

Listas de contenidos disponibles en [Ciencia Directa](#)

# Revista europea de obstetricia y ginecología y Biología reproductiva

revista Página de inicio: [www.journals.elsevier.com/european-journal-of-obstetrics-and-gynecology-and-biologia-reproductiva](http://www.journals.elsevier.com/european-journal-of-obstetrics-and-gynecology-and-biologia-reproductiva)



Artículo de revisión

## El efecto del tratamiento con tibolona sobre las concentraciones de apolipoproteínas y lipoproteínas (a) en mujeres posmenopáusicas: *A meta*-análisis de ensayos controlados aleatorios

Cuiming Li<sup>a</sup>, Min Wei<sup>a</sup>, Linling Mo<sup>a</sup>, Periyannan Velu<sup>b</sup>, Kousalya Prabahar<sup>c</sup>, Mihnea-Alexandru Gămand<sup>d</sup>, Mei Chen<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ginecología, Hospital de Salud Materno Infantil de la Región Autónoma Zhuang de Guangxi, Guangxi 530000, China

<sup>b</sup>Galleevasan Offshore e Investigación y Desarrollo Pvt. Limitado. Ltd., Nagapattinam, Tamil Nadu 611002, India

<sup>c</sup>Departamento de Práctica de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Tabuk, Tabuk, Arabia Saudita

<sup>d</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Medicina y Farmacia "Carol Davila", Bucarest, Rumania y Centro de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto Clínico Fundeni, Bucarest, Rumania



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

tibolona  
Apolipoproteínas  
lipoproteína (a)  
Enfermedad cardiovascular

### ABSTRACTO

**Objetivo:** La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestógenas que se utiliza como terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres posmenopáusicas. Se ha demostrado que el tratamiento con tibolona produce cambios en el perfil lipídico, incluidas alteraciones en los niveles de lipoproteína (a) y apolipoproteína. Por lo tanto, llevamos a cabo el presente *meta*-análisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) para evaluar el efecto del tratamiento con tibolona sobre los valores de apolipoproteínas y lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas.

**Métodos:** Se buscaron en varias bases de datos (Cochrane Library, PubMed/Medline, Scopus y Google Scholar) manuscritos en inglés publicados hasta septiembre de 2023 que examinaran los efectos de la administración de tibolona sobre la apolipoproteína AI (ApoA-I), la apolipoproteína A-II (ApoA -II), apolipoproteína B (ApoB) y lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas. Los resultados se informaron como la diferencia de medias ponderada (DMP) con un intervalo de confianza (IC) del 95%, generado mediante un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados:** Finalmente, en el presente estudio se incluyeron 12 publicaciones con 13 brazos de ECA. *meta*-análisis. Los resultados generales del modelo de efectos aleatorios demostraron una reducción notable en ApoA-I (n = 9 brazos de ECA, DMP: - 34,96 mg/dL, IC del 95 %: - 42,44, - 27,48, P < 0,001) y lipoproteína (a) (n = 12 brazos del ECA, DMP: - 7,49 mg/dl, IC del 95 %: - 12,17, - 2,81, P = 0,002) después de la administración de tibolona en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, el tratamiento con tibolona no afectó a ApoA-II (n = 4 brazos de ECA, DMP: 1,32 mg/dL, IC del 95 %: - 4,39, 7,05, P = 0,64) y ApoB (n = 9 brazos de ECA, DMP: - 2,68 mg/dL, IC 95 %: - 20,98, 15,61, P = 0,77) valores. En los análisis de subgrupos, notamos una disminución notable en los niveles de lipoproteína (a) cuando se prescribió tibolona a mujeres de edad < 60 años (DMP: - 10,78 mg/dl) y cuando se prescribió para ≤ 6 meses (DMP: - 15,69 mg/dl).

**Conclusión:** El presente *meta*-análisis de ECA destacó que el tratamiento con tibolona reduce los niveles de lipoproteína (a) y apolipoproteína AI en mujeres posmenopáusicas. Como la disminución de las concentraciones de lípidos séricos se asocia con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), el tratamiento con tibolona podría ser una terapia adecuada para mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de ECV.

### Introducción

Las apolipoproteínas son componentes proteicos de las lipoproteínas plasmáticas que se unen y transportan los lípidos sanguíneos a diferentes tejidos del cuerpo para su metabolismo y utilización. Se producen principalmente en el hígado y en menor medida en el intestino delgado.[53]. Mutaciones en genes relacionados con apolipoproteínas o

Los cambios en la estructura de estas moléculas interfieren con el metabolismo y la utilización de los lípidos en sangre y, en consecuencia, pueden provocar aterosclerosis, hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares (ECV).[38].

La lipoproteína (a) es similar a las lipoproteínas de baja densidad y contiene apolipoproteína A (ApoA) unida a apolipoproteína B (ApoB). La lipoproteína (a) es patógena y se ha demostrado que está implicada en el desarrollo

\* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: [chenmei9008@163.com](mailto:chenmei9008@163.com) (M. Chen).

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.020>

Recibido el 17 de septiembre de 2023; Recibido en forma revisada el 13 de octubre de 2023; Aceptado el 15 de octubre de 2023

Disponible en línea el 16 de octubre de 2023

0301-2115 /© 2023 Publicado por Elsevier BV

de ECV[30]. La ApoA se produce principalmente en el hígado y su secreción está ligada a los niveles circulantes de lipoproteína (a).[27]. Las altas concentraciones de lipoproteína (a) se han asociado con un riesgo elevado de ECV[8]. Varios mecanismos son responsables de las propiedades aterogénicas de la lipoproteína (a): inhibición del sistema fibrinolítico debido a la estructura similar de ApoA y plasminógeno[2], interacción con glicoproteínas[43], uniéndose a los receptores carroñeros ubicados en los macrófagos[34] y acciones proinflamatorias[20].

Las altas concentraciones de triglicéridos y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad son los principales factores de riesgo de ECV en las mujeres.[29,49]. La incidencia de ECV aumenta notablemente después de la menopausia, independientemente de si este fenómeno se produce de forma natural o inducido artificialmente. Las alteraciones en las concentraciones de lipoproteínas aumentan significativamente el riesgo de aparición de ECV. Por lo tanto, las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo elevado de sufrir aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.[37].

Los niveles de estrógeno disminuyen en las mujeres durante la menopausia y las concentraciones reducidas de esta hormona resultan en un riesgo elevado de ECV.[39]. La menopausia también provoca cambios en las concentraciones de apolipoproteínas y lipoproteínas y se asocia en particular con niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas (a).[50]. Los estudios observacionales han informado que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) tiene la potencia de disminuir el riesgo de ECV y otras enfermedades.[42,52]. *A meta*-El análisis ha concluido que la administración de TRH en mujeres jóvenes menopáusicas va acompañada de una disminución del riesgo de ECV.[40]. Además, nuestro anterior *meta*-Un análisis ha informado que la TRH basada en 17 $\beta$ -estradiol más acetato de noretisterona causa una disminución notable en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en mujeres posmenopáusicas, lo que se usaría para disminuir el riesgo de ECV.[44,45]. *A meta*-El análisis informó que la terapia hormonal menopáusica oral disminuiría efectivamente los niveles de LDL-C.[35]. Los principales mecanismos responsables de las propiedades cardioprotectoras de la TRH están relacionados con su impacto sobre las lipoproteínas séricas.[21].

La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas que se ha utilizado como terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas.[32]. El tratamiento con tibolona puede alterar el perfil lipídico y varias investigaciones han destacado que la prescripción de este fármaco también disminuye los valores de lipoproteína (a)[12]. Aunque varios ECA examinaron el impacto de la tibolona en las concentraciones de apolipoproteínas y lipoproteínas (a), los resultados fueron contradictorios y no llegaron a una conclusión definitiva. Los metanálisis proporcionarían evidencia de alta calidad. Por lo tanto, llevamos a cabo el presente *meta*-análisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) para evaluar el efecto de la administración de tibolona sobre las concentraciones de apolipoproteína y lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas. Hasta donde sabemos, esta es la primera *meta*-análisis de ECA para estudiar el efecto del tratamiento con tibolona sobre las concentraciones de apolipoproteínas y lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas.

## material y métodos

La corriente *meta*-El análisis se adhiere a la declaración de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA).[33]. El protocolo de este estudio no fue registrado en PROSPRO.

### Estrategia de búsqueda

Dos investigadores independientes buscaron en varias bases de datos (PubMed/Medline, Scopus, Web of Science y EMBASE) artículos en inglés publicados hasta septiembre de 2023 para identificar estudios que examinaran los efectos de la tibolona en ApoA-I, ApoA-II, ApoB y Valores de lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: (((tibolone[tiab]) OR (OrgOD14 [tiab])) OR ("livial" [tiab])) AND (((Ensayos clínicos como tema[Malla] O "Estudios cruzados"[Malla] O "Método doble ciego"[Malla] O "Método simple ciego"[Malla] O "Asignación aleatoria"[Malla] O ECA[Título/Resumen] O "Ensayo clínico" [Tipo de publicación] O "Ensayos clínicos controlados como tema"[Malla] O "Estudios de intervención"[Título/Resumen] O

"intervención"[Título/Resumen] O ensayo[Título/Resumen] O "ensayo controlado"[Título/Resumen] O "aleatorizado"[Título/Resumen] O "aleatorizado"[Título/Resumen] O "aleatorio"[Título/Resumen] O "al azar"[Título/Resumen] O "placebo"[Título/Resumen] O "tarea"[Título/Resumen])). Los artículos inéditos no fueron incluidos en la presente investigación. Además, se examinaron las listas de referencias de las publicaciones pertinentes para evitar perder artículos relevantes.

### Criterios de inclusión

Se consideraron para inclusión publicaciones que cumplieron con todos los criterios siguientes: fueron diseñadas como ECA; la intervención consistió en la administración de tibolona en comparación con un grupo de control; la población estuvo representada por mujeres posmenopáusicas; las evaluaciones mencionaron datos suficientes sobre los resultados de interés, a saber, ApoA-I, ApoA-II, ApoB y niveles de lipoproteína (a) antes del inicio del ECA y después de la intervención, tanto en el grupo de tibolona como en el de control, respectivamente.

### Criterio de exclusión

En el presente *meta*-análisis, se excluyeron los estudios que no informaron suficiente información relacionada con los resultados de interés, así como cartas, comentarios, revisiones, comunicaciones breves, *meta*-análisis, estudios ecológicos y estudios en animales.

### Extracción de datos

Dos investigadores independientes extrajeron los datos relevantes y un tercer investigador principal estuvo presente para resolver cualquier discrepancia. Se recopilaron los siguientes datos de cada ECA incluido: el año de publicación, el estado de salud de los participantes, el nombre del primer autor, la dosis de tibolona (mg/día), los resultados principales (media y DE de ApoA-I, ApoA-II, ApoB y lipoproteína a), el tamaño de la muestra, la edad media y la desviación estándar (DE) de los participantes de cada grupo, y la duración de la intervención (semanas).

### Evaluación de calidad

Los investigadores evaluaron el riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas de forma independiente utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.[33]. Sesgo de selección (generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal y otras amenazas a la validez), sesgo de evaluación (y otras amenazas potenciales a la validez), sesgo de detección, cegamiento del sesgo de desgaste de resultados (datos de resultados incompletos) Se evaluaron el sesgo de información y otros sesgos. Finalmente, se evaluó que la calidad general de los artículos tenía un riesgo de sesgo bajo, poco claro o alto en función de las respuestas a los ítems informados mencionados anteriormente.

### Síntesis de datos y análisis estadístico.

El cambio medio combinado y la DE se calcularon en el software STATA (versión 14) para Computación Estadística para comparar el impacto de la tibolona versus el control en los resultados. Los resultados se informaron como diferencia de medias ponderada (DMP) con un intervalo de confianza (IC) del 95 %, generado mediante un modelo de efectos aleatorios.

Si dichos datos no eran accesibles, el cambio medio y la DE se derivaron utilizando cálculos estándar.[16,18]. La prueba Q de Cochran y la I<sup>2</sup>Esta estadística (definida como un valor P inferior a 0,10 y valores superiores al 50 %) se empleó para cuantificar la heterogeneidad estadística en el *meta*-análisis. Además, realizamos análisis de subgrupos para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad. El sesgo de publicación se evaluó mediante la inspección visual de los gráficos en embudo y la aplicación de las pruebas de Egger.[11]. Se realizaron análisis de sensibilidad para descubrir en qué medida las inferencias podrían depender de un estudio específico.

Resultados

Características de los estudios incluidos.

Selección de estudios

La búsqueda inicial en la base de datos revirtió 5840 artículos. Después de omitir los duplicados, quedaron 3850 publicaciones. Después de una selección basada en el título y el resumen, se seleccionaron 53 registros para la evaluación del texto completo. Finalmente, 12 publicaciones con 13 brazos de ECA. [23,6,24,36,19,1,47,28,5,15,4,31] fueron incluidos en la actual *meta*-análisis con 9 brazos de ECA sobre ApoA-I, 4 brazos de ECA sobre ApoA-II, 9 brazos de ECA sobre ApoB y 12 brazos de ECA sobre niveles de lipoproteína (a) (Figura 1).

Los manuscritos incluidos se publicaron entre 1996 y 2020. El período de seguimiento osciló entre 6 meses y 5 años. Los ECA se realizaron en Grecia, el Reino Unido, Italia, los Países Bajos, España, Suiza e Irlanda. Todos los ensayos se realizaron en mujeres posmenopáusicas. La dosis diaria recomendada de ingesta de tibolona varió entre 1,25 mg/día y 2,5 mg/día. Los participantes en el ECA incluidos fueron mujeres posmenopáusicas que recibieron tamoxifeno después de una cirugía por cáncer de mama, mujeres posmenopáusicas sometidas a hemodiálisis, mujeres posmenopáusicas hipertensas y mujeres posmenopáusicas sanas. El índice de masa corporal (IMC) medio inicial de los

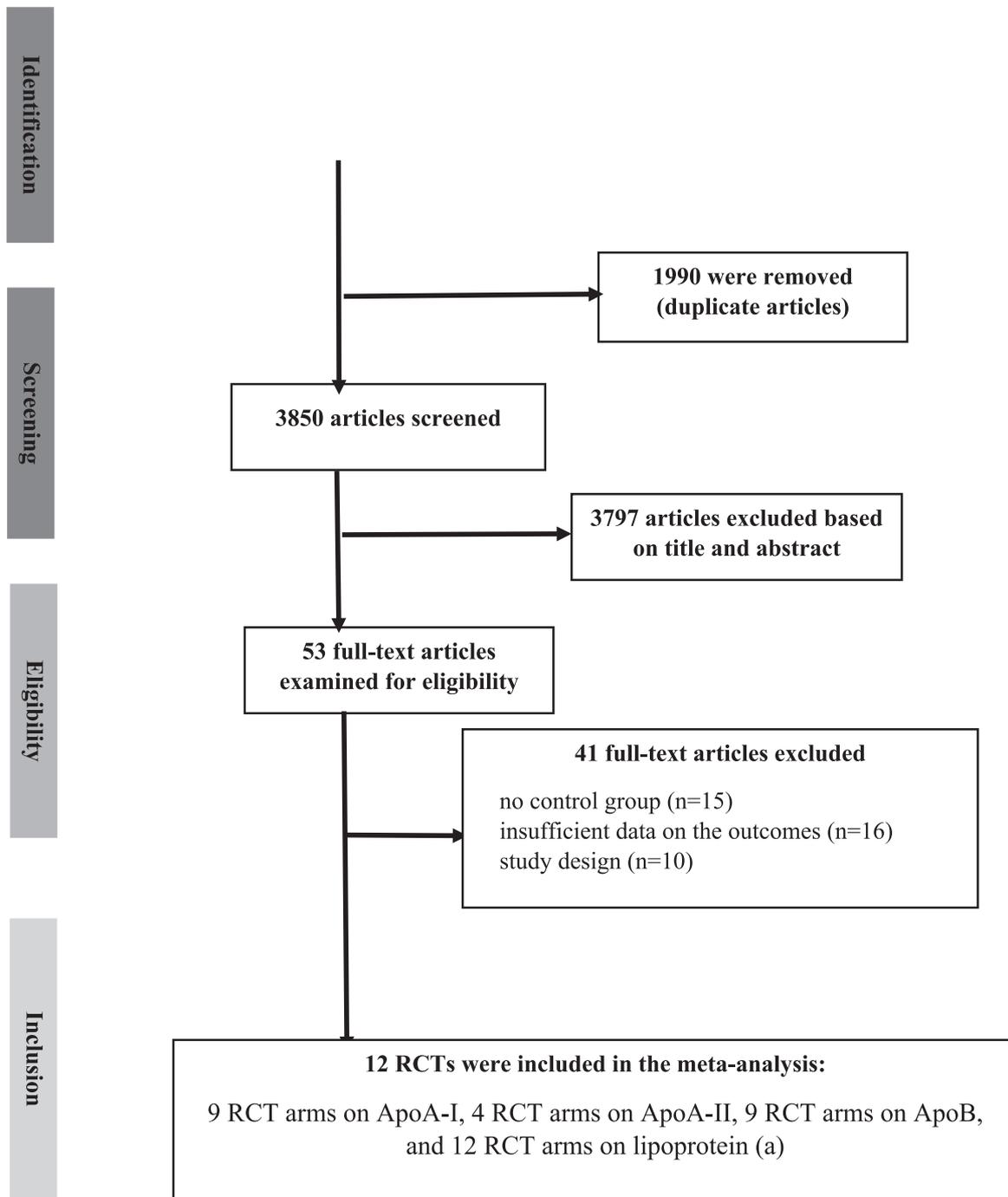


Figura 1. Cuadro que representa los procesos de selección e inclusión de estudios para el presente *meta*-análisis. ECA, control aleatorio de la ensayos registrados. ApoA-I, apolipoproteína AI. ApoA-II, ap. olipoproteína A-II. ApoB, apolipoproteína B.

participantes oscilaron entre 21,2 kg/m<sup>2</sup> a 39 kg/m<sup>2</sup>. El tamaño de la muestra en los ECA incluidos osciló entre 22 y 82 sujetos. **Tabla 1** resumió las características de los estudios incluidos. El riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los ECA seleccionados se informan en **Tabla complementaria 1**.

*Resultados del metanálisis*

*Impacto de la administración de tibolona en las concentraciones de ApoA-I*

Un total de nueve brazos de ECA con un tamaño de muestra de 644 sujetos (casos = 370 y controles = 274) evaluaron los valores de ApoA-I como una medida de resultado. Los resultados generales del modelo de efectos aleatorios demostraron que las concentraciones de ApoA-I disminuyeron significativamente después de la administración de tibolona en mujeres posmenopáusicas (DMP: - 34,96 mg/dl, IC del 95 %: - 42,44, - 27,48, PAG <0,001) con una heterogeneidad significativa observada entre los estudios (I<sup>2</sup>= 98 %, P<0,001) (**Figura 2**). En los análisis de subgrupos detectamos una disminución notable en los niveles de ApoA-1 cuando la edad de los participantes era ≥60 años (DPP: - 43,78 mg/dL, IC del 95 %: - 51,95, - 35,60, pag. <0,001) y la duración de los ECA >6 meses (ADM: - 35,88 mg/dL, IC del 95 %: - 47, - 24,75, P<0,001) (**Figura complementaria 1**).

**tabla 1**

Características de los estudios elegibles.

Autor	Publicaciones años	País	Población	Participantes años de edad)	Muestra tamaño: tibolona /placebo	Duración	Base IMC (kg/ metro <sup>2</sup> )	Resultado	tibolona dosis (mg/día)	Placebo o control grupos
Kotecha, PT	2020	Reino Unido	posmenopáusica mujer	61	23/27	24 meses	23.7	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoA-II, ApoB	2.5	Placebo
Christodoulakos, GE	2006	Grecia	posmenopáusica mujer	55.1	34/31	12 meses	25.1	ApoA-I, ApoB	2.5	Control
Kroiss, R.	2005	Reino Unido	posmenopáusica mujeres recibiendo tamoxifeno después cirugía de mama cáncer	58	35/35	12 meses	24.8	lipoproteína (a)	2.5	Placebo
Ostberg, JE	2004	Reino Unido	posmenopáusica mujeres sometidas hemodiálisis	54,5	13/13	12 meses	23.9	lipoproteína (a)	2.5	Control
Kalogeropoulos, S.	2004	Grecia	posmenopáusica mujeres con leve hipercolesterolemia	49,6	53/29	5 años	22.26	lipoproteína (a)	2.5	Control
Anedda, FM	2004	Italia	posmenopáusica Mujer	51,6	11/11	6 meses	21.2	lipoproteína (a)	2.5	Control
por Eckardstein, A.	2003	Países Bajos	saludable posmenopáusica mujer	54,5	34/31	12 meses	24,5	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoA-II, ApoB	2.5	Placebo
Lloyd, G.	2000	Reino Unido	hipertenso posmenopáusica mujer	60.11	19/11	6 meses	33,9	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoA-II, ApoB	2.5	Placebo
Castelo Branco, C.	2000	España	posmenopáusica mujer	53.1	23/2	12 meses	n°	ApoA-I, ApoB	2.5	Control
Hanggi, W.	1997	Suiza	posmenopáusica temprana mujer	51,8	29/29	24 meses	23.7	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoA-II, ApoB	2.5	Control
Bjarnason, Nuevo Hampshire, EE.UU. (a)	1997	El Países Bajos	sano tarde posmenopáusica mujer.	66,4	29/13	24 meses	24,5	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoB	1.25	Placebo
Bjarnason, Nuevo Hampshire, EE.UU. (b)	1997	El Países Bajos	sano tarde posmenopáusica mujer.	65,5	28/13	24 meses	23.1	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoB	2.5	Placebo
Milner, MH	1996	Irlanda	posmenopáusica mujer	53,6	31/50	96 semanas	39	lipoproteína (a), ApoA-I, ApoB	2.5	Control

*Impacto de la administración de tibolona en las concentraciones de ApoA-II*

Un total de 4 brazos de ECA con un tamaño de muestra de 183 sujetos (casos = 105 y controles = 78) evaluaron los valores de ApoA-II como una medida de resultado. Los resultados generales del modelo de efectos aleatorios resaltaron que la administración de tibolona no produjo un cambio significativo en las concentraciones de ApoA-II en mujeres posmenopáusicas (DMP: 1,32 mg/dl, IC del 95 %: - 4,39, 7,05, P = 0,64) con una heterogeneidad significativa observada entre los estudios (I<sup>2</sup>= 95 %, P<0,001) (**Fig. 3**).

*Impacto de la administración de tibolona en las concentraciones de ApoB*

Un total de nueve brazos de ECA con un tamaño de muestra de 644 sujetos (casos = 370 y controles = 274) evaluaron la ApoB como una medida de resultado. Los resultados generales del modelo de efectos aleatorios señalaron que la administración de tibolona no cambió significativamente los valores de ApoB en mujeres posmenopáusicas (DMP: - 2,68 mg/dL, IC del 95 %: - 20,98, 15,61, P = 0,77). Se descubrió una heterogeneidad significativa entre estudios (I<sup>2</sup>= 97 %, P< 0,001) (**Figura 4**). En los análisis de subgrupos, observamos que los niveles de ApoB disminuyeron significativamente cuando la duración del ECA fue <6 meses (DPP: 14,11 g/l, IC del 95 %: 0,69; 27,54; P = 0,039) (**Figura complementaria 1**).

*Impacto de la administración de tibolona en las concentraciones de lipoproteína (a)*

Un total de 12 brazos de ECA con un tamaño de muestra de 621 sujetos (casos =

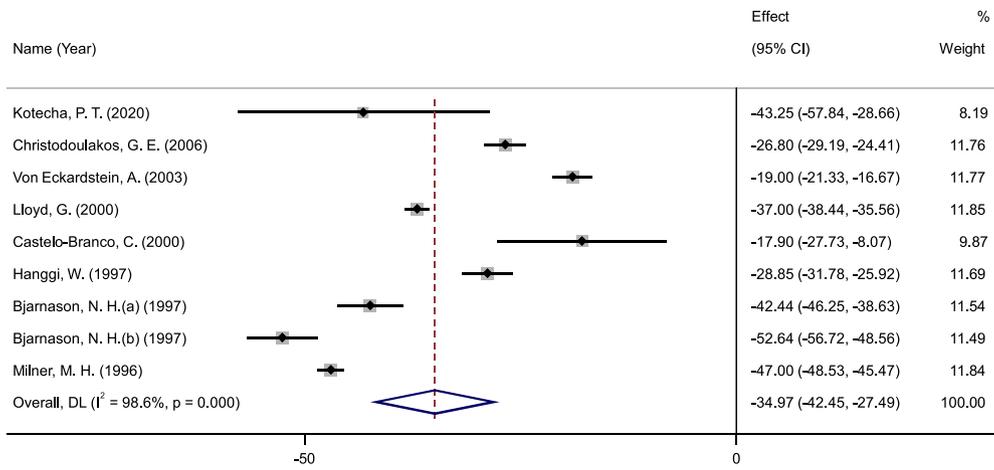


Figura 2. Diagrama de bosque de los ensayos controlados aleatorios que evalúan los efectos de la administración de tibolona sobre las concentraciones de ApoA-I. DMP: diferencia de medias ponderada. IC: intervalo de confianza. ApoA-I, apolipoproteína AI.

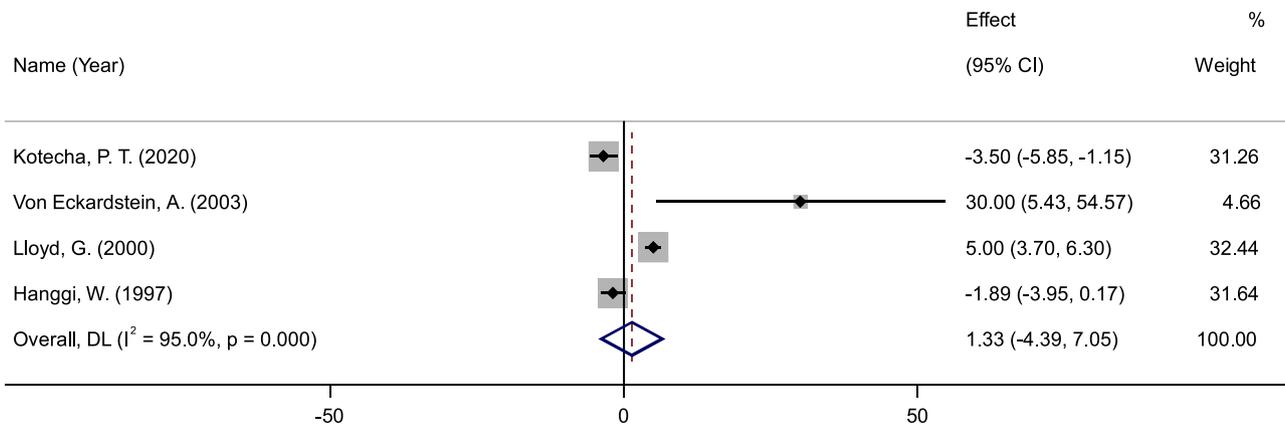


Fig. 3. Diagrama de bosque de los ensayos controlados aleatorios que evalúan los efectos de la administración de tibolona sobre las concentraciones de ApoA-II. DMP: diferencia de medias ponderada. IC: intervalo de confianza. ApoA-II, apolipoproteína A-II.

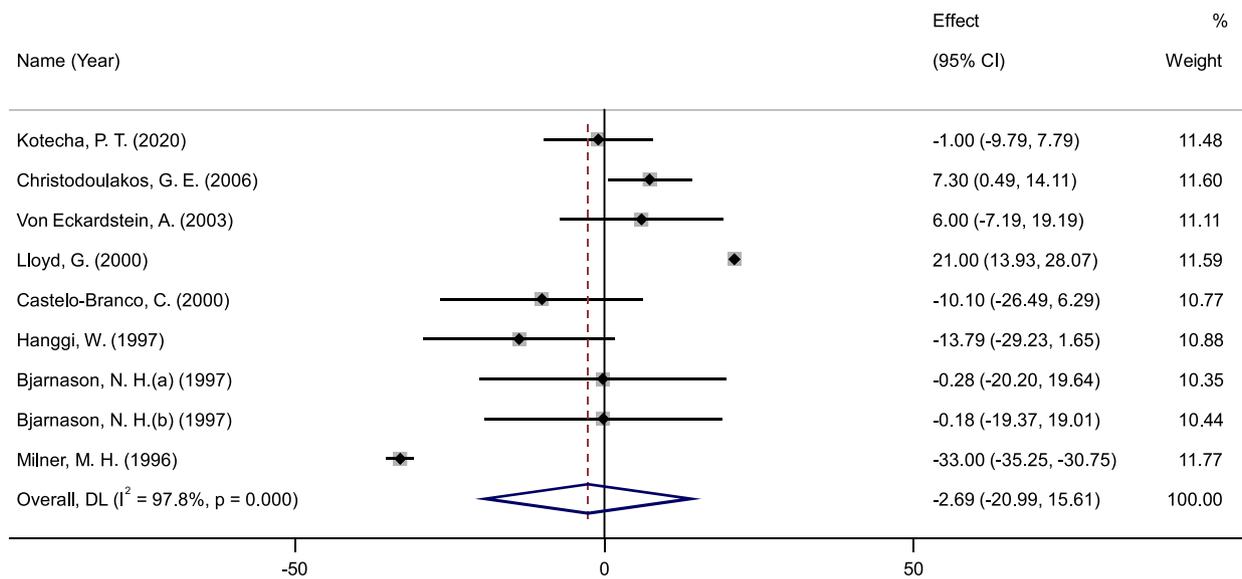


Figura 4. Diagrama de bosque de la aleatorización de ensayos controlados que evalúan el efecto de la administración de tibolona en las concentraciones de ApoB. DMP: diferencia de medias ponderada. CI: intervalo de confianza. ApoB, apolipoproteína B.

332 y controles = 289) evaluaron los niveles de lipoproteína (a) como una medida de resultado. Los resultados generales del modelo de efectos aleatorios revelaron que la administración de tibolona disminuyó significativamente las concentraciones de lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas (DMP: - 7,49 mg/dl, IC del 95 %: - 12,17, - 2,81, P = 0,002), observándose una heterogeneidad significativa. entre los estudios ( $I^2= 99\%$ ,  $P<0,001$ ) (figura 5). En los análisis de subgrupos, demostramos una disminución notable en los niveles de lipoproteína (a) cuando la edad de los participantes era <60 años (DMP: - 10,78 mg/dl, IC del 95 %: - 16,76, - 4,80,  $P<0,001$ ) y la duración de los ECA≤6 meses (DMP: - 15,69 mg/dl, IC del 95 %: - 23,05, - 8,34,  $P<0,001$ ) (Figura complementaria 1).

**Análisis de sensibilidad y sesgo de publicación.**

El análisis de sensibilidad reveló que ningún grupo de ECA tuvo una influencia significativa en los tamaños del efecto combinado. La evaluación del sesgo de publicación mediante inspección visual de los gráficos en embudo y la prueba de Egger mostró evidencia de sesgo de publicación para los niveles de ApoB. La prueba de 'recortar y llenar' estimó el efecto de estudios no publicados para los niveles de ApoB D (n = 14, DMP: - 25,80 mg/dL, IC del 95 %: - 43,02 a - 8,57, P = 0,003) (ver Figura 6).

**Discusión**

Este es el primer *meta*-análisis realizado para proporcionar evidencia de alta calidad sobre los informes contradictorios y no concluyentes existentes sobre la tibolona. La corriente *meta*-El análisis evaluó el efecto de la tibolona sobre las concentraciones de apolipoproteínas y lipoproteínas (a) en mujeres posmenopáusicas. Esta revisión incluyó 12 ECA que comprenden nueve brazos sobre ApoA-I, cuatro sobre ApoA-II, nueve sobre ApoB y 12 brazos sobre lipoproteína (a). Todos los ensayos incluidos se realizaron en mujeres posmenopáusicas. La dosis diaria recomendada de tibolona varió entre 1,25 y 2,5 mg/día en estos estudios. Los participantes incluidos eran mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, mujeres posmenopáusicas sometidas a hemodiálisis, mujeres posmenopáusicas hipertensas y mujeres posmenopáusicas sanas. El IMC inicial medio de los participantes osciló entre 21,2 y 39 kg/m<sup>2</sup>.

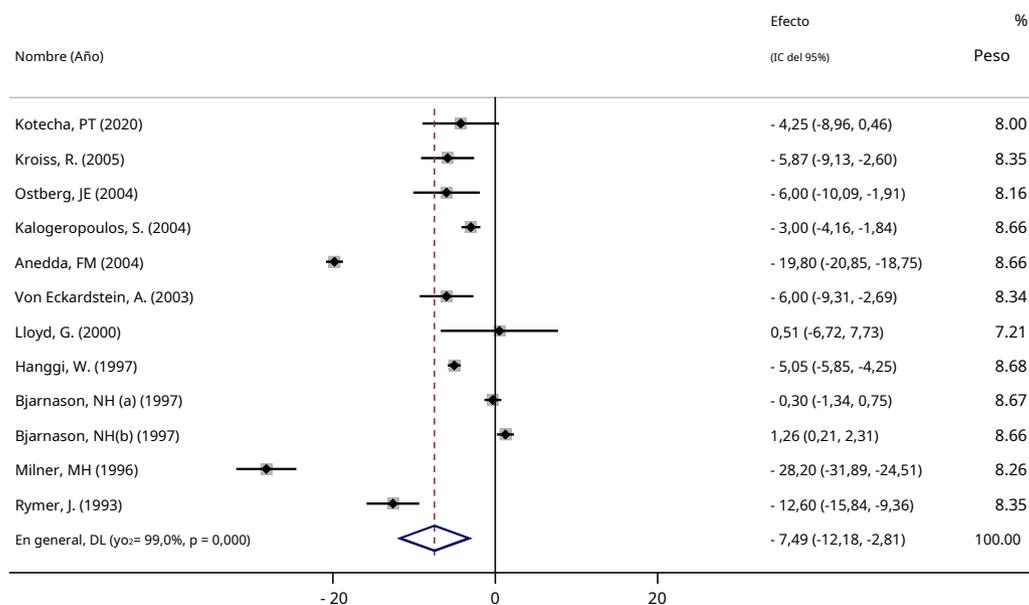
Los resultados de nuestra *meta*-El análisis reveló que el tratamiento con tibolona oral redujo significativamente los niveles circulantes de lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas. Estos resultados son de gran importancia ya que la lipoproteína (a) sigue siendo un factor de riesgo independiente para diversas enfermedades como

Enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular y enfermedad de las arterias coronarias.[13]. Se ha observado una disminución de aproximadamente el 25 % en las concentraciones circulantes de lipoproteína (a) con la administración de tibolona.[9]. Más recientemente, un *meta*-El análisis de ECA informó que el tratamiento con 17β-estradiol más acetato de noretisterona disminuyó los niveles de ApoB y lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas.[44]. *Ameta*-El análisis demostró que la tibolona tiene un perfil de seguridad sobre el impacto cardiovascular a largo plazo.

[54]. Un estudio de casos y controles demostró que el aumento de las concentraciones de lipoproteína (a) se correlacionaba con una alta prevalencia de cardiopatía isquémica[7]. Además, nuestro análisis de subgrupos detectó una disminución notable en los valores de lipoproteína (a) cuando la edad de los participantes era <60 años y en el ECA que duró≤6 meses. Un análisis de subgrupo de otra investigación informó que las mujeres con niveles altos de lipoproteína (a) tienen un riesgo elevado de aparición de ECV en comparación con las mujeres que exhiben niveles normales de lipoproteína (a).[41].

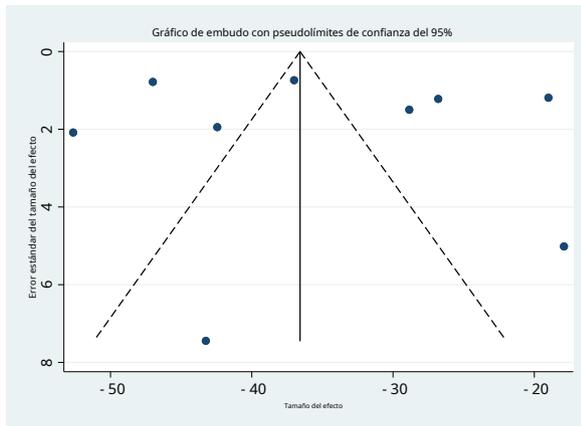
La lipoproteína (a) también aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos. [10]. Esto se debe a que el volumen de LDL-C pequeño y denso es menor que el de otros tipos de LDL e impide fácilmente que el endotelio mejore el proceso de aterogénesis.[25]. Las propiedades estrogénicas de la tibolona pueden estar relacionadas con las reducciones en los niveles de lipoproteína (a) que ocurren después de su administración.[12]. Los mecanismos potenciales detrás de este efecto podrían estar relacionados con la interacción entre el elemento de respuesta al estrógeno y el gen de la lipoproteína (a) que se activa con la tibolona y reduce la producción hepática de ApoA.[17]. Sin embargo, la tibolona tiene acciones progestógenas y androgénicas que también son responsables de la disminución de los niveles de lipoproteína (a).[22]. Así, la tibolona posee propiedades hipolipemiantes y ejerce efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular al reducir los niveles de lipoproteína (a).[46].

De manera similar a nuestros resultados, otro ECA informó una disminución significativa en los valores de ApoA-I después del tratamiento con tibolona durante 6 meses. El mismo ECA mostró un aumento no significativo en los niveles de ApoB después del uso de tibolona. [6]Sin embargo, nuestra evaluación demostró una disminución no significativa en los valores de ApoB después de la administración de tibolona. La tibolona posee propiedades androgénicas que parecen estar implicadas en su capacidad para reducir los valores de HDL. El impacto de la tibolona sobre el HDL afecta principalmente a los niveles de ApoA-I más que a los de ApoA-II[28]. Los resultados de nuestro estudio destacaron un aumento no significativo en las concentraciones de ApoA-II después del tratamiento con tibolona en mujeres posmenopáusicas. Se encontró que los niveles de ApoB estaban elevados en un estudio transversal que exploró el impacto del tratamiento con tibolona en el perfil lipídico.[14]. Detectada la importante reducción de los niveles de ApoA-I

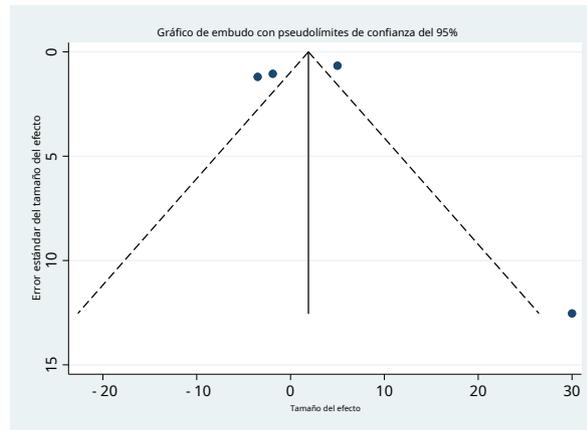


**Figura 5.**Diagrama de bosque de los ensayos controlados aleatorios que evalúan los efectos de la administración de tibolona sobre las concentraciones de lipoproteína (a). DMP: diferencia de medias ponderada. IC: intervalo de confianza.

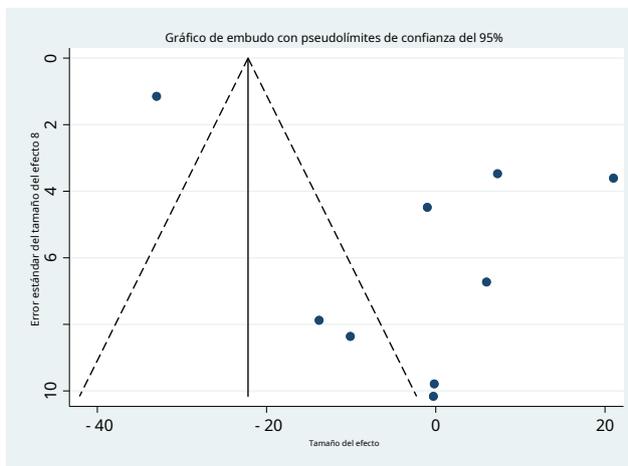
A) ApoA-I (p = 0,657)



B) ApoA-II (p = 0,847)



C) ApoB (P=0,035)



D) Lipoproteína (a) (P= 0,648)

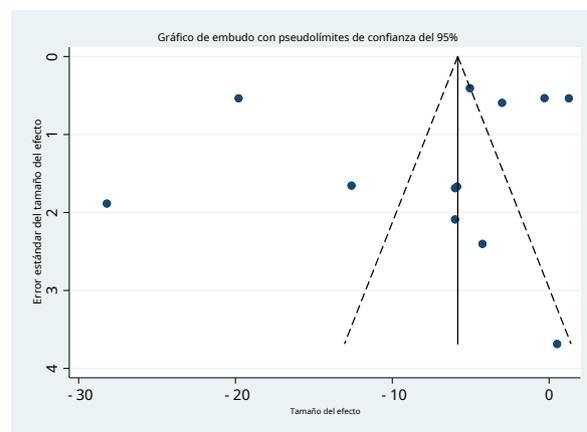


Figura 6. Gráfico en embudo de la diferencia de medias ponderada versus el error estándar (se) de las armas de destrucción masiva. ApoA-I, apolipoproteína I. ApoA-II, apolipoproteína A-II. ApoB, apolipoproteína B.

en nuestra investigación se asocia con desfavorable efectos sobre el cardio salud vascular. El estudio AMORIS (Apolipoprotein-related RIESGO DE MORTALIDAD) reveló que ApoA-I exhibe un efecto protector mientras que ApoB aumentan el riesgo de CVD[48]. ApoA-I es involucrado en la unión de HDL al casete de unión de ATP. Además, ApoA-I actúa como cofactor para la transferasa hin colesterol acilo lecitina.[3]y sus concentraciones positivamente co niveles[26]. Generalmente, hay una molécula de ApoB presente y esta proteína ha demostrado ser esencial para la b. en LDL de parding ApoB tículas a los receptores de LDL[51]. Sin embargo, los niveles de ApoB están fuertemente asociados con los niveles de LDL-C.[26]. Por lo tanto, los niveles de ApoA-I se correlacionan con las concentraciones de HDL-C, mientras que los valores de ApoB se correlacionan con Concentraciones de LDL-C. Sin embargo, algunas investigaciones han puesto de relieve que las apolipoproteínas están fuertemente asociadas con la ECV risk y mortalidad, siendo el principal factor de riesgo de infarto de miocardio la en la relación de ApoB y la ApoA-I.[56]. Por el contrario, los valores de ApoA-I asociados Were fuertemente con enfermedades cardiovasculares mortales y no mortales miradores en sub-Proyectos diagnosticados con enfermedad de las arterias coronarias.[55].

Por lo tanto, en la práctica clínica, la tibolona puede ser prescribida en post-mujeres menopáusicas para disminuir las concentraciones de lipoproteína (a). Además, en base al efecto antes mencionado de este fármaco, la tibolona puede disminuir el riesgo de ECV.

### Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza del presente *meta*-análisis es que este es el primero de la administración de tibolona en las mujeres. Además, la evaluación posmenopáusica se aplicó en la cantidad tentativa de efectos aleatorios para estimar En el tamaño del efecto, incluso la cuando hay heterogeneidad significativa entre estudios eidad estuvo presente.

El principal inconveniente de nuestra evaluación. Lo malo es que solo incluimos ECA. y por lo tanto otras publicaciones, por ejemplo, *meta*-Se excluyeron del análisis las revisiones sistemáticas y las revisiones narrativas. Hubo una heterogeneidad significativa e inevitable debido a las diferentes duraciones de los estudios, países y poblaciones de pacientes. Hubo evidencia de sesgo de publicación para los niveles de ApoB. El sesgo de publicación no se pudo evaluar de forma fiable como el número de estudios incluidos por o El resultado fue menor que el punto corte requerido (n = 10). Excepto lipopro, contienen (a), todos los demás resultados menos de 10 ECA. Además, incluyen los resultados a incluyeron ECA no evaluaron las largo plazo de la administración de tibolona. estrategias en términos de cardiosu salud vascular. Además, el protocolo de t estudio no se registró.

### Conclusión

El presente *meta*-análisis de ECA de alta destaca que el tratamiento con

La tibolona reduce los niveles de lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas. Como la disminución de este componente del perfil lipídico está relacionada con una disminución del riesgo de ECV, el tratamiento con tibolona podría ser una terapia adecuada para las mujeres posmenopáusicas que presentan un riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, el uso de tibolona no tiene efectos favorables sobre los niveles de ApoA o ApoB.

#### Paternidad literaria

CL y M.Ch realizaron el concepto, diseño y redacción de este estudio. MW, LM, PV y KP buscaron en bases de datos, seleccionaron artículos y extrajeron datos. M.Ch, CL y MA.G realizaron la adquisición, análisis e interpretación de los datos. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

#### Declaración de intereses en competencia

Los autores declaran que no tienen intereses financieros en competencia ni relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

#### Apéndice A. Datos complementarios

Los datos complementarios de este artículo se pueden encontrar en línea en <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.020>.

#### Referencias

- [1] Anedda FM, Velati A, Lello S, Orrù M, Paoletti AM, Melis GB, et al. Estudio observacional sobre la eficacia de la tibolona para contrarrestar las lesiones ateroscleróticas carotídeas tempranas en mujeres posmenopáusicas. *Horm Res* 2004;61:47–52.
- [2] Anglés-Cano E, Díaz ADLP, Loyau S. Inhibición de la fibrinólisis por lipoproteína (a). *Ann NY Acad Sci* 2001;936:261–75.
- [3] Arai Y, Hirose N. Envejecimiento y metabolismo de HDL en personas mayores de más de 100 años. *J Trombo ateroscler* 2004;11:246–52.
- [4] Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolona: influencia en los marcadores de enfermedad cardiovascular. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 1752–6.
- [5] Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martínez De Osaba MJ, Casals E, Pons F, Balasch J, Vanrell JA. Efectos comparativos de los estrógenos más andrógenos y tibolona sobre los huesos, el patrón lipídico y la sexualidad en mujeres posmenopáusicas. *Maturitas* 2000;34:161–8.
- [6] Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Economou EV, Papadias C, Panoulis CP, Kouskouni EE, et al. Efecto diferencial de la terapia hormonal y la tibolona sobre los lípidos, las lipoproteínas y el índice aterogénico del plasma. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:542–8.
- [7] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Variantes genéticas asociadas con el nivel de lipoproteína Lp (a) y la enfermedad coronaria. *N Engl J Med* 2009;361:2518–28.
- [8] Colaboración ERF. Concentración de lipoproteína (a) y riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad no vascular. *J Am Med Assoc* 2009;302:412.
- [9] Demiroglu A, Guven S, Guvendag Guven ES, Kirazli S, Gurgan T, Ayhan A. Comparación de los efectos de la terapia con tibolona y estrógenos sobre la hemostasia en la menopausia quirúrgica: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Fértil esteril* 2007;87(4):842–8.
- [10] Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi A, Franchini M. La lipoproteína (a) como factor de riesgo de tromboembolismo venoso: una revisión sistemática y un metaanálisis de la literatura. *Seminarios Trombosis Hemostasia* 2017;43(06):614–20.
- [11] Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Sesgo en el metaanálisis detectado mediante una prueba gráfica simple. *BMJ* 1997;315:629–34.
- [12] Gaeta G, Lanero S, Barra S, Silvestri N, Cuomo V, Materazzi C, et al. Concentración de hormonas sexuales y lipoproteína (a). Opinión de expertos *Invest Drugs* 2011;20:221–38.
- [13] Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, et al. Lipoproteína (a) y riesgo de enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica: el estudio poblacional prospectivo EPIC-Norfolk. *Trombo arterioscler Vasc Biol* 2012;32:3058–65.
- [14] Haenggi W, Riesen W, Birkhaeuser, La terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica con tibolona disminuye la lipoproteína sérica (a); 1993.
- [15] Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. Influencia a largo plazo de diferentes regímenes de reemplazo hormonal posmenopáusico sobre los lípidos y lipoproteínas séricas (a): un estudio aleatorizado. *Hno. J Obstet Gynaecol* 1997;104:708–17.
- [16] HIGGINS, J. 2011. *GSe.Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones, versión.5.*
- [17] Hoover-Plow J, Huang M. Metabolismo de la lipoproteína (a): sitios potenciales para objetivos terapéuticos. *Metabolismo* 2013;62:479–91.
- [18] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimación de la media y la varianza a partir de la mediana, el rango y el tamaño de una muestra. *Método BMC Med Res* 2005;5:13.
- [19] Kalogeropoulos S, Petrosiannopoulos C, Gagos S, Kampas N, Kalogeropoulos G. La influencia de la terapia de 5 años con tibolona en el perfil lipídico en

Mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia leve. *Endocrinología Ginecológica* 2004;18:227–32.

- [20] Klezovitch O, Edelstein C, Scanu AM. Estimulación de la producción de interleucina-8 en macrófagos THP-1 humanos por la apolipoproteína (a): evidencia de una participación crítica de elementos en su dominio C-terminal. *J Biol Chem* 2001;276:46864–9.
- [21] Knowlton A, Lee A. El estrógeno y el sistema cardiovascular. *Pharmacol Ther* 2012; 135:54–70.
- [22] Kotani K, Sahebkar A, Serban C, Andrica F, Toth PP, Jones SR, et al. La tibolona disminuye los niveles de lipoproteína (a) en mujeres posmenopáusicas: una revisión sistemática y un metaanálisis de 12 estudios con 1009 pacientes. *Atherosclerosis* 2015;242(1): 87–96.
- [23] Kotecha PT, Godsland IF, Crook D, Stevenson JC. Efectos de la tibolona o de la combinación continua de estradiol y acetato de noretisterona sobre los lípidos, las subfracciones de lipoproteínas de alta densidad y las apolipoproteínas en mujeres posmenopáusicas en un ensayo de dos años, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Clin Endocrinol* 2020;92(4): 303–11.
- [24] Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, et al. El efecto de la tibolona en mujeres posmenopáusicas que reciben tamoxifeno después de una cirugía por cáncer de mama: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *BJOG Int J Obstetrics Gynaecol* 2005;112(2):228–33.
- [25] Kulanuwat S, Tungtrongchitr R, Billington D, Davies IG. La prevalencia de LDL plasmática pequeña y densa aumenta en la obesidad en una población tailandesa. *Lípidos Salud Dis* 2015;14:1–8.
- [26] Kuyf JM, Mendelsohn D. Relación observada entre las proporciones de colesterol HDL/colesterol total y apolipoproteína A1/apolipoproteína B. *Clin Biochem* 1992;25: 313–6.
- [27] Lee CK, Liao CW, Meng SW, Wu WK, Chiang JY, Wu MS. Lípidos y lipoproteínas en la salud y la enfermedad: centrarse en abordar la aterosclerosis. *Biomedicinas* 2021;9:985.
- [28] Lloyd G, McGing E, Cooper A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, et al. Un ensayo aleatorio controlado con placebo sobre los efectos de la tibolona sobre la presión arterial y los lípidos en mujeres hipertensas. *J Hum Hipertens* 2000;14:99–104.
- [29] Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. El colesterol no HDL como predictor de enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2: el estudio del corazón fuerte. *Cuidado de la diabetes* 2003;26:16–23.
- [30] McCormick SP. Lipoproteína (a): biología e importancia clínica. *Bioquímica clínica Rev* 2004;25:69.
- [31] Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. Un estudio de 2 años de cambios en lípidos y lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas con tibolona y estrógeno-progestina. *Obstetricia Gynecol* 1996;87:593–9.
- [32] Modelska K, Cummings S. Tibolona para mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática de ensayos aleatorios. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16–23.
- [33] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Reimpresión: elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis: la declaración PRISMA. *fisico Terapia* 2009;89:873–80.
- [34] Naruszewicz M, Giroux LM, Davignon J. La modificación oxidativa de Lp (a) provoca cambios en la estructura y propiedades biológicas de la apo (a). *Chem Phys Lipidos* 1994;67:167–74.
- [35] Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q, et al. Los efectos de la terapia hormonal de la menopausia sobre el perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Fronte Farmacol* 2022;13:850815.
- [36] Ostberg JE, Damjanovic T, Dimkovic N, Byrne D, Mikhailidis DP, Prelevic GM. Efecto de la tibolona sobre los marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sometidas a hemodiálisis: un estudio piloto. *Fértil esteril* 2004;81(6):1624–31.
- [37] Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas y nuestra comprensión cambiante de la terapia hormonal menopáusica: riesgos, beneficios y pautas de uso actuales. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12: 20420188211013917.
- [38] Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Davey Smith G, et al. Evaluación de la relación entre los lípidos lipoproteicos circulares y las apolipoproteínas con el riesgo de enfermedad coronaria: un análisis de aleatorización mendeliana multivariable. *Medicina PLoS* 2020;17(3):e1003062.
- [39] Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, Módena MG. Menopausia y riesgo cardiovascular. *Patofisiol hemost Thromb* 2002;32:325–8.
- [40] Salpeter S, Walsh J, Ormiston T, Greyber E, Buckley N, Salpeter E. Metaanálisis: efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre los componentes del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–54.
- [41] Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrógeno y progesterona, lipoproteína (a) y riesgo de eventos recurrentes de enfermedad coronaria después de la menopausia. *J Am Med Assoc* 2000;283:1845–52.
- [42] Shufelt CL, Merz CNB, Prentice RL, Pettinger MB, Rossouw JE, Arora VR, et al. Dosis de terapia hormonal, formulación, vía de administración y riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres: hallazgos del estudio observacional WHI. *Menopausia (Nueva York, NY)* 2014;21:260.
- [43] Siegel G, Malmsten M, Ermilov E. Biopolielectrolitos aniónicos de la superfamilia sindecano/perlecano: propiedades fisicoquímicas e importancia médica. *Interfaz coloidal avanzada Sci* 2014;205:275–318.
- [44] Tang Z, Găman MA, Prabakar K, Mei H. El efecto del tratamiento con 17β-estradiol más acetato de noretisterona sobre los niveles de lipoproteína (a), apolipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas en mujeres posmenopáusicas: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Exp Gerontol* 2022;112055.
- [45] Tao W, Cai X, Al Masri MK, Găman MA, Prabakar K, Baradwan S, et al. El efecto del 17β-estradiol transdérmico combinado con el tratamiento con acetato de noretisterona sobre el perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas: un metaanálisis y una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. *Esteroides* 2022;185:109061.

- [46] Traianos A, Vavilis D, Makedos A, Karkanaki A, Ravanos K, Prapas N, et al. Efecto del tratamiento con tibolona a corto plazo sobre los marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas: un estudio controlado aleatorio. *Experiencia clínica Obstetricia Gynecol* 2013;40:542–5.
- [47] von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, Ragoobir J, Ezeh B, Helmond F, et al. La tibolona reduce el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad al aumentar la actividad de la lipasa hepática, pero no altera la salida del colesterol. *Clin Endocrinol* 2003;58:49–58.
- [48] Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. Apolipoproteína B alta, apolipoproteína AI baja y mejora en la predicción del infarto de miocardio fatal (estudio AMORIS): un estudio prospectivo. *Lanceta* 2001;358: 2026–33.
- [49] Wang J, Gaman MA, Albadawi NI, Salem A, Kord-Varkaneh H, Okunade KS, et al. ¿Tiene la suplementación con ácidos grasos omega-3 efectos favorables sobre el perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas? Una revisión sistemática y un metaanálisis de dosis-respuesta de ensayos controlados aleatorios. *Clin Ther* 2023;45(1):e74–87.
- [50] Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Diferencias sexuales en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas: no se trata solo de hormonas sexuales. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 885–93.
- [51] Whitfield AJ, Barrett PHR, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Trastornos lipídicos y mutaciones en el gen APOB. *Clin Chem* 2004;50:1725–32.
- [52] Wu M, Li M, Yuan J, Liang S, Chen Z, Ye M, et al. Terapia hormonal posmenopáusica y enfermedad de Alzheimer, demencia y enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática y un metaanálisis de respuesta temporal. *Pharmacol Res* 2020;155:104693.
- [53] Yiu JH, Chan KS, Cheung J, Li J, Liu Y, Wang Y, et al. La activación de TLR5 asociada a la microbiota intestinal induce la producción de apolipoproteína A1 en el hígado. *Circ Res* 2020;127:1236–52.
- [54] Yuan Q, Santos HO, Alshahrani MS, Baradwan S, Ju H. ¿Tiene el tratamiento con tibolona efectos favorables sobre la obesidad, la presión arterial y la inflamación? Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Esteroides* 2022;178:108966.
- [55] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Investigadores ES. Efecto de los factores de riesgo potencialmente modificables asociados con el infarto de miocardio en 52 países (el estudio INTERHEART): estudio de casos y controles. *Lanceta* 2004;364: 937–52.
- [56] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Efecto de los factores de riesgo potencialmente modificables asociados con el infarto de miocardio en 52 países (el estudio INTERHEART): estudio de casos y controles. *Lanceta* 2004;364:937–52.