# Acción tejido específica de la tibolona: humor y líbido

Santiago Palacios*

RESUMEN

El descubrimiento de la tibolona se debió a la búsqueda de una alternativa a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) clásica, de una sustancia que ofreciendo a la mujer postmenopáusica los beneficios de esta terapia no produjese los riesgos y principales efectos colaterales que pueden asociarse a dicho tratamiento. La tibolona u Org OD 14, un esteroide estructuralmente relacionado con derivados de la 19-nortestosterona como el noretinodrel y la noretisterona que tiene una triple actividad hormonal estrogénica, androgénica y progestagénica. El efecto hormonal que produce depende del tejido en el que actúe, es decir en unos tejidos actuará como un estrógeno y producirá efectos agonistas estrogénicos, y en otros actuará como un gestágeno o como un andrógeno y producirá los correspondientes efectos hormonales. Su perfil de actuación resultará pues de la suma de sus distintos efectos hormonales en los diferentes órganos y tejidos en los que actúa. Es por esto por lo que se dice que la tibolona es una molécula de Acción Tejido Específica (ATE).

Sin lugar a dudas, el humor y la sexualidad representan dos de los motivos más frecuentes de consulta de las mujeres climatéricas. El poder disponer de un fármaco eficaz para estos problemas nos da la posibilidad de poder mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

**Palabras claves**: Tibolona, Acción Tejido Específica; Humor, Alteraciones de la líbido, Calidad de vida, Menopausia, Terapia hormonal de sustitución.

**SUMMARY**

Discovery of Tibolone emerged from research for an alternative to traditional hormone replacement therapy (HRT). Looking for a substance which could offer postmenopausal women all the benefits of HRT while being free of its risks and side effects. For that purpose, Tibolone (ORG-00-14), was created. Tibolone is

an steroid chemically related to 19-noretisterone compounds, such as noretinodrel and noretisterone. It has a triple hormonal activity (estrogen, androgen and progesterone). Its hormonal effect depends on the target tissues, being estrogen-agonistic sometimes and androgenic or progestational in other tissues, with corresponding hormonal effects. The action profile of Tibolone will depend on the sum of the different hormonal effects exerted at the different organs and tissues it acts upon. For that reason, Tibolone is said to be a "Tissue Specific Action" molecule. Humor and libido disturbances are truly frequent complaints during menopause. It is then very rewarding to know we can count on Tibolone for the improvement of postmenopausal health.

**Key words:** Tibolone, Tissue Specific Action, Humor, Libido disturbances, Postmenopausal health, Menopause, Hormonal Replacement Therapy (HRT).

## 1. Introducción

El descubrimiento de la tibolona se debió a la búsqueda de una alternativa a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) clásica, de una sustancia que ofreciendo a la mujer posmenopáusica los beneficios de esta terapia no produjese los riesgos y principales efectos colaterales que pueden asociarse a dicho tratamiento. Con este espíritu se diseñó la tibolona u Org OD 14, un esteroide estructuralmente relacionado con derivados de la 19-nortestosterona, como el noretinodrel y la noretisterona, que tiene una triple actividad hormonal estrogénica, androgénica y progestagénica. El efecto hormonal que produce este esteroide depende del tejido en el que actúe, es decir en unos tejidos actuará como un estrógeno y producirá efectos agonistas estrogénicos, y en otros actuará como un gestágeno o como un andrógeno y producirá los correspondientes efectos hormonales. Su perfil de actuación resultará pues de la suma de sus distintos efectos hormonales

en los diferentes órganos y tejidos en los que actúa. Es por esto por lo que se dice que la tibolona es una molécula de Acción Tejido Específica (ATE).

Sin lugar a dudas, el humor y la sexualidad representan dos de los motivos más frecuentes de consulta de las mujeres climatéricas. El poder disponer de un fármaco eficaz para estos problemas nos da la posibilidad de poder mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

## 2. Mecanismos sugeridos para la actividad tisular específica de la Tibolona

Al intentar entender cómo la tibolona ejerce una actividad tisular específica hay que recordar en primer lugar que la acción tisular de las hormonas esteroideas se debe no sólo a su unión al receptor esteroideo y a las propiedades intrínsecas de la sustancia en cuestión para actuar de una forma u otra, sino también a la intervención de otros factores que van a regular la respuesta celular como son la afinidad de la sustancia por el receptor, la distribución y concentración de los distintos receptores esteroideos en los distintos tejidos, los cofactores, codepresores y los factores de transcripción específicos de cada tejido, y que también se debe en parte al metabolismo de dicha sustancia1.

Puede decirse por tanto que la especificidad tisular de Org OD 14 va a depender fundamentalmente de la interacción de dos mecanismos fisiológicos principales, uno bioquímico, el metabolismo de la tibolona, y el otro genético, a través de su unión con el receptor esteroideo. Sin embargo, es posible que en cada tejido predomine un mecanismo. Por ejemplo el metabolismo parece jugar un papel de gran importancia en la especificidad de acción de la tibolona en el endometrio, mientras que en otros tejidos como en el hueso, en el que ejerce una acción fundamentalmente estrogénica, lo haría casi exclusivamente a través de la activación del receptor estrogénico2.

La tibolona tras su administración oral se metaboliza en el organismo en tres moléculas esteroideas diferentes, los metabolitos 3a-OH y 3b-OH, y el isómero D4, que presentarán, al menos en teoría, una distinta especificidad y afinidad de unión al receptor esteroideo. Por lo tanto la acción de Org OD 14 dependerá no sólo de la interacción de la propia molécula de tibolona con el receptor, y de los otros factores anteriormente mencionados, sino también de la interacción de cada uno de estos metabolitos con los receptores a los que se unen. Y lo que es más importante, ya que la tibolona puede ser también metabolizada a nivel del órgano diana, su acción en cada tejido dependerá en gran parte del metabolismo local y/o del metabolito predominante en ese tejido. Es decir, a nivel tisular se producirá un metabolismo específico que dará lugar a una respuesta tisular específica que determinará a su vez una respuesta clínica específica.

## 3. Humor

En la aparición y severidad de la sintomatología climatérica se han implicado tres tipos de factores: el déficit y desequilibrio hormonal que causa la mayoría de los síntomas agudos y que dependiendo de su forma de aparición, gradual o brusca como en la doble anexectomía, pueden llegar a ser muy molestos e incluso interferir con el ritmo de vida de la mujer que las sufre. Por otro lado, los factores socioculturales, que pueden determinar al menos en parte cómo vive la mujer esta sintomatología. Y por último los factores psicológicos que van a influir en cómo la mujer contempla y acepta esta etapa de transición y los síntomas y signos asociados al déficit hormonal3.

Según los datos aportados por el estudio epidemiológico español4 casi el 60% de las españolas entrevistadas (n=2.289) tenían más de 5 sofocos al día y casi el 64% tenían sudoraciones nocturnas. Las causas más frecuentes por las que estas mujeres acudieron a la consulta fueron: obtener una mejoría de los sofocos (66%), prevenir la osteoporosis (60%) y mejorar el estado de ánimo o humor (38%). Por lo tanto más de la tercera parte de las pacientes acuden a consulta quejándose de alteraciones en el humor.

### *3.1. Menopausia y cambios de humor*

La interrelación entre síntomas vasomotores y síntomas psicológicos asociados a la menopausia permanece sin ser aclarado. No existen evidencias que demuestren que la menopausia causa depresión. Sin embargo, los cambios que acontecen alrededor de la menopausia así como los síntomas existentes afectan a los factores psicológicos5.

Aproximadamente un 20% de las mujeres perimenopáusicas tienen depresión y se ha sugerido que alteraciones del humor pueden estar relacionadas con los cambios biológicos que suceden en la menopausia. Un humor depresivo está unido a niveles bajos de estrógenos y el papel central que juegan los estrógenos en el cerebro, sobretodo en áreas con muchos receptores, como es la zona límbica de las emociones, hace pensar en el hipoestronismo como causa etiológica5.

Algunos estudios han mostrado que los estrógenos pueden mejorar el humor a mujeres menopáusicas. La duda se encuentra en saber si es un efecto directo o secundario a la mejoría de los síntomas vasomotores. Un reciente meta-análisis ha investigado el efecto de varios tratamientos hormonales sobre el humor depresivo en la menopausia. Los autores concluyen que la TRH es efectiva en reducir el humor depresivo, siendo los andrógenos el tratamiento más efectivo6.

### *3.2. Tibolona y humor*

La Tibolona tiene un efecto beneficioso sobre el humor en mujeres con síntomas climatéricos tanto durante como

después de la menopausia. Un estudio doble ciego y cruzado en 256 mujeres postmenopáusicas que recibieron Tibolona (2,5 mg/día) o placebo, encontró una mejoría significativa en el humor en las mujeres del grupo Tibolona comparadas con el grupo placebo7. Además, un estudio abierto y cruzado en 82 mujeres que tomaban Tibolona también demostró una mejoría en el humor y en la sensación de bienestar8.

Posiblemente una de las explicaciones de esta mejoría viene dada por el efecto tejido específico que tiene la Tibolona sobre el cerebro y en concreto sobre el aumento de endorfinas. Se ha demostrado que los niveles de b endorfinas disminuyen significativamente después de la menopausia9. Este descenso puede ser evitado tras el tratamiento con Tibolona. Un estudio en 30 mujeres postmenopáusicas que fueron tratadas con Tibolona durante 6 meses mostró cómo los niveles de b endorfinas volvían a niveles premenopáusicos aproximadamente a las 8 semanas de tratamiento, a diferencia del grupo placebo que no variaba10.

En un estudio comparativo sobre 129 mujeres postmenopáusicas que tomaban Tibolona (2,5 mg/día) o ECE (0,625 mg/día más 10 mg de AMP 12 días / mes), la Tibolona demostró tener un efecto similar sobre el humor que el régimen de TRH de estrógenos más progestágenos11.

**4. Líbido**

Un estudio reciente, estadísticamente importante, sobre la población norteamericana muestra una prevalencia global de dificultades sexuales en el 43% de las mujeres, frente al 31% de los hombres, de 18 a 59 años12. Estas cifras concuerdan en buena medida con estimaciones realizadas en otros países occidentales.

La Tabla 1 muestra la frecuencia registrada de las principales dificultades en el funcionamiento sexual. Se puede observar notables diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a la distribución de los tipos de problemas sexuales que presentan. En el varón los más importantes son la eyaculación precoz y la dificultad para la erección (particularmente en la edad avanzada: la prevalencia observada en el grupo de 18-29 años es del 7%, elevándose al 18% en los sujetos de 50-59 años) y la ansiedad sobre el desempeño que ambos trastornos conllevan.

En la mujer se destacan la falta de deseo, la dificultad para lograr el orgasmo y el dolor coital. El estudio también ratificó que la disfunción sexual suele coincidir en hombres y mujeres, con experiencias personales y relaciones insatisfactorias. El deseo escaso o el insuficiente desempeño sexual se asociaban significativamente con una baja satisfacción física o emocional y poca felicidad general12.

***4.1. Cambios de la líbido en la menopausia***

Una serie de factores dependientes de los estrógenos relacionados con la líbido pueden verse afectados por la deficiencia estrogénica y por lo tanto mejorar con la TRH. Además, modificaciones en las relaciones y afectos pueden claramente influir en la líbido. Los problemas de la líbido aumentan mucho durante el interrogatorio en la consulta de la mujer climatérica. Unas veces está relacionado con el problema clínico de la paciente, como el síndrome climatérico, y otras con el estado psicológico de la misma13.

Uno de los problemas relacionados con el hipoestronismo es la involución del epitelio olfatorio. El olor representa un aspecto importante de la atracción sexual, tanto para el hombre como para la mujer. También para la mujer la bajada de estrógenos de la menopausia reduce la producción de feromonas (sustancias químicas de atracción producidas por el sudor y las glándulas sebáceas). Todo lo anterior puede implicar una disminución de la percepción y del deseo sexual, además de disminuir el atractivo para la pareja.

Por otra parte, los niveles de andrógenos han mostrado tener un impacto importante sobre la líbido, así niveles endógenos elevados de testosterona se correlacionan con un aumento de la líbido. Estudios observacio

nales en mujeres postmenopáusicas han mostrado también esta relación. Por otra parte en general existe una disminución progresiva del interés sexual y la actividad coital a lo largo de los años postmenopáusicos estando correlacionado con una disminución de los niveles de testosterona en suero14.

La disminución de la testosterona después de la menopausia puede disminuir el deseo y las fantasías sexuales, la sensibilidad al estímulo sexual, así como la capacidad de orgasmo. Además la bajada de testosterona produce una reducción de energía y de sensación de sentirse bien así como pérdida del tono muscular. En términos terapéuticos hay que tener en cuenta que la sensibilidad de la testosterona depende de su unión con los receptores. Pudiendo existir niveles bajos de testosterona pero con buena sensibilidad y viceversa15.

***4.2. Efecto de la Tibolona sobre la líbido***

La Tibolona ha demostrado tener un efecto positivo sobre la líbido. Un estudio realizado en 28 mujeres postmenopáusicas que recibieron Tibolona (2,5 mg/día) o placebo por un año mostró que en todos los parámetros de un cuestionario sobre el deseo sexual existía una clara y significativa mejoría en el grupo Tibolona. La mejoría con Tibolona comenzó a observarse ya a los 3 meses y se mantuvo durante todo el año de tratamiento16.

Un estudio doble ciego, multicéntrico comparando Tibolona (2,5 mg/día) con 17 b estradiol (2 mg/día) + acetato de

**Tabla 1.** Prevalencia de dificultades sexuales en la población estadounidense.

| *Problemas:* MUJERES (n=1749) | Porcentaje |
|---|---|
| Falta de interés por el sexo | 32 |
| Dificultades de lubricación | 21 |
| Dolor durante el coito | 16 |
| Incapacidad para lograr el orgasmo | 26 |
| Ansiedad sobre el desempeño | 12 |
| Sexo no placentero | 23 |

| *Problemas:* HOMBRES (n=1410) | Porcentaje |
|---|---|
| Falta de interés por el sexo | 15 |
| Dificultades para lograr o mantener la erección | 10 |
| Incapacidad de lograr el orgasmo | 8 |
| Eyaculación precoz | 31 |
| Ansiedad sobre el desempeño | 18 |
| Sexo no placentero | 8 |

Laumann et al. JAMA 1999; 281:537-544.

noretisterona (NETA) (1 mg/día) en 437 mujeres postmenopáusicas durante 48 semanas, mostró que la Tibolona producía una mayor mejoría sobre la líbido que el régimen TRH17.

Todos estos beneficios de la Tibolona sobre la líbido pueden atribuirse a sus efectos androgénico Tejido Específico.

## Referencias


1. Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal. Dirigido por Santiago Palacios. Madrid Ediciones Mirpal, 1996.
2. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone, a steroid with a tissue-specific hormonal profile, completely prevents ovariectomy-induced bone loss in sexually mature rats. J Bone Miner Res 1999; 14(11): 1963-1970.
3. Palacios S. Síndrome Climatérico. Rev Iberoam Menop, 1999; 1(1): 2.
4. Palacios S, Menendez C, Cifuentes I. La mujer española y la THS. Expectativas y cumplimiento. Prog Obstet Ginecol 1998; 41: 207.
5. Collins A. Depression and the menopausal transition. In: Studd J, ed. Management of the Menopause-Annual Review. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1998; 13-18.
6. Zweifel JE, O'Biren WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology, 1997; 22: 189-212.
7. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD 14. Maturitas, 1987; suppl 1: 3-13.
8. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, Milogevic S, Franchi F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. Reproduction, 1982; 6: 81-91.
9. Genazzani AR, Facchinetti F, Ricci-Dasnero MG, Parrini D, Petraglia F, La Rosa R, D'Antona N. Beta-lipoprotein and beta-endorphin in physiological and surgical menopause. J Endocrinol Invest, 1981; 4: 375-8.
10. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and periphasal b-endorphin in castetred rats and post-menopausal women. Maturitas, 1987; suppl 1: 35-48.
11. Egarter Ch, Huber J, Leikermoses R et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climateric complaints. Maturitas, 1996; 23: 55-62.
12. Laumann EO, Park A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and Medictors. JAMA, 1999; 281: 537-544.
13. Graziottin A. Hormones and libido. In: Wren BG ed. Progress in the management of the menopause. Carnforth, UK.

Parthenon Publishing, 1996: 343-400.

14. Plouffe L, Simon JA. Androgen effects on the central nervous system in the postmenopausal women. Semin Reprod Endocrinol, 1998; 16: 135-143.

15. Rako S. Testosterone deficiency and supplementation for women: what do we need to know? Menopause Management, 1996; 5: 10-15.

16. Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. Maturitas, 1995; 22: 155-61.

17. Nathorst-Böös J, Hammer M. Effect on sexual life- a comparison between tibolone and a cotinuos estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas, 1997; 26: 15-20.