los metabolitos 3 hydroxy son agonistas débiles que el estradiol se puede obtener una respuesta estrogénica completa debido a los altos niveles circulantes (5). La tibolona muestra una unión del isómero delta 4 débil a los RE  $\alpha$  y  $\beta$ . Tiene un 6% a 10 % de la actividad del etinilestradiol pero no se convierte a derivados del mismo. (28,30).

El isómero  $\Delta$  4 se une y transactiva los receptores progestagénicos. Los metabolitos estrogénicos no transactivan los receptores de estrógeno. El isómero  $\Delta$  4 tiene una alta afinidad de unión al receptor androgénico. Tanto en el citosol como en las células y su actividad agonista es comparable con la de la testosterona. Pero a diferencia de la testoserona el isómero  $\Delta$  4 no puede reducirse al andrógeno más potente la 5 alfa dihidrotestosterona. La tibolona se une débilmente a los receptores androgénicos . La tibolona no cuenta con actividad glucocorticoide (28,29).

## 2.4 PERIL HORMONAL SISTÉMICO.

Después de administrar tibolona se encuentran diferencias en los niveles séricos de esteroides sexuales, hormonas peptídicas y globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG) se reduce hasta en un 50% de los niveles basales, la testosterona libre aumenta significativamente mientras que la DHEA también incrementa en un 20% : el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona no muestran cambios. La FSH se reduce de forma modesta (27.6%) después de un año de tratamiento. Estos parámetros con al administración de TRH son a la inversa. Disminuye la testosterona, la DHEA S. y la E2, E1 y E1 S aumentaron de 10 a 30 veces (28). Tras la administración oral de la tibolona se metaboliza en  $3\alpha$  y  $3\beta$  OH metabolitos y el delta isómero.

Estos metabolitos tienen especificidades y afinidad diferente para la unión al receptor. La acción no solo depende de la unión del receptor sino a la interacción de cada metabolito con uno o más receptores esteroideos.

## 2.5 EFECTO EN EL ENDOMETRIO.

En el endometrio la respuesta tejido específica resulta de la combinación del metabolismo específico local y de las propiedades intrínsecas de la tibolona. En un estudio in vitro usando células endometriales humanas, se identificó al isómero  $3\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa ( $3\beta$ -HSD I) se identificó como una proteína que específicamente y localmente cataliza la conversión de tibolona a su isómero  $\Delta$ . Este metabolito tiene una potencia progestogénica mayor y estrogénica menor que su precursor. A través de la conversión específica local se obtiene una actividad estrogénica reducida y cualquier actividad se contrarresta por su metabolito progestagénico predominante en el endometrio. EL isómero  $\Delta$  no mostró afinidad para unirse al receptor estrogénico y tiene una afinidad alta de unión al receptor de progesterona y andrógeno que la tibolona (29) La actividad estrogénica en el endometrio durante la tibolona es reducida y contraarrestada por los mecanismos siguientes la tibolona inactiva a los componentes estrogénicos y estimula la formación de compuestos sulfatados inactivos en el endometrio (30). La tibolona disminuye la actividad de la enzima sulfatasa y aumenta la actividad de las sulfotransferasas (31).

Tanto las células del estroma como las glandulares expresan receptores progestogénicos alfa y beta durante la fase proliferativa del ciclo menstrual. En la fase secretoria se encuentra principalmente el receptor progestágeno alfa y se encuentra en las células estromales. La proliferación endometrial es inducida por los receptores estrogénicos alfa y beta y es inhibido por el receptor progestágeno alfa. Los progestágenos contraregulan la formación de enzimas formadoras de estrógeno e inducen enzimas inactivadoras de estrógeno tales como la 17 beta HSD tipo 2 que resulta en la conversión endometrial de estradiol a un estrógeno menos bioactivo la estrona. La tibolona se opone a la actividad estrogénica endometrial tanto de estrógeno endógeno como de los metabolitos estrogénicos via la conversión endometrial de la molécula de tibolona al isómero  $\Delta 4$  y la inhibición de la sulfatasa junto a la estimulación de sulfotransferasas. El efecto neto de la progestinas y de la tibolona es la prevención de la proliferación endometrial inducida por estrógenos y de la hiperplasia (28).

Estos efectos tejido selectivos endometriales explican porqué la tibolona no estimula al endometrio y porqué no se necesita una progestina. De los estudios reportados el THEBES (Tibolone Histology of the endometrium and Breast Endpoints Study) se realizó para confirmar la seguridad endometrial de la tibolona oral a dos dosis ( 1.25 y 2.5 mg/ d) y para compararlo con terapia combinada estrógeno equino conjugado con acetato de medroxiprogesterona. (CEE/ MPA). No se reportaron casos de hiperplasia endometrial o carcinoma en ninguno de los grupos de Tibolona durante el estudio. En usuarios de CEE/MPA es más común el resultado de biopsia proliferativa secretoria o progestacional. La cantidad de pólipos endometriales detectados durante el estudio fue similar entre los grupos. Confirmados con histología se encontraron pólipos en 33 sujetos (2.6%) en el grupo de tibolona y en 40 (3.1 %) en el grupo de CEE /MPA durante el primer año. Para el segundo año los números eran equiparables.

El sangrado vaginal o manchado era mucho menos común con el uso de tibolona que con la terapia de reemplazo estrógeno progestágeno. Durante los primeros 6 meses de tratamiento el sangrado se presentó en 9.4, 14.5, 12 y 36.7% de los sujetos con tibolona a 1.25 mg / día, tibolona 2.5 mg / día, tibolona combinada y CEE/MPA respectivamente. La amenorrea se reporta en un 78.7% de sujeto con tibolona a 1.25 mg /día 71.4% con 2.5 mg / día y 75% combinado. Mientras que esto ocurre sólo en 44.9% en pacientes con CEE/MPA. El sangrado vaginal se reportaba como evento adverso de manera significativa con una  $P < 0.001$  en pacientes tratados con tibolona que con CEE / MPA. (3.2% con 1.25 mg y 4.1 % con 2.5 mg, CEE / MPA en un 11.56%) durante todo el estudio. (6,7). Esta diferencia significativa se observó

en el porcentaje de pacientes que descontinuaron el estudio de manera prematura debido a la presencia de sangrado vaginal con tibolona (0.4% con 1.25mg y 1.0% con 2.5 mg / día) comparada con 5.5 % para las usuarias de CEE / MPA .Estudios reportan atrofia endometrial en 98.2% de participantes a 1 año y 01.9% después de 2 años en 150 postmenopausicas con 2.5 mg / día (30, 31).

Existen 3 derivados en los cuáles la tibolona puede convertirse  $3\alpha$  OH tibolona (Org-4094),  $3\beta$  OH tibolona (Org 30126) y  $\Delta 4$  tibolona (Org OM38).

En cultivos celulares de líneas de cáncer endometrial humano se ha observado tras la administración de tibolona, un efecto inhibitorio profundo del crecimiento (25. 32).

## 2.6 EFECTO SOBRE SINTOMAS CLIMATÈRICOS.

Varios estudios aleatorizados controlados confirman el control que ejerce la tibolona sobre los bochornos, sudoración y otros síntomas inespecíficos como el insomnio, cefalea y fatiga (25-37). En estudios evaluando los síntomas climatéricos a través del índice de Kupperman que evalúa síntomas como el bochorno, la sudoración parestesias, insomnio, sequedad vaginal, disforia, palpitaciones, cefalea, nerviosismo, vértigo , depresión , trastornos del humor, pérdida del libido , sequedad de la piel , y dolor muscular. La tibolona reporta una disminución en el índice de Kupperman mostrando significancia estadística tanto con el uso de tibolona comparable con el uso de CEE/MPA: de 32.2 basal a 4.9 después de 6 meses de tibolona y de 24.7 a 5-9 con CEE /MPA: El vértigo mostró una mejoría considerable en el grupo de tibolona, mientras que se mantuvo sin cambios en el grupo CEE/MPA: También la depresión y el humor mostró mejoría significativamente estadística con el Tibolona ( $p < 0.00!$ ) mientras que los estrógenos conjugados y medroxiprogesterona parecían tener una influencia menor. ( $p < 0.01$  para la depresión y no significativa para trastornos del humor (33).

En algunos ensayos clínicos en mujeres jóvenes se encontró que la tibolona y el valerato de estradiol redujo los bochornos y mejoró el estado de ánimo de forma similar. Genazzani encontró que la tibolona aumentó la concentración de las  $\beta$ - endorfinas y propuso que esto podría contribuir a la mejoría en el estado de ánimo de las mujeres postmenopausicos. Las  $\beta$ -endorfinas es el péptido opioide endógeno biológicamente activo que ejerce acciones de comportamiento, analgesia, termorregulación y acciones neuroendocrinas(34, 35, 37 ) además de que la tibolona parece actuar a través de la estimulación de receptores estrogénicos que

incrementan el efecto serotoninérgico en el sistema nervioso central (36) y es efectiva para atenuar la respuesta de los receptores GABA, lo que conduce a pensar que la tibolona puede alterar la excitabilidad de las neuronas hipotalámicas involucradas en numerosas funciones homeostáticas incluyendo la reproducción, las respuestas al stress, alimentación y comportamientos motivados (37).

El humor y otros trastornos disfóricos resultan de factores ambientales y otra serie de factores no hormonales. Muchas mujeres en la menopausia muestran alteraciones en el humor y la cognición que responden a la ingesta de estrógeno. Sin embargo el estrógeno podría ocasionar una insuficiencia androgénica al aumentar la SHBG y reduciendo la biodisponibilidad de la testosterona.

Se ha postulado que el efecto de la tibolona en el humor se ve mediado por metabolitos del isómero  $\Delta 4$  que puede sintetizarse de manera local en el cerebro por la enzima isomerasa 3 betahydroxysteroideshidrogenasa (28). Con respecto a la memoria y el stress, es posible que la tibolona aumente la concentración de testosterona libre con lo que se supone se aumenta la libido y se reduce el stress.

Fluck reporta que con la administración de la tibolona se sentían mayor fuerza muscular y menos palpitations severas que en grupo control. Después de la exposición a un examen estresante, el grupo control mostró mayor ansiedad que la reportada por el grupo tomando tibolona. El grupo con tibolona tuvo una memoria semántica significativamente mejor (memoria para los hechos), como se evaluó en una de las categorías, pero no hubo diferencias en el examen de memoria episódica (memoria para eventos). Un hallazgo que no se esperaba era que en el grupo de la tibolona mostró deficiencias en la prueba de atención sostenida y planeamiento, tareas que son asociadas a funciones del lóbulo frontal (38).

## **2.7 EFECTO SOBRE LA FUNCION SEXUAL Y LIBIDO.**

La disminución del deseo sexual y el excitamiento es normal con el avance de la edad, sin embargo, muchas peri y postmenopáusicas mencionan esta disminución en el deseo como un problema significativo en la calidad de vida. El problema puede ser central en origen o secundario a problemas periféricos, por ejemplo la dispareunia asociada a condiciones de deficiencia estrogénica tales como la vaginitis atrófica y el síndrome uretral. Con el uso de la tibolona, se muestra una mejoría en el deseo sexual y en otros estudios se reporta una mejoría

tanto en la función como en el deseo comparados con terapia estrogénica convencional. La tibolona mejora la amplitud de los pulsos vaginales (una medida de flujo vaginal sanguíneo) en mujeres postmenopáusicas, normaliza el índice de maduración, alivia los síntomas de atrofia vaginal (28).

## **2.8 EFECTO SOBRE EL HUESO.**

Los ensayos clínicos han mostrado que la tibolona previene la pérdida ósea y mantiene la integridad del esqueleto en las mujeres postmenopáusicas. La dosis que generalmente se analiza era la de 2-5 mg / día. Se han analizado diferentes dosis de tibolona efectivas para prevenir la pérdida ósea. Con respecto a la densidad de la columna lumbar a dosis de 0.625mg, 1.25mg, y 2.5 mg generalmente aumentaba con aumento en la duración del tratamiento. Los resultados muestran que con 2 años de tibolona a dosis diaria de 0.625 a 2.5 se obtenía aumento de la DMO(densitometría mineral ósea ) en la columna y cadera y a una dosis de 0.3 mg sólo se lograba mantener la DMO de cadera. Estos hallazgos fueron consistentes con la medición de marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, el cuál disminuía significativamente en pacientes tratados con tibolona comparadas con placebo lo que sugiere una reducción en la tasa de resorción ósea. Estos hallazgos se deben extrapolar únicamente cuando la tibolona se utiliza en prevención. Cuando los pacientes tienen el diagnóstico de osteoporosis sin duda el incremento en la DMO debe ser mayor.

A pesar de que las dosis más bajas mostraban efecto, la dosis de 1.25 y 2.5 mg de tibolona eran más consistentes en y mostraban cambios en la DMO más consistentes y con significancia estadística en la columna, cuello femoral y cadera total comparada con placebo: La ganancia en la DMO en el cuello femoral es el objetivo de la terapia y se obtiene con esa dosis (1.25 o 2.5 mg (39).

Con la administración de la tibolona hubo una reducción absoluta del riesgo de fractura no vertebral, de 6.9(IC del 95% 1.6 a 12.2 ) por 1000 personas al año y una reducción del riesgo relativo en un 26%(IC de 7 a 42 ) . Se reportaba disminución en el riesgo de fractura en muñeca del 4.4% (IC del 95% de 1.5 a 7.4) por 1000 personas al años en la columna y una reducción del riesgo relativo en un 46% (IC 95% 18 a 65). Entre las mujeres que tienen una fractura vertebral previa basal, la tibolona se asocia a una disminución del riesgo absoluto de

fractura vertebral de 20.8 pro 1000 personas al año. Y con una disminución del riesgo relativo de 61%. En estas mujeres, la tibolona redujo el riesgo absoluto de fracturas no vertebrales en un 17.7 por 1000 personas al año con un riesgo relativo de 47%. En mujeres que no han tenido una fractura vertebral basal, la tibolona se asocia a una reducción del riesgo absoluto de fractura vertebral de 4.6 por cada 1000 personas al año, con una reducción del riesgo relativo de un 31 %.

Tratándose de fractura vertebral el riesgo se reduce a 3.2 por 1000 personas al año y reducción del riesgo relativo al 14% (40). En general, la densidad mineral ósea de las mujeres tratadas con tibolona tienden a aumentar con al tratamiento continuo mientras que las mujeres del grupo control continuaban en descenso. Sin embargo, los cambios con respecto al a basal con la tibolona no mostraban cambios significativos en el cuello femoral y el triángulo de ward. Aumentos significativos en la densidad ósea en el grupo de la tibolona comenzaron a observarse a la semana 24 y hasta después en la columna vertebral y en el trocánter hacía la semana 72 (41).

## **2.9 EFECTO EN MAMA.**

La regulación del epitelio maligno así como del normal de la mama se ve influenciada por los esteroides sexuales, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. El estrógeno es bien conocido como mitógeno en el epitelio mamario humano. El efecto de los estrógenos están mediados a través de receptores de estrógeno (ER) ER $\alpha$  y el ER $\beta$ : Son producto de genes diferentes localizados en diferentes cromosomas. ER $\alpha$  y ER $\beta$ , pueden tener acciones opuestas en algunos genes con objetivo estrogénico especialmente los involucrados en la proliferación. Un equilibrio alterado entre ambos receptores influencia la respuesta proliferativa al estradiol en el epitelio de mama. Comparado con el estrógeno, la acción de la progesterona es más ambigua, compleja y no se entiende completamente, sin embargo es evidente que las progestinas pueden potencialmente aumentar el riesgo de cáncer de mama. Este efecto mitogénico de las diferentes progesteronas es dependiente de tipo, dosis y ruta de administración y el ambiente estrogénico, el cuál puede tener efectos diferentes en la expresión de los receptores de hormonas esteroideas y proliferación de las células mamarias (42). El efecto de la tibolona en las células mamarias ha sido estudiado de manera extensiva: se encontró que la 3 $\alpha$  OH metabolito de la tibolona es un inhibidor fuerte de la actividad de la sulfatasa y un inhibidor débil de la actividad de 17 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa, por lo



tanto inhiben la formación de estrógeno activos en mama. Se encontró además que la tibolona tiene una actividad antiproliferativa y proapoptótica en las células de cáncer de mama (42, 43, 44).

Por lo tanto, en células mamarias la tibolona la tasa de proliferación así como el aumento en la diferenciación y la apoptosis. Esto ha conducido a la visión de que la tibolona podría reducir el riesgo de cáncer de mama (34). La tibolona tiene poca influencia en la proliferación celular mamaria y muestra poco incremento en la densidad mastografía postterapia (2-6%).

Esta respuestas baja correlaciona con un nivel estrogénico plasmático bajo comparada con pacientes en terapia de reemplazo estrogénica. Sorprendentemente, el estudio de Million Women Study (MWS) reportó un riesgo relativo para el cáncer de mama tras la administración de tibolona, aumentado 1.45 de manera similar a la terapia estrogénica(25.27), pero significativamente menor que con la terapia estrógeno-progestágeno. (2;p< 0.001), existen diversas razones para cuestionar estos resultados entre ellos una inadecuada valoración mastográfica previo a la terapia para excluir cáncer de mama previo al manejo.

Con la gente que tiene predisposición genética para cáncer de mama debe reconocerse que la tibolona no es antiestrogénico y no bloquea la actividad de la aromataasa (28). El estudio LIBERATE (livial intervention following Breast Cancer Efficacy, Recurrente and Tolerability Endpoints) fué diseñado específicamente bajo el postulado de que el uso de Tibolona 2.5 mg por día no aumentaba el riesgo de cáncer de mama en mujeres quirúrgicamente tratadas para cáncer de mama con síntomas vasomotores y otras quejas de climaterio. El tratamiento con tibolona estaba asociado con un riesgo absoluto de 51 recurrencias de cáncer de mama por 1000 mujeres y con placebo 36 recurrencias por 1000 mujeres al año. A pesar de que el estudio tenía la intención de mostrar que la tibolona no era inferior al placebo, los hallazgos claramente muestran que a pesar de su efectividad para aliviar la sintomatología climatérica.

Hay datos insuficientes para establecer que la seguridad de la tibolona en mujeres que han tenido cáncer de mama. Al inicio del estudio, se asumió que la incidencia acumulativa de recurrencia de cáncer seria de 15%. Esa incidencia se mostró en el grupo con tibolona (15.2%) pero no el en grupo placebo (10.7%).

La explicación más probable es que la tibolona ejerce un efecto estrogénico en metástasis ocultas de cáncer de mama. Tal acción estrogénica tendría mayor efecto sobre tejidos estrógeno repletados de usuarios de inhibidores de aromatasa que en los usuarios de tamoxifen. Este tipo de recurrencias se dieron en casos positivos para receptores de estrógeno. En otros estudios contrario a la administración de tibolona se asociaba a una disminución en el riesgo de presentar cáncer de mama. Sin embargo, no todas las poblaciones son comparables, el efecto de la tibolona en tejido mamario sano difiere de su efecto en las células cancerígenas. El poder de la tibolona para inactivar sustancias estrogénicas por modulación de las vías metabólicas de la sulfatasa y sulfotransferasa pueden perderse en las células malignas.

Sin embargo, de los hallazgos del estudio LIBERATE se implica que está contraindicado el uso de tibolona en mujeres con cáncer de mama conocido pasado o con sospecha de cáncer de mama (18).

En conclusión, el tratamiento de 1 año, con tibolona indujo una disminución de la densidad mamaria con una reducción en la proliferación y la estimulación de la apoptosis.

Mientras que con la terapia estrógeno progestágeno la densidad mamaria aumenta, mostrándose incremento en la proliferación e inhibición de la apoptosis con diferencias estadísticamente significativas (44).

## **2.10 LA TIBOLONA Y SU EFECTO EN LOS LÍPIDOS.**

En mujeres postmenopáusicas, típicamente existe un aumento en el colesterol y triglicéridos, debido a un aumento en el colesterol lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), mientras que el colesterol de lipoproteínas de alta densidad permanece sin cambios. Siete ensayos asesoran que comparados con placebo, la tibolona reduce la HDL-C en un 34 % y disminución de los triglicéridos en un 25%, pero no ejerce efecto en el C-LDL y en las lipoproteínas A. Esto distingue a la tibolona de los estrógenos, los cuales aumentan el colesterol de alta densidad. La reducción de este último puede deberse al efecto androgénico del compuesto del compuesto isómero  $\Delta 4$  en la lipasa hepática. El efecto androgénico de la tibolona ocasiona una disminución en la concentración de SHBG y un incremento de las actividades fibrinolíticas (34).

## **2.11 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

Las mujeres en el grupo de la tibolona muestran un incremento en el riesgo absoluto de enfermedad cerebrovascular de 2.3 (95% IC, 0.4 a 4.2), por 1000 personas al año y un aumento del riesgo relativo de 2.19 (95% IC 1.14 a 4.23). Entre pacientes de 70 años o mayores el riesgo de enfermedad cerebrovascular es de 6.6 por 1000 personas al año y de 3.4 por 1000 al año en el grupo placebo (diferencia de riesgo absoluto de 1.8 por 1000 personas por año ). El riesgo aumentado de enfermedad cerebrovascular parece ser mayor en el primer año (riesgo relativo de 4.1 ) que en los años subsecuentes (riesgo relativo de 1.8). Los ataques isquémicos transitorios son raros con el uso de tibolona (0.3% vs placebo 0l.1%). Los 2 grupos no mostraron diferencias significativas en la tasa de tromboembolismo venoso o enfermedad coronaria (40). La presencia y el control de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular son diferentes de los factores que influyen la estabilidad de la formación plaquetaria en enfermedad aterosclerótica bien establecida; Los factores de riesgo tempranos incluyen anomalías en el metabolismo de lípidos lipoproteínas, insulina resistencia, trastornos de la hemostasia y aumento de la presión sanguínea. La tibolona mejora la sensibilidad a la insulina en mujeres con insulina resistencia. No tiene efecto adverso en la presión sanguínea, incluidas las pacientes con hipertensión, tiene un efecto mínimo en varios factores hemostáticos con tendencia a aumentar la fibrinólisis y disminuye los niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos y lipoproteína. Sin embargo reduce los niveles circulantes de HDL que tiene una característica cardioprotectora (28).

Aunado a la cantidad abrumadora de beneficios que aporta la tibolona , el TIBACLIM esta adicionado con calcio y vitamina D.

## **2.12 VITAMINA D Y CALCIO.**

La vitamina D tiene un papel muy importante en la homeostasis del calcio. Anteriormente se creía que sólo hospitalizados padecían de insuficiencia. Hoy se ha visto que una gran proporción de individuos en USA padecen de niveles insuficientes de 25 hydroxyvitamina D (25[OH]D).

De acuerdo a la Tercera Encuesta de examen de Nutrición y Salud Nacional 61% de los blancos y 91% de la población Afroamericana sufre de deficiencia de vitamina D, <32ng /ml que es el mínimo indispensable para la óptima protección contra fracturas así como absorción intestinal del calcio. Últimamente se ha dado un interés particular para ciertas funciones extraesqueléticas tales como la función inmune, prevención del cáncer, y prevención de la hipertensión.

El calcio se absorbe de manera activa desde el intestino delgado en presencia de vitamina D; El calcio y el fósforo forman cristales de hidroxapatita, para mineralizar y endurecer los huesos.

El papel clásico de la vitamina D es el de aumentar la eficacia intestinal de la absorción del calcio, sin embargo se conocen otros tejidos que cuentan también con receptores para vitamina D. tales como células T ayudadores, macrófagos, la próstata, el cerebro, y otros tejidos.

### **2.13 BENEFICIOS ESQUELÉTICOS DEL CALCIO Y LA VITAMINA D.**

Varios ensayos aleatorizados han demostrado que la vitamina D con o sin calcio reduce la incidencia de fracturas de cadera y novertebrales en un 20 y 30 %. Metaanálisis recientes encontró que la suplementación de la vitamina D reducía de manera significativa el riesgo de fracturas de cadera (en un 18%), y otras fracturas novertebrales en un 12% cuando se toman juntas con el calcio. La mayoría de los ensayos utilizaron 800 UI de vitamina D y el mínimo nivel de 25(OH)D con que se encontraba eficacia antifractura se observó en 29.7ng/ml (74nmol/L), lo que sugiere un umbral para el estatus de vitamina D óptimo de protección contra fractura. Se recomienda basandose en estos datos una ingesta al menos de 800 UI y calcio en dosis de al menos 1000 a 1200 mg diariamente.

### **2.15 FUNCION MUSCULAR Y PREVENCIÓN DE CAIDAS.**

Una deficiencia de vitamina D severa ocasiona una miopatía reversible caracterizada por debilidad muscular, cansancio e inestabilidad. La etiología es multifactorial, y la deficiencia de la vitamina D es una de ellas. El músculo cuenta con receptores para vitamina D. Las concentraciones por encima de 16ng/ml se asocian con una mejor función muscular de

extremidades inferiores. La vitamina D mejora la postura y el balance dinámico, dos de los cuáles son factores de riesgo para caídas. Un meta-análisis encontró que la suplementación con vitamina D reduce significativamente el riesgo de caídas (45).

### **2.15 SISTEMA INMUNE.**

La vitamina D disminuye los efectos de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, y lupus eritematoso sistémico al menos en modelos animales. En humanos se asocia con una incidencia baja de Artritis reumatoide así como de esclerosis múltiple cuando se encuentra en niveles de 41ng/ml.

La expresión de receptores de vitamina D en células T helper 1 y helper 2 y en células mononucleares periféricas reduce la respuesta inflamatoria y suprime la presentación de antígenos por células dendríticas dos de las cuáles se asocian a respuestas autoinmunes. La vitamina D3 está asociada con una mayor expresión de cathelicidina (LL-37) un péptido antimicrobial importante para el sistema inmune, especialmente contra mycobacterium tuberculosis. (44, 45).

### **2.16 HORMONA PARATIROIDEA.**

La vitamina D inhibe la síntesis y secreción de HPT (hormona paratiroidea) y previene la proliferación de la glándula paratiroides. Las acciones de la vitamina D se utilizan para controlar el hiperparatiroidismo secundario en la falla renal.

### **2.17 DIABETES.**

La deficiencia de la vitamina D aumenta el riesgo de Diabetes mellitus del tipo 1 y 2, esta conduce a la producción disminuida de insulina de las células pancreáticas beta lo que conduce a una tolerancia de la glucosa alterada. En las células pancreáticas se expresa el receptor para vitamina D y la calbindin D-28 que regula el calcio y modula la liberación de la insulina (44.45).

## 2.18 CÁNCER.

Los receptores alfa vitamina D se expresan en las células malignas de mama, colon y próstata, entre otros. Se ha visto que la vitamina D disminuye la proliferación de estas células. El efecto antineoplásico de la vitamina D es el resultado de la inhibición del ciclo celular, la inducción de la apoptosis y la reducción de la invasión del tumor y de la angiogénesis. La adición a 1179 mujeres postmenopáusicas a calcio, calcio con vitamina D o placebo mostró una reducción significativa en la incidencia de todos los cánceres después de 4.1 años de seguimiento. Este estudio utilizó dosis diarias de vitamina D de 1100 UI vs. Los 400 UI que se usaron en estudios previos lo que permitía que los niveles séricos de 25 OH D fueran mayores de 32ng/ml. Interesante es que en el grupo de calcio solo no se reportó esta disminución en la incidencia de todos los cánceres. Todo lo anterior hacen al TIBACLIM la única terapia en todo el mercado que ofrece ventajas adicionales sobre todas las terapias de reemplazo hormonales en el mercado actual.

## CAPITULO 3.

### LA TIBOLONA COMO MEJOR TERAPIA DE REEMPLAZO

#### 3. TIBOLONA.

A pesar de que la menopausia es un evento fisiológico, su biología es variable y específica para cada individuo determinado. Los mecanismos biológicos que controlan la respuesta clínica individual a hormonas endógenas o prescritas se encuentran genéticamente distribuidos y el polimorfismo de receptores hormonales relevantes, enzimas y varios cofactores. Los avances en biología molecular han llevado a el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos que son diseñados para cumplir con objetivos terapéuticos basados en la biología hormonal de órganos relevantes(47.53) La tibolona se usa para el manejo de los síntomas climatéricos en mujeres postmenopáusicas y otros síntomas desarrollados por el hipoestrogenismo (47-58). La tibolona se ha encontrado disponible para el uso clínico en Europa y en el resto del mundo por 17 años (53).

Ha mostrado ser benéfico en humor al bienestar sexual, atrofia vaginal, síntomas urogenitales y pérdida ósea así como baja incidencia de sangrado vaginal y dolor mamario. La dosis que generalmente se utiliza en el tratamiento de los síntomas climatéricos es de 2.5 mg /d. Se reporta que la Tibolona regula la actividad estrogénica de manera tejido-específica, por lo tanto tiene efectos estrogénicos en cerebro, vagina y hueso, pero no en la mama o el endometrio.

La tibolona es una molécula sintética esteroide (17 hidroxil-7metil-19 norpregn-5 (10) en 20-in-3-ona), que es estructuralmente parecida a derivados de la 19-noretisterona, como el noretinodrel y noretisterona. Sus propiedades pueden ser tanto estrogénicas como progestacionales y también androgénicas (47,48, 51, 54, 58, ) Posee mecanismos de acción varios y es tejido selectivo. Sin embargo por sí sólo no ejerce ninguna actividad. Sus efectos son secundarios a la actividad de sus metabolitos sobre diversos tejidos (48, 53,59).

Los estrógenos y andrógenos inducen sus efectos biológicos vía sus respectivos receptores titulares ER (receptor de estrógeno) y AR (receptor de andrógeno). Estos receptores están distribuidos ampliamente a través de todo el cuerpo y se encuentran en órganos lejanos del tracto reproductivo.

Hay 2 ER los receptores alfa dominantes en tejidos como la mama, el endometrio, estroma ovárico y la vagina. Y los receptores beta concentrados en el cerebro, hueso, y células endoteliales de las arterias coronarias, intestinos y riñones (53). En mujeres postmenopáusicas, la 3 $\alpha$ Hidroxi tibolona es el metabolito libre sérico no sulfatado que predomina. Seguido de la 3 $\beta$  hidroxitibolona. Ambos 3 hidroximetabolitos se unen a los receptores de estrógeno. Los niveles séricos de tibolona y el  $\Delta$ 4-tibolona se una a receptores de progesterona y andrógenos., son pocos y se vuelven indetectables después de 4-6 hrs (58, 62).

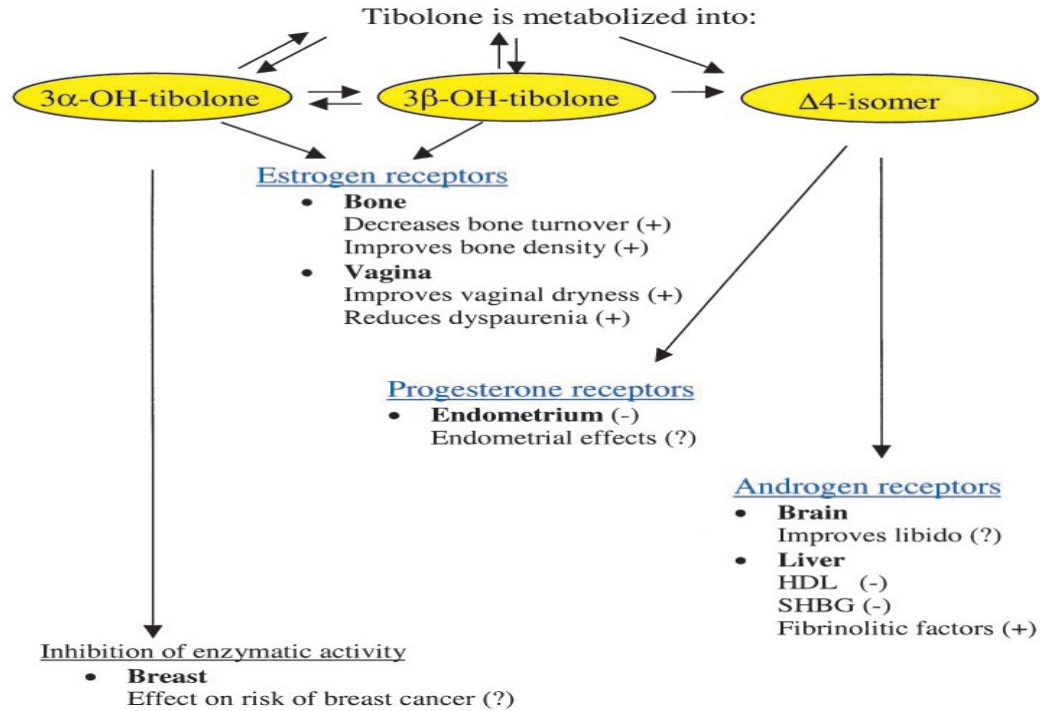
Las concentraciones de los metabolitos de tibolona así como la regulación de la actividad hormonal varían dependiendo del tipo de tejido. La tibolona muestra efecto estrogénico en hueso y tejido vaginal. La Tibolona tiene una actividad estrogénico de aproximadamente 6.0% de la actividad del etinilestradiol (53).

En tejido endometrial el  $\Delta$ -4 isómero funciona como progestágeno, mientras que en el cerebro e hígado presenta efecto androgénico. En el tejido mamario las acciones principales de la tibolona son una fuerte inhibición de la actividad de la sulfatasa y una débil inhibición de la actividad de la 17  $\beta$ hidroxiesteroide deshidrogenasa lo cuál resulta en un bloqueo en la conversión del sulfato de estrona hacia estradiol (64, 65).

La tibolona dada por vía oral se absorbe rápidamente, apareciendo en el plasma dentro de 30 minutos y su pico máximo se alcanza en 4 hrs. La tibolona se metaboliza principalmente en el hígado y en menor grado en el intestino y se excreta en orina y heces. Su vida media se da aproximadamente en 45 hrs (48) Aproximadamente 80% de la tibolona circula como metabolito inactivo (3  $\alpha$  tibolona sulfatada) y sirve como reservorio para 3  $\alpha$ hidroxitibolona (53).

La tibolona puede alterar la excitabilidad de las neuronas hipotalámicas que se involucran en la regulación de varias funciones homeostáticas incluyendo la reproducción, las respuestas al stress, alimentación y comportamientos motivados (58).





### 3.1 EFECTO DE LA TIBOLONA EN EL ENDOMETRIO, HEMORRAGIA VAGINAL.

En el endometrio, la tibolona reduce localmente la actividad estrogénica a través de dos diferentes rutas.

La Tibolona puede disminuir la producción intracelular de estradiol por inhibición de la aromatasas y también podría inhibir la sulfatasa y estimular actividades de sulfotransferasas, estas dos enzimas están involucradas en la activación y desactivación respectivamente de compuestos estrogénicos que resulta en un cambio hacia la desactivación. Se aumentarían los niveles circulantes de formas débiles o sulfatadas de estrógeno que pueden inhibir competitivamente el estradiol (51, 61).

La otra ruta es la metabolización de dos hidroximetabolitos estrogénicos de tibolona de nuevo hacia tibolona que es convertida de manera irreversible a su  $\Delta$ -4 isómero que se une a la progesterona y a los receptores de andrógeno. La tibolona y su  $\Delta$ -4 isómero inducen enzimas inactivadoras de estrógeno (17  $\alpha$  hidroxisteroide deshidrogenasa y sulfotransferasa) que inhiben la sulfatasa y aumentan de manera local la desactivación de metabolitos biológicamente activos de estrógeno (2). Lo que estimula la apoptosis y la inhibición de la proliferación (62).

En estudios in vitro se muestra que en cultivos celulares de estroma endometrial humano los metabolitos de la tibolona actúan como progestágenos, lo que explica porque el endometrio no se estimula, de forma que no es necesario agregar progestágenos coadyuvantes (48). En varios estudios clínicos se evidenció la presencia de endometrio atrófico, ausencia de hiperplasia y no incremento en el grosor endometrial comparado con mujeres que reciben terapia estrógeno- progestágeno (TEP). Por esta razón, la tibolona generalmente se prescribe a mujeres con riesgo de cáncer tanto endometrial como mamario (48,61).

La tolerabilidad de la tibolona generalmente se ha investigado a través del análisis sobre los efectos secundarios de las terapias de reemplazo, como lo son el sangrado vaginal y dolor mamario: 75 % de las mujeres analizadas no experimentaban sangrado con el uso de la tibolona comparado con 45% con TEP. El sangrado vaginal se reportó sólo en un 2.3% de las usuarias de tibolona comparado con 9.7% en el grupo de TEP. Otros estudios son consistentes con esta observación y son dosis dependiente Con 2.5 mg el sangrado se presenta en 4.1 % de las pacientes y a dosis de 1.25mg disminuye a 3.2 %.

Comparado con un 11.6% que presentan sangrado con terapia estrógeno-progestágeno (41,48, 51).

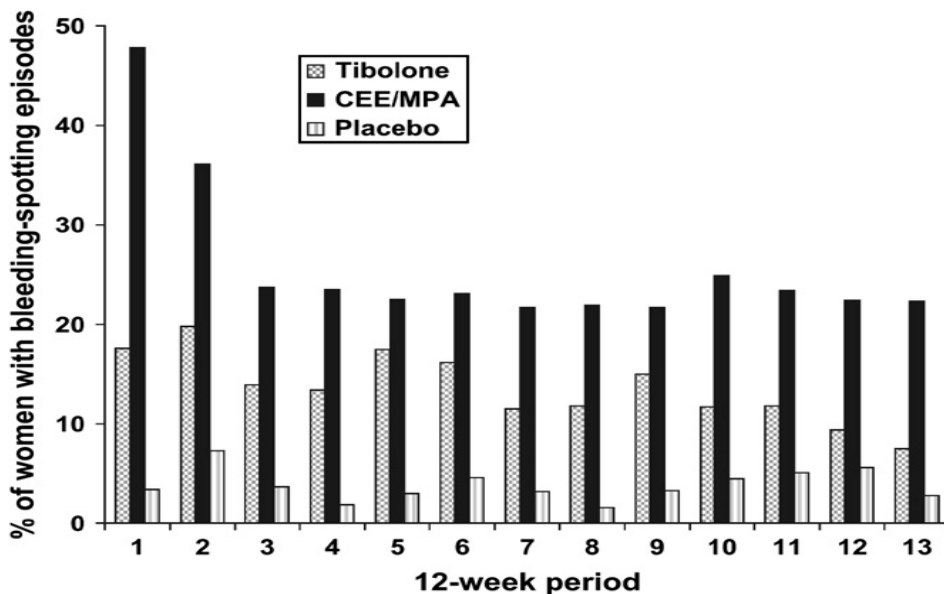


Figura1. Porcentaje de mujeres con episodios de sangrado vaginal/ manchado con tratamiento durante 12 semanas (61).

Mujeres en terapia de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona reportaron un 48.7% de sangrado/manchado comparado con 17.6% en pacientes del grupo de tibolona a 2.5 mg y 3.4 en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). La seguridad endometrial que ofrece la tibolona se pone de manifiesto en estudios durante 10 años que reportaba grosor endometrial con el uso de tibolona (2.2mm) comparado con grupos no tratados (1.8mm.) ( $p \approx .33$ ) (61).

### **3.2 EFECTOS DE LA TIBOLONA EN LOS BOCHORNOS Y SUDORACION.**

Los bochornos se atribuyen a disfunción de varias vías fisiológicas que incluyen el umbral hipotalámico termoregulatorio al estrógeno circulante, desestabilización de la vía termoregulatoria a través de una alteración los receptores de serotonina (5-HT) a favor de la hipertermia (5-HT<sub>2A</sub>) en contra de los receptores de hipotermia (5-HT<sub>1A</sub>) y una zona termo neutral periférica (piel) disminuida; El estrógeno modula el control de termorregulación central o periférica y es el estándar de oro contra el cual otros agentes para tratar el manejo de bochornos.(53,58).

Comparada con placebo, la mayoría de los estudios establece una reducción significativa en los bochornos y sudoración en mujeres que toman Tibolona (48, 53, 54, 58); La Tibolona disminuye la frecuencia e intensidad de los bochornos. De manera dosis-dependiente. La dosis óptima que muestra beneficios significativos evidenciados desde la 4 semana de uso es de 2.5mg. Si la sintomatología es intensa se responde con más rapidez. Después de 12 semanas se muestra el beneficio con una dosis menos a 1.25 mg. (86% de sujetos con mejoría vs.55% con placebo (52).

En revisiones de estudios aleatorizados se han encontrado reducciones significativas en los síntomas vasomotores con respecto a basales en los dos grupos en 67/72 de mujeres con Terapia de Reemplazo Hormonal y 58/68 de mujeres con tibolona ( $P \leq 0.001$ ), pero no hay diferencias significativas entre grupos. Otro de los estudios encontraron que la Tibolona reduce los síntomas vasomotores en un 39% comparado con placebo ( $P \approx 0.001$ ) (6).

## **EFFECTO DE LA TIBOLONA EN EL HUMOR Y LA COGNICION.**

El humor y los procesos cognitivos así como otros cambios disfóricos pueden resultar de factores no hormonales y ambientales. Los efectos neuromoduladores del estrógeno y otros esteroides gonadales imponen un factor de riesgo para trastornos en el humor y la cognición secundarios a diferentes sensibilidades hacia fluctuaciones hormonales fisiológicas durante los periodos premenstruales, posparto y en la peri menopausia. Muchas mujeres en menopausia muestran mejoría en la cognición (memoria, estados de ánimo, y disminución en el libido) que responden a terapias estrogénicas (55, 57). Muchos de los efectos benéficos de la tibolona reportados son una disminución de la fatigabilidad, frecuencia de cefalea, inestabilidad psicológica e insomnio. (48).

Genazzani encontró aumento en la concentración de  $\beta$  endorfinas y propuso que esto puede contribuir a un incremento en el estado de ánimo de la mujer posmenopáusica (49, 58).

La terapia con Tibolona muestra eficacia comparable con la obtenida con terapias estrogénicas vs. Placebo (59). Esto puede atribuirse al incremento de beta endorfinas tras la ingesta de Tibolona, en la hipófisis y el plasma. Se ha postulado que el efecto de la Tibolona en el humor es mediado por vía del metabolito  $\Delta 4$  -isómero, el cual puede ser sintetizado de manera local en el cerebro por la enzima isomerasa  $3\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa (53). La tibolona mejora la sintomatología depresiva al igual que otras terapias hormonales al estimular efectos serotoniérgicos en el sistema nervioso central. (55).

Existen otros estudios recientes que comparan los efectos de diferentes regimenes incluidas la tibolona para evaluar el flujo vascular cerebral y las funciones cognitivas. Las mediciones se registraron antes y después del tratamiento y no se mostraron diferencias significativas en ninguno de los grupos (56).

### **3.3 EFECTODE LA TIBOLONA EN LA FUNCION SEXUAL.**

La menopausia suele mostrar alteraciones en la función sexual y esa disminución generalmente se enlista como un deterioro importante de la calidad de vida. Es común el manejo con terapias de reemplazo hormonal basadas en restituir el estado hipoestrogénico sin embargo, el

estrógeno por vía oral en ocasiones exagera la insuficiencia androgénica al aumentar la SHBG lo que aumenta la disponibilidad de la testosterona en su forma libre. (48, 53).

Se ha evidenciado que la tibolona puede mejorar la función sexual. Su ingesta ha mostrado un aumento en la libido (57,60) y en la frecuencia de actividad sexual. (48, 50.) La tibolona tiene actividad androgénica (47-53,58).

Específicamente se ha notado que el  $\Delta$  4-isómero de la tibolona estimula a los receptores androgénicos. Además actúa de manera indirecta para disminuir las concentraciones de SHBG (sexual hormona binding globulin) y por lo tanto aumenta la disponibilidad de Testosterona. Las mujeres en la postmenopausia tienen en promedio 30% menos de niveles de Testosterona circulante que aquellos en las mujeres premenopáusicas. Comparados con otras terapias estrógeno –progestágenos las mujeres con ingesta de tibolona tienen niveles elevados de Testosterona y de SHBG. (48, 53). Después del tratamiento con Tibolona, la SHBG circulante baja en un 50% de los niveles basales con lo que se eleva el valor de testosterona libre con una elevación también de la Dihidroepiandrosterona (DHEA) en un 20%. (53).

Con respecto a la lubricación vaginal la tibolona muestra resultados equiparables con las terapias estrogénicas, en ambos se encontró mejoría. Algunos otros estudios aleatorizados han reportado una mejoría en la satisfacción sexual comparada con el estradiol y la noretisterona ( $P < 0.05$ ) (52).

La tibolona mostró ser superior en la percepción del rendimiento sexual, incluyendo una satisfacción sexual generalizada o interés sexual, fantasías sexuales, excitación sexual y orgasmo con disminución en la frecuencia de sequedad vaginal y dispareunia. Las evaluaciones del Índice de función sexual femenina (FSFI) mostraron puntajes más altos que las terapias con estrógeno pero al final sin diferencia estadísticamente significativa. Mostraron ambos grupos disminución en las evaluaciones de disfunción sexual. (54) La tibolona mejora la amplitud del pulso vaginal (una medida del flujo sanguíneo vaginal) en mujeres postmenopáusicas. Normaliza el índice de maduración vaginal y alivia síntomas de vaginitis atrófica. (53).

### 3.4 EFECTO DE LA TIBOLONA SOBRE LOS LÍPIDOS Y EVENTOS CARDIOVASCULARES.

En las mujeres postmenopáusicas existe típicamente un incremento en el colesterol total y los triglicéridos sobre todo debido a un incremento en las lipoproteínas de baja densidad –colesterol (LDL-C), mientras que las lipoproteínas de alta densidad –colesterol (HDL-C). Permanece sin cambios.

Comparado con placebo la tibolona reduce el HDL-C en 34 % y disminuye los triglicéridos en un 25%, pero no tuvo efecto en el LDL-C y las lipoproteínas ( 48,51) . Este efecto distingue la tibolona de los estrógenos que disminuyen el LDL-C y lipoproteína e incrementan los niveles de HDL-C (52.). La reducción se debe a un efecto androgénico del compuesto  $\Delta$ 4-isómero de la lipasa hepática. Sin embargo es biológicamente posible que la disminución del 20-30% de HDL en mujeres ingiriendo tibolona, que no ejerza ningún incremento en el riesgo de aterosclerosis.

Esto es consistente con el seguimiento de mujeres a largo plazo (hasta 7.5 años) tratadas con tibolona que no mostraba incrementos en el grosor de la íntima-media en la arteria carótida. (53).

Comparado con placebo, la tibolona genera incrementos en la hemoglobina, antitrombina III, plasminógeno y conteo de plaquetas (48).

La Tibolona aumenta los niveles de proteína C-reactiva, que es un factor de riesgo para accidentes cerebrovasculares a un nivel similar al que producen los estrógenos conjugados. Además de los cambios en los lípidos no se presentaron modificaciones en los niveles de homocisteína y los niveles de plasminógeno aumentaron. (48,60).

El tratamiento con tibolona no tiene efecto en la presión arterial o en los niveles de glucosa séricos (51). Sin embargo la Tibolona NO debe utilizarse cuando el riesgo para accidentes vasculares cerebrales son altos, tales como la hipertensión, tabaquismo, diabetes y fibrilación atrial a pesar de que el número de eventos adversos es pequeño. No se evidenció aumento en el riesgo de tromboembolia venosa como se ha visto en pacientes con estrogenoterapia o con SERM's. Tampoco aumentó en el riesgo de eventos coronarios como cuando se utilizan estrógenos conjugados combinados con medroxiprogesterona (51).

Se analiza el papel del estrógeno endógeno en la expresión de receptores estrogénicos alfa y beta en los lechos vasculares, (endotelio vascular y células de músculo liso) para el mantenimiento de la salud cardiovascular. Los RE beta se encuentran en las células del miocardio donde regulan la expresión de sintasas de óxido nítrico. En mujeres con enfermedad coronaria aterosclerótica se muestra una reducción de RE alfa (53).

### **3.5 EFECTO DE LA TIBOLONA SOBRE HUESO.**

Una mujer en promedio pasa 32.7 años en menopausia. Durante este tiempo una de cada 2 tendrá una fractura osteoporótica, una de cada 3 tendrá enfermedad coronaria, y una de cada 5 tendrá un accidente vascular cerebral o enfermedad de Alzheimer. Una cada 8 tendrá cáncer de mama (60). La pérdida ósea en la postmenopausia resulta de un aumento en la resorción ósea. La acción de la tibolona en hueso se media vía la estimulación de los receptores estrogénicos. (48.49.51.53.61.62).

La biología de la remodelación ósea y la salud del hueso está bien descrita.

En ella juegan un papel importante los estrógenos y andrógenos. Ambos junto a una buena alimentación y ejercicio apropiado son responsables de optimizar la formación ósea así como la fuerza del mismo. Los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos se encuentran Los osteoblastos expresan receptores estrogénicos alfa, de localización cortical y receptores estrogénicos beta en hueso trabecular.

Los estrógenos suprimen la síntesis de citocinas responsables de estimular a la apoptosis de los osteoblastos y de reducir la muerte de células osteoclasticas. La apoptosis del osteocito está relacionada con el hipoestrogenismo y puede ser una razón por la que no se previene la pérdida ósea si hay niveles séricos bajos de E2.

En el hueso el estrógeno se sintetiza vía aromatización de testosterona a estradiol. Los osteoblastos también expresan enzimas sulfatasas (17 beta HSD tipo 2 y 17 beta HSD tipo4) que determinan la bioconversión del sulfato de estrona inactivo a estrona y subsecuentemente a estradiol. El efecto clínico neto del estrógeno es como agente antiresorción y previene de manera terapéutica la osteoporosis al inhibir la resorción y modelación ósea. El tratamiento con

andrógenos estimula la formación de nuevo hueso y resulta en una densidad mineral ósea mayor que con el estrógeno solo. Los receptores de progesterona también tienen alguna función pero aún no ha descrito correctamente. ( 53).

Se han llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar los efectos de la tibolona sobre la masa ósea en mujeres posmenopáusicas vs placebo y también se han comparado con las terapias estrogénicas. En mujeres que toman tibolona se ha descrito un incremento neto de 15% en la densidad mineral ósea con tomografía computada y un 3% de incremento neto en la DMO lumbar medida con Rx de absorciometría de energía dual. La tibolona disminuye la remodelación ósea y mantiene la integridad esquelética mejorando significativamente la DMO especialmente en el hueso trabeculado (48, 51,53, 62). Gallagher condujo un par de ensayos para identificar la dosis mínima con la que se obtienen resultados óptimos para la prevención de pérdida ósea, así como eficacia y seguridad. El tratamiento con tibolona durante 2 años a dosis de 0.625, 1.25 y 2.5 mg diarios aumenta la densidad mineral ósea en la columna y cadera.

La dosis de 0.3 mg únicamente logra mantener la DMO de la cadera. A pesar de la suplementación con 500 mg de calcio diariamente, los pacientes tratados con placebo mostraron pérdida ósea. Los medidores bioquímicos del metabolismo óseo mostraron una disminución significativa en la tasa de resorción ósea. A pesar de que menores dosis muestran efecto, la dosis de 1.25 y 2.5mg tienen consistentemente cambios positivos en la DMO comparados con placebo.

Por lo que se recomienda iniciar con dosis de 1.25 mg para la prevención de osteoporosis en pacientes con 1 a 4 años postmenopausia (53,62).

Cummings en el 2005 encontró que la tibolona está asociada con una reducción absoluta del riesgo de fractura vertebral, mayor en mujeres que previamente habían presentado fractura (20.8 por 1000 personas al año) que quienes no la habían presentado (4.6 por 1000 personas al año). La tibolona también se asocia con la reducción en el riesgo de fracturas no vertebrales. Un ensayo pequeño sugiere que la tibolona puede aumentar el agarre y fuerza extensora de la pierna lo que puede explicar la baja tasa de caídas que refleja un efecto androgénico en la función (51,53).



### 3.6 LA TIBOLONA Y EL CANCER DE MAMA.

Las terapias estrogénicas muestran un papel puntativo en el desarrollo del cáncer de mama, probablemente como promotor y no como iniciador del mismo. Debe hacerse hincapié en diferenciar los polimorfismos genéticos en mujeres menores de 50 años quienes podrían tener una mutación genética que controle el crecimiento celular mamario ( BRCA1 y BRCA2 mutados, genes P53) de las mujeres postmenopáusicas con predisposición genética para aumento o desarrollo de síntesis y metabolismo aberrante de de tejido mamario. El cáncer mamario asociado a estrógeno es de mayor prevalencia en mujeres con distribución predominante de receptores de estrógeno alfa / y beta. La tibolona aumenta la diferenciación celular en células mamarias normales, estimulan la apoptosis y posee poca influencia en la proliferación de células mamarias (53). Es un inhibidor de la sulfatasa y puede bloquear la conversión de estrona a estradiol al inhibir a la 17 hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (63).

Las actividades antiproliferativas y antiapoptóticas de la tibolona en las células de cáncer mamario, debería producir una reducción en el riesgo del cáncer mamario. O así lo pensó el ensayo LIFT (La intervención Livial después de Cáncer mamario: eficacia, recurrencia y Tolerabilidad ) que tuvo que ser suspendido por la tendencia hacia una tasa excesiva de recurrencia de cáncer mamario en mujeres tomando tibolona comparada con placebo. Sin embargo estos resultados no se encuentran en mujeres de menor edad así como en mujeres sin historia previa de cáncer mamario (60).

El estudio del Millón de mujeres (MWS) reportó un riesgo relativo aumentado para cáncer de mama después de la ingesta de tibolona (1.45) similar al encontrado con terapias estrogénica (1.3) pero significativamente menor que el obtenido con terapia combinada estrógeno progestágeno (2.0  $p < .0001$ ).

Sin embargo en otros estudios de casos y controles no se ha observado esta tendencia. Probablemente se debe a la falta de evaluaciones con mamografías basales que excluyan cáncer preexistente. A que se prescribió tibolona a pacientes con alto riesgo. Y la incapacidad para definir a mujeres con predisposición genética a tener cáncer de mama antes de iniciar el medicamento. En este contexto la tibolona no es antiestrogénico ni inhibidor de la aromatasa (53).

Kenneman y colaboradores concluyeron de cualquier manera que esta contraindicado el uso de la tibolona para mujeres con antecedente de cáncer mamario presente o pasado o sospecha (64,65). El poder que tiene la tibolona para inactivar las sustancias al modular las vías metabólicas tanto de la sulfatasa y sulfotransferasa, como se muestra en tejido sano es probable que se pierda en las células cancerosas (65).

## CAPITULO 4.

### ¿POR QUÉ ES IDEAL AGREGAR VITAMINA D A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL?

#### 4. LA VITAMINA D.

En los últimos años, se ha mostrado una gran atención hacia muchos de los papeles que la vitamina D y sus metabolitos activos en un numeroso grupo de tejidos. Se ha observado que la mayoría de los tejidos en el cuerpo tienen receptores para la forma activa de la vitamina D, 1, 25 dihidroxivitamina D [1,25 (OH)<sub>2</sub>] o calcitriol. Estos receptores se llaman receptores de vitamina D (VDR) y muchos de estos tejidos contienen la enzima CYP27B1 que convierte al metabolito mayor de la vitamina D, 25 hidroxivitamina D (25O) a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D.

Existen 2 formas de vitamina D: vitamina D<sub>3</sub> (o colecalciferol) producida en la piel por la influencia de la radiación UVB (UVR) y vitamina D<sub>2</sub> (o ergocalciferol) que se produce en plantas y hongos. Ambas se unen al receptor de vitamina D (VDR) y las referencias descritas aplican a las dos. La producción de vitamina D<sub>3</sub> se realiza en la piel partir de 7-dehidrocolesterol a través de un proceso en el que uno de sus anillos se rompe bajo los rayos de sol (UVR) y la pre\_D<sub>3</sub> que se forma se isomeriza a D<sub>3</sub> en un proceso termo sensible pero no catalítico. La intensidad de UVR y los niveles de pigmentación en la piel regulan la tasa de formación de D<sub>3</sub>.

Si hay una exposición continua pre\_D<sub>3</sub> se convierte en una sustancia inactiva lumisterol que puede revertirse y convertirse nuevamente en pre\_D<sub>3</sub> cuando éstos caen. La melanina en la epidermis al absorber los UVR reduce la formación de D<sub>3</sub>. La vestimenta y el bloqueador solar previenen de manera efectiva la producción de D<sub>3</sub> en las áreas cubiertas (66,72, 77).

Para ser biológicamente activa la vitamina D debe convertirse a 25OHD. Esto lo realizan varias enzimas citocromos P450. Se encuentran principalmente en el hígado. La producción de 25OHD es sustrato dependiente y es un indicador confiable del estado de la Vitamina D. Para seguir con su activación completa debe convertirse en 1,25 (OH)<sub>2</sub>D via CYP27B1. Los túbulos renales proximales son la fuente principal de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D y la enzima se encuentra en diferentes sitios extrarenales como las células inmunes, el epitelio de varios tejidos, hueso, y

glándulas paratiroides en los cuales se produce 1,25 (OH)<sub>2</sub>D para consumo local como factor intracrino o paracrino (72,77). Para asegurar las necesidades del 97.5% de personas entre 20 y 40 años en relación a la vitamina D necesarias para mantener el nivel de 25(OH) D por arriba de 25nmol/ml es de 8.7 mg (entre 7.2 y 4.1ugr/día (72). Sin la vitamina D, sólo de 10 a 15% del calcio en la dieta y 60% del fósforo se absorbe. Aproximadamente 33% de las mujeres de 60 a 70 años y 66% de aquellas con 80 años presentan osteoporosis. Se estima que 47% de las mujeres y 22% de los hombres de 50 años o más presentarán alguna fractura (77).

Las acciones no clásicas de la vitamina D se categorizan en 3: la regulación de secreción hormonal, regulación de la función inmune, y la regulación de proliferación celular y su diferenciación. Estas acciones pueden darse de manera simultánea en uno o más tejidos (65).

#### **4.1 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL.**

La habilidad del 1,25 (OH)<sub>2</sub>D para regular la secreción hormonal juega un papel importante para el mantenimiento de la homeostasis mineral ósea. **Hormona Paratifoidea (HPT)**. EL 1.25 (OH) 2D inhibe la síntesis y secreción de HPT y previene la proliferación de la glándula paratifoidea. También regula a receptores de calcio en la paratiroides con la que se regula la producción de HPT. **Insulina**. El 1,25 (OH) 2D estimula la secreción de insulina. La deficiencia de vitamina D contribuye a elevar el riesgo para Diabetes mellitus tipo 2. **FGF23**. Se produce en el hueso, principalmente en el osteoblasto y osteocito. El 1.25 (OH) 2D<sub>3</sub> estimula este proceso pero el mecanismo aún no es claro. Cuando su secreción se inhibe aparece un estado de hiperfosfatemia, aumento de 1,25(OH) 2D y calcinosis tumoral.

#### **4.2 REGULACION DE LA FUNCIÓN INMUNE.**

El metabolito activo 1,25 (OH) 2D modula respuestas inflamatorias al inhibir la proliferación de células T y es producido por macrófagos activados durante enfermedad. Potencia la muerte de micobacterias por monolitos. Se ha ligado la deficiencia de vitamina D a varias enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, y enfermedad de Crohn, asma, y otras enfermedades inmunológicas.

**Inmunidad adaptativa.** Involucra la capacidad de los linfocitos T y B para producir citocinas e inmunoglobulinas para combatir la fuente de antígenos presentadas por macrófagos o células dendríticas. La vitamina D ejerce una acción inhibitoria de proliferación y producción de inmunoglobulinas y retrasa la diferenciación de precursores de célula B en células plasmáticas. Inhibe la proliferación de las células T ayudadoras que producen IL-2 e IFN y activan macrófagos. Estas actividades parecen ser benéficas para trastornos en los que el sistema inmune es dirigido a uno mismo por ejemplo la artritis inflamatoria diabetes autoinmune, encefalitis alérgica experimental.(66,77).

**Inmunidad Innata.** Las respuestas inmunes innatas involucran la activación de receptores “toll like” en células polimorfonucleares, monocitos, y macrófagos así como células epiteliales como la epidermis, gingiva, intestino, vagina, vejiga y pulmón.

#### **4.3 REGULACION DE LA PROLIFERACION Y DIFERENCIACION.**

Epidermis y folículo piloso. La epidermis es capaz de producir vitamina D, y de convertirla a 1,25(OH)<sub>2</sub>D en la misma célula capaz de responder a ella. Ayuda al queratinocito a montar una respuesta inmune innata y suprimir la autoinmunidad que produciría psoriasis.

#### **4.4 VITAMINA D y CÁNCER.**

Estudios epidemiológicos han mostrado que niveles menores de 25OHD por debajo de 20ng por mililitro están asociadas con un aumento del 30 al 50% de incidencia de colon, próstata y cáncer de mama, así como mayor mortalidad de estas enfermedades (77).

El 1,25(OH)<sub>2</sub> D. tiene actividad potencialmente anticáncer. Tiene efectos antiproliferativos, prodiferenciadoras en casi todas las células. El manejo por más de 4 años con 1100UI de vitamina D y 1400-1500 mg de calcio mostraron 77% de reducción en cáncer de mama y de colón. En queratinocitos el 1.25 (OH) <sub>2</sub>D promueve la reparación del daño al DNA inducido por UVR. Reduce la apoptosis y aumenta la sobrevivencia. Se ha reportado que inhibe el crecimiento e induce la diferenciación de varias células malignas incluyendo las del cáncer de mama (BCa). El 1,25(OH)<sub>2</sub>D también inhibe la invasión, metástasis, y angiogénesis tumoral. (En modelos experimentales).

El calcitriol suprime la expresión de COX-2. y aumenta la expresión de 15-PGHD reduciendo los niveles y actividad biológica de prostaglandinas (PGs), El calcitriol inhibe la expresión del receptor de estrógeno alfa, además ejerce una acción antiinflamatoria que juegan un factor importante en la prevención y tratamiento de BCa (21). La vitamina D parece jugar un papel importante en el desarrollo de la glándula mamaria y la carcinogénesis. Se ha reportado una asociación significativa inversamente relacionada entre los niveles de 25OHD y riesgo de cáncer de mama en mujeres en postmenopausia (73, 74).

Se han publicado artículos que sugieren que la ingesta alta de vitamina D podría reducir el riesgo de cáncer de mama, así como la densidad mamaria en mamografía. Sin embargo, no hubo ninguna asociación con los diversos polimorfismos asociados con cáncer de mama (73).

#### **4.5 VITAMINA D, OSTEOPOROSIS Y SALUD DENTAL.**

La vitamina D, usualmente se divide en 3 categorías basadas en los niveles de 25-OHD: deficiente ( $\leq 15$  ng/ml), insuficiente (15.1-29.9 ng / ml) y suficiente ( $\geq 30$  ng /ml) (68, 72, 75, 77). Los niveles séricos de 1.25-(OH) 2Da han disminuido significativamente por más de una década y como resultado, la mayoría de la población de US tiene insuficiencia de vitamina D.

En la tercera Encuesta y exámen Nacional de Salud y Nutrición se encontró una asociación de bajas concentraciones de 1.25-hidroxivitamina D con enfermedad periodontal con pérdida del cemento alveolar en mayores de 50 años en ambos sexos, independientes de raza y etnicidad. Las mujeres la suplementación con vitamina D (700/día) más calcio (500mg/día) ha mostrado reducción de la pérdida ósea en personas mayores, durante el tratamiento por más de 3 años. Al contrario la deficiencia de vitamina D frecuentemente se observa en mujeres tratadas por osteoporosis. Esta deficiencia conduce a hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y aumento en la remodelación ósea que conduce a osteoporosis y fracturas por osteofragilidad. (76).

La osteoporosis y la enfermedad periodontal comparten varios factores de riesgo, y puede ser que las dos condiciones estén biológicamente entrelazadas. La disminución en la densidad mineral ósea de la osteoporosis puede conducir a un patrón de hueso trabeculado alterado y a una absorción rápida de hueso alveolar o que predispone a enfermedad periodontal.

Por otra parte las infecciones periodontales aumentan la liberación sistémica de citocinas inflamatorias, las cuáles aceleran la resorción ósea sistémica. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con un perfil de citocinas que favorece mayor inflamación. (Niveles mayores de proteína C reactiva, interleucina -6 y niveles bajos de interleucina 10) y la suplementación disminuye estos marcadores de inflamación.

Sugerimos que mujeres en la menopausia mantengan una ingesta adecuada de vitamina D para prevenir la osteoporosis y enfermedad periodontal (68).

#### **4.6 VITAMINA D E HIPERTENSION.**

Se ha evidenciado la relación de la vitamina D para reducir la presión arterial al menos en un par de estudios clínicos. La administración de 400 UI de vitamina D3 más 600 mg de calcio reduce la presión sanguínea en un 9.3% después de 8 semanas, mientras que administrar el calcio sólo, redujo la presión en un 4%. En otro estudio aleatorizado comparaba la síntesis de novo de vitamina D a partir de la piel con la luz (incapaz de iniciar la producción de vitamina D), en 18 personas encontraron que el aumento de concentraciones de 25 (OH)D de un promedio de 50 a 152nmol/L resulta en una reducción significativa de la presión arterial sistémica (6mmHg) después de 6 semanas de tratamiento.

El 1.25 (OH) 2D juega un papel en la regulación de la actividad renina plasmática. Pero se han descrito también otros mecanismos de influencia a través de la acción directa de nutrientes de la pared arterial, lo que disminuye la inflamación que conduce a aterosclerosis (69).

#### **4.7 VITAMINA D Y SÍNDROMES METABÓLICOS.**

Se ha reportado que concentraciones altas de 25OHD se asocian con un 43% de reducción en trastornos metabólicos (24).Independientemente de el estado cardiometabólico la vitamina D se asocia a una disminución sustancial de enfermedad cardiovascular ,diabetes tipo 2, y síndrome metabólico (70,77).

#### 4.8 VITAMINA D Y DEPRESION.

Esta depresión se ha visto asociada con bajas concentraciones de 25-OHD. Un status con deficiencia de vitamina D muestra aumento en los niveles de hormona paratiroidea (HPT). Los niveles de 25(OH)D en personas con depresión menor o trastornos depresivos mayores se encuentran significativamente disminuidos. (19ng/ml vs 22 ng /ml.  $p < .001$ ) que coinciden con valores de hormona paratiroidea aumentados (71,77).



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Morabia A, Costanza MC. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1998;148(12):1195–205
2. Lund KJ - Menopause and menopausal transition *Med Clin North Am* - 01-SEP-2008; 92(5): 1253-71, xii
3. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et. Al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76(5):874–8.
4. Parazzini F. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2007;56(3):280–7.
5. Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, et al. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas* 2005;52(3–4):337–47.
6. Farquhar C. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG* 2005;112(7):956–62.
7. Hardy R, Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *Am J Epidemiol* 1999;149(7):612–20.
8. Nelson HD 2008 Menopause. *Lancet* 371:760–770
9. Approach to the patient with menopausal symptoms Martin KA - *J Clin Endocrinol Metab* - 01-DEC-2008; 93(12): 4567-75
10. National Institutes of Health 2005 National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 142:1003–1013
11. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF 2008 Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 168: 840–846)
12. David G. Weismiller, **Menopause Review**. MD, ScM *Prim Care Clin Office Pract* 36 (2009) 199–226
13. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG 2000 A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 96:351–358
14. Coulam CB, Anderson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6.
15. Yonkers KA, Austin LS. Mood disorders: women and affective disorders. *Prim Psychiatry* 1996;3:27–8.
16. Dealing with menopausal sleep disorders Polo-Kantola P - *Sleep Medicine Clin* - March 2008; 3(1); 121-131

17. Night sweats, sleep disturbance and depression associated with diminished libido in late menopausal transition and early postmenopause baseline data from the HALT. Reed SD - *Am J Obstet Gynecol* - 01-JUN-2007; 196(6): 593.e1-7; discussion 593.e7
18. Health maintenance for postmenopausal women Rao SS - *Am Fam Physician* - 1-SEP-2008; 78(5): 583-91
19. The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review. - Ayers B - *Maturitas* - 01-JAN-2010; 65(1): 28-36 (MEDLINE® is the source for the citation and abstract of this record )
20. Huang AJ Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause* 01-JAN-2010; 17(1): 121-6 MEDLINE® is the source for the citation and abstract of this record
21. Katz: *Comprehensive Gynecology*, 5th ed. 2007 Ed Mosby. chapter 42
22. Bope: *Conn's Current Therapy 2010 Systemic Manifestations of Menopause*. Sección 16.
23. Mónica del Prado A, et al. Evaluación de la calidad de vida en mujeres de 40 a 59 años mediante la escala MRS (Menopause Rating Scale). *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1511-1517
24. Steven R. Goldstein MD. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *American J of Obstetrics and Gynecology*. July 2009. 5
25. P. Kenemans a, □, L. Speroff . Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 51 (2005) 21–28
- 26.- Helenius J. Kloosterboer , Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 48 Suppl. 1 (2004) S30–S40.
- 27.- H.J Kloosterboer . Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 76 (2001) 231–238.
- 28.- Morris Notelovitz, MD, PhD, MB, BCh, FACOG, FRCOG, Postmenopausal Tibolone Therapy: Biologic Principles and applied Clinical Practice. [www.medscape.com](http://www.medscape.com). *Medscape General Medicine*. 2007;9(1):2 © 2007 Medscape
- 29.- Palacios Santiago. Tibolone: what does tissue specific activity mean? *Maturitas* 37 (2001) 159–165
- 30.- David F. Archer. Endometrial Effects of Tibolone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(3):911–918
- 31 .- Robert D. Langer, MD, MPH.- Effects of Tibolone and Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen/Medroxyprogesterone Acetate on the Endometrium and Vaginal Bleeding: Results of the OPAL Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 195, 1320–7

- 32.- L. J. BLOK, P. E. DE RUITER, E. C. M. Progestagenic Effects of Tibolone on Human Endometrial Cancer Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(5):2327–2334
- 33.- Ch. Egartera, Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 23 (1996) 55-62
- 34.- Modelska Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2002, 87(1):16–23 17
- 35.- Genazzani AR, Petraglia F. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas*. 1987;Suppl 1:35-48.
- 36.- Gogsen Onalan, Mood scores in relation to hormone replacement therapies during menopause: a prospective randomized trial . *TohokuJ Exp: Med.*, 2005, 207, 223-231.
- 37.- Quiu Jian, Tibolone Rapidly Attenuates the GABAB Response in Hypothalamic Neurones *J Neuroendocrinol*. 2008 December ; 20(12): 1310–1318
- 38.-Fluck Emma. Cognitive Effects of 10 Years of Hormone-Replacement Therapy With Tibolone. (*J Clin Psychopharmacol* 2002;22:62– 67)
- 39.- J. C. Gallagher, David J. Baylink, Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(10):4717–4726.
- 40.- Steven R. Cummings, M.D. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
- 41.- Beardsworth, S. A.; Kearney, C. E.; Purdie, D. W. Prevention of Postmenopausal Bone Loss at Lumbar Spine and Upper Femur With Tibolone: A Two□Year Randomised Controlled Trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*. Número: Volume 55(1), January 2000, p 36
- 42.- L. Maa, M. Hoflingb Effects of tibolone and conventional HRT on the expression of estrogen and progesterone receptors in the breast. *Maturitas* 61 (2008) 345–349
- 43.- Peter Kenemans, Nigel J Bundred, Safety and efficiency of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46
- 44.- Isabel Valdivia, M.D.,a Italo Campodónico, M.D., Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *FERTILITY AND STERILITY VOL. 81, NO. 3, MARCH 2004*
- 45.- Natasha Khazai, MD, Suzanne E. Judd, MPH, and Vin Tangpricha, MD. Calcium and Vitamin D: Skeletal and Extraskkeletal Health . *Curr Rheumatol Rep*. 2008 April ; 10(2): 110–117.
- 46.- Daniel Bikle. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2009, 94(1):26–34 [jcem.endojon](http://jcem.endojon)
47. Archer *et al.* • Endometrial Effects of Tibolone *J Clin Endocrinol Metab*, March 2007, 92(3):911–918

- 48.- Modelska and Cummings • Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab, January 2002, 87(1):16–23
- 49.- Genazzani AR, Petraglia F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso A, Volpe A 1987 Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral  $\beta$ -endorphin in castrated rats and postmenopausal women. *Maturitas Suppl* 1:35–48
- 50.- Kamenov ZA –Effect of tibolone in sexual function in late postmenopausal women. *Folia Med (Plovdiv)* - 01-JAN-2007; 49(1-2): 41-8
- 51.-Steven R Cummings MD, et al, El efecto de la Tibolona en Mujeres postmenopausicas mayores. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
- 52.- Janice Rymer, Edward P Morris. Extracts from “Clinical Evidence” Menopausal symptoms *BMJ VOLUME* 321 16 DECEMBER 2000. 1516-1520
- 53.- Morris Notelovitz, MD, PhD, MB, BCh, FACOG, FRCOG. Postmenopausal Tibolone Therapy: Biologic Principles and Applied Clinical Practice. *Medscape General Medicine*. 2007;9(1):2-16.
- 54.- Clayton & Hamilton. Female sexual dysfunction. *Obstet Gynecol Clin N Am* 36 (2009) 861–876
- 55.-Onalan Gogsen. Mood scores in relation to Hormone Replacement Therapy during Menopause: A prospective randomized trials. *Tohoku J Exp. Med*. 2005, 207- 223-231.
- 56.- Guvenal T. Effects of different postmenopausal hormone therapy regimens on cerebral blood flow and cognitive functions. *Adv Ther* - 01-AUG-2009; 26(8): 805-11 MEDLINE® is the source for the citation and abstract of this record
- 57 .Nuttan Tanna, PhD. Hormone Replacement Therapy: an overview. *The pharmaceutical Journal* . 2003 vol 271. 615-617.
- 58.Qiu. Tibolone Rapidly Attenuates the GABAB Response in Hypothalamic Neurones *J Neuroendocrinol* 2008 December ; 20(12): 1310–1318.
- 59.- Crona N,Samsioe, Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo, *Maturitas*. 1988 Mar;9(4):303-8.
- 60.- Ghada El-Hajj Fuleihan, M.D., M.P.H.. Tibolone and the Promise of Ideal Hormone-Replacement Therapy. 2008. *N Engl J Med* 359;7 753-756
61. Langer et al. Effects of Tibolone and Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen/Medroxyprogesterone Acetate on the Endometrium and Vaginal Bleeding: Results of the OPAL Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 195, 1320–7 J. C.
- 62.- Gallagher, David J Baylink, Ruth Freeman Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001. 86(10):4717–4726

- 63.- Martha Hickey, Christobel M Saunders, Bronwyn G A Stuckey. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005; 6: 687–95
- 64.- Pamela J Goodwin. Tibolone: the risk is too high. Vol 10 February 2009.103-104.
- 65.- Peter Kenemans, Nigel J Bundred, Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46
- 66.- Daniel Bikle. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* January 2009, 94(1):26–3420.. Aruna V. Krishnan, Srilatha Swami and David Feldman. . Vitamin D and breast cancer: Inhibition of estrogen synthesis and signaling.
- 67.. Aruna V. Krishnan, Srilatha Swami and David Feldman. . Vitamin D and breast cancer: Inhibition of estrogen synthesis and signaling.
68. Luca Mascitelli, MD. Menopause, vitamin D, and oral health. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* Vol 69.Number 11. November . 2009 .
- 70.- Suzanne E Judd, Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008;87 :136–41.
71. Parker J, Hashmi. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2009 Dec 21
72. . Witte J. G. Hoogendijk, MD, PhD; Depression Is Associated With Decreased 25Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *ARCH GEN PSYCHIATRY/VOL 65 (NO. 5), MAY 2008.*
- 73.- Kevin D Cashman, Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1535– 42.
- 74.- Caroline Diorio, Vitamin D Pathway Polymorphisms in Relation to Mammographic Breast Density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(9). September 2008.
- 75.- Sascha Abbas, Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case–control study. *Carcinogenesis* vol.29 no.1 pp.93–99, 2008.
- 76.- Kara J. Pepper, MD. Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults *Endocr Pract.* Author manuscript; available in PMC 2009 May 18..
- 77.- Terry Golombick. The effect of a combined oral calcium and vitamin D supplement for treating mild to moderate vitamin D deficiency in postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging* 2008;3(1) 183–186
- 78.- Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.