

# PROMESTRIENO: EVALUACIÓN DE SU USO E IMPACTO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ESTRADIOL EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA. ARMENIA, COLOMBIA, 2017-2018

FRANKLIN JOSÉ ESPITIA DE LA HOZ<sup>1</sup>

Recibido para publicación: 28-10-2020 - Versión corregida: 05-03-2021 - Aprobado para publicación: 27-07-2022

Espitia-De La Hoz F.J., **Promestrieno: evaluación de su uso e impacto en los niveles séricos de estradiol en mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la menopausia. ARMENIA, COLOMBIA, 2017-2018.** *Arch Med (Manizales)*. 2022. 22(2):206-220. <https://doi.org/10.30554/archmed.22.2.4036.2022>

## Resumen

**Objetivo:** -evaluar las variaciones en los niveles séricos de estradiol en mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la menopausia, tras la administración de promestrieno intravaginal local. **Materiales y métodos:** ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Se incluyeron 92 mujeres mayores de 40 años, tratadas por cáncer de mama HER2-positivos, residentes en Armenia (Colombia), con sintomatología de síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM), después de seis meses de haber terminado la terapia oncológica, entre marzo de 2017 y marzo de 2018. El estado posmenopáusico se definió como 12 meses de amenorrea o 6 meses de amenorrea con niveles séricos de FSH  $\geq 40$  mUI/mL o estradiol  $< 30$  pg/mL. Se asignaron dos grupos: «A» (n=45, promestrieno) y «B» (n=47, placebo). Las del grupo «A» recibieron 10 mg intravaginal, por día, durante 21 días consecutivos, continuando 10 mg semanal por tres meses, luego cada 2 semanas hasta finalizar el estudio. Las del grupo «B» recibieron placebo en la misma forma. Se midió la concentración sérica de estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales, testosterona libre y total, así como la hormona foliculoestimulante y hormona luteoestimulante (al inicio de la terapia, luego cada tres meses y al finalizar el estudio a los doce meses). **Resultados:** la edad media fue  $55,26 \pm 5,28$  años. Al comienzo no hubo diferencias con respecto a la concentración de estradiol  $29,37 \pm 8,46$  pg/mL (promestrieno);  $28,29 \pm 7,38$  pg/mL (placebo),  $p > 0,05$ . Al final del estudio, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos:  $33,16 \pm 7,53$  pg/mL versus  $30,75 \pm 6,93$  pg/mL, respectivamente ( $p > 0,05$ ). **Conclusiones:** la terapia hormonal local con promestrieno, en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia, en

1 Especialista. Ginecología. Clínica La Sagrada Familia Armenia, Quindío, Colombia, <https://orcid.org/0000-0002-4581-9680>. Correo electrónico: [espitiafranklin@hotmail.com](mailto:espitiafranklin@hotmail.com)  
Correspondencia: Carrera 12 # 0 – 75, Consultorio 508 Celular: 312 743 6696, Clínica del Café, Armenia, Quindío, Colombia.

*mujeres con antecedente de cáncer de mama, proporciona evidencia clínica sobre su eficacia y seguridad, con un insignificante impacto en los niveles séricos de estradiol.*

**Palabras clave:** *Mujeres; Menopausia; Neoplasias de la Mama; Estradiol; Atrofia.*

## **Promestriene: evaluation of its use and impact on estradiol serum levels in women with breast cancer and genitourinary syndrome of menopause. Armenia, Colombia, 2017-2018**

### **Abstract**

**Objective:** *to assess the variations in serum estradiol levels in women with breast cancer and genitourinary syndrome of menopause, after the administration of local intravaginal promestriene. **Materials and methods:** randomized, double-blind, controlled clinical trial. 92 women older than 40 years, treated for HER2-positive breast cancer, resident in Armenia, Colombia; with symptoms of genitourinary syndrome of menopause (SGUM), six months after completing oncological therapy; between March 2017 and March 2018. Postmenopausal status was defined as 12 months of amenorrhea or 6 months of amenorrhea with serum FSH levels  $\geq 40$  mIU / mL or estradiol  $<30$  pg / mL. Two groups were assigned: "A" (n = 45, promestriene) and "B" (n = 47, placebo). Those in group "A" received 10 mg intravaginally, per day, for 21 consecutive days, continuing 10 mg weekly for three months, then every 2 weeks until the end of the study. Those in group "B" received placebo in the same way. The serum concentration of estradiol, sex hormone transporter globulin, free and total testosterone, as well as follicle-stimulating hormone and lute-stimulating hormone (at the start of therapy, then every three months, and at the end of the study at twelve months) were measured. **Results:** the mean age was  $55.26 \pm 5.28$  years. At the beginning, there were no differences regarding the concentration of estradiol  $29.37 \pm 8.46$  pg / mL (promestriene);  $28.29 \pm 7.38$  pg / mL (placebo),  $p > 0.05$ . At the end of the study, the results showed no statistically significant differences between both groups:  $33.16 \pm 7.53$  pg / mL versus  $30.75 \pm 6.93$  pg / mL, respectively ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** local hormonal therapy with promestriene, in the treatment of genitourinary syndrome of menopause, in women with a history of breast cancer, provides clinical evidence of its efficacy and safety, with a negligible impact on estradiol serum levels.*

**Key words:** *Women; Menopause; Breast Neoplasms; Estradiol; Atrophy.*

### **Introducción:**

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, ocupando el segundo lugar a nivel mundial (25 % de todas las neoplasias), y

la primera causa de muerte por cáncer [1,2]. Se le ha reportado una tasa de mortalidad global de  $13,2 \times 100.000$  mujeres (rango de 8,8 en Asia hasta 19,7 en Europa occidental) [3].

La supervivencia del cáncer de mama, a 5 años, está entre 89,5% y 90,2%; porcentaje que ha mejorado sustancialmente en los últimos 20 años, gracias a la detección precoz y a la introducción de nuevas terapéuticas [4].

En los efectos adversos de la terapia antitumoral sobresalen los gastrointestinales: epigastralgia, náuseas, vómitos y trastornos del ritmo intestinal (diarrea, estreñimiento), y los endocrinos: trastornos del ciclo menstrual, amenorrea, menopausia o empeoramiento de los síntomas en la postmenopausia (sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido) [2,5].

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) se caracteriza por englobar una constelación de signos y síntomas secundarios a la disminución de los estrógenos, incluyendo cambios tanto en la vagina como en la vulva, así como en la uretra y la vejiga [6,7]. Su evolución es crónica y progresiva, afectando significativamente la calidad de vida [8].

La prevalencia del SGUM oscila entre el 39,32% y el 62,88% [6,9], porcentaje que se incrementa con el aumento de la edad. En Colombia, los síntomas más frecuentes son la sequedad vaginal (84%) y la dispareunia (57%) [6]. Los signos más prevalentes son la disminución de la secreción vaginal y la pérdida de pliegues vaginales [6-9].

El diagnóstico del SGUM se orienta por la sintomatología; las mujeres suelen presentar uno o más síntomas vaginales (irritación, picazón, ardor, sequedad y quemazón) acompañados de síntomas urinarios (disuria, frecuencia y urgencia urinaria) o infección del tracto urinario recurrente [6,7]. El diagnóstico se establece con la presencia de al menos dos síntomas o de un signo y un síntoma, considerados como molestos por la paciente, y asociados a la menopausia, pero no debiéndose a otra causa [6].

Los hidratantes y los lubricantes son la primera línea terapéutica para el tratamiento del

SGUM en las mujeres cuyos síntomas vaginales sean leves o moderados, o cuando los estrógenos locales no están indicados o la mujer no puede o no desea usarlos [7,10,11]; lo cual los hace efectivos, tanto durante el tratamiento del cáncer de mama, como después de éste.

El promestrieno es un análogo del estradiol que se absorbe mínimamente; ha demostrado ser eficaz para revertir los cambios atróficos causados por la deficiencia de estrógenos, tanto en mujeres sometidas a menopausia natural como inducida quirúrgicamente [12]. Dada la ausencia de actividad sistémica, el promestrieno se ha convertido en una buena opción en mujeres que requieren terapia estrogénica local, y en las que han sobrevivido o que tienen riesgo de cáncer de mama, aquejadas de síntomas vulvo-vaginales graves [12,13], asociados al síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM).

Los síntomas vulvo-vaginales de la menopausia son un efecto secundario altamente prevalente entre las mujeres con cáncer de mama que reciben tratamientos hormonales adyuvantes [14]. A pesar del uso generalizado de los estrógenos locales para tratar o revertir, los síntomas y signos de la atrofia vulvo-vaginal en mujeres posmenopáusicas sanas, la evidencia clínica que respalda su seguridad y eficacia es escasa en mujeres con cáncer de mama [15,16].

En 1982 Wolff *et al.* [17] indicó que el promestrieno actúa sobre la mucosa vaginal, por lo que no se convierte nuevamente en la hormona de la que deriva; afirmó además que es incapaz de atravesar el epitelio de Malpighi (vaginal o epidérmico) o de alcanzar la circulación sanguínea; por lo tanto, describe una discrepancia entre los efectos anti atróficos locales e incapacidad para ejercer actividades estrogénicas sistémicas. De esta manera justifica el uso terapéutico cuando los estrógenos están contraindicados, como es el caso de las mujeres con cáncer estrogénico dependiente.

Es claro que los estrógenos locales son el tratamiento de primera línea para el SGUM en mujeres con síntomas moderados o intensos y que no mejoran satisfactoriamente con hidratantes y lubricantes, pero que no presentan síntomas vasomotores [7,18], razón por la cual han sido considerados como un tratamiento eficaz y seguro. Es por eso que el objetivo de este estudio consistió en evaluar las variaciones en los niveles séricos de estradiol en mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la menopausia, tras la administración de promestrieno intravaginal local y, adicionalmente, investigar el efecto en los andrógenos séricos, así como evaluar la mejoría en las mujeres sintomáticas del SGUM.

## Materiales y métodos

*Diseño y población.* Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron mujeres posmenopáusicas mayores de 40 años, tratadas por cáncer de mama HER2-positivos, residentes en Armenia (Quindío, Colombia) que presentaron sintomatología compatible con síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM), después de seis meses de haber terminado la terapia oncológica. El estado posmenopáusico se definió como 12 meses de amenorrea o 6 meses de amenorrea con niveles séricos de FSH  $\geq$  40 mUI/mL o estradiol  $<$  30 pg/mL. Se excluyeron: mujeres con ooforectomía o histerectomía (a fin de prevenir el eventual incremento en la incidencia y severidad de síntomas menopáusicos después de la extirpación), sangrado vaginal no diagnosticado, grosor endometrial mayor a 4 mm (para excluir patología significativa), enfermedad tromboembólica o coagulopatías, enfermedad cardiovascular, y a quienes no se les pudo hacer seguimiento y no aceptaron participar. El estudio se realizó entre el 01 de marzo de 2017 y el 31 de marzo de 2018 en una institución privada de alta complejidad, de carácter universitario, que atiende población perteneciente al régimen de aseguramiento

contributivo y subsidiado en el sistema de seguridad social en Colombia. El centro de atención es una institución de referencia que atiende alrededor del 30% de la población de mujeres de la región, con patología oncológica, lo que le garantiza un alto volumen de pacientes/año. En términos de incidencia, se estima que el cáncer de mama (en esta institución) oscila en alrededor del 37,5 a 41,4 casos nuevos por 100.000 mujeres mayores de 25 años, en donde la frecuencia de casos HER2 positivos se detecta entre el 23,7 a 29,1% de todos los casos de cáncer de mama.

## Reclutamiento

Las mujeres elegibles para el estudio, fueron reclutadas mediante la revisión de historias clínicas, llamado a la paciente e invitación a participar al momento de asistir a una consulta oncológica de control; se fueron incluyendo a medida que cumplían seis meses de haber terminado la terapia oncológica y manifestaban síntomas de SGUM.

A la mujer que cumplía el protocolo de la investigación se le realizaban los siguientes estudios de ingreso: ultrasonografía mamaria, ultrasonografía endovaginal (con grosor endometrial menor a 4 mm, sin alteraciones uterinas u ováricas), citología cervical negativa para malignidad (Bethesda), pH vaginal, hemograma completo, concentraciones séricas de glucosa y perfil lipídico completo; además se medía la concentración sérica de estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), testosterona total y libre, así como la hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteoestimulante (LH), glucemia basal y hormona estimulante de la tiroides (TSH).

## Tamaño muestral y muestreo

El tamaño de la muestra no se calculó, sino que se aplicó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Las mujeres reclutadas para la investigación eran fácilmente detectables en el centro de atención, pues pertenecen a la

población de interés, de tal manera que esta conveniencia, se traducía en una gran facilidad operativa, seguimiento del tiempo del estudio y en bajos costes de muestreo.

### Procedimiento

Las mujeres seleccionadas fueron informadas de manera verbal acerca del objetivo de la investigación. Una vez aceptaron participar firmaron el consentimiento informado y se procedió a aplicar una encuesta para determinar las características sociodemográficas y antecedentes. Se diseñó una base de datos con las variables objeto de interés. Un médico familiar y un especialista en ginecología se encargaron del seguimiento de cada paciente.

Se reclutaron un total de 92 mujeres. La aleatorización se realizó mediante secuencias numéricas aleatorias generadas por computador en proporción 1:1:1. La población fue asignada a uno de dos grupos: 45 mujeres al grupo «A» (promestrieno) y 47 mujeres al grupo «B» (placebo).

### Laboratorio clínico

Se extrajo sangre venosa con 12 horas de ayuno, como mínimo, antes de las 10 a.m. (entre las 9:30 – 10:00); el suero se separó, y fue congelado hasta su posterior procesamiento, en la próxima hora (entre las 10:00 – 11:00 a.m.); a fin de no alterar el resultado de los análisis de los niveles hormonales. Las concentraciones séricas basales de estradiol, LH y FSH se obtuvieron por radioinmunoensayo (RIA) con reactivos Dia Source®. Los niveles séricos basales de testosterona total y SHBG se analizaron por electroquimioluminiscencia (ECLIA). La testosterona libre se calculó mediante la fórmula matemática desarrollado por Vermeulen *et al.* [19], la cual consiste en el cálculo de la testosterona libre a partir de la testosterona total, la SHBG y la albúmina. La determinación cuantitativa de la concentración de TSH se obtuvo mediante quimioluminiscencia con microplacas. La

cuantificación de glucosa se realizó con el método enzimático-colorimétrico de la glucosa oxidasa/peroxidasa. Se calcularon los niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C por métodos enzimáticos colorimétricos (Wiener Lab®). La determinación se hizo en condiciones basales.

### Intervención

Las mujeres del Grupo «A» (n = 45) recibieron una dosis de promestrieno intravaginal, por día, durante 21 días consecutivos, continuando una dosis semanal por tres meses, luego cada 2 semanas hasta finalizar el estudio. Las del Grupo «B» (n = 47) recibieron una dosis del placebo (lubricante a base de agua) de la misma manera que el grupo anterior. Los tubos de promestrieno y placebo tenían idénticas características (apariencia, olor y textura), de tal forma que el placebo quedó similar al medicamento activo. Los tubos colapsibles de aluminio (30 gramos), los prepararon una compañía independiente de suministros para ensayos clínicos. Los investigadores y los pacientes estaban cegados a los códigos de aleatorización. Ambos tratamientos se administraron con un aplicador intravaginal (en la noche, a la hora de acostarse a dormir) a la dosis de 1 gramo por aplicación (conteniendo 10 mg de promestrieno para el tratamiento activo). El cumplimiento del tratamiento se evaluó contando y registrando el número de aplicadores no utilizados.

### Variables medidas

Se midieron las variables sociodemográficas (edad, raza, estado civil, nivel de escolaridad, ocupación, estrato socioeconómico, procedencia, afiliación a seguridad social y religión); peso, talla, IMC. Se evaluaron además la presencia de efectos adversos, así como el porcentaje de mejoría de la sintomatología en la población total. A cada mujer se le realizaban estudios hormonales (estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales -SHBG-, testosterona total y libre), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteoestimulante

(LH), además del perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos); al ingreso y cada tres meses hasta finalizar el estudio. La TSH y la glucemia basal se midieron al inicio y al final del estudio. Adicionalmente se evaluó la función sexual. Se hizo medición del grosor endometrial y del pH vaginal.

Se utilizó como instrumento, para evaluar la función sexual, el “Índice de Función Sexual Femenina (IFSF)” validado en español [20]. Este cuestionario ha sido ampliamente utilizado en poblaciones colombianas para caracterizar la función sexual femenina [6,21,22]; lo constituyen 19 ítems agrupados en seis dominios: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. Cada pregunta tiene 5 ó 6 alternativas de respuesta, con una puntuación que varía de 0 a 5 en cada pregunta; la puntuación final total oscila entre 2 y 36, obtenida mediante la suma aritmética de los productos obtenidos al multiplicar el promedio de cada dimensión por un factor. A mayor puntaje, mejor función sexual. Una puntuación  $\leq 26,55$  establece la diferencia entre las mujeres con y sin riesgo de disfunción sexual, o si alguna de las dimensiones es menor a 3,6 [20-22].

### Eficacia y seguridad

La evaluación de la eficacia se realizó en cada control, e incluyeron un examen ginecológico y el diligenciamiento del Índice de función sexual femenina (IFSF). Los síntomas vaginales (sequedad vaginal, dispareunia y prurito) así como los signos (pérdida de pliegues vaginales, fragilidad e irritación vaginal) fueron calificados por la paciente (síntomas) y el investigador (signos) en una escala de puntos: «0» indicaba la ausencia del síntoma / signo; «3» indicaba que el síntoma se consideraba irritante y severo; las puntuaciones «1» y «2» indicaron síntomas / signos leves y moderados, respectivamente. La seguridad se evaluó en función de la aparición de eventos adversos.

### Aspectos éticos

Los datos se recolectaron siguiendo las normas éticas; el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución participante, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki [23] para estudio en humanos y las normas del Código Civil Colombiano (artículo 1502, de la ley 23 de 1981, decreto 3380 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud) [24]. Las pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado y se garantizó la confidencialidad de la información.

### Análisis estadístico

En el análisis de los datos se empleó estadística descriptiva. Se realizó la comparación entre valores antes, durante y después del tratamiento mediante el test *t* de Student paramétrico para los datos pareados. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . Las variables medidas en escala ordinal y nominal se describieron en tablas de frecuencias relativas. El análisis fue realizado en el paquete estadístico programa SPSS versión 22.

## Resultados

Se reclutó una población de 129 mujeres, 16 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión, 11 no desearon participar, 7 se cambiaron de centro de atención y 3 se mudaron de ciudad (justo cuando aceptaron participar), no garantizándose efectuar el respectivo seguimiento, por eso les excluyó; por lo tanto, solo 92 se pudieron aleatorizar. En el grupo promestrieno cinco mujeres y tres en el grupo placebo, interrumpieron la intervención después de pasados once meses, sin embargo, se incluyeron en el análisis final, ya que se les había realizado la mayoría de los seguimientos. Las características sociodemográficas se muestran en la tabla 1; no se observan diferencias estadísticas entre ambos grupos ( $p = 0,072$ ).

El 48,91% (n=45) de la población total de participantes estaban casadas, el 55,43% (n=51) cursaron educación secundaria, el 68,47% (n=63) tenían empleo, el 83,69% (n=77) profesaban la religión católica y el 94,56% (n=87) pertenecían al régimen contributivo.

En el primer grupo (tratado con promestrieno), el 24,44% de las participantes tenían un IMC  $\leq$  18,5 y en el grupo placebo hubo 19,14%, sin que esto representara una diferencia significativa.

En relación al tratamiento recibido por el cáncer de mama, la mayoría de las participantes fueron llevadas a cirugía (71,73%), de las cuales el 65,11% recibieron radioterapia, el (46,51%) hormonoterapia y el (58,13%) quimioterapia.

Respecto al compromiso de la función sexual, el 78,26% del total de las mujeres manifestaron bajo deseo al momento del diagnóstico del SGUM, mientras el 42,39% informaron trastorno de la excitación/lubricación a lo largo de la terapia oncológica, siendo más frecuente en las pacientes que recibieron hormonoterapia y quimioterapia (88,04% vs. 48,91%).

Al inicio del estudio las participantes de ambos grupos no mostraron diferencias significativas con respecto al pH vaginal y la presencia de los síntomas (dispareunia, sequedad vaginal y prurito) o de los signos (pérdida de los pliegues y rugosidades vaginales, fragilidad de la mucosa e irritación vaginal). El síntoma predominante del SGUM fue la sequedad vaginal, reportándose en el 69,56% (n=64/92) de la población total. Se estableció como signo predominante la pérdida de pliegues vaginales en el 71,73% (n=66/92) del total de las participantes (tabla 2).

La media de los niveles séricos de estradiol, en el grupo promestrieno, aumentó no significativamente de  $31,26 \pm 7,59$  al inicio del estudio, a  $33,16 \pm 7,53$  en la semana 12 ( $p > 0,05$ ); se mantuvo similar en el grupo placebo ( $p > 0,05$ ). No se observan diferencias significativas entre los dos grupos en el nivel medio de estradiol,

tanto inicio como al final del estudio ( $p > 0,05$ ) (tabla 3).

Los grupos tampoco difirieron en los niveles séricos, al inicio del estudio, en la FSH, ni en la LH; es decir, que al estudio ingresaron mujeres con criterios de hipoestrogenismo (tabla 3).

Los niveles séricos de SHBG, testosterona total y testosterona libre no mostraron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0,05$ ), ni al inicio ni al final del estudio (tabla 3).

Los grupos no tuvieron diferencias en la glucemia basal, ni al inicio ni al final del ensayo clínico; tampoco en la TSH, ( $p > 0,05$ ).

El colesterol total, LDL-C, HDL-C mg/dL y triglicéridos, al inicio y al final del estudio, se mantuvo igual en ambos grupos (tabla 3), sin diferencias estadísticas, ( $p > 0,05$ ).

La línea endometrial para el grupo del promestrieno fue de  $3,75 \pm 0,42$  mm versus  $3,69 \pm 0,63$  mm para el grupo placebo, diferencia que resultó no estadísticamente significativa ( $p = 0,702$ ), manteniéndose sin cambios a lo largo del estudio hasta finalizar el mismo.

La puntuación del pH vaginal en el grupo promestrieno disminuyó significativamente de  $7,21 \pm 1,07$  al inicio del estudio a  $5,38 \pm 1,52$  a los tres meses y  $3,27 \pm 1,27$  a los 12 meses ( $p < 0,001$ , para cada comparación con la media basal). Se comportó de manera diferente en el grupo de placebo ( $p > 0,05$ ) a lo largo del estudio (tabla 3).

En la tabla 3 se describen, en ambos grupos, los valores de cada variable durante el periodo de seguimiento.

La puntuación del IFSF fue similar en ambos grupos al comienzo del estudio, siendo de  $24,66 \pm 9,21$  para el grupo del promestrieno y  $23,85 \pm 7,92$  para el placebo, ( $p = 0,36$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre los dos grupos, en la puntuación del IFSF al finalizar el estudio, ya que en el promestrieno fue mayor ( $26,76 \pm 8,46$  vs.  $25,00 \pm 8,19$ ;  $p = 0,024$ ) (tabla 4).

**Tabla 1. Características socio-demográficas en mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la menopausia**

	Grupo «A» (promestrieno), n=45,	Grupo «B» (placebo), n=47	Proporción (%)
Edad, X±DE años	54,39 ± 4,56	56,13 ± 5,13	0,516
Edad de la pareja, X±DE años	60,24 ± 2,37	61,89 ± 2,58	0,525
Peso, X±DE Kg	65,37 ± 8,46	66,87 ± 7,95	NS
Talla, X±DE metros	1,58 ± 0,61	1,59 ± 0,45	NS
IMC, X±DE	26,73 ± 2,58	27,48 ± 3,15	NS
<b>Raza</b>			
Hispánicas, n (%)	28 (62,22 %)	28 (59,57 %)	NS
Afrocolombiana, n (%)	12 (26,66 %)	13 (27,65 %)	NS
Indígenas, n (%)	5 (11,11 %)	6 (12,76 %)	NS
<b>Estrato socio-económico</b>			
Alto	23 (51,11 %)	26 (55,31 %)	NS
Medio	16 (35,55 %)	17 (36,17 %)	NS
Bajo	6 (13,33 %)	4 (8,51 %)	NS
<b>Origen</b>			
Urbano	39 (86,66 %)	42 (89,36 %)	NS
Rural	6 (13,33 %)	5 (10,63 %)	NS

Fuente de tabla: elaboración propia

**Tabla 2. Sintomatología del síndrome genitourinario de la menopausia, en mujeres con cáncer de mama. ARMENIA, COLOMBIA, 2017-2018**

Sintomatología	Grupo promestrieno n=45	Grupo placebo n=47	p
Sinusorragia	8,88 %	10,63 %	NS
Prurito (ardor, quemazón) genital	13,33 %	14,89 %	NS
Meato uretral prominente	15,55 %	17,02 %	NS
Síntomas urinarios	24,44 %	25,53 %	NS
Irritación vaginal	26,66 %	27,65 %	NS
Fragilidad de la mucosa	42,22 %	44,68 %	NS
Dispareunia	53,33 %	51,06 %	NS
Disminución de la lubricación vaginal	64,44 %	63,82 %	NS
Sequedad vaginal	68,88 %	70,21 %	NS
Pérdida de los pliegues y rugosidades vaginales	71,11 %	72,34 %	NS

Fuente de tabla: elaboración propia

Al analizar por dominios el IFSF, a los 12 meses, en el dominio lubricación, la media se incrementó de  $3,99 \pm 1,26$  a  $4,86 \pm 1,56$  puntos en el grupo promestrieno, mientras en el placebo pasó de  $3,78 \pm 1,08$  a  $3,85 \pm 1,32$  puntos, diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,015$ ). El dominio dolor disminuyó de  $4,95 \pm 1,86$  a  $4,44 \pm 1,83$  puntos, en el grupo promestrieno, y en el placebo de  $4,83 \pm 1,71$

a  $4,80 \pm 1,71$  puntos, resultando la diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) (tabla 4); por lo tanto, se puede afirmar que el promestrieno resulta más efectivo que el placebo para disminuir el dolor/dispareunia y mejorar la excitación/lubricación, en mujeres con SGUM.

Se encontraron diferencias significativas entre la población de mujeres con puntuación en el IFSF  $\geq 26,55$  puntos al comparar la basal

**Tabla 3. Niveles séricos hormonales, perfil lipídico y pH vaginal, en las mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la menopausia. ARMENIA, COLOMBIA, 2017-2018**

		Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Promestrieno	Estradiol pg/mL	29,37 ± 8,46	31,26 ± 7,59	32,49 ± 9,39	34,16 ± 6,93	33,16 ± 7,53
Placebo		28,29 ± 7,38	30,33 ± 7,29	30,99 ± 8,13	31,26 ± 7,26	30,75 ± 6,93
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	FSH mUI/mL	48,15 ± 10,57	44,16 ± 11,73	41,13 ± 10,86	47,59 ± 12,36	45,19 ± 10,92
Placebo		47,91 ± 10,83	46,56 ± 11,19	45,16 ± 9,33	48,33 ± 11,73	45,79 ± 10,89
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	LH mUI/mL	39,45 ± 9,36	35,79 ± 9,63	32,76 ± 9,06	34,56 ± 8,13	32,66 ± 8,46
Placebo		38,97 ± 8,73	37,86 ± 8,19	35,79 ± 8,49	37,59 ± 8,43	35,13 ± 7,89
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	TSH mUI/mL	3,81 ± 1,56	-	-	-	3,63 ± 1,83
Placebo		3,87 ± 1,89	-	-	-	3,72 ± 1,26
Valor de p		> 0,05	-	-	-	> 0,05
Promestrieno	SHBG nmol/L	51,57 ± 11,37	53,73 ± 10,83	54,96 ± 9,63	52,26 ± 10,89	50,36 ± 12,03
Placebo		49,86 ± 10,47	50,79 ± 11,43	51,66 ± 10,83	50,49 ± 10,56	50,16 ± 11,49
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	Testosterona total ng/dL	237,03 ± 41,79	243,09 ± 40,83	241,06 ± 43,26	235,03 ± 42,63	238,09 ± 43,86
Placebo		228,93 ± 40,86	235,03 ± 41,79	238,36 ± 42,99	232,33 ± 43,29	236,66 ± 40,83
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	Testosterona libre pg/mL	94,53 ± 13,53	91,86 ± 11,79	89,69 ± 12,33	88,36 ± 11,76	87,87 ± 14,79
Placebo		91,86 ± 14,46	90,39 ± 11,46	88,29 ± 11,13	86,19 ± 13,53	85,29 ± 16,29
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	pH vaginal	7,21 ± 1,07	5,38 ± 1,52	4,29 ± 1,43	3,62 ± 1,75	3,27 ± 1,27
Placebo		7,18 ± 1,24	6,47 ± 1,82	5,77 ± 1,67	5,15 ± 1,54	5,08 ± 1,31
Valor de p		> 0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Promestrieno	Glucemia basal mg/dL	107,79 ± 20,73	-	-	-	101,79 ± 21,66
Placebo		104,73 ± 22,59	-	-	-	102,09 ± 23,76
Valor de p		> 0,05	-	-	-	> 0,05
Promestrieno	Colesterol total mg/dL	258,12 ± 52,29	261,03 ± 50,46	267,33 ± 51,93	252,06 ± 50,79	276,96 ± 53,19
Placebo		255,66 ± 50,19	258,39 ± 50,19	249,99 ± 51,36	270,66 ± 52,83	261,66 ± 52,29
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	LDL-C mg/dL	165,36 ± 47,16	168,06 ± 44,73	171,09 ± 43,29	171,06 ± 40,83	180,69 ± 45,93
Placebo		168,33 ± 46,89	165,69 ± 43,83	162,99 ± 41,76	174,33 ± 41,76	168,99 ± 49,29
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	HDL-C mg/dL	48,39 ± 5,76	46,53 ± 4,29	45,96 ± 5,19	50,19 ± 5,76	44,19 ± 5,55
Placebo		47,13 ± 5,16	49,59 ± 4,56	50,79 ± 5,43	44,73 ± 6,36	52,56 ± 5,19
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Promestrieno	Triglicéridos mg/dL	174,66 ± 49,23	177,09 ± 48,36	183,03 ± 47,19	183,99 ± 47,43	189,06 ± 45,93
Placebo		168,96 ± 48,39	162,39 ± 47,16	174,33 ± 46,89	186,09 ± 46,59	186,63 ± 46,59
Valor de p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Fuente de tabla: elaboración propia

**Tabla 4. Índice de Función Sexual Femenina de las mujeres con cáncer de mama y síndrome genitourinario de la menopausia**

Dominio	Grupo promestrieno		p	Grupo placebo		p	Mín – Máx
	Inicio	Final		Inicio	Final		
Deseo	3,27 ± 1,14	3,75 ± 1,11	0,001	3,21 ± 1,17	3,48 ± 1,47	0,405	1,2 – 5,0
Excitación	3,96 ± 1,53	4,53 ± 1,23	0,001	3,87 ± 1,35	4,26 ± 1,05	0,018	0,0 – 5,0
Lubricación	3,99 ± 1,26	4,86 ± 1,56	0,001	3,78 ± 1,08	3,85 ± 1,32	0,501	0,0 – 5,0
Orgasmo	3,66 ± 1,59	4,29 ± 1,17	0,001	3,81 ± 1,23	3,93 ± 1,08	0,417	0,0 – 5,0
Satisfacción	4,23 ± 1,83	4,89 ± 1,56	0,001	4,35 ± 1,38	4,68 ± 1,56	0,462	0,8 – 5,0
Dolor	4,95 ± 1,86	4,44 ± 1,83	0,003	4,83 ± 1,71	4,80 ± 1,71	0,477	0,0 – 5,0
Total	24,06 ± 9,21	26,76 ± 8,46	0,001	23,85 ± 7,92	25,00 ± 8,19	0,171	2,0 – 36

Fuente de tabla: elaboración propia

(24,44 %) y a los 12 meses (71,11 %) en el grupo de promestrieno ( $p=0,033$ ), diferencia que no se observó en el grupo placebo (25,53 % versus 31,91 %) ( $p=0,183$ ).

En cuanto al efecto de la intervención sobre los niveles séricos de estradiol en las mujeres del grupo promestrieno, se encontró un incremento en las cuatro mediciones (3, 6, 9 y 12 meses), pasando de  $29,37 \pm 8,46$  pg/mL, antes de intervenir, a  $33,16 \pm 7,53$  pg/mL, a los 12 meses de la intervención, observándose un incremento de 3,79 pg/mL, frente a 2,46 pg/mL del placebo, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,483$ ) (tabla 3).

Las concentraciones séricas de FSH, en el grupo promestrieno disminuyeron, a los 12 meses, de  $48,15 \pm 10,57$  a  $45,19 \pm 10,92$  mUI/mL, mientras en el placebo se observó una disminución de  $47,91 \pm 10,83$  a  $45,79 \pm 10,89$  mUI/mL, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, ni en las cuatro medidas ni entre los dos grupos ( $p > 0,05$ ). La LH presentó un comportamiento similar.

En relación a las hormonas SHBG, testosterona total y libre, entre los dos grupos, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas durante los 12 meses de seguimiento ( $p > 0,05$ ), (tabla 3).

Se encontró, de acuerdo a la recomendaciones de la *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ATP III [25], que el valor

sérico promedio de colesterol total en ambos grupos estuvo por encima del valor deseable, así como las concentraciones séricas de LDL-C y triglicéridos, las cuales fueron superiores al valor deseable, pero no variaron significativamente entre los dos grupos, aunque el HDL-C fue ligeramente mayor en las del placebo, y los triglicéridos en el de promestrieno, ( $p < 0,05$ ) (tablas 3).

Al final del estudio el grosor endometrial, según el rastreo ecográfico, luego de 12 meses de seguimiento, demostró endometrial en ambos grupos ( $4,14 \pm 0,57$  mm un leve incremento en el grupo del promestrieno, frente al  $4,02 \pm 0,45$  del grupo placebo, diferencia que no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,738$ ) entre el inicio y al final del estudio.

Desde el primer trimestre, se observó en el grupo de promestrieno una disminución significativa en la sintomatología del SGUM. El descenso fue del 81,81 %, en el primer trimestre, 86,36% en el segundo trimestre, 89,39 % en el tercer trimestre, y 95,45 % a los 12 meses, mientras que en el grupo placebo la mejoría se mantuvo entre el 31,81%, en el primer trimestre hasta el 43,93 % al final del estudio, resultando la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), entre los grupos.

Las mujeres del grupo promestrieno, no así las del grupo placebo, experimentaron una disminución significativa en la fragilidad de la

mucosa, así como una franca mejoría en los pliegues adelgazados entre el inicio y los 12 meses.

El efecto adverso más frecuente fue el prurito local, en especial durante el primer trimestre; su incidencia fue del 11,11 % (n=5) en el grupo promestrieno y 4,25 % (n=2) en el grupo placebo. La sensación de quemazón vaginal, estuvo presente en el 8,88 % de las mujeres del grupo tratado con promestrieno en comparación con el 6,38 % del placebo. El flujo vaginal se observó en el 37,77 % de las mujeres del grupo promestrieno frente al 31,91 % del placebo. En ninguno de los casos se dio la necesidad de suspender la aplicación del producto.

En los 12 meses de seguimiento no ocurrieron muertes ni eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

## Discusión

Esta investigación demostró que el uso de promestrieno por vía vaginal en mujeres con antecedente de cáncer de mama, es efectivo para controlar los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia, respecto al placebo (lubricante de base acuosa). Al final del estudio, no se observaron diferencias significativas frente al placebo con relación a los niveles promedios del estradiol, ( $p>0,05$ ). En ninguno de los resultados de los cuatro seguimientos se sobrepasaron los niveles séricos de estradiol, respecto a los de una mujer en la postmenopausia natural [26], tal como ha sido descrito en los ensayos publicados en Europa e India, donde se reporta una mejora significativa en los síntomas de la atrofia vaginal con pocos cambios en los niveles séricos de estradiol, FSH o LH [13,27].

En el grupo promestrieno se observó una mejoría de la sintomatología del 81,81 % en el primer trimestre hasta lograr el 95,45 % a los 12 meses de seguimiento; y a pesar de que

los efectos adversos fueron más frecuentes frente al placebo, en ningún caso hubo necesidad de suspender la aplicación del producto, lo que habla de su tranquilizadora seguridad para tratar la atrofia vaginal en pacientes con cáncer, tal como lo han reportado Wolff *et al.* [17] y Del Pup *et al.* [27].

En relación a la función sexual, las mujeres del grupo placebo no mostraron diferencias significativas después del tratamiento; por su parte, las del grupo promestrieno experimentaron un aumento progresivo y significativo en la puntuación total IFSF desde el inicio, tendencia que se mantuvo en el análisis individual de cada dominio, excepto en el dominio dolor, lo cual está asociado a que el promestrieno revirtió la mayoría de los síntomas y signos de la atrofia vulvo-vaginal (sequedad vaginal, dispareunia, pérdida de los pliegues y rugosidades vaginales), lo que tiene un impacto positivo en la función sexual. Este beneficioso efecto podría mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama, más allá de aliviar la sintomatología del SGUM.

Los resultados de esta investigación respecto a la eficacia del promestrieno para tratar o reducir la constelación de signos y síntomas del SGUM, resultaron similares a los publicados por otros autores, que investigaron formulaciones de estrógenos diferentes al promestrieno [28-30]; por lo tanto, en las mujeres con antecedente de cáncer de mama, aquejadas por síntomas urogenitales o urinarios, relacionados con la atrofia vaginal, el promestrieno vaginal puede reservarse para quienes no responden a las alternativas no hormonales.

En este estudio queda demostrado que, al ser un análogo del estradiol con actividad anti-atrótica en el tracto genitourinario con menos del 1 % de absorción sistémica, el promestrieno resulta efectivo para revertir los cambios del hipoestrogenismo, sin alterar los niveles séricos de estradiol, hallazgo comparable a lo publicado por Santos *et al.* [13], ya que solo posee un efecto intramucoso [27].

Existen estudios con reportes similares a los nuestros, en los cuales se evalúan los niveles plasmáticos de estradiol, estrona, FSH y LH con el uso de promestrieno (10 mg intravaginal una vez al día durante 40 días, frente al placebo); no reportan diferencias significativas entre los dos grupos, comprando los niveles previos al tratamiento [17]), lo cual es concordante con los datos de Palacios *et al.* [31] en España. Resultados coherentes con los de otras investigaciones como los de Romanini *et al.* [32], donde señalan que el promestrieno no afectó los niveles de estradiol, FSH o LH. E incluso dosis altas de promestrieno (2 a 9 veces de las recomendadas), administradas por períodos cortos (dosis única hasta 2 semanas) no produjeron cambios significativos en los niveles de estradiol o las hormonas gonadotróficas LH o FSH o incluso SHBG, según lo publicado por Wurch *et al.* [33] y Bonneton *et al.* [34].

Una investigación realizada por Vors *et al.* [35] concluye que la mejoría /fracaso fue la siguiente: vaginitis atrófica 14/1; dispareunia 10/3; leucorrea 9/2; sequedad 5/2; prurito 1/2; curación 7/2, los cuales se acercan a nuestros resultados, aunque tuvimos una más amplia representación de participantes. Al igual que en el estudio de Campana *et al.* [36] los cuales concluyen que los síntomas vulvo-vaginales (prurito, ardor, sequedad, trefismo, etc.) mejoraron significativamente en el grupo de promestrieno en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ).

La efectividad y seguridad del promestrieno intravaginal es incuestionable, y en esto nuestros resultados concuerdan con los Villani *et al.* [37] donde reportan una mejoría superior al 78 % sin efectos sistémicos, así como con los publicados por Sun *et al.* [38], en un estudio realizado en 53 mujeres (edades entre 45 y 75 años); el efecto adverso reportado fue de seis casos de sangrado vaginal, lo cual no fue detectado en ninguna de nuestras participantes.

Pompei *et al.* [39], en una revisión sistemática que incluyó 16 estudios publicados entre

1976 y 2009, afirman que las evidencias encontradas confirmaron la efectividad y seguridad del promestrieno aplicado localmente, en el tratamiento de las afecciones vaginales secundarias al hipoestrogenismo, con una absorción sistémica insignificante; se detectó lo mismo en nuestro estudio, ya que el estradiol pasó de  $29,37 \pm 8,46$  pg/mL, al inicio del estudio, a  $33,16 \pm 7,53$  pg/mL, a los 12 meses de la intervención ( $p > 0,05$ ).

Al igual que en nuestra investigación, Del Pup *et al.* [27] concluyen que el promestrieno resulta más efectivo que el placebo, para mejorar la lubricación y la dispareunia.

Aunque persiste la preocupación e incertidumbre sobre el riesgo de recurrencia, en mujeres con cáncer de mama tratadas con terapia estrogénica, hemos demostrado la efectividad y seguridad del promestrieno usado de forma local. En ausencia de un umbral para los niveles séricos de estradiol, para asociarlos con el riesgo de recurrencia de la enfermedad; por lo tanto, si las modificaciones generadas por el promestrieno a nivel sistémico resultan insignificantes, es posible utilizarlo como un parámetro de confiabilidad para instaurarlos como terapia en mujeres con sintomatología del síndrome genitourinario de la menopausia.

En cuanto a las limitaciones del estudio, la más importante fue la muestra reducida y de haber vinculado una sola institución, y sin la suficiente muestra de la población afiliada al régimen subsidiado, debido a que estas mujeres, por motivos de contratación, asisten a otros centros oncológicos de referencia; por otra parte, el muestreo fue por conveniencia.

La fortaleza radica en ser la primera investigación de este tipo realizada en Colombia. El seguimiento durante 12 meses permitió la evaluación a largo plazo de los efectos del promestrieno, pero haber recurrido a un muestreo por conveniencia imposibilita generalizar con rigor estadístico sobre la población; sin embargo, en este caso, no limita la importancia

de los hallazgos del estudio ni de extender los resultados, dadas las características de la población participante; además, le abre la puerta a futuras investigaciones con muestras mayores, más representativas y preferiblemente. El uso del cuestionario "Índice de Función Sexual Femenina (IFSF)" validado al español, permite tener una aproximación estandarizada a los trastornos sexuales femeninos.

Se requieren más investigaciones a fin de poder establecer recomendaciones generalizadas sobre el uso de promestrieno en esta población de mujeres con cáncer de mama. Partiendo de nuestros resultados -que las mujeres con cáncer de mama y con síntomas urogenitales refractarios a los enfoques no hormonales pueden beneficiarse con la terapia local con promestrieno- sugerimos que el tratamiento sea individualizado sopesando la relación riesgo-beneficio así como de la presentación clínica de la sintomatología urogenital, ya que según lo reportan Wolff *et al.* [17], la aplicación tópica de promestrieno muestra cierta absorción mínima al comienzo del tratamiento, cuando la mucosa vaginal es delgada, y no se observa después de ocurrido el revestimiento vaginal con el tratamiento crónico, incapacitándolo para ejercer actividades sistémicas [12,13].

## Conclusiones

El uso vaginal de promestrieno no reportó un incremento en los niveles séricos de estradiol, pero sí su eficacia para revertir los cambios

atróficos causados por el déficit de estrógenos en mujeres con cáncer de mama; con pocos o mínimos efectos adversos.

En las mujeres con antecedente de cáncer de mama, aquejadas por síntomas urogenitales o urinarios relacionados con la atrofia vaginal, el promestrieno vaginal puede reservarse para aquellas que no responden a las alternativas no hormonales.

La necesidad de utilizar promestrieno vaginal, tanto durante el tratamiento del cáncer de mama como posteriormente, es una decisión que debe consensuarse con el oncólogo tratante, además de contar con el consentimiento informado de la paciente.

## Agradecimientos

Le agradecemos a las mujeres que confiaron en nosotros para participar voluntariamente en esta investigación, y también al equipo de bioestadística y epidemiología de Hathor, Clínica Sexológica, que nos apoyó. Al señor José Francisco Espitia Hernández ("*Pacho*" Espitia) y a la señora Rosa Mercedes Sierra Trocha, por su generosidad en nuestra formación académica.

## Financiación

El estudio fue diseñado y financiado por el autor, el cual proporcionó la medicación con recursos obtenidos de sus turnos de obstetricia.

**Conflictos de interés: ninguno declarado**

## Bibliografía

- 1) Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. **Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World.** *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(S3):43-46. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>
- 2) Espitia-De La Hoz FJ, De León-Ospina D. **Evaluación de la Función sexual en mujeres con cáncer de mama, en el Quindío.** *Avances En Salud.* 2019; 3(2):8-17. DOI: <https://doi.org/10.21897/25394622.1754>
- 3) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, et al. **Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study.** *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(22):1652-62. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji372>
- 4) Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. **Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries.** *Lancet.* 2018; 391(10125):1023-1075. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- 5) Furr BJ, Jordan VC. **The pharmacology and clinical uses of tamoxifen.** *Pharmacol Ther.* 1984; 25(2):127-205. DOI: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(84\)90043-3](https://doi.org/10.1016/0163-7258(84)90043-3)
- 6) 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):249-259. DOI: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3111>
- 7) Espitia-De La Hoz FJ, Orozco Gallego H. **Abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome genitourinario en la menopausia; actualización.** *Rev Med UCR.* 2017; 117:67-84. DOI: <https://doi.org/10.15517/rmucr.v11i2.34580>
- 8) Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. **The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause.** *Climacteric.* 2018; 21(3):286-91. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
- 9) Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. **Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study.** *Climacteric.* 2018; 21(2):167-73. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>
- 10) Palacios S, Cancelo MJ. **Clinical update on the use of ospemifene in the treatment of severe symptomatic vulvar and vaginal atrophy.** *Int J Womens Health.* 2016; 8:617-26. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S110035>
- 11) Espitia-De La Hoz FJ, Orozco Gallego H. **Evaluación de la eficacia de la combinación de dos terapias estrogénicas locales más un lubricante vaginal, para el control de los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia.** *Revista Investigaciones Andina.* 2018; 21(38):167-183. DOI: <https://doi.org/10.33132/01248146.998>
- 12) De Aloysio D, Pennacchioni P, Bonino S. **Rational use of vaginal promestriene.** *Ital J Obstet Gynecol.* 1995; 9:533-538.
- 13) Santos I, Clissold S. **Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestrogen therapy.** *Gynecological Endocrinology.* 2010; 26(9): 644-651. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09513591003767948>
- 14) Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, et al. **Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens?** *Oncologist.* 2008; 13:222-231. DOI: [10.1634/theoncologist.2007-0234](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0234)
- 15) Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. **Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes?** *Clin Breast Cancer.* 2015; 15(6):413-20. DOI: [10.1016/j.clbc.2015.06.005](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.06.005)
- 16) Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P. **Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe?** *Eur J Cancer.* 2005; 41(17):2673-81. DOI: [10.1016/j.ejca.2005.07.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.015)
- 17) Wolff JP, Cachelou R, Guéritée N. **Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa.** *Maturitas.* 1982; 4(4):239-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(82\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0378-5122(82)90054-8)
- 18) **The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.** *Menopause.* 2022; 1;29(7):767-794. doi: [10.1097/GME.0000000000002028](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028)
- 19) Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. **Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values.** *N Engl J Med.* 2004; 351(15):1548-1563. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp049016>

- 20) Blümel JE, Binfa L, Cataldo P, Carrasco A, Izaguirre H, Sarrá S. **Índice de función sexual femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer.** *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004; 69(2):118-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262004000200006>
- 21) Espitia-De La Hoz FJ. **Prevalence and characterisation of sexual dysfunctions in women, in 12 colombian cities, 2009-2016.** *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018; 69 (1):9-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3035>
- 22) Espitia-De La Hoz FJ. **Evaluación de la prevalencia de disfunción sexual en mujeres médicos, del Eje Cafetero colombiano, en etapa de climaterio.** *Arch Med (Manizales).* 2017; 17(1):70-77. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.17.1.1897.2017>
- 23) World Medical Association (WMA). **WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects.** *Fortaleza: 64th WMA General Assembly.* 2013.
- 24) Colombia. **Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (oc-tubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.** Bogotá D.C.: octubre 4 de 1993.
- 25) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation.* 2002; 106(25):3143-3421.
- 26) Kabir F, Jahan N, Sultana N, Akter R. **Lipid Profile Status In Surgical Menopause.** *Journal of Bangladesh Society of Physiologist.* 2011; 6(2):127-133. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbsp.v6i2.9763>
- 27) Del Pup L. **Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients.** *Gynecol Endocrinol* 2012; 28:740–745. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.652717>
- 28) Pfeiler G, Glatz C, Königsberg R, Geisendorfer T, Fink-Retter A, Kubista E, Singer CF, Seifert M. **Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients.** *Climacteric.* 2011; 14(3):339-344. DOI: [10.3109/13697137.2010.529967](https://doi.org/10.3109/13697137.2010.529967)
- 29) Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Panuccio E, Migliardi M, et al. **Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study.** *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26(6):404-412. DOI: [10.3109/09513591003632258](https://doi.org/10.3109/09513591003632258)
- 30) Melisko ME, Goldman M, Rugo HS. **Amelioration of sexual adverse effects in the early breast cancer patient.** *J Cancer Surviv.* 2010; 4:247–255. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-010-0130-1>
- 31) Palacios Gil Antunano S, Peralta J, Mujica I, Fernandez Villoria E. **Assessing estradiol diether systemic effects in premenopausal and postmenopausal women.** *Presented at the 19th National Congress of Gynecology,* 22–24 October, Oviedo, Spain; 1987.
- 32) Romanini C, Villani L, Pasqua M, Gaglione R, Fischetti C, Fornara CF. **Traitement prolongé de la vaginite atrophique par promestriene. Resultats et tolerance.** *Gynecologie* 1980; 31:627–631.
- 33) Wurch TA, Lumbroso M, Becker JF. **Getting evidence of the lack of systemic effect promestriene used at high doses.** *Gynecocology* 1988; 39:101–103.
- 34) Bonneton A, Dechaud H, Fleury MC, Colau JC, Pugeat M. **Lack of influence of promestriene vaginally administered on circulating levels of hormones and estrogen dependent hepatic proteins in postmenopausal women.** *Gynecocology* 1992; 43:45–48.
- 35) Vors J, Muller P. *Trophicité vaginale et Colpotrophine.* *Med Gen* 1975; 1 November 1.
- 36) Campana G, Di Grancesco. **Sindrome climaterica: esperienze cliniche con il promestriene [Climacteric syndrome: clinical experiences using promestriene].** *Ann Ostet Ginecol Med Perinat.* 1976; 97(3):189-197.
- 37) Villani L, Romanini C, Fornara CF, et al. **Trophic disorders in gynecology seniors. Clinical aspects, index vulvar pathology, vaginal and cervical. Action promestriene.** *Medicine and 3rd Age* 1978; 1:315–321.
- 38) Sun AJ, Lin SQ, Jing LH, Wang ZY, Ye JL, Zhang Y. **Safety of promestriene capsule used in postmenopausal atrophic vaginitis.** *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009; 44(8):593-596.
- 39) Pompei L de Melo, Fernandes CE, Melo NR. **Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática / Promestriene for treatment of vulvovaginal atrophy: a systematic review.** *Femina.* 2010; 38(7):359-365.

