



ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA ACTUAL SOBRE REEMPLAZO HORMONAL DE USO TÓPICO EN LA MENOPAUSIA Y EL PUERPERIO

Dra. Cassiana R.G. Giribela
CRM/SP 97.361

Licenciada en Medicina por la Universidad de São Paulo (USP), en 1999, con especialización en Ginecología y Obstetricia por el Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la USP.

Máster (2007) y Doctorado (2011) en Ciencias por el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la USP.

Experiencia en el campo de la Ginecología, con énfasis en endocrinología ginecológica, anticoncepción, tratamiento y terapia de reemplazo hormonal.

Trabaja en educación médica continua desde 2002, con clases para profesionales de la salud, y en reciclaje de médicos especialistas y en actividades ambulatorias en ginecología.

LA IMPORTANCIA DE LA ELECCIÓN DEL ESTRÓGENO TÓPICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA UROGENITAL EN LA MENOPAUSIA Y EL PUERPERIO

En el climaterio y puerperio, el predominio del hipoestrogenismo es responsable de síntomas urogenitales que provocan pérdida de calidad de vida y empeoramiento de la sexualidad femenina.

ATROFIA UROGENITAL EN CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

La queja más común en las mujeres posmenopáusicas es la dispareunia causada por atrofia vaginal. Los síntomas urinarios también están presentes y son especialmente molestos. Las diversas manifestaciones vinculadas con la atrofia se asocian con importantes repercusiones en la calidad de vida de las pacientes¹.

El 60% de las mujeres reportan atrofia vaginal 4 años después de la menopausia¹. La prevalencia de sequedad vaginal y dispareunia se mantuvo entre el 27% y el 55%. Las fumadoras y las mujeres con cáncer de mama experimentan síntomas vaginales con mayor frecuencia¹.

Los lubricantes y humectantes vaginales se utilizan como tratamientos, a menudo sin consejo médico, en el momento de las relaciones sexuales o incluso diariamente. Sin embargo, sus resultados no son satisfactorios en términos de la mejoría de estos síntomas².

El uso de promestrieno en mujeres climatéricas y menopáusicas solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación, que se realizará anualmente, siempre que los beneficios superen los riesgos³.



El 60% de las mujeres reportan atrofia vaginal 4 años después de la menopausia¹.

ATROFIA UROGENITAL EN EL PUERPERIO

En el período posparto, los niveles de estrógeno disminuyen como consecuencia de la pérdida de estrógeno placentario. Las mujeres que amamantan tienen índices elevados de prolactina, que actúa contra la producción de estrógenos. Por estas razones, pueden ocurrir niveles bajos de estrógeno durante la lactancia⁴.

La reducción de los niveles de estrógeno puede causar atrofia urogenital durante la lactancia, incluido adelgazamiento epitelial, disminución de la elasticidad y reducción del flujo sanguíneo vaginal. En la atrofia urogenital, el tejido que recubre el

interior de la vagina, por la falta de hormonas, pierde espesor, elasticidad y lubricación. Esto puede provocar relaciones sexuales dolorosas o sensación de sangrado, picazón y ardor⁴.

“ Por estas razones, pueden ocurrir niveles bajos de estrógeno durante la lactancia⁴. ”

ESTRÓGENO - TERAPIA TÓPICA

Los estrógenos vaginales revierten la atrofia y reducen síntomas como ardor, escozor, dispareunia y picazón. También mejoran la lubricación vaginal del epitelio atrófico, acidifican el pH vaginal (que puede elevarse a valor de 4 a 7 durante la menopausia, con riesgo de colonización por bacterias no habituales), y aumentan el glucógeno local. Existe una tendencia a que la microflora local se recupere, lo que limita la aparición de infecciones e inflamación².

Existen diferentes opciones de uso vaginal para tratar la atrofia urogenital. Aunque los estudios existentes

hasta el momento muestran la eficacia de diferentes formulaciones, varían en sus perfiles farmacológicos y de tolerancia clínica⁵.

En esta revisión, destacamos el promestrieno. Esta molécula presenta grupos 3-propilo y 17b-metil éter en su estructura, con acción eficaz sobre la atrofia vaginal y mínima absorción sistémica. El producto está disponible en 34 países desde 1974 y se han descrito pocos efectos adversos. A continuación, revisaremos las características particulares de este compuesto².

PERFIL FARMACOLÓGICO

El promestrieno es un análogo del estradiol. Tiene una peculiaridad farmacodinámica debido a la presencia de los grupos 3-propilo y 17b metil éter. Con respecto al 17-betaestradiol, este cambio proporciona a la molécula de promestrieno protección contra la degradación por el citocromo P450 (CYP) y una baja concentración plasmática provocada por una menor penetración en la membrana basal^{6,7}.

Los estrógenos modulan la secreción de gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), en un sistema de *feedback* negativo; el reemplazo de estrógenos reduce los niveles elevados de estas hormonas. Estas acciones no se observan después del uso vaginal de promestrieno².

El metabolismo del promestrieno es hepático, por las enzimas CYP3A4 y CYP1A2; El estradiol se convierte reversiblemente en estrona y estriol. El estradiol tópico también sufre recirculación enterohepática

por conjugación en el hígado, seguida de excreción de sulfato y glucurónido conjugados en la bilis y, posteriormente, hidrólisis en el intestino y reabsorción de estrógeno. Los sulfatos conjugados son la forma principal encontrada en las mujeres posmenopáusicas. El estriol y sus conjugados glucurónido y sulfato también se excretan en la orina².

“ El promestrieno es un análogo del estradiol. Tiene una peculiaridad farmacodinámica debido a la presencia de los grupos 3-propilo y 17b metil éter. ”

BAJA ABSORCIÓN VAGINAL DE PROMESTRIENO

El promestrieno actúa solo sobre la mucosa vaginal; no altera los niveles plasmáticos de gonadotropinas o estradiol y no estimula el endometrio. Ni siquiera se convierte nuevamente en estradiol. Este perfil de seguridad favorable ha sido demostrado por datos de investigaciones con animales y estudios clínicos con humanos⁸.

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, se comparó el promestrieno con un placebo, y no hubo diferencias en la actividad sistémica^{9,10}. En un estudio que comparó cremas vaginales que contienen promestrieno y estrógenos equinos conjugados (CEE), ambos mejoraron significativamente los síntomas vulvovaginales, pero el promestrieno tuvo un impacto

considerablemente menor en la actividad sistémica. De hecho, el promestrieno no afectó los índices de estradiol, FSH o LH, mientras que la crema con CEE aumentó el estradiol ($p < 0,05$) y redujo la FSH ($p < 0,05$) y la LH ($p < 0,01$) después de 14 días¹¹.

La absorción vaginal fue mínima: 100-150 veces menor que la misma dosis de 10 mg por vía oral¹².

Las peculiaridades farmacológicas del promestrieno se deben a la presencia en su molécula de los grupos 3-propil y 17b-metil éter. Estos cambios lo hacen menos capaz de penetrar la membrana basal².

Un estudio con voluntarias posmenopáusicas confirmó la mínima absorción vaginal de promestrieno. Después de la administración vaginal, los niveles plasmáticos de promestrieno alcanzaron su máximo entre 0,2 y 0,5 ng/ml durante 8 horas, pero fueron aproximadamente 150 veces mayores (45-80 ng/ml)

en las 4 horas posteriores a la administración oral de la misma dosis de 10 mg¹³.

La absorción vaginal fue mínima: 100-150 veces menor que la misma dosis de 10 mg por vía oral¹².

“ En dos estudios aleatorizados, doble ciego, se comparó el promestrieno con un placebo, y no hubo diferencias en la actividad sistémica^{9,10}. ”

ESTUDIOS SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA DEL PROMESTRIENO

La mayoría de los estudios que evaluaron el efecto del promestrieno sobre las manifestaciones atroficas vulvovaginales fueron ensayos clínicos no controlados. Dichos estudios mostraron un efecto significativo de la medicación en relación con el valor inicial¹⁴.

Villani *et al.* observaron, en un estudio con 45 mujeres posmenopáusicas que se quejaban de atrofia vulvovaginal, mejoras del 63% en el índice vulvar ($p < 0,001$), del 75% en el índice vaginal ($p < 0,001$) y del 55% en el índice cervical ($p < 0,05$) después de 20 días de promestrieno vaginal¹⁵. Marchesoni *et al.*, utilizando también índices vulvares y vaginales, obtuvieron mejoras en todos estos parámetros y también en la dispareunia, con significación estadística, reportando alivio completo de los síntomas atroficos vaginales en 18 de las 27 mujeres que recibieron promestrieno (92,6%)¹⁶.

Otro estudio relevante, con un diseño de ensayo clínico no controlado, se realizó con 53 mujeres chinas posmenopáusicas que presentaban manifestaciones atroficas genitales. Recibieron promestrieno por vía vaginal diariamente durante 20 días y luego comenzaron a usarlo dos veces por semana, durante 8 semanas. Hubo una reducción en



la puntuación utilizada para mostrar atrofia vaginal de $3,4 \pm 1,7$ al inicio del estudio a $1,5 \pm 1,4$ ($p < 0,01$), lo que demuestra una mejora en la atrofia vaginal. También hubo un aumento en la puntuación de salud vaginal, $7,8 \pm 2,4$ al inicio y $12,0 \pm 2,4$ después del tratamiento ($p < 0,01$)¹⁷.

Pompei *et al.*, en un metaanálisis sobre el tema, enfatizan que la evidencia existente permite recomendar el promestrieno en aplicación vaginal como una forma efectiva de tratar las manifestaciones atroficas genitales posmenopáusicas¹⁴.

CONCLUSIÓN

El promestrieno vaginal, utilizado para aliviar la atrofia urogenital, es un estrógeno localmente eficaz que no ha mostrado efectos estrogénicos sistémicos. En consecuencia, puede usarse como una opción de primera línea para pacientes que requieren una absorción vaginal mínima o, idealmente, nula, como las mujeres posmenopáusicas y aquellas puérperas².

El uso del medicamento cuenta con **más de 40 años de experiencia clínica en 34 países** y los efectos secundarios reportados por farmacovigilancia son muy raros⁷.



Referencias bibliográficas: 1. Santos I, Clissold S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestrogen therapy. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(9):644–51. 2. Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, Facchini G, Giorda G, De Paoli P, Berretta M. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs*. 2013;24(10):989-98. 3. Antrofi® (promestrieno). [Prospecto]. San Pablo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2019. 4. Palmer AR, Likis FE. Lactational atrophic vaginitis. *J Midwifery Womens Health*. 2003;48(4):282-4. 5. Sarah H Lindahl. Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2014;13(6):307-12. 6. De Aloysio D, Pennacchioni P, Bonino S. Rational use of vaginal promestriene. *Ital J Obstet Gynecol*. 1995;9:533–8. 7. Belaish J, Thomas JL, Becker JF, Lumbroso M. French and European experience with promestriene. In: Bottiglioni F, editor. *Female climateric*. Pavia, Italy: Torchio de Ricci; 1988. pp. 29–44. 8. Borrelli AL, Casolaro AM, Esposito G, Berlingieri D. Biological activity of promestriene on the genital tract of ovariectomized rat. *Minerva Gynecol* 1990;42:467–72. 9. Campana G, Di Francesco G. Climateric syndrome: clinical experiences with promestriene. *Ann Obstet Gynecol Perinat Med*. 1976;97:189–98. 10. Wolff JP, Cachelou R, Gueritee N. Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa. *Maturitas* 1982;4:239–46. 11. Romanini C, Paparatti L, Finelli FG. Local and systemic estrogenic activity of the topics used to treat vaginal atrophy. *Med Hyg*. 1986;44:1562–68. 12. Sitruk-Ware R, Thomas JL. Local hormonal treatment of vaginal atrophy. France: Praxis Editions. 1997; pp. 1245–48. 13. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, Martel C, Labrie C. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause*. 2009 Jan-Feb;16(1):30-6. 14. Pompei LM, Fernandes CE, Melo NR. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática FEMINA. 2010;38(7):360-65. 15. Villani L, Romanini C, Fornara CF, Lumbroso M, Cohen A. Gynecological trophic disorders in elderly patients. Clinical aspects, vulvar, vaginal and cervical pathology index. Effect of promestriene. *Médecine et 3e Age*. 1978;1:315-21. 16. Marchesoni D, Mozzanega B, Aprilis M, Fisco D. Use of promestriene in the post-menopausal urogenital atrophy. *J Gynecol Endocrinol*. 1989;5:49-53. 17. 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):593-6.

©2024, Grupo SBN. Todos los derechos reservados.

La presente edición ha sido desarrollada por Grupo SBN por requerimiento del laboratorio Eurofarma. El departamento editorial de Grupo SBN realizó la supervisión científica, el diseño y la adaptación literaria de esta versión que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos en los artículos originales. Material exclusivo para profesionales de la salud que prescriben y dispensan. SBNPY08. Accede a nuestra web y descubre nuestras oficinas y productos: <http://www.gruposbn.com.br/>.

Antrofi

promestrieno

¡Menos pausa vida plena!



Ventajas **7 en 1**

- Seguro
- Sin olor
- No escurre
- No mancha
- Polawax
- Cosmética agradable
- **20 Aplicadores descartables**

¡Único Promestrieno del mercado!



HABLE CON NOSOTROS Horario de atención:
Lun a Jue 8:00 a 17:00 h.
Vie 8:00 a 15:30 h.
Atención Telefónica: utilice código QR



www.eurofarma.com.py

 **eurofarma**