

A. Sanjuán
C. Castelo-Branco
J. J. Vicente
F. Pons¹
J. A. Vanrell

Departamento de Obstetricia y Ginecología
¹ Departamento de Medicina Nuclear
Hospital Clínic. Barcelona

Correspondencia:
Dr. Alex Sanjuán
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona

Fecha de recepción: 29/6/99
Aceptado para publicación: 9/9/99

Estudio comparativo de dos años de evolución: tibolona frente a tratamiento hormonal sustitutivo combinado continuo. Efectos sobre la masa ósea

*Comparative two-year follow-up study: tibolone versus combined continuous replacement hormone therapy.
Effects on bone mass*

Sanjuán A, Castelo-Branco C, Vicente JJ, Pons F, Vanrell JA.
Estudio comparativo de dos años de evolución: tibolona frente a tratamiento hormonal sustitutivo combinado continuo. Efectos sobre la masa ósea. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:27-31.

RESUMEN

Introducción: La osteoporosis es una causa importante de morbilidad en mujeres postmenopáusicas. Diversos estudios han descrito un efecto beneficioso del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre la masa ósea en mujeres menopáusicas.

Objetivos: Estudiar los cambios producidos en la masa ósea de mujeres postmenopáusicas tratadas con tibolona o con THS combinado continuo (estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona) y comparar estos resultados con un grupo control sin tratamiento.

Métodos: Se incluyeron 173 mujeres postmenopáusicas que consultaron en nuestra Unidad de Menopausia por sintomatología climática. Fueron distribuidas en tres grupos. El primer grupo (T, n = 41) fue tratado con 2,5 mg de tibolona diariamente, el segundo grupo

(EP, n = 50) recibió 0,625 mg estrógenos conjugados equinos más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona de forma continuada. El tercer grupo era un grupo control sin tratamiento (C, n = 82). La densidad mineral ósea (DMO) fue evaluada antes de iniciar el THS y anualmente durante dos años.

Resultados: El grupo tratado con tibolona tuvo un incremento en la DMO del 4,154 por 100 el primer año, y del 5,214 por 100 el segundo año. El grupo EP tuvo un incremento del 0,643 por 100 y del 1,611 por 100. Finalmente el grupo control disminuyó un 3,181 por 100 y un 3,831 por 100. Todas las diferencias eran estadísticamente significativas.

Conclusión: La tibolona mostró un efecto protector de la pérdida de masa ósea relacionada con la menopausia. Estudios a más largo plazo son necesarios para demostrar también un efecto protector sobre las fracturas óseas.

28 PALABRAS CLAVE

Menopausia; Osteoporosis; Tibolona; Tratamiento hormonal sustitutivo.

SUMMARY

Introduction: *Osteoporosis is a common cause of morbimortality among postmenopausal women. Several studies have described a positive effect of hormonal replacement treatment (HRT) in bone loss related to postmenopause. However, different HRT regimens may have not the same effect in bone mass.*

Aim: *To study changes on bone mass in postmenopausal women treated with tibolone or with combined continuous HRT (conjugated equin estrogens and medroxyprogesterone acetate) and to compare these results with a free-treatment control group.*

Methods: *This prospective study enrolled 173 postmenopausal women who asked at our Menopause Clinic for climacteric symptoms. They were allocated on three groups. The first group (T, n = 41) was treated with 2,5 mg of tibolone daily, the second group (EP, n = 50) received 0,625 mg of conjugated equin estrogens plus 2,5 mg of medroxyprogesterone acetate continuously. The third group was a free-treatment control group (C, n = 82). Bone mineral density (BMD) was assessed before the treatment and yearly during two years.*

Results: *The group on tibolone had an increase in BMD of 4,154% the first year, and 5,214% the second year. The EP group had an increase of 0,643% and 1,611%. Finally the control group had a decrease of 3,181 % and 3,831%. All the differences were statistically significant.*

Conclusion: *Tibolone showed a protective effect on bone loss related to menopause. Further and longer studies are needed to show also a protective effect against bone fractures.*

KEY WORDS

Menopause; Osteoporosis; Tibolone; Hormonal replacement treatment.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es consecuencia de una pérdida progresiva de la masa ósea, aumentando el riesgo de fracturas, lo cual supone una causa importante de morbimortalidad en las mujeres postmenopáusicas^(1,2). Hasta un 15-20 por 100 de las fracturas de cadera secundarias a osteoporosis serán mortales⁽³⁾, y hasta un tercio de los pacientes mayores de 65 años que sobreviven a la fractura pasarán a ser totalmente dependientes de sus familiares⁽⁴⁾. Así, la osteoporosis tiene un coste económico y social importante⁽⁵⁾. Las mujeres postmenopáusicas constituyen un tercio de la población femenina total en los países industrializados, lo cual justifica ya por sí mismo los esfuerzos realizados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis que acontece básicamente en esta época de la vida⁽⁶⁾.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) es la primera opción para evitar la pérdida de masa ósea de las mujeres postmenopáusicas^(7,8), y las consecuentes fracturas posteriores⁽⁹⁾. Sin embargo, muchas mujeres lo toleran mal debido a sus efectos secundarios, básicamente el sangrado vaginal, o no lo aceptan por miedo al cáncer de mama⁽¹⁰⁾. Los estrógenos actúan disminuyendo la resorción ósea y al parecer la tibolona actuaría de la misma forma debido a su mecanismo de acción estrogénico. La tibolona es un esteroide sintético con afinidad por los receptores estrogénicos, progestagénicos y androgénicos^(11,12), que puede ser una alternativa al THS clásico.

El objetivo de este estudio es comparar en mujeres postmenopáusicas los efectos protectores de la tibolona sobre la masa ósea con los observados en la THS convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Fueron incluidas en este estudio un total de 173 pacientes con menopausia espontánea. Todas ellas consultaron a nuestra Unidad de Menopausia por sintomatología climática. Fueron divididas en tres grupos de forma aleatoria: un primer grupo de 41 pacientes (grupo T) fue tratado con tibolona, 2,5 mg diarios de forma continua. Un segundo grupo de 50 pacientes (grupo EP) fue tratado con 0,625 mg de estrógenos conjugados equinos

Tabla 1 Resultados basales de los tres grupos. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar

	Tibolona	Tratamiento combinado	Control
n	41	59	82
Edad (años)	58,85 ± 5,19	55,61 ± 8,99	58,81 ± 7,37
Tiempo de menopausia (años)	5,28 ± 5,58	2,65 ± 3,01	2,94 ± 3,85
Peso (kg)	66,2 ± 7,8	65,3 ± 13,2	70,4 ± 13,4
Talla (cm)	158,4 ± 3,7	159,4 ± 6,1	160,1 ± 4,9
DMO basal (g/cm ²)	0,970 ± 0,161	1,059 ± 0,138	1,122 ± 0,160

diariamente más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona también diariamente en régimen continuo. Y finalmente, un tercer grupo control de 82 pacientes que no recibió ningún tratamiento (grupo C). Las pacientes con contraindicaciones para el THS, o que estuvieran tomando algún fármaco o presentaran enfermedades que alteraran la masa ósea, fueron excluidas del estudio.

Densidad mineral ósea: A todas las mujeres se les determinó la densidad mineral ósea (DMO) basal y anualmente a lo largo de dos años. La DMO fue determinada a nivel de la columna lumbar mediante un densímetro de energía dual de rayos X (DEXA: Sistema Lunar DPX-L, Lunar Radiation Corporation, Madison, WI). La desviación estándar *in vivo* es de 0,1 g/cm². El coeficiente de variación es de 0,5 por 100 *in vitro*, y de 0,8 por 100 en individuos jóvenes con una DMO de 1,2 g/cm², y de 1,3 por 100 en pacientes osteopénicos (DMO < 0,8 g/cm²). La precisión del sistema DPX para la columna es del 0,5 por 100. Los resultados de nuestras pacientes fueron comparados con los datos de referencia de nuestra área geográfica según edad (T y Z scores), sexo, peso y talla⁽¹³⁾. Todas las determinaciones fueron evaluadas por la misma persona (FP).

Análisis estadístico: El análisis estadístico fue realizado mediante comparaciones de las medias (ANOVA). La significación estadística fue establecida en $p < 0,05$. Los resultados fueron analizados mediante el programa SPSS de Windows.

RESULTADOS

Los datos clínicos basales de los tres grupos se detallan en la tabla 1.

De las 173 pacientes que iniciaron el seguimiento en nuestra Unidad de Menopausia, 30 dejaron el es-

tudio antes de los dos años. Las razones más importantes para el abandono fueron el miedo al cáncer de mama, dolor mamario, sangrado vaginal y aumento de peso.

La DMO aumentó un 4,154 por 100 el primer año en el grupo tratado con tibolona, y un 5,214 por 100 el segundo año siempre respecto a la DMO basal. En el grupo tratado de forma combinada se objetivó un aumento del 0,643 por 100 y del 1,611 por 100, respectivamente. Mientras que en el grupo control hubo disminuciones de la DMO del -3,181 por 100 y del -3,831 por 100, también respectivamente. Todas las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Un gran número de tratamientos han sido utilizados para prevenir la osteoporosis y evitar la continua pérdida de masa ósea una vez establecida la

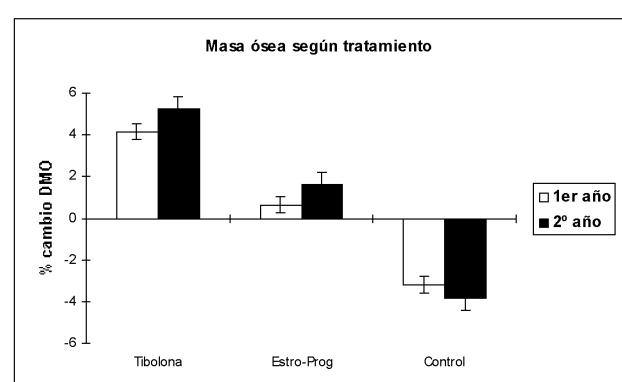


Figura 1. Resultados de la DMO de los tres grupos al año y a los dos años de seguimiento.

30

menopausia. Actualmente hay diversos tratamientos que están altamente contrastados, como son la calcitonina⁽¹⁴⁾ y los difosfonatos^(15,16), que tanto actúan disminuyendo la pérdida de masa ósea como evitando el riesgo de fracturas posteriores. Ambos actúan disminuyendo la resorción ósea, al igual que los tratamientos hormonales actuales. Existen numerosos estudios que muestran una clara mejoría de la DMO con el THS⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, y también una disminución de las fracturas^(9,20). Otros tratamientos propuestos, como los suplementos de calcio y vitamina D, parecería que sólo serían eficaces en personas con déficits nutricionales o muy ancianas⁽²¹⁾.

Pero existe una clara diferencia entre los tratamientos no hormonales y los hormonales. Mientras los primeros actúan sólo sobre la masa ósea, los tratamientos hormonales poseen un amplio abanico de acciones que los hacen ideales para las mujeres postmenopáusicas, y que difieren según el metabolito hormonal utilizado. Así, la tibolona como principales propiedades muestra una disminución de los síntomas climatéricos⁽²²⁾, con una inducción de una atrofia endometrial, con lo cual evita en parte las pérdidas hemáticas por disruptión⁽²³⁾. Este punto es de especial importancia, ya que, por contra, los estrógenos son capaces de inducir una hiperplasia endometrial e incluso un adenocarcinoma de endometrio si no se utilizan progestágenos.

Diversos autores han puesto de manifiesto el efecto protector de la tibolona sobre la pérdida de masa ósea⁽²⁴⁻²⁶⁾, lo cual queda confirmado en nuestro estudio. Nuestros resultados son bastante similares a los observados en otros estudios con tibo-

lona⁽²⁷⁾ en cuanto a aumentos de DMO a nivel lumbar se refiere. Por contra, el aumento de la DMO que encontramos en el grupo de tratamiento combinado es algo menor a lo esperado⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Esto puede explicarse por el hecho de que en dicho grupo se encontraban hasta siete pacientes que perdían más de un 5 por 100 de masa ósea, lo que puede suponer un sesgo de perdedoras rápidas en este grupo.

La tibolona, además, permitiría aumentar el tiempo de administración teniendo en cuenta una mayor facilidad posológica y similares o menores efectos adversos respecto al THS convencional. Es bien conocido que en España el número de mujeres postmenopáusicas que son tratadas con THS se reduce a un 6 por 100 de todas ellas⁽²⁸⁾, y que además un elevado porcentaje lo abandonan antes de un año de tratamiento. Uno de los principales motivos de abandono son las pérdidas hemáticas que sufren estas pacientes con el THS convencional⁽²⁹⁾. Con la tibolona estas pérdidas se reducen a similares índices que en mujeres sin tratamiento⁽²⁷⁾, lo cual ayudaría a aumentar considerablemente el cumplimiento, junto con la facilidad de administración (un comprimido diario), algo imprescindible si se quiere conseguir una disminución de las fracturas a largo plazo⁽²⁷⁾.

Como conclusión, podemos decir que la tibolona es eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea de las mujeres postmenopáusicas. Estudios a más largo plazo serán necesarios para demostrar que la tibolona es también capaz de disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera secundarias a la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992;327:620-7.
- 2 Black DM, Cummings SR, Melton LJ. Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1992;7:639-46.
- 3 Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiology Rev* 1985;7: 178-208.
- 4 Wasnich RD. Epidemiology of osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 249-51.
- 5 Ray N, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995. *J Bone Miner Res* 1997;12:24-35.
- 6 Castelo-Branco C. Management of osteoporosis. An overview. *Drugs and aging* 1998;12(supl 1):25-32.
- 7 Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-61.

- 8 Consensus development statement. 1997. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Ost Int*; 1:1-6.
- 9 Cauley J, Seely D, Ensrud K. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
- 10 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- 11 De Visser J, Coert A, Feenstra H, van der Vies J. Endocrinological studies with Org OD 14. *Arzneimittelforschung* 1984; 34:1010-7.
- 12 Markiewicz L, Gurgide E. *In vitro* evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroid drug (Org OD;14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990;35:535-41.
- 13 Del Río L, Pons F, Huguet M, Setoain FJ, Setoain J. Anterior-posterior versus lateral bone mineral density of spine assessed by dual x-ray absorptiometry. *Eur J Nucl Med* 1995;22:407-12.
- 14 Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporosis Int* 1997;7:165-74.
- 15 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Princas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- 16 Hosking D, Chilvers C, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates J. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485-92.
- 17 Castelo-Branco C, Pons F, González-Merlo J. Bone Mineral Density in surgically postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy as assessed by dual photon absorptiometry. *Maturitas* 1993;16:133-7.
- 18 Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Pons F, González-Merlo J. The effect of hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Europ J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1992;44:131-6.
- 19 Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhaya E, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:546-52.
- 20 Spector TD, Brennan P, Harris PA. Do current regimens of hormone replacement therapy protect against subsequent fractures? *Osteopor Int* 1992;2:219-24.
- 21 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
- 22 Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996;23:55-62.
- 23 Genazanni AR, Benedek-Jaszman IJ, Hart DM, Andolsek L, Kicovic PM, Tax L. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas* 1991;13:243-51.
- 24 Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of twodoses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996;19:395-9.
- 25 Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994;4:314-9.
- 26 Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:2419-22.
- 27 Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998;92:574-9.
- 28 Palacio S. Problemas en el cumplimiento de la terapia hormonal sustitutiva. *Ciencia Ginecológica* 1997;7:203.
- 29 Castelo-Branco C, Durán M, Puig M, Vanrell JA. Compliance with hormone replacement therapy at the menopause. *J Obstet Gynecol* 1995;15:204-5.