

ACCESO  ABIERTO

# Influencia de la tibolona en la función sexual y seguridad cardiovascular en la mujer posmenopáusica

*Influence of tibolone on sexual function and cardiovascular safety in postmenopausal women*

Franklin José Espitia De La Hoz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dirección científica Hathor Clínica Sexológica, Armenia, Colombia.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la influencia de la tibolona en la función sexual, así como la seguridad cardiovascular en la mujer en posmenopausia.

**Métodos:** se hizo una revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas (CINAHL Plus, Ebsco, Embase, Medline, OVID, Pubmed, REDALYC, Scopus, entre otras), a través de términos de búsqueda libres y estandarizados; entre enero de 1995 y diciembre del 2020. Los desenlaces evaluados incluyeron eficacia de la terapia de reemplazo hormonal con tibolona, su influencia en la función sexual, seguridad cardiovascular e incidencia de efectos adversos.

**Resultados:** se incluyeron 76 estudios. La tibolona es efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores, sequedad vaginal, alteraciones del ánimo y pérdida de la libido. Reporta efectos beneficiosos en varios aspectos de la función sexual. Su seguridad cardiovascular está avalada al tener actividad vasodilatadora e hipolipemiente con disminución del riesgo coronario durante la posmenopausia temprana, además de poseer propiedades fibrinolíticas (acciones que protegen contra la tromboembolia). Los efectos adversos con mayor incidencia destacan el sangrado vaginal, aumento de peso y sensibilidad mamaria.

**Conclusión:** La tibolona es tan eficaz como la terapia de reemplazo hormonal convencional para tratar los síntomas vasomotores y prevenir la pérdida ósea, pero superior para el tratamiento de las disfunciones sexuales y elevar el estado de ánimo; con demostrada seguridad cardiovascular y menor incidencia de sangrado vaginal y sensibilidad / dolor mamario. Es necesario el diseño de ensayos clínicos controlados aleatorizados, para demostrar los hallazgos de la presente revisión.

**Palabras Clave:** Menopausia; Hormonas; Sexualidad; Efectividad; Seguridad; Enfermedades Cardiovasculares.

**Para citaciones:** Espitia de la Hoz, F. (2022). Influencia de la Tibolona en la función sexual y seguridad cardiovascular, en la mujer posmenopáusica. Revista Ciencias Biomédicas, 11(1), 66-79. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3223>

Recibido: 5 de mayo de 2021  
Aprobado: 24 de julio de 2021

**Autor de correspondencia:**  
Franklin José Espitia De La Hoz  
[espitiafranklin@hotmail.com](mailto:espitiafranklin@hotmail.com)

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

**Copyright:** © 2022. Espitia de la Hoz, F. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the influence of tibolone on sexual function, as well as cardiovascular safety in postmenopausal women.

**Methods:** a systematic review of the literature was carried out in different electronic databases (CINAHL Plus, Ebsco, Embase, Medline, OVID, Pubmed, REDALYC, Scopus, among others), through free and standardized search terms; between January 1995 and December 2020. The outcomes evaluated included the efficacy of hormone replacement therapy with tibolone, its influence on sexual function, cardiovascular safety, and incidence of adverse effects.

**Results:** 76 studies were included. Tibolone is effective for treating vasomotor symptoms, vaginal dryness, mood disturbances, and loss of libido. It reports beneficial effects on various aspects of sexual function. Its cardiovascular safety is supported by having vasodilator and lipid-lowering activity with a decrease in coronary risk during early postmenopause, in addition to having fibrinolytic properties (actions that protect against thromboembolism). The adverse effects with the highest incidence include vaginal bleeding, weight gain, and breast tenderness.

**Conclusions:** Tibolone is as effective as conventional hormone replacement therapy for treating vasomotor symptoms and preventing bone loss, but superior for treating sexual dysfunctions and elevating mood; with proven cardiovascular safety and lower incidence of vaginal bleeding and breast tenderness / pain. The design of randomized controlled clinical trials is necessary to demonstrate the findings of the present review.

**Keywords:** Menopause; Hormones; Sexuality; Effectiveness; Safety; Cardiovascular diseases.

## INTRODUCCIÓN

En el periodo de la perimenopausia y primeros años de la posmenopausia, los síntomas vasomotores y el síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) caracterizan las manifestaciones clínicas "típicas de la transición menopáusica"; siendo los sofocos, el síntoma más común, afectando al 75–85 % de las mujeres. Alrededor del 45 % de las féminas, consideran que estas manifestaciones impactan de forma negativa en su calidad de vida (los sofocos nocturnos provocan trastornos del sueño, fatiga y depresión). Los síntomas vasomotores ocurren, con mayor frecuencia, en los primeros 2 años, luego de la menopausia (48–51 años), y disminuyen a lo largo del tiempo (1,2,3).

Los síntomas vasomotores tienen importantes implicaciones negativas en la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas, ya que la calidad de vida abarca variables físicas, funcionales, emocionales, sociales, cognitivas y sexuales (4,5). De esta situación se desprende el axioma que la principal indicación de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), consiste en la mejoría de la calidad de vida de las mujeres en el período posmenopáusico; debido a que logra mejorar además de la sintomatología vasomotora, el estado de ánimo deprimido, la fatiga, los trastornos del sueño y las disfunciones sexuales (6,7,8).

La TRH es la mejor forma de compensar la deficiencia estrogénica que caracteriza a la menopausia (9). Ante la creciente evidencia de los beneficios cardiovasculares de la TRH, cuando se inicia en el periodo de la transición menopáusica (primeros años de la posmenopausia), se ha promocionado lo que se reconoce como la "hipótesis de tiempo" o "ventana de oportunidad", para referirse al inicio temprano en que una mujer es apta para recibir la TRH (inicio del tratamiento hormonal cerca de la menopausia, no más allá de los 2 a 3 años), a través de cumplir ciertos requisitos como son: primeros diez años posteriores a la menopausia y/o tener menos de 60 años de edad, y sin contraindicaciones para recibir la TRH (10–12). La terapia de reemplazo hormonal (TRH) engloba una amplia variedad de distintos fármacos: estrógenos (para pacientes sin útero), combinaciones de estrógenos más progestinas (para pacientes con útero), tibolona (para pacientes con y sin útero) y la combinación TSEC (Complejo Estrogénico Selectivo Tisular). Los cuales se suministran en diferentes dosis y vías de administración, con diferentes perfiles de riesgo (13,14).

La tibolona es un esteroide sintético derivado de la 19-nortestosterona derivado del noretinodrel (isómero de la noretindrona), considerado como un regulador selectivo de la actividad estrogénica tisular (STEAR), debido a que ejerce distintas actividades hormonales (efectos específicos), en diferentes tejidos, tras la conversión a tres metabolitos activos ( $3\alpha$ -OH (3-alfa-hidroxi) y  $3\beta$ -OH (3-beta-hidroxi) con propiedades estrogénicas y  $\Delta_4$  (isómero delta 4) con propiedades progestacional y androgénica), luego de la ingestión oral; por lo tanto, es una sustancia que tienen la capacidad de mimetizar todas las acciones de las hormonas gonadales (gonadomimético) (15,16).

La tibolona está indicada para el alivio de los síntomas climatéricos y la prevención de la

osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (13); con efectos positivos sobre el bienestar general (favorece las escalas psicológicas y somáticas en comparación con la TRH tradicional) además de mejorar la función sexual (particularmente respecto al deseo y la excitación sexual), sin incremento en el riesgo cardiovascular (11,15,16).

En la actualidad, debido a la importancia de ofrecer tratamientos eficaces y más seguros para los síntomas climatéricos, y conociendo los positivos efectos de la tibolona, este estudio tuvo como objetivo evaluar la influencia de la tibolona en la función sexual, así como la seguridad cardiovascular en la mujer posmenopáusica, sobre la base de una revisión exhaustiva de los estudios publicados.

## MÉTODOS

### *Descripción del método de búsqueda*

Esta revisión pretende convertirse en una herramienta para los profesionales involucrados en el cuidado de la mujer en mayor, especialmente de las que se encuentran en el periodo de la posmenopausia.

La pregunta de evaluación de la investigación se describe en la tabla 1. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

*Tipos de estudios.* Estudios analíticos, con preferencia por los experimentales del tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados.

*Tipo de población.* Estudios que incluyeron mujeres en posmenopausia con síndrome vasomotor, alteración de la función sexual, prevención de la pérdida ósea y fracturas vertebrales, recidivas del cáncer de mama, reducción de sangrados y la seguridad cardiovascular y endometrial.

*Tipo de intervención.* La evaluación de interés fue tibolona y los comparadores Estrógenos conjugados, acetato de Medroxiprogesterona, ospemifeno, testosterona y placebo.

En la evaluación de la eficacia se consideraron como desenlaces primarios la ausencia de sofocos y aumento de la libido, como resultados secundarios el periodo de transición a la menopausia a la hora de recibir la terapia de reemplazo hormonal (TRH). En la seguridad se

consideraron como primarios la proporción de cáncer de mama y la proporción de accidente cerebrovascular, y como secundarios, el aumento de la densidad mamaria, el sangrado vaginal irregular, la mastalgia, y el aumento de peso.

**Tabla 1.** Pregunta de evaluación en la estructura PICOT

P	Pacientes en posmenopausia con síndrome vasomotor y alteración de la función sexual
I	Tibolona
C	Estrógenos conjugados, acetato de Medroxiprogesterona, ospemifeno, testosterona, placebo
O	<p>Eficacia</p> <p>Primarios</p> <p>Alivio de los sofocos</p> <p>Aumento de la libido</p> <p>Prevención de la pérdida ósea</p> <p>Mejora del estado de ánimo</p> <p>Secundarios</p> <p>Periodo de transición a la menopausia</p> <p>Seguridad</p> <p>Primarios</p> <p>Proporción de cáncer de mama</p> <p>Proporción de accidente cerebrovascular</p> <p>Proporción de efectos adversos</p> <p>Secundarios</p> <p>Aumento de la densidad mamaria</p> <p>Sangrado vaginal irregular</p> <p>Mastalgia</p> <p><b>Aumento de peso</b></p>
T	Según lo informado en los estudios

### **Estrategia de búsqueda**

Se hizo una búsqueda de la literatura mediante las siguientes bases de datos: CINAHL Plus, Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Ebsco, EMBASE (Elsevier), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx), Medline vía Pub-Med, OVID, REDALYC y Scopus).

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda se definieron a partir de la pregunta PICOT (tabla 1). Los criterios mediante los cuales fue definida la

búsqueda se hizo a través de texto libre y vocabulario controlado, por medio de términos de búsqueda libres y estandarizados (MeSH, Emtree y DeCS) fueron: “Cardiovascular Diseases”, “Effectiveness”, “Hormones”, “Menopause”, “Safety” y “Sexuality”. Los términos para las tecnologías de salud de interés que fueron asociados a través del operador booleano odds ratio (OR) fueron: “Tibolone”, “drug therapy”, “Estrogen Replacement Therapy”, “Hormone Replacement Therapy” y “Placebos”. Al final, el grupo de términos de búsqueda que definieron la población, se unió con los términos de las

tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano “AND”.

De igual manera, se hizo una búsqueda manual en “bola de nieve” a partir de la lista de referencias de cada artículo seleccionado, a fin de buscar otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección previamente planteados. La búsqueda se realizó entre el 01 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2020.

## RESULTADOS

La búsqueda en las bases de datos arrojó un total de 237 referencias, al eliminar duplicados quedaron un total de 158 referencias; de las cuales se seleccionaron 76 que cumplían criterios de inclusión de acuerdo al título y resumen / abstract; fueron evaluadas en texto completo. Al final, la mayoría de los estudios correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados, e incluyeron una población de mujeres mayores de 50 años, con un promedio

de edad entre 50 y 65 años. En gran parte de los estudios se consideró la participación de mujeres con deseo sexual hipoactivo, vaginitis atrófica, sequedad vaginal y dispareunia.

### Farmacología

La tibolona es un esteroide sintético [(7- $\alpha$ ,17- $\alpha$  & 17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one, Org OD 14, Livial, Organon, The Netherlands)], con una combinación de propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas (17–19) (figura 1). Se metaboliza en el intestino y el hígado en 3 metabolitos activos: 3 $\alpha$ -hidroxi tibolona, 3 $\beta$ -hidroxi tibolona y  $\Delta_4$ -7 $\alpha$ -metilnoretisterona; los dos primeros se unen a los receptores de estrógenos (principalmente los ER $\alpha$ ), con efectos estrogénicos sobre hueso, centros termorreguladores del sistema nervioso central y vagina. El metabolito  $\Delta_4$ -7 $\alpha$ -metilnoretisterona se une a los receptores de progesterona y andrógenos (20–22).

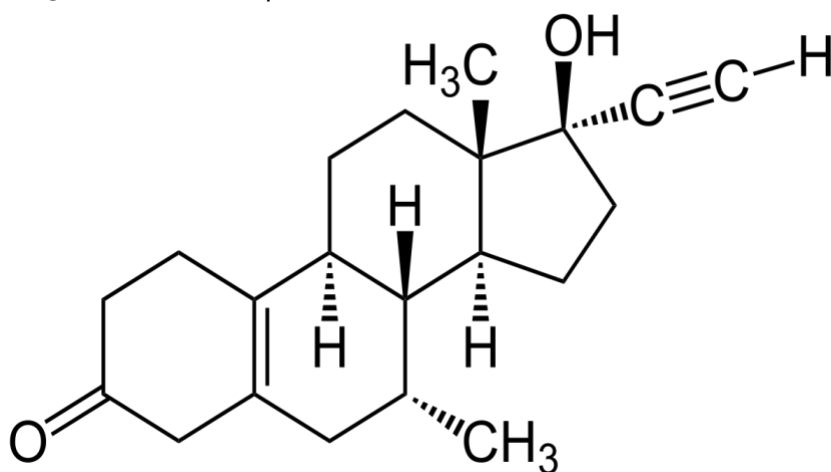


Figura 1. Estructura química de la tibolona

El metabolismo de la tibolona es muy rápido en el intestino delgado, y los niveles plasmáticos son casi indetectables; sus metabolitos hidroxilados alcanzan el pico entre 60–90 minutos, logrando su máxima concentración sanguínea a las 4 horas, con una vida media plasmática de aproximadamente 7 horas; se metaboliza a nivel hepático, eliminándose por la orina y las heces, alcanzado una vida media de depuración cercana a las 48 horas (16,24,25).

La dosis propuesta de la tibolona, al inicio fue de 2,5 mg diarios, sin embargo, al estudiarse la efectividad de la dosis de 1,25 mg frente a la dosis convencional de 2,5 mg, concluye que la dosis mínima es igual de efectiva (15,23). Su mecanismo de acción no está claramente establecido, pero se le adjudica, por un lado, la inhibición de la producción hipofisaria de LH y FSH, y por otro el incremento en la producción de endorfinas; aunque

muchos estudios indican que el fármaco sufre diferentes transformaciones metabólicas selectivas de tejido, por lo cual puede ejercer actividades de estrógenos, progestágenos o andrógenos (17,19,23,25).

Los metabolitos  $3\alpha$ -OH (3-alfa-hidroxi)-tibolona y  $3\beta$ -OH (3-beta-hidroxi)-tibolona con actividad estrogénica, actúan de forma centralizada sobre la vagina y el hueso, junto con el metabolito  $\Delta_4$

(isómero delta 4)-tibolona con afinidad androgénica en el cerebro e hígado, alivian los sofocos y mejoran la energía y el bienestar sexual (23,26).

A lo largo del tiempo, la tibolona ha demostrado sus beneficiosos efectos. En la tabla 2 (15,23,27) se detallan tanto sus indicaciones como contraindicaciones.

**Tabla 2.** Indicaciones y contraindicaciones de la tibolona

Indicaciones	Contraindicaciones
Un año desde la menopausia. Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia (como alternativa a la TRH convencional). En la mujer con efectos adversos a la TRH convencional. En la mujer con historia de endometriosis. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. Prevención de la osteoporosis en las mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica que no pueden tolerar los medicamentos preventivos estándar. En la mujer que recibe análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (RnGH) como coadyuvante ( <i>add-back therapy</i> ).	Sangrado vaginal sin explicación. Disfunción o enfermedad hepática. Historia de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Trastorno de coagulación conocido o trombofilia. Hipertensión no tratada. Historia de cáncer de mama, endometrio u otra neoplasia estrogénica dependiente. Historia de Enfermedad Coronaria, ACV o AIT.

### **Eficacia**

El uso de la tibolona es, principalmente, para tratar a las mujeres con molestias climatéricas, para quienes el sangrado es inaceptable o que han experimentado efectos secundarios con la TRH convencional (15); ha demostrado ser similar o superior a la TRH convencional en el tratamiento de la disfunción sexual de la mujer posmenopáusica (28,29), siendo eficaz para controlar la reducción del deseo sexual que aparece en mujeres posmenopáusicas (30).

Dados sus efectos androgénicos, es una adecuada selección como TRH en mujeres con disminución del deseo sexual (23,31).

### **Influencia en la función sexual**

Según Omu *et al.* (32), la administración de tibolona se asoció con un aumento significativo en la

frecuencia del coito, reducción de la dispareunia, sequedad vaginal, aumento de la libido, satisfacción general y felicidad. La reducción de la disfunción sexual se basó en el metabolito estrogénico, progestágeno y androgénico de la tibolona mediante la reducción del nivel sérico de FSH y LH y en el aumento de los niveles de estrógeno y testosterona ( $p < 0,01$ ).

La tibolona se asocia con disminución de los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (*Sex Hormone-Binding Globulin / SHBG*) e incremento de la testosterona libre y, en menor grado, aumento de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S); esto puede reflejar una modificación en la producción de andrógenos suprarrenales (33), con tendencia al hiperandrogenismo.

Existiendo abundante evidencia de que los andrógenos son necesarios para la excitación sexual, la libido y la satisfacción sexual (34,35), es plausible entender los beneficios de la tibolona en la función sexual (23).

El metabolito  $\Delta_4$ -isómero-tibolona, estimula los receptores de andrógenos y puede jugar un papel importante en la mejora de la función sexual, pues se ha demostrado que la testosterona aumenta la libido y la frecuencia de la actividad sexual (36).

Por otra parte, la tibolona ha reportado mejoría significativa de los aspectos fisiológicos de la función sexual, como en el flujo sanguíneo vaginal y la lubricación, de igual manera en las medidas subjetivas, como el deseo sexual y la excitación (37).

En comparación con la TRH combinada continua, el tratamiento con tibolona se asoció con una mejora percibida del rendimiento sexual, incluida la satisfacción sexual general, el interés sexual, las fantasías sexuales, la excitación sexual y el orgasmo, con una frecuencia disminuida de sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas (38).

### **Seguridad**

Respecto a la seguridad, se encontró que la tibolona no aumenta la densidad mamaria y causa mucho menos mastalgia que la que se observa con el estrógeno; estas respuestas favorables son una consecuencia de la reducción de la proliferación y estimulación de la apoptosis en las células mamarias normales, lo que se atribuye al impacto de este fármaco sobre la actividad de las enzimas mamarias implicadas en la producción local de estrógenos (13,39,41).

La histología del endometrio, en mujeres tratadas con tibolona, no muestra hiperplasia, pero sí un alto nivel de atrofia endometrial, lo que indica que no tiene ningún efecto proliferativo; asociándose a que la metabolización de la tibolona es selectiva del

tejido, con marcada conversión al metabolito progestágeno en el endometrio (40,41).

Los estudios aleatorizados y controlados, a largo plazo (>10 años), demuestran que la tibolona aumenta la densidad mineral ósea (DMO), reduciendo el riesgo de fracturas (42,43); beneficiosos que se han observado en mujeres posmenopáusicas tempranas y tardías, así como en mujeres con osteoporosis establecida; con una adecuada tolerabilidad, debido a que la incidencia de sangrado vaginal y sensibilidad / dolor mamario son menos frecuentes (42,43,44).

No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren efectos perjudiciales de la tibolona a nivel cardiovascular; pero se han descubierto efectos cardiovasculares neutros (45), incluso potencialmente beneficiosos (46,47). En el perfil lipídico produce disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT), triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), lipoproteína (a) (Lp (a)) y apoproteína B (Apo B) (48,49,50). Por otro lado, induce la isoforma endotelial de la sintasa endotelial (SON (SONe)), contribuyendo con un efecto protector cardiovascular, debido a que, al aumentar las concentraciones de óxido nítrico (ON) en el endotelio, se produce vasodilatación (51,52); además de disminuir la síntesis de moléculas de adhesión en la placa ateromatosa (53).

Un beneficio adicional de la tibolona, es acerca de su efecto regulador de la actividad enzimática NADPH-oxidasa del macrófago, fomentando la disminución de la producción de especies reactivas de Oxígeno (ROS) y Nitrógeno (RNS). De igual manera, se ha demostrado que tiene efectos moduladores en la síntesis de citosinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), como consecuencia de su actividad sobre el receptor de estrógenos (54). En este contexto, queda explicado el efecto antiinflamatorio de la

tibolona, a través de los macrófagos, mediante la modulación de la actividad enzimática celular, así como en la disminución de la expresión génica de citocinas con función proinflamatoria.

### **Seguridad cardiovascular**

La incidencia de accidentes tromboembólicos en mujeres tratadas con tibolona no es superior a la de mujeres sin tratamiento (57); esta disminuye el espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida, además de tener efectos antioxidantes (58).

Se ha detectado aumento del plasminógeno ( $\approx 15\%$ ), pero también disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno (t-PA) e inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) ( $\approx 30-40\%$ ) así como del fibrinógeno, caracterizando efectos antitrombóticos (59). Por otro lado, ejerce acciones antiateroscleróticas directamente sobre la pared vascular, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos en las células endoteliales animales (60) y humanas (53,61).

La tibolona y sus metabolitos estrogénicos inhiben el crecimiento de las células del músculo liso vascular, mediante la regulación de las MAPKs (*Mitogen-activated protein kinase*) (62), reforzando el concepto de que una parte significativa de las acciones cardiovasculares de este fármaco se ejerce a nivel vascular; e induce vasorelajación al producir aumento de los niveles plasmáticos de metabolitos del óxido nítrico (ON), sugiriendo una regulación de la síntesis de esta potente molécula vasodilatadora (52,63).

Los efectos adversos más frecuentes son: sangrado vaginal, aumento de peso, sensibilidad mamaria, hirsutismo, acné, dolor abdominal, edema, cefalea, depresión, mareos, artralgias o mialgias; en muchos casos son pasajeros y no continuos (15,16,27,41).

### **DISCUSIÓN**

Se hizo una revisión sistemática de la literatura para evaluar la influencia de la tibolona en la función sexual, así como la seguridad cardiovascular en la mujer en posmenopausia. Respecto a la eficacia, los estudios han documentado que la tibolona, en una dosis diaria de 2,5 mg, es tan eficaz como los regímenes hormonales posmenopáusicos convencionales para tratar los sofocos y en la prevención de la pérdida ósea (39,42,55,56).

Respecto a la influencia de la tibolona en la función sexual de las mujeres, Kökçü *et al.* (30), en un estudio clínico prospectivo simple ciego en 50 mujeres posmenopáusicas naturales, encontraron aumento en el deseo sexual y en la frecuencia del coito ( $p=0,001$  y  $p=0,014$ ). Lo que es concordante con lo publicado por Palacios *et al.* (31), quienes demostraron que la tibolona es eficaz para controlar la reducción del deseo sexual presente en las pacientes posmenopáusicas. Por su parte Nathorst-Böös *et al.* (64) en un estudio multicéntrico doble ciego de 48 semanas, que incluyó 437 mujeres posmenopáusicas, encontraron puntuaciones significativamente más altas para los ítems que evaluaban "frecuencia", "satisfacción" y "disfrute" sexual.

A la luz de los resultados, se puede afirmar que la tibolona mejora la función sexual en las mujeres posmenopáusicas (23,30,31,64), lo cual se asocia con su efecto androgénico, por lo tanto, es una adecuada selección como TRH en mujeres que presentan disminución del deseo sexual (23,64,65). El estudio LISA (*Livial International Study in Sexual Arousal disorders*), un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, que comparó los efectos de la tibolona con  $E_2$ /NETA (donde se incluyeron 403 mujeres, con una edad media de 56 años), se demostró que tanto la tibolona como  $E_2$ /NETA mejoraron la función sexual, sin embargo, la tibolona resultó significativamente superior en



todos los parámetros sexuales (deseo, excitación, lubricación, orgasmo, dolor y satisfacción) (66).

En referencia a la seguridad cardiovascular de la tibolona, se ha publicado que puede modular el perfil lipídico, con reducción de lipoproteína (a) (Lp (a)) (67); resultados que concuerdan con el metaanálisis de Kotani *et al.* (68), los que, en datos de 12 ensayos, revelaron que el tratamiento con tibolona oral redujo significativamente los niveles circulantes de Lp (a) en mujeres posmenopáusicas. Por otra parte, en un estudio de corte transversal, Parkin *et al.* (69) en 98 mujeres, después de 6 años de tratamiento, evaluaron el efecto de la tibolona sobre la coagulación sanguínea, y encontraron aumento de la antitrombina III, así como la actividad fibrinolítica, lo que probablemente proteja contra la tromboembolia; hallazgos confirmados por otros autores en estudios hechos a corto plazo (70,71).

En el estudio THEBES (*Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study*), un estudio multicéntrico aleatorizado y doble ciego, diseñado para abordar los informes contradictorios de la literatura sobre la seguridad endometrial de la tibolona, de un total de 3240 mujeres (edad media de 54,5 años), se confirmaron los hallazgos previos de que no induce hiperplasia o carcinoma endometrial, asociándose con un mejor perfil de sangrado vaginal respecto de la TRH convencional (72).

En la presente revisión se identificó evidencia donde se demuestra que la tibolona alivia los sofocos, aumenta la libido, previene la pérdida ósea, eleva el estado de ánimo, inhibe la proliferación endometrial, previene potencialmente el cáncer de mama y no tiene ningún efecto sobre el sistema cardiovascular; por lo que se constituye en una adecuada alternativa a la TRH convencional, ya que goza de una triple acción (estrogénica, progestagénica y androgénica) (74,75,76). El aumento del deseo

sexual es posible que se deba a los efectos estrógenicos y andrógenicos, así como a la disminución de la actividad de la globulina transportadora de hormonas sexuales (*Sex Hormone-Binding Globulin / SHBG*) (64,76) o porque los cambios en la función sexual se correlacionan con el aumento tanto del E<sub>2</sub> libre como de la testosterona libre (37).

No se encontró evidencia alguna, donde se estableciera la diferencia entre tibolona y TRH convencional sobre la seguridad a largo plazo (mayor a cinco años), ni tampoco que la duración del tratamiento resultara en mayores efectos adversos. De hecho, ninguna evidencia sugiere que aumente el riesgo de otros efectos adversos (diferentes a los descritos) a largo plazo.

La principal fortaleza de este estudio radica en la utilización de una metodología de revisión sistemática que busca y sintetiza la información disponible. Así como la inclusión de ensayos clínicos controlados aleatorizados, lo cual garantiza el valor de la eficacia y seguridad del tratamiento. Adicionalmente, la importancia clínica de la revisión y la poca evidencia del tema en Colombia, hacen que los resultados obtenidos sean relevantes. Entre las debilidades se destaca la escasa inclusión de estudios en población colombiana, pero es producto de que no haya suficientes investigaciones al respecto.

## CONCLUSIONES

La tibolona es un esteroide sintético que ha demostrado un especial papel en el tratamiento de los síntomas climatéricos y en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, con una positiva influencia en la función sexual de la mujer mayor. Se necesitan más estudios, en especial del tipo experimentales (ensayos clínicos controlados aleatorizados) donde se establezca la influencia en la función sexual y seguridad cardiovascular de la tibolona, en la mujer posmenopáusica.

**AGRADECIMIENTOS:** a la administración de Hathor, Clínica Sexológica, por facilitar sus instalaciones y el personal para realizar la búsqueda de las publicaciones. A la doctora Adriana Patricia Camero Lascano, por su permanente apoyo.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** este trabajo no recibió ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

- 1) Oldenhav A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168(3 Pt 1):772-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(12\)90817-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(12)90817-0)
- 2) Jenabi E, Shobeiri F, Hazavehei SM, Roshanaei G. Assessment of Questionnaire Measuring Quality of Life in Menopausal Women: A Systematic Review. *Oman Med J.* 2015; 30(3):151-6. <http://dx.doi.org/10.5001/omj.2015.34>
- 3) Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(6):1646-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00872-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00872-X)
- 4) Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38(3):489-501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.006>
- 5) Espitia De la Hoz FJ. Prevalence of genitourinary syndrome of menopause and impact on sexuality of women in Quindío (Colombia), 2013-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018; 69(4):249-59. <https://doi.org/10.18597/rcog.3111>
- 6) Warren MP, Halpert S. Hormone replacement therapy: controversies, pros and cons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18(3):317-32. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.02.005>
- 7) Björn I, Bäckström T, Lalos A, Sundström-Poromaa I. Adverse mood effects during postmenopausal hormone treatment in relation to personality traits. *Climacteric.* 2006; 9(4):290-7. <https://doi.org/10.1080/13697130600865766>
- 8) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001; 75(6):1065-79. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01791-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01791-5)
- 9) Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, Dahl AA, Pripp AH, Michelsen TM. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol.* 2016; 140(1):101-6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.016>
- 10) Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142:68-75. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.011>
- 11) The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7):728-53. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
- 12) Preston RA. Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women. *Climacteric.* 2009; 12 Suppl 1:66-70. <https://doi.org/10.1080/13697130902775788>
- 13) Kenemans P. Tibolone: how does its mechanism of action translate into clinical effects. *Maturitas.* 2004; 48 Suppl 1:S1-3. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.02.014>
- 14) Wang PH, Horng HC, Cheng MH, Chao HT, Chao KC. Standard and low-dose hormone therapy for postmenopausal women--focus on the breast. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007; 46(2):127-34. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(07\)60006-0](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(07)60006-0)

- 15) Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1):16-23. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8141>
- 16) Timmer CJ, Verheul HA, Doorstam DP. Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54(2):101-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01619.x>
- 17) Crona N, Samsioe G, Lindberg UB, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas.* 1988; 9(4):303-8. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(88\)90095-3](https://doi.org/10.1016/0378-5122(88)90095-3)
- 18) Kicovic PM, Cortés-Prieto J, Luisi M, Milojevic S, Franchi F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduccion.* 1982; 6(2):81-91.
- 19) Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J, Eydam F, Milojevic S, Trévoux R, et al. Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in post-menopausal and oophorectomized women. *Maturitas.* 1984; 5(4):281-6. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(84\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0378-5122(84)90023-9)
- 20) de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids.* 2003; 68(1):21-30. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00112-5)
- 21) Jelinek J, Kappen A, Schönbaum E, Lomax P. A primate model of human postmenopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59(6):1224-8. <https://doi.org/10.1210/jcem-59-6-1224>
- 22) Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flashes and sweats per day. *Maturitas.* 2005; 50(3):222-30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.06.001>
- 23) Espitia De La Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales)* 2020; 20(1):71-85. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3388.2020>
- 24) Verheul HA, Blok LJ, Burger CW, Hanifi-Moghaddam P, Kloosterboer HJ. Levels of tibolone and estradiol and their nonsulfated and sulfated metabolites in serum, myometrium, and vagina of postmenopausal women following treatment for 21 days with tibolone, estradiol, or estradiol plus medroxyprogesterone acetate. *Reprod Sci.* 2007; 14(2):160-8. <https://doi.org/10.1177/1933719106298684>
- 25) Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas.* 1998; 30(3):295-305. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(98\)00059-0](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(98)00059-0)
- 26) Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (2):CD008536. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub2>
- 27) Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106 Suppl 19:1-21.
- 28) Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric.* 2010; 13(2):147-56. <https://doi.org/10.1080/13697130903009195>
- 29) Vos RM, Krebbers SF, Verhoeven CH, Delbressine LP. The in vivo human metabolism of tibolone. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30(2):106-12. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.2.106>
- 31) Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas.* 1995; 22(2):155-61. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(95\)00930-j](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00930-j)
- 31) Kökçü A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas.* 2000; 36(1):75-80. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00134-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00134-1)
- 32) Omu F, Elbiaa A, Ghafour A, Gadalla I, Omu A. Beneficial Effects of Tibolone on Sexual Dys-function in Women with Premature Ovarian Failure (POF). *Health.* 2016; 8(9):857-67. <https://doi.org/10.4236/health.2016.89090>

- 33) Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril.* 2001; 75(3):554-9. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01768-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01768-4)
- 34) van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008; 15(1):23-31. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180f6108c>
- 35) Drillich A, Davis SR. Androgen therapy in women: what we think we know. *Exp Gerontol.* 2007; 42(6):457-62. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.02.005>
- 36) Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001; 76(1-5):231-8. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00044-9](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00044-9)
- 37) Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric.* 2001; 4(1):28-41.
- 38) Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric.* 2001; 4(4):314-9.
- 39) 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):617-23. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.041>
- 40) Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause.* 2004; 11(4):423-9. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000109315.11228.ac>
- 41) Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas.* 2005; 51(1):21-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.02.011>
- 42) Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int.* 2002; 13(3):241-8. <https://doi.org/10.1007/s001980200021>
- 43) Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res.* 1997; 12(5):806-12. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.5.806>
- 44) Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric.* 2002; 5(4):390-8.
- 45) Morris EP, Denton ER, Robinson J, MacDonald LM, Rymer JM. High resolution ultrasound assessment of the carotid artery: its relevance in postmenopausal women and the effects of tibolone on carotid artery ultrastructure. *Climacteric.* 1999; 2(1):13-20. <https://doi.org/10.3109/13697139909025558>
- 46) Cagnacci A, Baldassari F, Arangino S, Alessandrini C, Volpe A. Administration of tibolone decreases 24 h heart rate but not blood pressure of post-menopausal women. *Maturitas.* 2004; 48(2):155-60. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.08.011>
- 47) Ostberg JE, Damjanovic T, Dimkovic N, Byrne D, Mikhailidis DP, Prelevic GM. Effect of tibolone on markers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women undergoing hemodialysis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2004; 81(6):1624-31. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.033>
- 48) Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis CP, Papadias CA, Kouskouni EE, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 18(5):244-57. <https://doi.org/10.1080/09513590410001715207>

- 49) Vassalle C, Cicinelli E, Lello S, Mercuri A, Battaglia D, Maffei S. Effects of menopause and tibolone on different cardiovascular biomarkers in healthy women. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(3):163-9. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.488770>.
- 50) von Eckardstein A, Schmiedem K, Hövels A, Gülbahçe E, Schuler-Lüttmann S, Elbers J, et al. Lowering of HDL cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis.* 2001; 159(2):433-9. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(01\)00522-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00522-6)
- 51) Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Garibaldi S, et al. Tibolone activates nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9):4594-600. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032189>.
- 52) Cicinelli E, Ignarro LJ, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Effects of tibolone on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2002; 78(3):464-8. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03295-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03295-8)
- 53) Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2000; 162(1-2):87-94. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(00\)00206-9](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(00)00206-9)
- 54) Aguayo-Cerón KA, Morales-González JA, Gutiérrez-Iglesias G, Parra-Barrera A, Jiménez-Zamarripa CA, Ocharán-Hernández ME, et al. Efecto Regulador de Tibolona sobre la Actividad Antiinflamatoria del Macrófago. *Revista Mexicana De Ingeniería Biomédica.* 2019; 40(3):1-10. <https://doi.org/10.17488/RMIB.40.3.1>
- 55) North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012; 19(3):257-71. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824b970a>
- 56) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11):3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
- 57) Eilertsen AL, Qvigstad E, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. Conventional-dose hormone therapy (HT) and tibolone, but not low-dose HT and raloxifene, increase markers of activated coagulation. *Maturitas.* 2006; 55(3):278-87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.04.012>
- 58) Appt SE, Törmälä R, Franke AA, Mikkola TS, Tikkanen MJ, Ylikorkala O, et al. Soy-tibolone combination - effect on lipids in postmenopausal monkeys and women. *Maturitas.* 2008; 60(3-4):216-22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.06.003>
- 59) Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(6):1752-6. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.6.3995>
- 60) Register TC, Wagner JD, Zhang L, Hall J, Clarkson TB. Effects of tibolone and conventional hormone replacement therapies on arterial and hepatic cholesterol accumulation and on circulating endothelin-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in surgically menopausal monkeys. *Menopause.* 2002; 9(6):411-21. <https://doi.org/10.1097/00042192-200211000-00006>
- 61) Stark J, Varbiro S, Sipos M, Tulassay Z, Sara L, Adler I, et al. Antioxidant effect of the active metabolites of tibolone. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(1):31-5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.943727>
- 62) Dubey RK, Gillespie DG, Grögli M, Kloosterboer HJ, Imthurn B. Tibolone and its metabolites induce antimitogenesis in human coronary artery smooth muscle cells: role of estrogen, progesterone, and androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):852-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031272>
- 63) Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, Sanjuan A, Vicente JJ, Balasch J, et al. Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins AI and B. *Menopause.* 1999 Summer; 6(2):92-7.
- 64) Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas.* 1997; 26(1):15-20. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(96\)01069-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(96)01069-9)

- 65) Espitia De La Hoz FJ, Marega O, Orozco Gallego H. Manejo farmacológico de la disfunción sexual femenina en la postmenopausia, con tibolona y testosterona. *Revista de Sexología*. 2016; 5(2):9-18.
- 66) Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008; 5(3):646-56. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00726.x>
- 67) Baños G, Guarner V, Pérez-Torres I. Sex steroid hormones, cardiovascular diseases and the metabolic syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2011; 9(3):137-46. <https://doi.org/10.2174/187152511797037547>
- 68) Kotani K, Sahebkar A, Serban C, Andrica F, Toth PP, Jones SR, et al. Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis*. 2015; 242(1):87-96. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.056>
- 69) Parkin DE, Smith D, Al Azzawi F, Lindsay R, Hart DM. Effects of long-term Org OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. *Maturitas*. 1987; 9(1):95-101. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(87\)90057-0](https://doi.org/10.1016/0378-5122(87)90057-0)
- 70) Tax L, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD14. *Maturitas* 1984; 6:196.
- 71) Yates RW, Richards A, McEwan HP, Coutts JR, Walker ID, Davidson JF. Hormonal and fibrinolytic effects of the synthetic steroid Org OD14 in menopausal women. *Maturitas* 1984; 6:210.
- 72) Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3):911-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2207>.
- 73) Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*. 2012; 14(1):R13. <https://doi.org/10.1186/bcr3097>.
- 74) Bringer J, Raingeard I, Lefebvre P, Renard E. Ménopause. Vers un traitement «a la carte». *Ann Endocrinol*. 2003; 64:337-44.
- 75) McKinney KA, Thompson W. A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs*. 1998; 56:49-57.
- 76) Modelska K, Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(1):286-93. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.117>