

## Tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia con tibolona

J. López-Olmos

Unidad de Menopausia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

### ABSTRACT

We present a series of 125 postmenopausal women treated with tibolone and followed-up for 9 years. Mean age was 52 years (range 27-67), mean parity was 2.35 (range 0-6), mean age at the menopause was 46.46 years (range 26-58), mean years of treatment was 4.14 (range 1-8).

The results obtained were: bleeding, spotting in 11 cases (8.8%) and metrorrhagias in 2 cases (1.6%); breast tenderness 4 cases (3.2%), increased weight 15 cases (12%), hirsutism 17 cases (13.6%). The serious incidents were 2 cases of breast cancer (1.6%), 1 meningioma (0.8%), and 1 right hemiplegia (0.8%).

Treatment was withdrawn in 36 cases (28.8%) with the level corrected.

No significant differences were seen in endometrial thickness, using vaginal sonography, between the first and last measurement. Nor were there differences in the values of total cholesterol, HDL, LDL, VDL, triglycerides, or in the transaminases GOT and GPT.

Tibolone is effective in the treatment of climacteric syndrome. Libido improved in 4 cases (4%).

### INTRODUCCIÓN

Hoy con la menopausia hay que hacer un tratamiento «a la carta»<sup>1</sup>. En el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) para el síndrome climatérico, hay que decidir caso por caso tras evaluar el balance beneficio-riesgo, el deseo de la mujer y la información que tenga. Hay que añadir la nutrición adecuada, el ejercicio físico, la prevención del envejecimiento (según su genética) y el ambiente psicoafectivo,

para lograr con todas esas medidas una calidad de vida apreciable.

La decisión de la paciente en el THS tiene importancia para mejorar el cumplimiento<sup>2</sup>. El THS requiere un estudio del riesgo-beneficio para la calidad de vida. Hoy se consideran contraindicaciones absolutas: las hepatopatías; los antecedentes de tromboembolia; los triglicéridos (TG) > 500 mg/dl, por el riesgo de pancreatitis, y el factor V Leiden, heterocigoto, con 5 veces más de riesgo de trombosis venosa. Y ya no son contraindicaciones: la hipertensión arterial (HTA), la isquemia cardíaca, la otosclerosis, la obesidad, las enfermedades de mama benignas, la diabetes, y ser portadora de varices.

Una alternativa en el THS con estrógenos + progestágenos (E+P) es la tibolona, un gonadomimético con triple acción: estrogénica, gestagénica y androgénica. La tibolona mejora el síndrome climatérico, los trastornos del humor, estimula la libido, disminuye la sequedad vaginal y mejora la dispareunia, y previene la pérdida de masa ósea<sup>1,2</sup>. Pero hay aumento de peso, 5 veces más que con placebo, y no es cardioprotectora. Puede dar cefaleas, mareos e hirsutismo.

La tibolona es un compuesto esteroideo que actúa simultáneamente como estrógeno, progestágeno y andrógeno, con actividad específica en el tejido<sup>3</sup>; trata los síntomas climatéricos y previene efectos a largo plazo de la menopausia, como la osteoporosis, porque inhibe la resorción de masa ósea por su efecto estrogénico. Como estrógeno, reduce las sofocaciones y los síntomas vasomotores. Como andrógeno, mejora la libido, la sequedad vaginal y la dispareunia. La potencia de la tibolona es 1/10 de la noretisterona y 1/20 de la metil-testosterona.

La tibolona produce menor tensión mamaria que el THS convencional, y no produce aumento de densidad mamográfica; no aumenta el riesgo de cáncer de mama; no tiene efecto en los TG pero disminuye el

\_\_\_\_\_   
 Aceptado para su publicación el 7 de septiembre de 2004.

colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL); no influye en la HTA; aumenta la antitrombina III (AT III), el plasminógeno y la fibrinólisis, pero disminuye el fibrinógeno; hay menos hemorragia vaginal que con el THS. La actividad específica en el tejido de la tibolona depende del metabolismo de ésta y de la fijación de los metabolitos a un receptor específico. Hay metabolismo específico en el tejido, respuesta tejida específica, y respuesta clínica específica.

Los metabolitos de la tibolona son 3: 3a OH-tibolona, 3B OH-tibolona y el isómero D4<sup>4</sup>. El metabolito 3a OH-tibolona tiene acción en la mama, con inhibición enzimática. El metabolito 3B OH-tibolona actúa en los receptores estrogénicos, en hueso y vagina con acción positiva. El isómero D4 actúa en los receptores de progesterona, en endometrio con acción negativa; en los receptores de andrógenos, en cerebro y en la fibrinólisis con acción positiva, y con acción negativa en hígado, con el cHDL y la globulina transportadora de las hormonas sexuales.

La tibolona tiene acción biológica por sus metabolitos, y no por sí misma. Se absorbe rápidamente en el plasma en 30 min; el pico de absorción máxima es a las 4 h; el metabolismo es en el hígado; la excreción es por orina y heces, y la vida media es de 45 h<sup>4</sup>. En la mujer posmenopáusica se da como THS a dosis de 2,5 mg/día.

De la revisión de estudios aleatorizados, 21<sup>4</sup>, y clínicos, 120<sup>5</sup>, puede concluirse como probado que la tibolona es beneficiosa en el síndrome climatérico (disminuye sofocaciones y sudoración), mejora el humor, la libido y la atrofia vaginal; aumenta la densidad mineral ósea, trabecular, en columna lumbar un 10-15%, lo que disminuye el riesgo de fractura y protege de la osteoporosis, como los estrógenos o el alendronato.

Las indicaciones de la tibolona serían, tras 1 año desde la menopausia<sup>5</sup>:

- Como alternativa al THS convencional (E+P).
- En la mujer con efectos adversos del THS convencional.
  - En la mujer > 65 años.
  - En la mujer con historia de endometriosis.
  - En la mujer que toma análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (RnGH) como coadyuvante (*add-back therapy*).

Tras esta panorámica de la tibolona, en este trabajo presentamos nuestra experiencia personal en 2 consultas, tratando y controlando durante 9 años a 125 mujeres posmenopáusicas. Haremos hincapié con los resultados en endometrio, mama, analítica de lípidos y transaminasas, y estudio pormenorizado del abandono del tratamiento, y efectos secundarios frecuentes y accidentales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la Unidad de Menopausia del Servicio de Ginecología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, y en la Consulta de Ginecología de Liria (Valencia), dependiente del primero, durante 9 años, 1995-2003, fuimos reclutando pacientes posmenopáusicas con síndrome climatérico candidatas a THS que se trataron con tibolona (Boltin), 1 comprimido/día de 2,5 mg sin interrupción. La serie constó de 125 casos, 58 (46,4%) correspondientes al hospital, grupo A, y 67 (53,6%) a la consulta de Liria (L), grupo B. En el grupo A había 1 caso más, que se ha excluido debido a que no se ha podido localizar la historia en el archivo del hospital. Se trataba de una paciente que falleció por cáncer de páncreas, familiar de personal del hospital.

El objetivo del trabajo es un estudio prospectivo en el tiempo (9 años) y real, en el que se valoran los resultados clínicos y analíticos y la evolución de estas pacientes. Al ser un estudio personal, siempre con el autor en ambas consultas, en la del hospital los jueves una vez por semana, y en el ambulatorio los lunes y miércoles 2 veces por semana, la relación médico-paciente tiene una serie de ventajas, que están referidas en otros trabajos<sup>6,7</sup>.

La sistemática seguida fue la siguiente: en la visita inicial se recogían los síntomas de la paciente y se la exploraba clínica y ginecológicamente con toma de muestras para citología cervicovaginal y biopsia endometrial (si era posible), se practicaba una ecografía transvaginal y se exploraban sus mamas; se solicitaba mamografías y analítica general; se la citaba para ver los resultados. Una vez comprobados y conformes, se le explicaba el método de tratamiento detalladamente (elegido por ella o por el médico, según indicación individual), y se le adjuntaba documentación gráfica y posibles motivos de consulta junto a sus soluciones por escrito.

Se practicó un primer control a los 6 meses del tratamiento para ver la evolución y corregir cualquier disfunción de éste, y posteriormente al año (y sucesivos), en que se repite todo el estudio: citología, ecografía, mamografías y analítica. Las mamografías y analítica se solicitaban con antelación, de un año para otro, de manera que, practicadas un mes antes de la consulta, al llegar a ésta ya se disponía de los resultados recientes. En ocasiones se solicitaba densitometría ósea, ya que se practicaba en otro hospital.

Por el distinto tiempo de uso del tratamiento en las pacientes, para el cálculo tanto de los valores iniciales como finales en la línea endometrial (LE) ecográfica, así como en los valores de la analítica en todos sus

TABLA I. Serie. Reclutamiento por años

	N	%	
Hospital (HAV)	58	46,4	
Ambulatorio (L)	67	53,6	
Total	125	100	
AÑOS	HAV	L	TOTAL
1994	1	0	1
1995	6	22	28
1996	7	9	16
1997	24	12	36
1998	10	1	11
1999	5	8	13
2000	4	7	11
2001	1	4	5
2002	0	4	4
2003	0	0	0
Total	58	67	125

HAV: Hospital Arnau de Vilanova.

parámetros, iniciales y finales, se han considerado los casos que al menos tuvieran 2 valores, y se han excluido todos los que no cumplieran este requisito. En los valores de la LE también se calculó aparte la media de todas las medidas correspondientes a la revisión de cada año.

El estudio estadístico incluyó rangos, medias y desviaciones estándar para los datos cuantitativos, y porcentajes para los cualitativos. Se utilizó la t de Student para la comparación de medias, con un valor significativo para una  $p < 0,05$ , y el test de la  $\chi^2$  de Pearson para comparar variables cualitativas, con un valor significativo para una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Descripción de la muestra previa al tratamiento

En la tabla I se indica la inclusión por años, en cada grupo.

En la tabla II se expresan los datos cuantitativos de edad, edad a la menarquia; paridad, como gestacio-

nes, partos y abortos; edad a la menopausia, y años de uso del tratamiento. No hay diferencias significativas, salvo en los años de uso, menor en el grupo B (4,14 frente a 2,37,  $p < 0,001$ ). La edad media global fue de 52,04 años; la paridad media global fue de 2,35 partos; la edad media global a la menopausia fue de 46,46 años. En el grupo A hubo menopausia quirúrgica en 18 (31,03%) casos y menopausia precoz en 4 (6,89%), y fue precoz y quirúrgica en 2 casos. En el grupo B hubo menopausia quirúrgica en 19 (28,35%) casos y menopausia precoz en 6 (8,95%), y todos fueron quirúrgicos.

En el grupo A hubo antecedentes médicos de 92 tipos y no tenían antecedentes 17 (29,31%) casos, lo que supone una media de 2,24 enfermedades por caso con antecedentes; el más frecuente fue la HTA, en 17 (29,31%) casos, y la depresión, en 7 (12,06%). En el grupo B no había antecedentes en 22 (32,83%) casos. Los tipos fueron 68, lo que supone una media de 1,51 enfermedades por caso con antecedentes; el más frecuente fue la HTA, en 22 (32,83%) casos, y la depresión, en 12 (17,91%). Los resultados se superponen porque se trata de la misma población.

En el grupo A no hubo antecedentes quirúrgicos en 10 (17,24%) casos. Los más frecuentes fueron amigdalectomía en 15 (25,86%) casos y apendicectomía en 13 (22,41%). Dentro de los antecedentes quirúrgicos ginecológicos, hubo histerectomía simple en 10 (17,24%) casos, histerectomía más doble anexectomía en 11 (18,96%), histerectomía vaginal en 2 (3,44%) y legrado en 9 (15,51%). De las 107 intervenciones, resulta una media de 2,22 intervenciones por caso con antecedentes.

En el grupo B no hubo antecedentes quirúrgicos en 20 (29,85%) casos. Los más frecuentes fueron apendicectomía en 10 (14,92%) casos y amigdalectomía en 6 (8,95%). Respecto a la cirugía ginecológica hubo histerectomía más doble anexectomía en 14 (20,89%) casos e histerectomía simple en 5 (7,46%). La media de intervenciones en 73 procedimientos fue de 1,55 por caso con antecedentes.

TABLA II. Datos cuantitativos

	GRUPO A-HAV (N = 58)			GRUPO B-L (N = 67)			P
	RANGO	MEDIA	DESVIÓ	RANGO	MEDIA	DESVIÓ	
Edad	27-64 años	51,34	6,30	38-67	52,65	5,14	NS
Edad menarquia (años)	9,5-16	12,83	1,74	9-17	12,74	1,84	NS
Gestaciones	0-6	2,18	1,35	0-6	2,91	1,28	NS
Partos	0-5	2,27	1,10	0-6	2,43	1,22	NS
Abortos	0-2	0,34	0,57	0-4	0,49	0,85	NS
Edad menopausia (años)	26-56	45,31	6,60	26-58	47,46	6,15	NS
Años uso tratamiento	1-8	4,14	2,13	1-8	2,37	3,23	$p < 0,001$

NS: no significativo; HAV: Hospital Arnau de Vilanova; L: consulta de Liria.

TABLA III. Datos clínicos

DATOS	GRUPO A-HAV (N = 58)		GRUPO B-L (N = 67)		TOTAL (N = 125)	
	N	%	N	%	N	%
Sangrados						
Marcado	6	10,34	5	7,46	11	8,8
Metrorragia	1	1,72	1	1,49	2	1,6
Dolor mamario	2	3,44	2	2,98	4	3,2
Sequedad vaginal	1	1,72	2	2,98	3	2,4
Dispareunia	1	1,72	4	5,97	5	4
Sin deseo sexual	4	6,89	12	17,91	16	12,8
Sin relaciones sexuales	3	5,17	3	4,47	6	4,8
Aumento de peso	7	12,06	8	11,94	15	12
Pérdida de peso	3	5,17	3	4,47	6	4,8
Hirsutismo	4	6,89	13	19,4	17	13,6
Otros incidentes	5	8,62	2	2,98	7	5,6
Cáncer de mama	2	3,44	–	–	2	1,6
Meningioma parietal	1	1,72	–	–	1	0,8
Derecho						
Hemiplejía derecha	1	1,72	–	–	1	0,8
Sacroileitis bilateral	1	1,72	–	–	1	0,8
Isquemia miembro inferior	–	–	1	1,49	1	0,8
Trasplante renal + QT	–	–	1	1,49	1	0,8
THS						
Previo	23	39,65	3	4,47	26	20,8
Posterior	2	3,44	6	8,95	8	6,4

QT: quimioterapia; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; HAV: Hospital Arnau de Vilanova; L: consulta de Liria.

Los motivos de consulta más frecuentes dentro del síndrome climatérico fueron, en el grupo A, sofocaciones en 21 (36,20%) casos y dolores de huesos en 17 (29,31%) y, en el grupo B, sofocaciones en 22 (32,83%) casos y dolores de huesos en 13 (19,40%); 3 (4,47%) casos consultaron por dispareunia.

En el grupo A, en la exploración se detectó: 1 útero miomatoso, 1 himen íntegro y una estenosis vaginal. La citología vaginal fue negativa y atrófica. Hubo 1 caso de infección por hongos y 1 caso de infección por *Gardnerella*. En las mamografías negativas destacaban como hallazgos: calcificaciones benignas en 4 (6,89%) casos, mastopatía fibroquística (MFQ) en 7 (12,06%), calcificaciones arteriales en 1 (1,72%), quistes en 2 (3,44%), nódulo benigno en 2 (3,44%), 1 lipoma (1,72%), 1 fibroadenoma (1,72%) y microcalcificaciones en 8 (13,79%) casos. Un caso (1,72%) llevaba prótesis mamarias. En 27 (46,55%) casos, las densitometrías fueron normales en 15 (55,55%), hubo osteopenia en 4 (14,81%) y osteoporosis en 8 (29,62%).

En el grupo B, en la exploración se detectaron 6 (8,95%) úteros miomatosos, 5 (7,46%) casos de cistorrectoceles, 4 (5,97%) prolapsos uterinos, 1 (1,49%) himen íntegro y 1 (1,49%) liquen escleroatrófico de vulva. En la citología cervicovaginal hubo 11 (16,41%) infecciones por hongos y 3 (4,47%) infecciones por *Gardnerella*. En las mamografías hubo calcificaciones benignas en 12 (17,91%) casos, mi-

crocalcificaciones en 7 (10,44%), nódulos benignos en 5 (7,46%), fibroadenomas en 2 (2,98%), MFQ en 2 (2,98%) y quistes en 3 (4,47%). En 13 (19,40%) casos, las densitometrías fueron normales en 7 (53,84%), hubo osteopenia en 2 (15,38%) y osteoporosis en 4 (30,76%).

### Descripción de la muestra durante el tratamiento

En la tabla III se presentan los datos clínicos, globalmente y por grupos. Hubo 11 (8,8%) casos de hemorragia marcada (tipo *spotting*) y 2 (1,6%) de metrorragias; 4 (3,2%) de dolor mamario; 3 (2,4%) de sequedad vaginal; 5 (4%) de dispareunia. En 16 (12,8%) casos no había deseo sexual, 12 del grupo B; pero en este grupo hubo 5 (7,46%) casos que refirieron mejoría en el deseo sexual con el tratamiento. De todas formas, 6 (4,8%) casos no practicaban relaciones sexuales.

Refirieron aumento de peso 15 (12%) casos, que osciló entre 2 y 12 kg (media, 4,5 kg), el más rápido fue de 5 kg en 2 meses. Refirieron pérdida de peso en 6 (4,8%) casos, que osciló entre 7 y 16 kg (media, 10,3 kg), el más rápido fue de 16 kg en 5 meses. Uno de los casos fue un cáncer de mama, que perdió 10 kg en 2 años.

El hirsutismo ocurrió en 17 (13,6%) casos y solía ser en la cara: barbilla, mentón y mejillas, pero también en brazos y piernas, y entre las mamas.

TABLA IV. Ecografía vaginal. Línea endometrial

	LE	MEDIA MEDIDAS	LE VALOR INICIAL (mm)	LE VALOR FINAL (mm)	P
Grupo A-HAV (n = 37)		3,02	3,17	2,54	NS
	DE	1,54	2,76	1,21	
Grupo B-L (n = 37)		3,4	3,38	3,41	NS
	DE	1,44	2,05	2,82	
	p	NS	NS	NS	

NS: no significativo; LE: línea endometrial; HAV: Hospital Arnau de Vilanova; L: consulta de Liria; DE: desviación estándar.

TABLA V. Valores analíticos

		GRUPO A-HAV (N = 37)		GRUPO B-L (N = 46)	
		INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
Colesterol (mg/dl)		215,72	211,67	213,91	218,29
	DE	39,06	38,21	37,62	37,79
Triglicéridos (mg/dl)		104,18	96,32	110,36	107,36
	DE	51,16	37,74	89,02	88,92
cHDL (mg/dl)		58,75	52,82	53,78	49,15
	DE	12,82	14,39	11,48	19,75
cLDL (mg/dl)		138,53	141,67	150,5	150,76
	DE	31,48	36,1	33,89	38,66
cVLDL (mg/dl)		18,46	18,37	19,03	18,66
	DE	7,78	7,7	9,69	8,91
GOT (mU/dl)		26,83	26,68	27,71	29,8
	DE	12,96	8,06	9,27	19,39
GPT (mU/dl)		34,94	33,5	32,95	36,02
	DE	22,82	15,42	11,22	19,14
p		NS todas las comparaciones		NS todas las comparaciones	

NS: no significativo; HAV: Hospital Arnau de Vilanova; L: consulta de Liria; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cVLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad; DE: desviación estándar.

Hubo 7 (5,6%) casos clasificados como otros incidentes, de los que hay que señalar 2 casos de cáncer de mama en el grupo A (3,44% y globalmente 1,6%). El número 5, una mujer de 54 años, con 7 años con el tratamiento, siempre con mamografías normales, presentó un cáncer ductal infiltrante y se le practicó cuadrantectomía ampliada más linfadenectomía axilar, seguido de radioterapia y tamoxifeno. El número 48, una mujer de 50 años que había tomado previamente anticoncepción hormonal oral durante 10 años y 5 años de tratamiento, presentó un cáncer ductal infiltrante y se le practicó cuadrantectomía más linfadenectomía axilar, seguido de radioterapia, quimioterapia y tamoxifeno.

En el grupo A hubo otros 3 incidentes: la aparición de un meningioma parietal derecho (número 22) en una mujer de 47 años, con el tratamiento durante 2,5 años, que se le suprimió antes de la intervención y tras ella volvió a tomarlo, aunque un año después lo dejó por cefaleas. Una hemiplejía derecha (número 35) en una mujer de 58 años hipertensa, que había llevado previamente 6 años de THS en Alemania, con un total de 9 años, y que presentó un ictus isquémico subcorti-

cal en la arteria cerebral media izquierda con hemiparesia, y posteriormente una hemiplejía derecha por oclusión completa de la carótida interna izquierda, con afasia. Tenía arteriosclerosis cerebral. Y una sacroileitis bilateral con artritis en las manos (número 37), en una mujer de 50 años, con 4 años de tratamiento.

En el grupo B hubo 2 (2,98%) incidentes: un caso de isquemia en miembro inferior (número 9) en una mujer de 60 años, que llevó el tratamiento 4 años. Y el caso (número 32) de una mujer de 53 años afectada de poliquistosis renal, en diálisis, a la que se le practicó un trasplante renal más quimioterapia durante el tratamiento que llevó 3 años.

Previamente, 26 (20,8%) casos estuvieron con THS, 23 en el grupo A y 3 en el B. Después de dejar la tibolona, 8 (6,4%) casos utilizaron el THS, sobre todo para las sofocaciones, que habían reaparecido.

En los controles anuales de citología, ecografía, mamografías y analítica no hubo cambios, salvo los que vamos a comentar.

En la tabla IV se presentan los datos de la ecografía. En la ecografía vaginal se midió la LE, en 37 casos con útero, en ambos grupos. No hubo diferencias



TABLA VI. Abandonos del tratamiento

	GRUPO A-HAV (N = 58)		GRUPO B-L (N = 67)		TOTAL (N = 125)	
	N	%	N	%	N	%
No toman	2	5,71	–	–	2	1,6
< 1 caja (1–3 comprimidos)	1	2,85	5	16,66	6	4,8
Dejan de tomar y recuperan*	7	20	6	20	13	10,4
> 1 mes y < 1 año	15	42,85	5	16,66	20	16
> 1 año**	6	17,14	10	33,33	16	12,8
Se lo cambian	3	8,57	1	3,33	4	3,2
Se lo retiran	1	2,85	3	10	4	3,2
Total	35	60,34	30	44,77	65	52
Total corregido*	28	48,27	24	35,82	42	33,6
Total corregido**	22	37,93	14	20,89	36	28,8

\*Cuando dejan de tomar el tratamiento y se recuperan.

\*\*Con más de un año de tratamiento no se consideraría abandono sino cese del tratamiento.

significativas al comparar la media de medidas por caso, el valor inicial y el valor final, por grupos, ni al comparar en cada grupo los valores iniciales y finales con el tratamiento.

En la ecografía se encontraron 5 (8,62%) casos de miomas en el grupo A; uno de ellos presentó una necrobiosis del mioma, caso ya publicado en otro trabajo<sup>8</sup>. En este grupo no se practicó ninguna histeroscopia diagnóstica. En el grupo B, los hallazgos fueron: 1 (1,49%) hidrómetra, 2 (2,98%) pólipos endometriales y 8 (11,94%) miomas. Se practicaron 4 (5,97%) histeroscopias diagnósticas, en las que se encontró: 1 mucómetra, 2 atrofas endometriales y 1 pólipo.

En la analítica general (tabla V) se comparan los valores de colesterol, TG, cHDL, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y transaminasas (transaminasa glutamicoxalacética [GOT] y transaminasa glutamicopirúvica [GPT]), iniciales y finales, en 37 casos en el grupo A, y en 46 en el B. Tampoco hubo diferencias significativas en ninguna comparación entre valores iniciales y finales, intra o intergrupos.

En las mamografías, únicamente se encontraron los 2 casos de cáncer de mama del grupo A ya comentados. En el caso 5 aparecieron microcalcificaciones al cabo de 7 años de tratamiento y en la biopsia se diagnosticó el cáncer. En el caso 48, se detectó un nódulo y una retracción del pezón. En la mamografía había una imagen espiculada, sospechosa de cáncer, que luego se confirmó.

#### Estudio del abandono del tratamiento

En la tabla VI se presenta el estudio del abandono del tratamiento. Se señalan distintas categorías; así, en primer lugar están las pacientes a las que se recetó el tratamiento pero no llegaron a tomarlo, 2 (5,71%) ca-

sos en el grupo A. Algunas incluso se lo compraron, pero bien por miedo o porque no tenía intención de seguirlo, no llegaron a tomarlo. En otros casos comenzaron el tratamiento, pero lo abandonaron de inmediato al mínimo efecto secundario, o por cualquier cosa que notaron y que lo atribuyeron al medicamento. Así, en la primera caja, y a la primera o tercera pastilla, 6 (4,8%) lo dejaron por mareos, cefaleas o molestias gástricas. Otro apartado importante, en relación con el anterior, es cuando dejan de tomar la medicación pero luego la recuperan al consultar y hablar conmigo, pues pierden el miedo al saber que estos efectos son normales y frecuentes hasta que el organismo se adapta o se acostumbra a la medicación. Por ello, estos casos, 13 (13,4%) –20% en cada grupo–, no los considero abandono del tratamiento, porque lo toman y el cumplimiento es bueno durante años. Así, si el abandono total fue del 60,34% en el grupo A y del 44,77% en el B, corregido restando estos casos, el abandono total sería del 33,6%, el 48,27% en el grupo A y el 35,82% en el B. Otros abandonos se produjeron entre 1 mes y 1 año; fueron 20 (16%) casos, cuyas causas fueron variopintas: edemas, cefaleas, cansancio, molestias gástricas, hinchazón abdominal, hirsutismo, alteración en la analítica (aumento de transaminasas), etc.

Con más de 1 año de tratamiento, el abandono se debió a otras causas: los incidentes ya comentados como el meningioma, el trasplante renal o el cáncer de mama; en total 16 (12,8%) casos. En otros casos, al cabo de los años ya no lo consideramos abandono del tratamiento como tal, sino cese del mismo, porque había cedido la sintomatología para la que fue prescrito o por cambio de circunstancias particulares. Por ello, estos casos, si los descartamos del abandono con la segunda corrección, pasan a ser 22 (37,93%) casos en el grupo A y 14 (20,89%) en el B, en total 36 (28,8%). Ésta sería la tasa de abandono definitiva, que aún así nos parece mucho. Pero ésta es la realidad.

En otros casos, la paciente abandonó el tratamiento porque otros médicos, especialistas o generalistas, públicos o privados, se lo cambiaron (3,2%) o se lo retiraron (3,2%).

### Conclusiones clínicas

- El abandono del tratamiento, corregido, sería del 28,8%, algo alto.
- Los sangrados fueron escasos, 8,8% de marcado y 1,6% de metrorragias. Hubo aumento de peso en 12% e hirsutismo en 13,6%. Se detectaron 2 (1,6%) casos de cáncer de mama al cabo de 6 años de tratamiento (media).
- No hubo diferencias significativas en la LE por ecografía vaginal, comparando valores iniciales y finales.
- No hubo diferencias significativas en los valores analíticos de colesterol total, cHDL, cLDL y cVLDL, TG y transaminasas (GOT y GPT), comparando los valores iniciales y finales.

### DISCUSIÓN

La tibolona es beneficiosa para la mujer en los síntomas climatéricos, el humor, la libido, la atrofia vaginal y en la densidad mineral ósea, para prevenir la osteoporosis. Nosotros no presentamos resultados sobre este apartado, ya que las densitometrías se realizaban en otro centro y bajo unos criterios estrictos de petición, lo que significa que tenemos pocos casos controlados.

Pero sí sabemos que la tibolona previene la pérdida de masa ósea y disminuye el riesgo de fractura. Según Rymer et al<sup>9</sup>, con un estudio de 8 años que comparaba 59 casos tratados con 51 no tratados, en el grupo tratado aumentó la densidad mineral ósea (DMO) en columna y en cadera, 4,1 y 4,6%, respectivamente, de forma significativa. En el grupo no tratado disminuyó. Se toleró bien y hubo alta adherencia al tratamiento por bajo sangrado vaginal.

También, en el estudio de Prelevic et al<sup>10</sup>, de 8 años, en 66 pacientes en tratamiento aumentó la DMO de forma significativa en columna lumbar (4,1%) y en cadera (1,6%). Hubo más mejoría si antes no había tomado THS. La tibolona es efectiva en aumentar la DMO y tiene papel en el tratamiento de la osteoporosis.

Dören et al<sup>11</sup>, en un metaanálisis con estudio de 39 trabajos prospectivos y aleatorizados, concluyen que todo THS mantiene la DMO lumbar y de cadera, o produce ganancia de la misma (mejor en columna que en cadera), y que la tibolona es igual de efectiva que los estrógenos.

Respecto al endometrio, se ha visto<sup>12</sup> que la tibolona transforma el endometrio proliferativo en endometrio atrófico. Utilizada como progestágeno, la tibolona causa regresión endometrial sin sangrado y hay menos sangrados que con el acetato de medroxiprogesterona (AMP) o con la noretisterona (NET).

Rymer et al<sup>13</sup> estudiaron la incidencia de sangrado vaginal con tibolona en un estudio prospectivo de 2 años, comparando 50 casos con tratamiento y 50 sin tratamiento. Hubo sangrado con tibolona en el 20% (12/59) frente al 9,4% (5/23) en el control, pero no hubo diferencias significativas. La minoría de mujeres que sangran con tibolona son jóvenes, con menopausia reciente y que tienen producción de estradiol (E2) endógena. El sangrado inicial en los primeros 3 meses no precisa de una biopsia endometrial.

Ginsburg y Prelevic<sup>14</sup> estudiaron 47 mujeres que sangraban con tibolona. Realizaron eco-Doppler en 12 casos, histeroscopia en 20 y legrado en 9. Como causa del sangrado encontraron 11 pólipos y 7 miomas, y en 24 (51%) no se determinó la causa. En 15 mujeres el tratamiento se usó 5 años. Concluyen que el sangrado con tibolona debe investigarse (*spotting* es lo más frecuente). Es frecuente el sangrado si han tomado estrógenos previamente. La mayoría de pacientes continuaron tomando tibolona y no volvieron a sangrar.

Dören<sup>15</sup> estudia el sangrado en los regímenes de THS. Los sangrados (tipo *spotting*) ocurren al principio del tratamiento. Para no tenerlos recomienda el THS combinado continuo o la tibolona. La tibolona causó amenorrea en el 66,7%.

Van Gorp y Neven<sup>16</sup> dicen, acerca de la seguridad endometrial del THS, que el sangrado depende de la dosis de E+P, y en regímenes con sangrado hay bajo cumplimiento. Con metrorragia y THS hay que hacer una evaluación intrauterina con ecografía vaginal, histeroscopia y biopsia endometrial. Con la tibolona hay un 90% de atrofia endometrial y un 10% de cambios proliferativos leves. Los sangrados son un 10-15% en los primeros meses y un 4% después de 6 meses.

En nuestra serie, los sangrados fueron 11 (8,8%) casos de marcado y 2 (1,6%) de metrorragias en los primeros meses o antes del primer año. En la ecografía vaginal con la LE no hubo diferencias significativas en las medias de medidas de cada caso por año entre sí ni entre los 2 grupos comparados, y tampoco entre los valores iniciales y finales.

En la mama, Erel et al<sup>17</sup> realizaron un estudio prospectivo con 25 mujeres seguidas 2 años, y al observar los cambios mamográficos con tibolona, sólo detectaron 2 (8%) casos. Para estos autores, la tibolona es segura. La tibolona tendría un efecto in-

hibitorio en el crecimiento tumoral en la mama, por la actividad androgénica.

Valdivia y Ortega<sup>18</sup> estudiaron la densidad mamográfica (DM) en 210 mujeres posmenopáusicas < 65 años, con 7 pautas de THS y 1 año de tratamiento, y 30 controles no tratados. La DM aumentó en 5 pautas con estrógenos; con tibolona (30 casos) la DM no aumentó,  $p < 0,05$ . El aumento de DM tiene relación con el riesgo de presentar cáncer de mama, al dificultar la interpretación de las mamografías. En este estudio, la tibolona resultó mejor.

Egarter et al<sup>19</sup> hicieron un estudio piloto en 20 mujeres posmenopáusicas con cambios mastopáticos, trataron 10 casos con tibolona y a 10 con placebo. En 4 casos del grupo tratado disminuyó la DM frente a 1 en el grupo placebo. Hubo diferencias ( $p < 0,0036$ ) en las categorías de no cambio y de reducción mínima. Hubo una mejoría con tibolona en las molestias mamarias,  $p < 0,019$ .

Christodoulakos et al<sup>20</sup> estudiaron los cambios mamográficos en 131 mujeres posmenopáusicas de 41-67 años, 56 tratadas con tibolona, 48 con raloxifeno y 27 eran controles. Hicieron mamografías antes y después (a los 12 meses) y observaron los criterios de Wolfe. Al año, la DM aumentó en 6 (10,7%) casos con tibolona, en 3 (6,3%) con raloxifeno y no aumentó en el grupo control. No hubo diferencias entre tibolona y raloxifeno. Los cambios de la DM fueron minoría con tibolona y raloxifeno, pero no interfieren en la interpretación de las mamografías. La tibolona no estimula el parénquima mamario y es mejor que la THS en los efectos mamarios.

En nuestra serie, 4 (3,2%) casos refirieron dolor mamario durante el tratamiento, pero se detectaron 2 (1,6%) casos de cáncer de mama, uno tras 7 años de tratamiento y siempre con mamografías normales, el otro tras 10 años de anticoncepción hormonal oral y con 5 años de tratamiento.

En la analítica de lípidos y transaminasas, en nuestra serie no hubo diferencias significativas en ningún valor, en todas las comparaciones entre valores iniciales y finales, ni entre ambos grupos.

La cardiopatía coronaria es la primera causa de muerte en la mujer, y la menopausia influye negativamente en varios factores de riesgo<sup>21</sup>. Los factores de riesgo de enfermedad coronaria son: el perfil lipídico aumentado (aumento de cLDL y disminución de cHDL); el aumento de TG (con valores > 398 mg/dl el riesgo de muerte se multiplica por 3); la viscosidad del plasma; la proteína C reactiva, y el tabaco. El THS tiene un efecto cardioprotector a largo plazo y disminuye en un 35-50% el riesgo de enfermedad coronaria. Pero con enfermedad coro-

naria presente, no debe administrarse THS. Y lo que no hay que olvidar es que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria es 10 veces el riesgo de muerte por cáncer de mama.

En un estudio<sup>22</sup> con 39 mujeres posmenopáusicas tratadas con tibolona durante 6 meses, se vio que la lipoproteína(a) disminuyó un 39%, y hubo disminución de TG y de cVLDL; pero también disminuyó el cHDL, un 18%. Estas disminuciones de valores tienen efecto beneficioso en el riesgo cardiovascular y balancean o compensan la disminución de cHDL.

Otro estudio<sup>23</sup> comprende 140 mujeres posmenopáusicas, con 3 pautas de THS, una de ellas tibolona (35 casos), y controles (35 casos). A los 2 años, con E2 oral hubo mejoría en los lípidos y el riesgo cardiovascular, pero no con tibolona. La tibolona aumentó el riesgo cardiovascular, disminuyó la lipoproteína(a) de forma significativa pero también disminuyó el cHDL y aumentó el cLDL. La disminución de cHDL tuvo relación con el aumento de la enfermedad coronaria.

Castelo-Branco et al<sup>24</sup> realizaron un estudio prospectivo y comparativo de lípidos en 76 mujeres posmenopáusicas y a 2 años. Dieron tibolona a 27 casos, THS ([ECE], estrógenos conjugados equinos + AMP), a 25 y no fueron tratados 24. La tibolona disminuyó un 23% el cHDL y un 18% los TG, y también la apolipoproteína A1 y B.

Un estudio de la función cognitiva y sus variaciones en la posmenopausia<sup>25</sup>, que comparó THS combinado y continuo (ECE+AMP) y tibolona, en 2 grupos de 20 casos durante 6 meses, y que estudió los valores de E2, las habilidades cognitivas y el examen de estado mental, observó que ambas pautas preservan la función cognitiva y previenen el declinar de la memoria, pero el THS combinado resultó mejor que la tibolona.

Respecto a los efectos secundarios, frecuentes y accidentales, y al abandono del tratamiento, Hammar et al<sup>26</sup> compararon tibolona y THS combinado continuo en un estudio multicéntrico escandinavo, de 1992 a 1995, con 315 mujeres posmenopáusicas; trataron a 164 con tibolona y a 151 con 17 $\beta$  estradiol más acetato de noretisterona (ANET). Ambas pautas redujeron las sofocaciones, la sudoración y la sequedad vaginal; aliviaron los síntomas, pero para las sofocaciones E2+ANET fue mejor ( $p < 0,01$ ). Con tibolona hubo menos *spotting* o sangrados, menos abandono por ellos y menor dolor mamario. Los abandonos fueron 122 (28%) casos: 54 (25%) con tibolona, sobre todo en los primeros 6 meses por efectos secundarios (16%). Hubo 4 casos con efectos adversos serios con tibolona: 1 cáncer de útero, 1 glioma, 1 cáncer de mama y 1 prolapso de disco lumbar. Los efectos se-



cundarios frecuentes con tibolona fueron: dolor mamario (20%), edemas (33%), náuseas (23%) y sangrados (4%). Hubo diferencias ( $p < 0,001$  y  $< 0,0001$ ) a favor de tibolona en estas cifras respecto a E2+ANET.

Ginsburg et al<sup>27</sup> presentan su experiencia clínica con tibolona durante 8 años (1985-1993), con 301 mujeres posmenopáusicas. Los efectos secundarios fueron: aumento de peso y/o edema o hinchazón en 30 (11,28%) casos, y sangrados en 33 (12,69%). En 11 casos había 6 pólipos y 5 miomas; en 5 casos no había causa. Hubo síntomas mamaros en 20 (7,52%) casos, síntomas gastrointestinales, náuseas, en 14 (5,26%). Hubo 8 (2,66%) casos de abandonos por efectos secundarios: 5 por aumento de peso, 2 por dolor mamario y 1 por problema gastrointestinal. En la primera o segunda visita hubo 35 abandonos y 16 pérdidas. Hubo 8 abandonos por efectos secundarios. La *compliance* sería del 80,39%.

En el estudio Tempo-96, estudio de farmacovigilancia nacional con tibolona<sup>28</sup> –en el que participamos con 10 casos–, de 1.468 casos durante 1 año, los sangrados fueron: manchado, raro el 13,53% y a menudo el 2,71%, y metrorragias, raro el 7,04% y a menudo el 1,88%. Los abandonos fueron 152 (10,35%): por sangrado en 12 (7,89%) casos, por acontecimientos adversos 70 (4,73%).

Egarter et al<sup>29</sup> estudiaron la eficacia, la tolerabilidad y los efectos raros en 1.189 mujeres posmenopáusicas. Los sangrados fueron un 6,8%. Cuarenta y seis (3,9%) casos no volvieron a revisión; 171 (14,4%) dejaron el tratamiento prematuramente por efectos secundarios o razones personales. Como efectos raros señalan: edemas y problemas en piernas, 8 (0,7%) casos; dolor y problemas venosos, 8 (0,7%); pérdida de cabello, 9 (0,8%), y acné, 4 (0,3%); pero no citan para nada el hirsutismo.

Comparando con nuestra serie, tenemos un 8,8% de sangrados tipo *spotting* y un 1,6% de metrorragias, un aumento de peso del 12%, hirsutismo en un 13,6% (el peor efecto secundario por su frecuencia, y motivo de abandono), cáncer de mama en un 1,6% (2 casos), y escasos incidentes más serios, pero accidentales, como 1 meningioma o 1 hemiplejía derecha. Los abandonos serían, corregidos, 36 casos de 125 (28,8%), lo que nos parece mucho.

Pero nos llaman la atención las cifras de Ginsburg et al<sup>27</sup> que indican abandono por efectos secundarios en 8 (2,66%) de 301 casos, lo que es muy poco; en nuestra serie serían 20 (16%) casos. Nuestros resultados se parecen más a los de Hammar et al<sup>26</sup>, con una cifra de abandonos del 25%, y por efectos secundarios en un 16%, y a los de Egarter et al<sup>29</sup>, con abandono por efectos secundarios del 14,4%. En el estudio

nacional Tempo-96, los abandonos supusieron un 10,35%, y por efectos secundarios, un 4,73%.

Ya hemos comentado en el apartado «Estudio del abandono del tratamiento» todos los pormenores de este evento, con sus diferentes categorías. Y nos parece que es más alto de lo que debería ser. Aunque lo hemos comprobado también en otros estudios<sup>30</sup> con 17β E2+ANET, donde fue del 53,84%. Las razones del abandono son siempre los efectos secundarios, pero también el aburrimiento de la paciente si no ve resultados evidentes a corto plazo. Y contra esto tiene que luchar el médico.

Finalmente, como resultados más destacados de nuestro trabajo concluimos que la tibolona es eficaz en el tratamiento del síndrome climatérico, mejorando o desapareciendo las sofocaciones, mejorando el humor y el estado general, y la libido en un 7,46%. Como efectos secundarios hubo sangrados en 13 (10,4%) casos, aumento de peso en un 12% e hirsutismo en un 13,6%. Se detectaron 2 (1,6%) casos de cáncer de mama a los 6 años de tratamiento. No hubo diferencias significativas entre valores iniciales y finales en la LE por ecografía vaginal, y en los valores analíticos de colesterol total, cHDL, cLDL, cVLDL, TG y transaminasas. Los abandonos del tratamiento, corregidos, fueron del 28,8%.

## RESUMEN

Presentamos una serie de 125 mujeres posmenopáusicas tratadas con tibolona y controladas durante 9 años. La edad media fue de 52 años (entre 27 y 67); la paridad media fue de 2,35 partos (entre 0 y 6); la edad media a la menopausia fue de 46,46 años (entre 26 y 58); la media de años de tratamiento fue de 4,14 (entre 1 y 8).

Entre los resultados obtenidos, hubo sangrados, *spotting* en 11 (8,8%) casos y metrorragias en 2 (1,6%); dolor mamario en 4 (3,2%); aumento de peso en 15 (12%); hirsutismo en 17 (13,6%). Como incidentes serios destacan 2 (1,6%) casos de cáncer de mama, 1 (0,8%) meningioma y 1 (0,8%) hemiplejía derecha.

El abandono del tratamiento presenta una tasa corregida de 36 (28,8%) casos.

No hubo diferencias significativas en la línea endometrial por ecografía vaginal, entre los valores iniciales y finales, ni tampoco en los valores de colesterol total, cHDL, cLDL, cVLDL, TG, ni transaminasas (GOT y GPT).

La tibolona es eficaz en el tratamiento del síndrome climatérico. La libido mejoró en 5 (4%) casos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bringer J, Raingeard I, Lefebvre P, Renard E. Ménopause. Vers un traitement «a la carte». *Ann Endocrinol.* 2003;64:337-44.
2. McKinney KA, Thompson W. A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs.* 1998;56:49-57.
3. Palacios S. Tibolone: what does tissue specific activity mean? *Maturitas.* 2001;37:159-65.
4. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: a systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:16-23.
5. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynecol.* 1999;106 Suppl 19:1-21.
6. López-Olmos J. Tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia y mortalidad. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2004;31:85-92.
7. López-Olmos J. THS de la menopausia y cáncer de mama. Estudio de 12 casos personales sobre una serie de 810 mujeres controladas 9 años. Comparación clínica con 20 casos de cáncer de mama sin THS. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2004;31:194-204.
8. López-Olmos J. Efectos del tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia sobre los miomas uterinos. Estudio prospectivo durante 4 años. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2001;28:92-102.
9. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2,5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.* 2001;12:478-83.
10. Prelevic GM, Markou A, Arnold A, Bartram C, Puzigala Z, Ginsburg J. The effect of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis-8 years follow-up-. *Maturitas.* 2004;47:229-34.
11. Dören M, Nilsson JA, Johnell D. Effects of specific postmenopausal hormone therapies on bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2003;18:1737-46.
12. Meuwissen JH, Wiegerinck MA, Haverkorn MJ. Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Maturitas.* 1995;21:121-5.
13. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:53-6.
14. Ginsburg J, Prelevic GM. Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas.* 1996;24:107-10.
15. Dören M. Hormonal replacement regimens and bleeding. *Maturitas.* 2000;34 Suppl 1:S17-23.
16. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas.* 2002;42:93-104.
17. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril.* 1998;69:870-5.
18. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest.* 2000;20:101-7.
19. Egarter Ch, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. *Maturitas.* 2001;40:165-71.
20. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourisi AD, Panoulis KPC, Kilekis DA, Creatsas GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause.* 2002;9:110-6.
21. Mosca L. Role of the hormonal replacement therapy in the prevention of the postmenopausal cardiopathy. *Arch Intern Med.* 2000;160:2263-72.
22. Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spouart K, Fletcher CD, Hari DM. Effects of tibolone on lipoprotein(a) and HDL subfractions. *Maturitas.* 1995;20:215-9.
23. Hänggi W, Lipunnen K, Riesen W, Jaeger PH, Birkhauser MH. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study. *Br J Obstet Gynecol.* 1997;104:708-17.
24. Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, Sanjuan A, Vicente JJ, Balasch J, et al. Two-year prospective and comparative study of the effects of tibolone on lipid pattern behaviour of apolipoproteins A1 and B. *Menopause.* 1999;6:92-7.
25. Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, Wu MH, Huang KE. Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous combined HRT or tibolone. A comparison. *J Reprod Med.* 2003;48:375-80.
26. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105:904-11.
27. Ginsburg J, Prelevic G, Butler V, Ozolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas.* 1995;21:71-6.
28. TEMPO-96. Estudio de farmacovigilancia nacional con Tibolona (BOLTIN). Barcelona: Organon; 1996.
29. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in a large collective of postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet.* 1999;64:281-6.
30. López-Olmos J. THS combinada oral con 17 $\beta$  estradiol y acetato de noretisterona: resultados clínicos y de cumplimiento. Estudio prospectivo a un año. Comparación con el parche combinado transdérmico de la misma composición. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2003;30:288-92.