

Tibolona: efecto en la densidad mamaria*

Drs. Alejandra Beatriz Finol Guillen¹, Carlos Rafael Ortiz Camacho¹,
Mireya González Blanco², Jemcy Jahón³.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de la tibolona sobre la densidad mamaria en las mujeres postmenopáusicas que reciben este fármaco como terapia hormonal y que acuden al Servicio de Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios en el período comprendido entre agosto 2015 y agosto 2016.

Métodos: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y descriptivo en que se incluyeron 30 mujeres posmenopáusicas. Se realizó examen físico mamario y mamografía antes y 6 meses después de recibir 2,5 mg de tibolona diariamente. Se evaluaron los síntomas mamarios y la densidad mamográfica.

Resultados: Pretratamiento, 16 pacientes (53,3 %) refirieron dolor mamario (3 puntos promedio, según escala visual análoga). Después del tratamiento, 10 (33,3 %) presentaron dolor (1,5 puntos promedio según escala visual análoga) ($p = 0,290$). Diez pacientes (33,3 %) mostraron sensibilidad mamaria al examen físico antes de la terapia y 3 mujeres (10 %) la refirieron después del tratamiento ($p = 0,005$). En 22 pacientes (73 %) no hubo cambios en la densidad mamográfica, en 7 (23,3 %) disminuyó y en 1 (3,33 %) aumentó ($p = 0,021$). En esta paciente, no se observaron factores de riesgo diferentes a las pacientes en quienes no hubo cambios.

Conclusión: El uso de tibolona como terapia hormonal durante 6 meses no modifica adversamente la densidad mamográfica y reduce la sensibilidad mamaria.

Palabras clave: Tibolona, Terapia hormonal, Densidad mamaria, Mamografía, Postmenopausia.

SUMMARY

Objective: To determine the effect of tibolone on breast density in postmenopausal women receiving this drug as hormone therapy and attending the gynecology department of Concepción Palacios Maternity in the period between August 2015 and August 2016.

Methods: Experimental, prospective, longitudinal and descriptive in which 30 postmenopausal women were included. Physical breast exam and mammography was performed before and 6 months after receiving 2.5 mg of tibolone. Breast symptoms and mammographic density were evaluated.

Results: Pretreatment 16 patients (53.3 %) reported breast pain (3 points average visual analog scale). After treatment, 10 (33.3 %) had pain (1.5 average points according to visual analog scale) ($P = 0.290$). Ten patients (33.3%) showed breast tenderness on physical examination prior to therapy and 3 women (10 %) they reported after treatment ($P = 0.005$). In 22 patients (73%) there was no change in mammographic density, in seven (23.3 %) there was a reduction in breast density and in 1 (3.33 %) it was increased ($P = 0.021$). In this patient, no different risk factors to patients who were observed no change.

Conclusion: The use of tibolone as hormonal therapy for 6 months does not adversely modify mammographic density and reduces breast tenderness.

Keywords: Tibolone, hormone therapy, breast density, Mammography, Postmenopausal.

INTRODUCCIÓN

Durante décadas, la terapia hormonal (TH) ha sido el pilar en el manejo de los síntomas menopáusicos. Sin embargo, el uso prolongado de la misma, ya sea terapia de solo estrógeno (TE) o combinada de estrógenos y progestágenos (TEP) podría estar asociada con un

¹Especialistas en Obstetricia y Ginecología, egresados de la Universidad Central de Venezuela (UCV), Sede Maternidad Concepción Palacios (MCP).

² Directora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la UCV, sede MCP. ³ Unidad de Mastología, clínica Leopoldo Aguerrevere.

*Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista de Obstetricia y Ginecología.

riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama (1). La TH es ampliamente utilizada con una gran variedad de regímenes y medicamentos. Para cada uno de estos regímenes el objetivo es el mismo, pero siempre hay un temor sobre los efectos secundarios, especialmente en la mama. El cribado mamográfico es una herramienta estándar para todas las mujeres que reciben terapia hormonal. La densidad mamaria interfiere con la sensibilidad de la evaluación y también es un predictor de malignidad; el aumento de la misma se asocia con aumento del riesgo de cáncer de mama. El uso de terapia hormonal puede estar asociado con aumento en la densidad del parénquima mamario y una reducción en la especificidad de la mamografía de cribado (2 - 6), por tanto, la densidad está inversamente relacionada con la precisión de la mamografía. La valoración de la densidad da una medida de la dificultad de detectar cáncer en una mamografía (3).

Se ha descrito diferentes factores que influyen en la densidad mamaria entre los cuales se encuentra la edad, el peso, las hormonas tanto exógenas como endógenas y la herencia, principalmente. La densidad mamaria puede tener un uso potencial en la clínica y prevención, pero es necesario mejorar su medición para que pueda ser útil como un predictor individual (6, 7). La influencia de hormonas exógenas en la densidad mamográfica se puede observar en la asociación positiva de la densidad mamaria con la terapia hormonal. Los estudios con métodos cuantitativos muestran que el uso de TH convencional de estrógenos y progesterona se asocia con un aumento absoluto de 3 % a 6 % en la densidad mamográfica. También se ha visto cierta variabilidad según el tipo de TH, observándose mayor incremento en la densidad con la terapia combinada continua (40 %), que en aquellas que usaron bajas dosis de estrógenos (6 %) (2, 4).

Aunque la menopausia forma parte del curso natural en la mujer, algunas sufren de síntomas que afectan significativamente sus vidas. Además, los niveles circulantes de estrógenos se reducen en las mujeres posmenopáusicas, pero su tejido mamario es capaz de sintetizar estrógenos a nivel local, lo que explica que el riesgo de cáncer de mama no se reduce al mínimo después de la menopausia. De hecho, el estradiol

es el principal factor que apoya el crecimiento y la evolución del cáncer de mama, y una de las rutas implicadas en la transformación de estradiol es la ruta de la sulfatasa, que transforma el sulfato de estrona a estradiol especialmente después de la menopausia (1). La proliferación celular y la diferenciación junto con la apoptosis, deben estar bien controladas en el tejido mamario normal durante las diferentes fases de la vida de una mujer. Estos procesos tienen que estar en equilibrio, lo que se llama homeostasis celular. Las hormonas tienen un importante papel regulador en la homeostasis celular y un desequilibrio puede conducir a la aparición de patología. Cuando las mujeres posmenopáusicas son tratadas por trastornos climatéricos con estrógenos, terapia combinada (estrógenos + progesterona) o tibolona, la homeostasis celular no debe ser influenciada negativamente (8).

Existen dos categorías de terapia hormonal en la mujer posmenopáusica, la de solo estrógenos, utilizada en mujeres sin útero, y la terapia estrogénica combinada con progestágenos. Las metas de dichas terapias son reducir los síntomas resultantes de la depleción estrogénica incluyendo: síntomas vasomotores, letargia, depresión, somnolencia, atrofia urogenital y sequedad vaginal; a pesar de que ambas pueden mejorar la calidad de vida de la mujer, cada mujer tiene un perfil de riesgo individual que puede permitir mayor o menor beneficio derivado de dicha terapia (1).

Una alternativa es la tibolona, que concede ciertos beneficios, sin tantos efectos adversos mostrados por las hormonas esteroideas. La tibolona es un esteroide sintético que deriva estructuralmente de la 19 nor-testosterona y muestra una acción estrogénica débil, progestagénica y androgénica respectivamente. Ejerce, a través de sus metabolitos, efectos específicos en diferentes tejidos, debido a la regulación enzimática selectiva de los tejidos y la activación del receptor esteroideo. En la actualidad, es ampliamente utilizada en todo el mundo por la reducción de las molestias de la menopausia (1, 9). Estudios comparativos muestran que el perfil clínico de tibolona es único y claramente diferente de otras modalidades de tratamiento utilizados para las mismas indicaciones. Se ha demostrado que la tibolona tiene ventajas sobre el estrógeno y/o la

progesterona como opciones de tratamiento, tiene efectos positivos en el humor y la libido y menor incidencia de sangrado. Algunos estudios aseguran que tibolona es una droga antiproliferativa y proapoptótica, mientras que otros muestran que incrementa la actividad aromataasa y a su vez, la concentración de estrógenos locales en el tejido adiposo de la mama. Estudios *in vitro* han demostrado resultados divergentes con respecto a los efectos de la tibolona en las células mamarias pero los datos clínicos, han indicado que los efectos de la tibolona sobre el tejido mamario son menos pronunciados que los observados con terapia hormonal basada en estrógeno (10 - 12). Además, a pesar de que los estudios epidemiológicos muestran un incremento en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres tratadas con tibolona, los datos obtenidos de estudios radiológicos recopilados presentan resultados promisorios. Sin embargo, la seguridad de la tibolona con respecto a la mama necesita ser investigada con mayor detalle, especialmente con estudios diseñados a larga escala y ensayos controlados aleatorizados (1, 2, 13, 14).

La tibolona es la primera de una clase conocida como regulador tisular selectivo de la actividad estrogénica (STEAR). Este acrónimo se refiere al hecho de que la actividad estrogénica de tibolona es evidente en el cerebro y la vagina (efectos beneficiosos sobre los síntomas climatéricos) y el hueso, pero sin actividad estrogénica sobre el endometrio y la mama. Está desprovisto por sí mismo de actividad biológica (7, 11, 12). Los efectos selectivos de tejido de tibolona y sus metabolitos son el resultado de mecanismos diferentes que dependen del tejido diana, incluyendo metabolismo local, regulación enzimática y la unión del esteroide al receptor y su activación (1, 8, 11, 15).

En relación al efecto de la tibolona sobre la densidad mamaria, hay múltiples investigaciones. Algunos autores no han encontrado aumento significativo de la densidad mamaria y algunos describen reducción de la misma. Entre ellos, Erel y col. (16), solo evidenciaron cambios en 8 % de las pacientes, lo que permitió que concluyeran que la terapia con tibolona es segura en términos de cambios mamográficos en mujeres

postmenopáusicas. Así mismo Colacurci y col. (17) encontraron que tibolona no afectó significativamente la densidad mamográfica. Por otra parte, Christodoulakus y col. (18), describen que ni raloxifeno ni tibolona parecen causar cambios sustanciales en la densidad mamaria en la mayoría de las pacientes, al menos durante el primer año de tratamiento. Bruce y col. (19) afirman que la tibolona no altera adversamente la densidad mamográfica después de 10 años de tratamiento. En concordancia con otros estudios, Navarro y col. (20), observaron que tibolona tiene pocos efectos sobre la densidad mamaria y Marchesoni y col. (21) obtuvieron la misma conclusión. Valdivia y col. (22) concluyeron que en un año de tratamiento con tibolona, se produjo la disminución de la densidad mamaria, con reducción en la proliferación (reducción en la expresión de Ki67) y estimulación de la apoptosis.

Otros autores señalan aumento de la densidad mamaria con el uso de tibolona, entre ellos, Ozdemir y col. (23), evidenciaron en las usuarias de tibolona un incremento en la densidad en 28 %, en relación a 18 % en las que recibieron terapia con solo estrógenos y Lundstrom y col. (24) obtuvieron un incremento significativo de la densidad mamaria con la terapia estándar (estradiol/acetato de noretisterona) y con la administración de tibolona.

En ese mismo año, Kutlu y col. (2) estudiaron los cambios en la densidad mamográfica, después de un año de uso de tibolona como terapia hormonal. Evidenciaron que las mujeres mostraron cambios mamográficos opuestos, según si tenían un patrón de baja o alta densidad mamaria. En aquellas mujeres con patrones de baja densidad, hubo una tendencia al aumento de la misma, mientras que en los grupos que presentaban mamografías con alta densidad se presentó una disminución significativa de esta.

En resumen, estudios *in vitro* hasta ahora son inconclusos acerca de los efectos de tibolona en las células mamarias (13, 25). A pesar de lo mencionado anteriormente, tibolona comparada con la terapia hormonal convencional parece ser una medicación relativamente segura en términos de riesgo (1, 25).

En relación a la densidad mamaria y el riesgo de cáncer de mama, Boyd y col. (5) señalaron que la densidad mamográfica evaluada por mamografía y expresada como porcentaje del mamograma ocupado por tejido radiológicamente denso, refleja variaciones en la composición del tejido mamario y está fuertemente asociado con el riesgo de cáncer de mama y con un incremento del riesgo de anormalidades histológicas que son precursores no obligados de cáncer de mama. Estos autores sugieren que las mujeres con extensa proporción de mamas densas se beneficiarían del cribado mamográfico más frecuente y con modalidades como la resonancia magnética y el ultrasonido como complemento de la mamografía. Para mujeres con mamas de menor densidad, la frecuencia del cribado cada 2 o 3 años podría ser adecuado. Chiarelli y col. (26), en relación al cribado radiológico del cáncer de mama, describen que la mamografía de placa es menos sensible por debajo de los 50 años de edad, principalmente debido a la mayor densidad mamográfica que reduce la sensibilidad del estudio y se asocia con un mayor porcentaje de cáncer de intervalo (el cáncer que se produce entre una mamografía de despistaje normal y la siguiente mamografía) y esta reducción de la sensibilidad se relaciona con el uso de la terapia hormonal. La mamografía digital, en cambio, tiene una mayor sensibilidad en este grupo de mujeres menores de 50 años, pre y perimenopáusicas y con mamas densas y reduce la frecuencia de cáncer de intervalo. Aunque la densidad mamográfica es un factor de riesgo más fuerte para cáncer de intervalo que la terapia hormonal, las usuarias recientes de terapia tienen un riesgo independiente. Formoso y col. (14) señalan que, comparada con placebo, tibolona incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres con historia de cáncer de mama, pero no encontraron evidencias de que aumente el riesgo en mujeres sin antecedentes. Ekpo y col. (6), describen que factores de riesgo tales como la edad, la densidad mamaria, el estilo de vida y los aspectos genéticos están todos implicados en la carcinogénesis de la mama. De esos factores, la densidad mamaria ha mostrado ser muy significativa, especialmente en mujeres jóvenes. No encontraron evidencia concreta sobre la reducción de la densidad con tibolona. Recientemente, Rice y col. (4) señalan que la densidad

mamaria puede ser considerada un marcador del riesgo del cáncer de mama. Los autores observaron que la asociación entre ciertos factores de riesgo, como la masa corporal y el uso de terapia hormonal, y el cáncer de mama, es mediada por el aumento de la densidad mamaria, tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas.

El cáncer de mama es la enfermedad maligna más común y temida en mujeres a nivel mundial; es la primera causa de muerte por cáncer en países desarrollados. En Venezuela es la primera en frecuencia, provocando el 20 % de las muertes por cáncer. Presenta una incidencia de 42,5 por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 13,7. Para el año 2008, se diagnosticaron 3549 casos nuevos y 1449 muertes registradas según el anuario epidemiológico de morbilidad, del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Igualmente, se ha demostrado un aumento en la incidencia de este cáncer en mujeres más jóvenes, 30 % de los casos en Venezuela se diagnostican antes de los 45 años (23, 24). Por otra parte, en el Anuario de Mortalidad de la República Bolivariana de Venezuela 2012, aparecen reportadas 2067 muertes por cáncer de mama en mujeres (27).

La historia hormonal personal, juega un papel importante en cuanto al riesgo de desarrollar cáncer de mama, así la edad de la menarquia antes de los 11 años, menopausia después de los 55 años, nuliparidad, edad del primer embarazo a término después de los 30 años de edad y la terapia hormonal, son factores que aumentan dicho riesgo (10). Los estrógenos endógenos pueden tener una influencia negativa en aquellas mujeres con susceptibilidad genética. El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la terapia combinada (estrógenos + progestágenos (E + P)) usada por más de 5 años. El riesgo disminuye a los 2 años de suspendida y se iguala a la de la nunca usuaria en un lapso de 5 años (7, 10). Para indicar cualquier tipo de terapia hormonal, se debe tener en cuenta la ventana terapéutica, lapso que se extiende desde la transición menopáusica hasta alrededor de los 59 años, en el cual, de acuerdo a estudios de ciencias básicas, y a las más recientes interpretaciones de los

estudios epidemiológicos, se presentan condiciones de susceptibilidad para responder positivamente a la terapia estrogénica (10).

Actualmente, el despistaje mamográfico sigue siendo la herramienta más útil para la detección de cáncer de mama. La mamografía ha permitido el diagnóstico de lesiones cada vez más precoces y el logro de una disminución de la mortalidad entre 30 % - 50 %. En la mujer venezolana se recomienda realizarla a partir de los 35 años; si existe algún riesgo personal o familiar debe comenzarse antes. El seguimiento mamográfico sería bianual hasta los 40 años y anual posteriormente (10). No obstante, la mamografía no detecta todos los cánceres de mama (28). El ultrasonido es un método complementario y no sustituye a la mamografía en la evaluación mamaria. La resonancia magnética nuclear (RMN) debe considerarse en pacientes con alto riesgo personal y familiar y mamas densas (10).

A pesar de las contribuciones de la mamografía para disminuir la mortalidad por cáncer de mama en los últimos años, se ha demostrado que dicha reducción se limita en gran medida a las mujeres mayores de 50 años de edad. Una explicación propuesta para la aparente falta de eficacia de la pesquisa mamográfica en mujeres más jóvenes es la mayor densidad de su tejido mamario, lo que hace que la interpretación precisa de la mamografía sea difícil (19).

Como ya se ha señalado, la TH condiciona un aumento de la densidad mamaria hasta en el 30 % de las usuarias (26). Este aumento determina una disminución en la sensibilidad mamográfica y es mayor en los regímenes combinados (E+P), lo que sugiere un acortamiento en el intervalo entre los controles mamográficos. Se sugiere realizar el primer control mamográfico a partir de los 6 meses del inicio de la TH para establecer el nuevo patrón imagenológico. Después, el seguimiento debe ser anual y, de aparecer algún signo o síntoma de enfermedad mamaria, se debe evaluar imagenológicamente sin importar el tiempo transcurrido desde la última evaluación. Los cambios mamográficos atribuibles a la TH son dinámicos desde su inicio, se mantienen durante su empleo y se revierten al suspenderla (2, 10, 24).

La densidad mamaria, estudiada a través de la mamografía (densidad mamográfica), refleja la composición del tejido mamario. El epitelio y estroma mamario producen mayor atenuación de los rayos x que la grasa, por lo que aparecen blancos en la mamografía, mientras que la grasa se ve oscura. La proporción de mama constituida por tejido conectivo y epitelial es usualmente denominada como porcentaje de tejido mamario o porcentaje de densidad mamográfica (PDM) (4, 5, 7).

Durante la vida, la mama femenina experimenta diferentes etapas de desarrollo: temprano, tardío y de involución. Esta última, en la cual ocurre un proceso continuo de disminución de su densidad, se inicia a los 35 años. De acuerdo a la edad, el porcentaje de densidad mamaria es de 65 % a los 20 años, 50 % a los 40 años y de 30 % a los 75 años. Este efecto es explicado por la caída de los niveles de estrógeno y progesterona que se acentúa en la menopausia, produciéndose un estado quiescente del proceso cíclico de proliferación del tejido mamario. El tejido lobular regresa, mientras las porciones más proximales del sistema de conductos permanecen y la mama es reemplazada por tejido graso. En imágenes de mamografía, por lo tanto, la apariencia de la mama parecería más radiolúcida. Por tanto, la probabilidad de mamas densas disminuye con el avance de la edad y el aumento del peso corporal (29, 30).

La alta densidad mamográfica está asociada con mayor área nuclear de células epiteliales y no epiteliales. Un mayor porcentaje de epitelio en biopsias de lesiones benignas ha sido relacionado con un incremento del riesgo de hiperplasia con y sin atipia y de carcinoma ductal in situ (CDIS) lo que se asocia con un aumento del riesgo de cáncer. El tejido mamario radio denso tiene grandes cantidades de colágeno y de áreas que son positivas por inmunohistoquímica para IGHs (factor de crecimiento insulínico). Esta exposición acumulativa a factores del crecimiento, puede influir en la proliferación de células epiteliales y estromales en la mama y, como consecuencia, en el incremento del riesgo de cáncer. La presencia, por largo tiempo, de mayor cantidad de densidades puede reflejar la exposición a hormonas y factores de crecimiento que estimulan la división celular en la mama e influyen en el riesgo de cáncer. Además,

estudios longitudinales han encontrado que la densidad mamográfica es un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama y el grado de riesgo asociado con la misma es mayor que el asociado con casi todos los otros factores de riesgo del cáncer de mama conocidos (5 - 7, 19).

Existen cuatro métodos principales usados para medir la densidad mamográfica, el método Wolfe, la clasificación del American College of Radiology (ACR) BI-RADS, que es la más universalizada, la clasificación de Boyd, que consiste en una estimación visual de la proporción de mama ocupada por tejido mamario radiológicamente denso y la clasificación cuantitativa asistida por computador, basada en un software que calcula la densidad a partir de umbrales ubicados entre los límites de la grasa y el tejido fibroglandular (3, 6, 7, 28, 30, 31). Independiente del método, existe 2 a 6 veces mayor riesgo de cáncer mamario para las categorías de mayor densidad comparado con las mamas de menor densidad (2, 6).

En el año 1993, el Colegio Americano de Radiología (ACR) desarrolló el Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), un método para clasificar los hallazgos mamográficos. Se considera el idioma universal en el diagnóstico de la patología mamaria. Sus objetivos son: estandarizar la terminología y la sistemática del informe mamográfico, categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha y asignar la actitud a tomar en cada caso. No solo permite el manejo, sino que también cuenta con una clasificación para la densidad mamaria (31). En los Estados Unidos, el método más ampliamente usado para reportar la densidad mamaria hoy en día, es la clasificación de densidad del BI-RADS (ACR). Este sistema no fue desarrollado para predecir el riesgo de cáncer de mama, sino que, en pocas palabras, le permite al radiólogo tener la capacidad para reportar su preocupación con respecto al potencial ocultamiento de un cáncer en el área de mama densa. Todos los métodos actuales usados para evaluar la densidad mamaria por mamografía tienen limitaciones. Ninguno toma en cuenta el espesor de la mama, y todos son basados en el área proyectada en la mamografía, dejando de lado el volumen del tejido mamario (30).

El aumento de la densidad es un problema porque interfiere con la detección de masas mamarias. El hecho de no detectar masas debido a la alta densidad, causaría un aumento del cáncer de intervalo. Las dificultades en la lectura de mamografías de alta densidad también producen falsos positivos. Estos dos problemas, un aumento en el cáncer de intervalo (una disminución de la sensibilidad mamográfica) y un aumento en los falsos positivos (disminución en la especificidad de la mamografía), son consistentes con una disminución en la detección de cáncer. Por lo tanto, la preocupación de una mujer con mamas densas en la posmenopausia es una reducción de la calidad de las mamografías con una disminución en la capacidad de detectar cáncer de mama temprano. Unas mamas mamográficamente densas reflejan una alta proporción de estroma, ductos y tejido glandular (28, 29).

El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar el efecto de la tibolona sobre la densidad mamaria en las mujeres postmenopáusicas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y descriptivo. Se incluyó una muestra no probabilística de 30 pacientes postmenopáusicas, en ventana terapéutica y con indicaciones para terapia hormonal. Se excluyeron aquellas con contraindicaciones para recibir terapia hormonal, las que habían recibido terapia hormonal en los seis meses previos, las que tenían cirugías mamarias oncológicas previas, las que tuvieron patología mamaria diagnosticada al realizar la mamografía y las que referían incumplimiento del 30 % del tratamiento. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado. Se registraron las manifestaciones clínicas (dolor mamario según escala visual análoga (EVA) y los resultados del examen físico: sensibilidad y turgencia mamaria). Así mismo, se evaluaron de manera integral, incluyendo todos los síntomas relacionados con la menopausia. Posteriormente, fueron enviadas a la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, donde se realizó la mamografía basal y se evaluó el estudio, insistiendo en el patrón de densidad mamaria según la clasificación BIRADS. Según los

hallazgos encontrados en la mamografía, se siguió con los protocolos de actuación respectivos del BIRADS y la paciente se canalizó para ello. Aquellas pacientes que no presentaron patologías mamarias, continuaron en el proyecto. Luego, se les indicó 2,5 mg de tibolona vía oral diariamente por 6 meses. Durante dicho periodo, las pacientes se siguieron telefónicamente, para evaluar el apego al tratamiento, así como algún efecto adverso presentado que obligara a la suspensión del mismo. Al culminar los seis meses, se interrogó a las pacientes acerca de la sintomatología mamaria presentada, se realizó un nuevo examen físico y mamografía en la cual se identificaron los cambios observados en la densidad mamaria.

Para la evaluación estadística, se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Los cambios entre el pre y el post tratamiento en el caso de las variables continuas, se evaluaron con la prueba t de Student para muestras dependientes; en el caso de las variables nominales, se aplicó la prueba McNemar. Se consideró un valor estadísticamente significativo si el valor $p < 0,05$. Los datos se analizaron con la aplicación estadística JMP-SAS versión 12.

RESULTADOS

Se evaluaron 42 pacientes, de las cuales 12 fueron excluidas; 2 por hallazgos patológicos: cáncer de mama y cáncer de cuello uterino respectivamente, y las 10 pacientes restantes, por no cumplir con el estudio mamográfico post tratamiento. Por tanto, la muestra estuvo constituida por 30 pacientes.

En la tabla 1, se observan las características generales de la muestra. La edad promedio de las pacientes incluidas fue de 51 ± 4 años. La edad de menopausia promedio fue de 49 ± 3 años. Ninguna de las pacientes tenía antecedentes personales de cáncer de mama; sin embargo 4 (13,3 %) tenían antecedentes familiares de dicha patología. Dos pacientes (6,7 %) tenían antecedentes quirúrgicos mamarios y un 23,3 % refirió consumo de alcohol. Solo dos pacientes eran nulíparas.

Tabla 1
Características generales de la muestra.

Variables	Estadísticos
Edad (años)	51 ± 4
IMC ($\text{Kg}/\text{m}^2\text{sc}$) *	$26,7 \pm 4,6$
Edad de menarquía (años) *	13 ± 1
Edad de menopausia (años) *	49 ± 3
Familiar con cáncer de mama**	4 (13,3)
Embarazos previos**	28 (93,3)
Antecedente quirúrgico de mama**	2 (6,7)
Consumo de alcohol**	7 (23,3)

* Media \pm DE
** n (%)

En la tabla 2, se presenta la distribución de las pacientes según los cambios en las manifestaciones clínicas. Puede observarse que antes de iniciarse el tratamiento, 16 pacientes (53,3 %) refirieron dolor mamario, con un promedio según la EVA de 3 puntos. Después del tratamiento, 10 (33,3 %) presentaron dicho síntoma, con un promedio según la escala EVA de 1,5 puntos ($p = 0,290$). En el mismo orden de ideas, 10 pacientes (33,3 %) mostraron sensibilidad mamaria al examen físico antes de la TH con tibolona y 3 pacientes (10 %) refirieron presentarla después del tratamiento, cambio que resultó estadísticamente significativo ($p = 0,005$).

Según la escala BIRADS para medir densidad mamaria, en la tabla 3 se puede observar que antes del tratamiento con tibolona, 13 pacientes presentaban un patrón tipo 1, lo que corresponde al 43 % de la muestra; 9

Tabla 2.
Distribución de las pacientes según los cambios en las manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas	Antes n (%)	Después n (%)	p
Dolor mamario	16 (53,3)	10 (33,3)	0,290
Turgencia mamaria	7 (23,3)	5 (16,6)	0,008
Sensibilidad al examen físico	10 (33,3)	3 (10)	0,005

Tabla 3
Distribución de pacientes según
los cambios en la escala BIRDS-ACR

BIRADS-ACR	Antes n (%)	Después n (%)
1	13 (43)	15 (50)
2	9 (30)	9 (30)
3	5 (16)	5 (16)
4	3 (10)	1 (3)

p= 0,021

pacientes tipo 2 (30 %); 5 tipo 3 (16 %) y 3 pacientes con patrón de densidad mamaria tipo 4 (10 %). Después del tratamiento 15 pacientes (50 %) presentaban un patrón de densidad mamográfica tipo 1 y una paciente (3 %) patrón radiológico tipo 4 (p=0,021). Desde un punto de vista general, se observó que en 22 pacientes (73 %) no hubo cambios en la densidad mamográfica, en 7 (23,3 %) disminuyó la densidad y en 1 paciente (3,33 %) aumentó (Tabla 4). Al relacionar el grupo de pacientes sin cambios en la densidad o con disminución de la misma, con la única paciente en la que aumentó la densidad mamaria, se obtuvo un valor crítico $\chi^2 = 25,138$ (p = 0,001).

Tabla 4
Distribución de pacientes según
los cambios en la densidad mamográfica

Densidad	n	%
Sin cambios	22	73
Disminución	7	23,3
Aumento	1	3,3

En la paciente que mostró aumento del patrón radiológico de densidad mamográfica, no se observaron factores de riesgo diferentes a las pacientes en quienes no hubo cambios (Tabla 5). En 6 pacientes (20 %), que mantuvieron su patrón de densidad mamográfica y en 2 (6,6 %) cuyo patrón disminuyó, se observaron cambios evolutivos que ameritaron estudios complementarios.

Tabla 5
Características clínicas comparativas
según el cambio en la densidad mamaria.

Variables	Densidad igual o menor	Aumento de la densidad
Edad (años)	50,8	51
IMC (Kg/m ² sc) *	26,6 ± 4,6	26,9
Edad de menarquía (años) *	12,8 ± 1,3	11
Edad de menopausia (años) *	48,7 ± 3	50
Familiar con cáncer de mama**	4 (13)	-
Embarazos previos**	27 (93,3)	1
Antecedente quirúrgico de mama**	2 (6,7)	-
Consumo de alcohol**	7 (23,3)	-

* Media ± DE
** n (%)

DISCUSIÓN

La TH es ampliamente usada con una gran variedad de regímenes y medicaciones. Para cada régimen, el objetivo es el mismo, pero existe temor acerca de los efectos adversos, especialmente en la mama (2). La respuesta de la mama a la terapia hormonal TH, es altamente variable entre las mujeres y depende de una variedad de factores que incluyen: la combinación de la TH y la dosis, la sensibilidad individual, la edad y el índice de masa corporal (11). Aunque la TH provee efectos beneficiosos para la salud, hay falta de datos acerca de los efectos del tratamiento en las mamas normales y el riesgo potencial de hiperproliferación y cáncer de mama. El significado de los diferentes patrones de densidad mamográfica para el riesgo individual en mujeres, es poco claro, aunque el incremento de la densidad mamaria puede reducir la sensibilidad mamográfica y dificultar el diagnóstico de cáncer clínicamente oculto (32).

La edad promedio de la menopausia de las pacientes

incluidas en el estudio, coincide con la estadística actual en Venezuela y con la edad en la cual las pacientes experimentan síntomas relacionados con el agotamiento de la reserva ovárica folicular (10), lo que altera su calidad de vida y las conduce a buscar alguna terapia que produzca el alivio de los mismos.

En esta serie, no se observó ningún incremento de la sensibilidad mamaria; al contrario, hubo una reducción en el número de pacientes que presentaron sensibilidad al examen físico. Si bien, el número de pacientes con dolor mamario no cambió en forma significativa, la puntuación según la EVA, si se redujo en forma sustancial. De 3 puntos a 1,5 puntos. Dichos resultados concuerdan con el estudio placebo controlado realizado por Palomba y col. (33), en 64 mujeres quienes reportaban síntomas mamaros con una amplia gama de regímenes de reemplazo hormonal; el cambio con tibolona o placebo resultó en una disminución significativa en el dolor y la sensibilidad mamaria. A este respecto, los efectos descritos en diversas investigaciones son controversiales. Kloosterboer y col. (34) en un estudio realizado en el año 2004, mostraron que el dolor mamario se incrementa en solo un pequeño porcentaje de mujeres tratadas con tibolona y Gompel y col. (35) observaron que tibolona causa considerable disminución del dolor y de la sensibilidad mamaria comparada con la TH convencional en mujeres posmenopáusicas.

Debido a que las propiedades esteroideas de tibolona se diferencian de la TH convencional, esta puede ser más segura que los estrógenos. El efecto anti proliferativo de tibolona y su delta 4 isómero, junto con su efecto proapoptótico en el tejido mamario, sugiere que esta sustancia podría tener efectos beneficiosos en células mamaras normales y cancerígenas (35).

La mamografía es una herramienta valiosa para la detección temprana del cáncer de mama. La TH está asociada con un incremento en la densidad mamográfica, en una proporción significativa de mujeres postmenopáusicas. Actualmente el uso de TH puede también asociarse con una baja sensibilidad del cribado mamográfico (12). Para establecer el nuevo patrón imagenológico, el primer control mamográfico

debe realizarse a partir de los 6 meses del inicio de la TH (10).

La alta densidad mamaria medida a través de la mamografía, es un importante factor de riesgo para cáncer mamario (4, 6), y el método más frecuente para evaluarla es la clasificación BIRADS (7). En el presente estudio, la densidad mamaria fue medida, a través de dicho método, demostrándose que la mayor parte de las pacientes mantuvo el mismo patrón que presentaba antes de iniciar el tratamiento con tibolona.

La modificación de la densidad mamaria ocurrió en 8 pacientes, en 7 disminuyó, lo cual representa un hallazgo positivo en cuanto a la sensibilidad mamográfica, y en una sola paciente aumentó. En vista de estos 8 cambios, independientemente de que se tratara de aumento o disminución, el efecto de tibolona sobre la densidad mamaria resultó estadísticamente significativo (resultado no esperado). Esto representa un error estadístico llamado tipo 1 o falso positivo, lo cual ocurre de forma aleatoria.

Ahora bien, uno de los intereses fundamentales del estudio, era observar si el tratamiento con tibolona podía disminuir la sensibilidad mamográfica, al aumentar la densidad mamaria. La reducción de la densidad mamaria, por el contrario, se considera un efecto positivo, por cuanto aumenta la sensibilidad mamográfica. En vista de ello, se agruparon las pacientes que no presentaron cambios con aquellas cuya densidad disminuyó, y se compararon sus características clínicas con las de la paciente en la que hubo aumento de la densidad. La diferencia entre los dos grupos resultó estadísticamente significativa, recalcando la evolución descrita en la literatura, en el sentido de que el tratamiento con tibolona no aumenta la densidad (6, 16, 17, 20, 21).

Kutlu y col. (2), al evaluar los cambios mamográficos después de un año de administración de tibolona como TH, demostraron que este fármaco podría mantener e incluso reducir la densidad mamaria, especialmente en mujeres con patrones de alta densidad; estos hallazgos pueden ser comparables con las pacientes de esta investigación ya que 23,3 % presentó disminución de su patrón de densidad mamográfica, teniendo dos de estas

un patrón de densidad previo que correspondía al tipo 4.

Como ya se señaló, una sola paciente presentó aumento del patrón radiológico de densidad mamográfica; sin embargo, no se evidenció entre sus características clínicas, factores de riesgo asociados con la densidad mamaria, tales como edad temprana de la menarquia, menopausia tardía, nuliparidad, antecedentes familiares, etc. Las características clínicas de dicha paciente, fueron similares a los del grupo en el que la densidad mamaria se mantuvo igual o disminuyó.

En cuanto a la edad, este concepto se relaciona con la exposición del tejido mamario a factores hormonales y de crecimiento y al efecto que la menarquia, embarazos y menopausia tienen en estas exposiciones y en la susceptibilidad del tejido mamario a los carcinógenos. Otros factores epidemiológicos como altos niveles de consumo de alcohol y la ingesta de grasas saturadas, se han asociado con una mayor prevalencia de patrones mamarios densos. También se ha descrito que el patrón hereditario juega un rol importante (7).

Se debe mencionar que en este estudio 8 pacientes presentaron cambios evolutivos caracterizados por aumento de densidad en zona específica, distorsión arquitectural, rectificación del parénquima mamario, etc., los cuales ameritaron estudios adicionales o complementarios. En relación a estos hallazgos, Vanhoecke y col. (36), en su revisión presentada en el año 2006, mencionan que a pesar de los efectos beneficiosos de tibolona y sus metabolitos en aliviar los síntomas menopáusicos, su efecto en el inicio y desarrollo del cáncer es poco claro. Pantidou y col. (37), por el contrario, demostraron que la terapia con tibolona en períodos cortos (menor a 5 años) no causa cambios mamarios como displasia o cáncer. Cabe destacar que la disminución de la densidad mamográfica relacionada con el uso de tibolona, en 2 de los 8 casos, facilitó la observación de dichas alteraciones.

Ante cualquier cambio imagenológico, con o sin manifestación clínica, se debe suspender la TH, caracterizar la imagen y realizar biopsia de ser necesario; si esta es negativa se puede reiniciar la TH. Si la biopsia no está indicada, es idóneo suspender la TH por un período de 6 meses y reevaluar imagenológicamente (10).

Este estudio sugiere que tibolona tiene un mínimo efecto en la densidad mamográfica, lo cual podría representar una ventaja frente a las TH convencionales. Esto también podría tener implicaciones positivas en la capacidad para interpretar las mamografías de forma precisa, en mujeres que consumen tibolona.

Se puede concluir que tibolona, después de seis meses de tratamiento, no modifica los síntomas mamarios, pero sí mejora la sensibilidad al examen físico y tiene muy poco efecto sobre la densidad mamaria. Ello permite recomendarla como TH en pacientes con síntomas menopáusicos, en ventana terapéutica y sin contraindicaciones; sin olvidar el autoexamen mamario y la realización de la pesquisa mamográfica antes del inicio del tratamiento y 6 meses después de su inicio, como lo recomiendan las guías actuales (10).

Los autores desean agradecer a la Dirección de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, en especial a la Unidad de Radiología Mamaria y todo el personal por la ayuda invaluable en la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Wang P, Cheng M, Chao H, Chao K. Effects of tibolone on the breast of postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007; 46 (2): 121 - 126.
2. Kutlu T, Fiçicioğlu C, Başaran T, Başaran E, Topaloğlu T. Mammographic breast density changes after 1 year of tibolone use. *Maturitas.* 2004; 48 (2): 133 - 136.
3. Sentís M. La densidad mamaria una aproximación. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014; 27 (3): 138 - 142.
4. Rice M, Bertrand K, VanderWeele T, Rosner B, Liao X, Adami H, et al. Mammographic density and breast cancer risk: a mediation analysis. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 94 - 106
5. Boyd N, Martin L, Yaffe M, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.* 2011, 13 (6): 223 - 235.
6. Ekpo E, Brennan P, Mello-Thoms C, McEntee M. Relationship between Breast Density and Selective Estrogen-Receptor Modulators, Aromatase Inhibitors, Physical Activity, and Diet: A Systematic Review. *Integ Cancer Ther.* 2016; 15 (2): 127 - 144.
7. Neira P. Densidad mamaria y riesgo de cáncer mamario. *Rev Med Clin Condes.* 2013; 24 (1): 122 - 130.
8. Kloosterboer H. Tissue-selective effects of tibolone on the breast. *Maturitas* 2004; 49 (1): S5 - S15.
9. Kenemans P. Tibolone revisited: still a good treatment option for healthy, early postmenopausal women.

- Gynecol Endocrinol. 2010; 26 (4): 237 - 239.
10. Hernández G, Paredes R, Mendoza A. Patología mamaria. En: Consenso Venezolano de Menopausia: Actualización 2008. Angelino MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R editoras. Caracas: Editorial Ateproca; 2008: 30 - 34.
 11. Von Schoultz B. The effects of tibolone and estrogen-based HT on breast cell proliferation and mammographic density. *Maturitas* 2004; 49 (1): S16 – 21.
 12. Ma L, Hofling L, Masironi B, von Schoultz B, Cline J, Sahlin L. Effects of tibolone and conventional HRT on the expression of estrogen and progesterone receptors in the breast. *Maturitas*. 2008; 61 (4): 345 - 349.
 13. Erel T, Senturk L, Kaleli S. Tibolone and breast cancer. *Postgrad Med J*. 2006; 82 (972): 658 - 662.
 14. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. [En línea] 2016. [Consultado en diciembre 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008536.pub3/full>
 15. Palacios S. Tibolone: what does tissue specific activity mean? *Maturitas* 2001; 37 (3): 159 - 165.
 16. Erel C, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril*. 1998; 69 (5): 870 - 875.
 17. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, Del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40 (2): 159 - 164.
 18. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Vourtsi A, Panoulis K, Kelekis D, Creatsas G. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause*. 2002; 9 (2): 110 - 116.
 19. Bruce D, Robinson J, McWilliams S, Reddy M, Fentiman I, Rymer J. Long- term effects of tibolone on mammographic density. *Fertil Steril* 2004; 82 (5): 1343 - 1347.
 20. Navarro Despaigne D, Morales Cabrera N. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la mamografía: nuestra experiencia. *Rev Cubana Endocrinol* [En línea]. 2005; [Revisado noviembre 2016] 16 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 21. Marchesoni D, Driul L, Ianni A, Fabiani G, Della M, Zuiani C, et al. Postmenopausal hormone therapy and mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 53 (1): 59 - 64.
 22. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81 (3): 617 - 623.
 23. Ozdemir A, Konus O, Nas T, Erbas G, Cosar S, Isik S. Mammographic and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999; 67 (1): 23 - 32.
 24. Lundstrom E, Hirschberg A, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density – Effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011; 70 (4): 361 - 364.
 25. Reed M, Kloosterboer H. Tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR). *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S4 - S6.
 26. Chiarelli A, Prummel M, Muradali D, Shumak R, Majpruz V, Brown P, et al. Digital versus screen-film mammography: impact of mammographic density and hormone therapy on breast cancer detection. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 154 (2): 377 - 387.
 27. Ministerio del Poder Popular para la Salud. [En línea] República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2012. [Revisado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.stopvih.org/pdf/Anuarios-de-mortalidad-por-sida-en-Venezuela/Anuario-de-mortalidad-Venezuela-2012.pdf>
 28. American College of Obstetricians and Gynecologist. Committee Opinion 625. Management of women with dense breasts diagnosed by mammography. *Obstet Gynecol* [En línea]. 2015 [Revisado noviembre 2016]; 125 (3): 750 - 751. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co625.pdf?dmc=1&ts=20160306T0610331998>
 29. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2002; 41 (3): 171 - 175.
 30. Vergara E, Vergara D, Vergara S. Densidad mamaria: pasado, presente y futuro. *REVISALUD Unisucro* 2013; 1 (1): 58 - 60.
 31. Aibar L, Santalla A, López M, González I, Calderon M, Gallo L, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Gin Obst*. 2011; 38(4):141-149
 32. Sendag F, Cosan M, Ozsener S, Oztekin K, Bilgin O, Bilgen I, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001; 76 (3): 445 - 50.
 33. Palomba S, Di Carlo C, Morelli M, Russo T, Noia R, Nappi C, et al. Effect of tibolone on Breast symptoms resulting from postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003; 45 (4): 267 - 273.
 34. Kloosterboer H. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S30 - S40.

35. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot J, Kloosterboer H, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril*. 2002; 78 (2): 351 - 359.
36. Vanhoecke B, Bracke M, Kloosterboer H, Depypere H. Tibolone and its metabolites inhibit invasion of human mammary carcinoma cells in vitro. *Maturitas* 2006; 54 (3): 229 - 237.
37. Pantidou A, Kaplanis K, Chrissogonidis I, Destouni C. Mammographic changes during postmenopausal hormonal replacement therapy with tibolone. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; 25 (4): 493 - 494.