

Revisiones

Hormonas bioidénticas: ¿qué debemos saber?

Bioidentical hormones: What should we know?

Dras. Alejandra Belardo, Paola García, Marina Gelin

E-mail: paola.garcia@bitalba.org.ar

Sección Endocrinología Ginecológica, Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La terapia hormonal convencional basada en estrógenos y progestágenos ha sido el tratamiento ideal para los síntomas menopáusicos. Sin embargo, se han observado algunos efectos adversos tras la utilización de esta terapéutica, y varios fueron los mitos que se crearon alrededor de ella. Las mujeres que se vieron afectadas en su calidad de vida buscaron terapéuticas alternativas para aliviar los síntomas y es allí donde nacen las hormonas bioidénticas (HB), mal llamadas “naturales”. Los compuestos de HB nacen de la necesidad de alivio de estos síntomas en mujeres posmenopáusicas; han aumentado su popularidad y se mantienen en vigencia a través de los medios de comunicación, pero carecen de un soporte científico que avale sus beneficios, riesgos y efectos adversos.

Palabras clave: hormonas bioidénticas, compuestos de hormonas bioidénticas, test salival, estrógenos, progestágenos.

Abstract

Conventional hormone therapy based on estrogen and progesterone has been the gold standard treatment for menopausal symptoms. Nonetheless, side effects have been observed after its use and due to them various myths have been created. The women that have seen their quality of life negatively affected have turned to the search of alternative treatments to relieve their symptoms, and thus it is how the Bioidentical Hormones (BH) appeared, misnamed “natural”.

The compounds of the BH are born from the need to relieve these symptoms in postmenopausal women and are also responsible for increasing the BH's popularity as well as keeping them current in the media. However they lack of scientific support that demonstrates their benefits, risks and adverse effects.

Key words: bioidentical hormones, compounded bioidentical hormones, salivary testing, estrogen, progesterone.

Definición

El término hormonas bioidénticas se refiere a aquellos medicamentos que contienen estrógeno,

progesterona u otras hormonas que son químicamente iguales a las hormonas secretadas por el ovario, glándula suprarrenal o sintetizadas en los tejidos extraglandulares. Estos compuestos incluyen estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona y dehidroepiandrosterona (1).

Las hormonas bioidénticas son ahora el centro de atención de un conflicto político, económico y legal.

Origen del conflicto

El procesamiento de los compuestos farmacéuticos es regulado por diferentes organismos dependiendo de cada país. En nuestro país, la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo creado por el Poder Ejecutivo Nacional, cuya función son acciones que llevan al registro, control, fiscalización y vigilancia de la sanidad y calidad de los productos. En los EE.UU. son regulados en cada uno de los Estados por juntas estatales de farmacia. En la década de los 30, la mayor parte de los fármacos se elaboraba siguiendo la prescripción de un médico, por lo cual se crea la primera Ley Federal reguladora de fármacos, la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*.

En los años 90, la *Food and Drug Administration* (FDA) observó que los preparados farmacéuticos no se sometían a las regulaciones de los nuevos fármacos y adquirió jurisdicción sobre la comercialización y promoción de tales medicamentos. Las farmacias no podían per se llevar a cabo estudios clínicos necesarios para la aprobación de nuevos medicamentos, por lo que en el año 1992 la FDA se reservó el derecho de la aplicación selectiva a los medicamentos de fórmulas magistrales. En el año 1997 la *Food and Drug Modernization Act* añadió una enmienda en la que se afirmaba que los medicamentos de formulación magistral no eran nuevos fármacos y al mismo tiempo, la ley prohibía la comercialización de estos medicamentos.

La FDA publicó una nueva *Compliance Policy Guide* en 2002, en la que afirmaba que la aplicación selectiva giraría en torno a tres factores principales: a) un posible efecto adverso del medicamento; b) si los medicamentos

contenían componentes no aprobados por la FDA y; c) si los medicamentos de formulación magistral se parecían a medicamentos ya dejados de comercializar por razones de seguridad.

En 2006, la FDA consideraba a los medicamentos de formulación magistral como “nuevos medicamentos”, pero los tribunales establecieron el precedente legal, haciendo referencia a que estos preparados no son “nuevos medicamentos” (2).

Introducción

Desde que se publicó el primer reporte de tratamiento eficaz de los síntomas climatéricos con terapia hormonal sustitutiva (TH), se han realizado numerosos estudios de fisiología, fisiopatología, observacionales y controlados para conocer el efecto de los tratamientos que han contribuido a aumentar la expectativa de vida en las mujeres (3).

La disponibilidad de una amplia variedad de hormonas aprobadas por la FDA para el tratamiento de los síntomas menopáusicos permite la individualización de la terapia con diferentes productos, dosis, regímenes y vías de administración para satisfacer las necesidades de las mujeres posmenopáusicas que experimentan síntomas vasomotores moderados a intensos y/o atrofia vulvovaginal (4).

La *International Menopause Society* (IMS) en sus Recomendaciones Actualizadas sobre la TH en la posmenopausia hace referencia a que debe ser individualizada y ajustada según los síntomas y a la necesidad de prevención, considerando también la historia personal y familiar (5).

La *North American Menopause Society* (NAMS) recomienda que la TH se implemente con estrógenos en la menor dosis efectiva, consistente con las metas de tratamiento, beneficios y riesgos de la mujer individual, con el agregado de un progestágeno para proteger el útero contra la hiperplasia o el cáncer endometrial (6).

La FDA aprobó estrógenos y progestágenos para utilizar en la TH. Estos incluyen estrógenos equinos conjugados, estrógenos conjugados sintéticos, estrógenos esterificados, estropipato y estradiol; en cuanto a los progestágenos se incluye al acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, levonorgestrel y progesterona (4).

En cuanto a las hormonas bioidénticas (HB), están disponibles en fórmulas aprobadas por la FDA, como también en compuestos no aprobados por la FDA. Todas las hormonas aprobadas por la FDA, ya sean bioidénticas o no bioidénticas, se han sometido a extensas pruebas de seguridad, eficacia, pureza y estandarización en su fabricación (4).

En contraste, existen compuestos de hormonas bioidénticas (CHB) que no fueron sometidos a estudios a gran escala, randomizados y controlados (7).

Las HB aprobadas por la FDA se encuentran disponibles en forma de píldoras, parches, geles, emulsiones, aerosoles y cremas que contienen estradiol, y dos productos de progesterona para administración vaginal y oral (4).

La FDA ha estimado que los CHB representan el 1% de todas las recetas en los Estados Unidos, aproximadamente 30 millones de recetas por año (8).

Formulaciones de las HB

Los CHB son preparados por farmacéuticos en respuesta a las prescripciones de los médicos (5). La terapia con hormonas compuestas bioidénticas (TCHB) habitualmente utiliza estrógenos y progesterona y algunas veces, testosterona, pregnenolona o dehidroepiandrosterona (7). Estos compuestos se pueden preparar en formas sublinguales, orales, transdérmicas, óvulos vaginales, gránulos subdérmicos o para colocarse entre las encías y las mejillas. La progesterona también puede ser administrada en forma intramuscular. En los EE.UU. los materiales utilizados en CHB son los mismos que utiliza la industria farmacéutica para la producción de compuestos hormonales aprobados por la FDA, por lo cual, los CHB utilizados en terapia de reemplazo y los fármacos aprobados por la FDA son regulados por los comités estatales de farmacia y cada vez más por la FDA.

Sin embargo, los CHB no están sujetos a las mismas leyes federales diseñadas para regular los fármacos producidos masivamente, por lo cual han surgido inquietudes acerca de la seguridad, eficacia, pureza, consistencia y estandarización de las preparaciones de los CHB (4).

Luego de las publicaciones del *Women's Health Initiative* (WHI) en 2002, estudio en el cual se evaluaron los riesgos y beneficios de la TH en mujeres posmenopáusicas, se concluyó que los riesgos de administrar 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona en forma combinada fueron superiores a los beneficios (9), lo que generó inquietudes entre las usuarias, que buscaron como consecuencia terapéuticas alternativas y esto aumentó el consumo de los CHB.

Mientras tanto, los materiales promocionales de la TCHB clamaban que estos productos eran naturales con argumentos tales como, por ejemplo, que son derivados de plantas y más seguros porque: 1) eran idénticos a las hormonas endógenas propias del cuerpo; 2) estaban hechos a la medida en dosis y liberación; 3) eran más efectivos en el alivio de los síntomas menopáusicos; y 4) aparentaban tener menos efectos adversos. La FDA expresó inquietudes acerca de los riesgos directos e indirectos de estos CHB, incluyendo la posibilidad de eventos adversos graves de las hormonas en sí mismas, de las consecuencias de sobredosificación o subdosifica-

ción y de la contaminación o adulteración de productos; mientras los indirectos podrían resultar del uso de preparaciones compuestas ineficaces (4).

La FDA también expresó preocupación acerca del uso de estriol, ya que utilizado en forma sistémica, ningún fármaco con esta composición ha sido aprobado por la FDA y del cual se desconocen la seguridad y la eficacia por vía oral (10).

Las HB y los diversos productos hormonales femeninos comercializados son producidos por empresas farmacéuticas que utilizan la misma materia prima, habitualmente soja o alguna especie vegetal. La diferencia entre los productos comerciales y los productos de las farmacias especializadas en CHB radica en el hecho de que estas últimas no han sido reguladas en su preparación. No hay estudios clínicos que documenten que las HB confieran mejores resultados o seguridad. Las formulaciones magistrales a medida o CHB deberían considerarse con los mismos riesgos y ventajas que los productos comerciales ante la falta de estudios que documenten su seguridad. Ante dosis bioequivalentes de estrógenos y gestágenos, deben esperarse los mismos resultados biológicos. Por esta razón, los mismos riesgos y ventajas se aplican a dosis equivalentes de todos los productos (2).

Formulaciones estrogénicas en TCHB

Las formulaciones estrogénicas que contienen combinaciones de estrona, estriol y estradiol contienen el estradiol suficiente para producir los mismos efectos biológicos asociados a los preparados comerciales (2).

Una característica de los CHB es la frecuente inclusión de estriol en la preparación, el cual es producto del metabolismo del estradiol y la estrona.

La actividad estrogénica dentro de un tejido está influenciada por el tipo de estrógeno y el subtipo de receptor estrogénico que se encuentra dentro de ese tejido. Tomando el estradiol como estándar la afinidad para ambos receptores de estrógenos (RE) α y β es igual a 100, la estrona tiene una afinidad de 60 para RE α y 37 para RE β . El estriol se une al RE α con una afinidad de 14 y de 21 para el RE β . Sería de esperar que los compuestos que contienen grandes cantidades de estradiol tuvieran grandes efectos sobre todos los tejidos estrogénos sensibles. Sin embargo, los RE α se encuentran principalmente en endometrio, ovario y en células de cáncer de mama. Por el contrario, los RE β se encuentran mayormente en riñón, mucosa intestinal, pulmón, médula ósea, cerebro y células endoteliales (11).

En los EE.UU. los preparados utilizados en TCHB son el BIEST (biestrogen) que contiene el 20% de estradiol, el 80% de estriol y el TRIEST (triestrogen) que contiene el 10% de estradiol, el 80% de estriol, el

10% de estrona, contenidos en 1 mg por mg base, los cuales son prescritos por médicos y elaborados en farmacias especializadas en CHB. El estriol como entidad única o en combinación con otros fármacos no está disponible comercialmente para uso por vía oral, a diferencia de Europa y Japón, donde es ampliamente usado. La potencia del estradiol es 80 veces mayor a la del estriol (7).

Las dosis para el Biest y para el Triest es de 1,25-2,5 mg (12).

La ingesta de 2,5 mg de Biest (2 mg de estradiol con 0,5 mg de estriol) en realidad es el equivalente de 0,525 mg de estradiol, que es más que una prescripción de 0,5 mg de estradiol (13).

Formulaciones de progesterona en TCHB

Se cree que la progesterona bioidéntica como crema tópica aumentaría la libido, tendría efecto sobre los síntomas climatéricos, sería útil en la prevención de la osteoporosis, produciría una mejoría en el estado de ánimo y también en el metabolismo de las grasas (14).

La progesterona en los CHB se administra por vía transdérmica en forma de gel o crema asociada con estrógeno. La tendencia es pensar que el agregado de progesterona serviría para evitar la hiperplasia endometrial. Sin embargo, las mujeres con histerectomía pueden recibir este régimen combinado, de uso tópico, ya que la progesterona no tiene actividad protectora en el endometrio frente a la acción estrogénica (15).

En el estudio de Vashisht y cols. (16) se evaluó la absorción sistémica de progesterona y estrógeno, aplicados diariamente en forma de crema transdérmica (40 mg de progesterona más 1 mg de estradiol), durante 48 semanas. Las pacientes refirieron mejoría de los síntomas menopáusicos, y se observaron aumentos significativos en los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol. No hubo evidencia de acumulación de progesterona con el tiempo, pero se necesitarían estudios adicionales para evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación de hormonas.

Valor de las concentraciones de HB en saliva

La concentración salival de los esteroides sexuales varía ampliamente entre las personas y entre las determinaciones en un mismo individuo. No se han realizado estudios clínicos adecuados que documenten la relación entre la concentración salival y la respuesta clínica de la paciente. Adaptar la posología de un tratamiento de acuerdo con la concentración hormonal obtenida en saliva resulta atractivo, pero no se le ha dado valor científico a este método, debido a que la concentración salival de hormonas es variable y es poco probable que los estudios clínicos proporcionen información de

utilidad (2).

Cirigliano M. (17) en su revisión sobre la evidencia de la TCHB, hace referencia a que los defensores de los CHB en los EE.UU. a menudo recomiendan las mediciones de estradiol y progesterona en saliva para el ajuste de la dosis hormonal. El argumento se basa en que la saliva es similar a un ultrafiltrado de la sangre y así, los niveles salivales representan con mayor precisión la hormona libre sobre la hormona total.

Boothby y cols. (7), en su revisión de TCHB, sostienen que de acuerdo con la investigación basada en la evidencia, las pruebas en saliva proporcionan pobre reproducibilidad y falta de evidencia.

Por lo tanto, en la actualidad el ajuste de las dosis hormonales ya sea en más o menos debe basarse en la sintomatología, y no en los niveles de sangre o saliva (18).

La determinación hormonal en saliva no puede considerarse el “*gold standard*” para el monitoreo de los niveles hormonales, ya que existe una baja correlación entre el estradiol sérico y salival.

Creencias de las usuarias

Con el objetivo de valorar la frecuencia y las experiencias de las mujeres con TCHB se realizó un estudio en la Clínica de Salud de las Mujeres de la Clínica Mayo, en Rochester, encuestando a 184 mujeres que buscaban atención médica para sus síntomas menopáusicos o tenían dudas sobre la TH. Las preguntas estaban dirigidas a sus creencias y experiencias clínicas por medio del autorreporte con las CHB. El resultado arrojó que el 20% admitía haber consumido alguna vez CHB; el 14% respondió que tomaba actualmente y el 50% estaba familiarizada con este tipo de tratamiento. En cuanto a la administración de TH convencional, el 58% alguna vez la utilizó y el 21% estaba bajo tratamiento al momento de la consulta. Llamó la atención que la frecuencia de administración en ese centro académico fuese mayor a la esperada ya que los médicos de dicho centro preferentemente prescriben tratamientos convencionales aprobados por la FDA. La satisfacción respecto del tratamiento fue similar entre usuarias de TCHB y TH convencional, pero las mujeres familiarizadas con TCHB fueron más propensas a creer que ésta es más segura. Sabemos que las creencias de que la TCHB es más segura que la TH convencional no están sustentadas por la bibliografía médica; sin embargo, parecerían derivar de los medios de comunicación u otras fuentes de información (4).

La revisión de Sites C. (8) hace referencia a una encuesta realizada en una farmacia especializada en CHB en 82 mujeres, donde se observó que la mitad de las pacientes creía que el término “natural” significaba el origen vegetal y no sintético. Además, creen que la TCHB tiene menos o ningún riesgo y/o efecto adverso, siendo igual o más efectiva que la TH convencional para

los síntomas menopáusicos.

Hormonas bioidénticas y cáncer

Se han publicado algunos estudios de riesgo de cáncer de endometrio y cáncer de mama asociado con la TCHB. Por ejemplo, se ha encontrado que el estriol estimula el crecimiento de células de cáncer de mama y la hiperplasia endometrial (4).

Sin embargo, la inclusión de estriol en formulaciones de hormonas bioidénticas se basa principalmente en datos en animales, lo que sugiere que ese estriol puede ser más seguro con respecto al desarrollo de cáncer de mama.

Lemon realizó un estudio en ratas vírgenes medicadas previamente con estriol, que fueron expuestas a un agente carcinógeno conocido (19) y observó una reducción de la inducción de tumores. Luego de la exposición al agente carcinógeno, al implantar estriol, los tumores tendieron a retroceder. Sin embargo, otros experimentos sugieren que el etinilestradiol tuvo los mismos efectos en estas ratas. En contraste, cuando las mujeres mayores con cáncer de mama fueron tratadas con estradiol, se comprobó que había el 25% de crecimiento de las metástasis (20).

El cáncer endometrial ha sido asociado con HB que contienen estrógenos. Si en la preparación de las CHB se agregara progesterona, podría ocurrir que no inhibiera la hiperplasia endometrial inducida por estrógenos.

En Australia se reportaron 3 casos de carcinoma de endometrio en pacientes que recibieron TCHB, en los tres casos presentados se planteó la posibilidad de que el componente estrogénico se absorbiera significativamente, y que la dosis de progesterona fuese inadecuada, lo que puede haber sido la causa de la hiperplasia de endometrio. Es importante señalar que la Sociedad de Menopausia Australiana no recomienda el uso de la TCHB (21).

Puntos destacados

1. La estructura molecular de las hormonas usadas en TH es similar o idéntica a la humana, y las hormonas de la TCHB son idénticas a la humana.
2. La TH está aprobada por la FDA; la TCHB no está aprobada por la FDA.
3. El dosaje hormonal en TH puede ser monitoreado y es constante, en la TCHB no está monitoreado y es inconstante.
4. La evidencia científica en la TH está documentada a través de trabajos científicos a diferencia de la TCHB, donde no existen trabajos científicos que avalen su uso.

Conclusión

Los CHB han aumentado en popularidad en los últimos años, debido al marketing comercial que los promociona como “naturales”. Sin embargo, es muy escaso

el conocimiento acerca de los beneficios, riesgos y efectos adversos de estos compuestos hormonales, debido a la falta de estudios controlados, randomizados, doble ciego y placebo.

En la búsqueda de la mejoría de los síntomas que afectan la calidad de vida, las mujeres pueden recurrir a terapias no convencionales, con la esperanza de que sean más seguras y más naturales. Como médicos debemos estar interiorizados en este tópico para poder dar repuestas a sus preguntas y preocupaciones y educar con relación a creencias equivocadas. Todos los principales estamentos científicos, clínicos y regulatorios en salud de la mujer aconsejan en contra de la prescripción y el uso de estas hormonas.

La opinión de los autores es coincidente con el resto de la literatura, considerando que el uso de los CHB debería indicarse solo cuando se documenten sus beneficios, efectos adversos y riesgos por medio de estudios científicos, por lo que no consideramos actualmente su aplicación a la prescripción médica.

Referencias

1. Santen R, Craig Allred D, Ardoin S, Archer D, Boyd N, Braunstein G, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1-66.
2. Speroff L, Fritz M. Tratamiento hormonal postmenopáusico. In: Speroff L, Fritz M, eds. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad.* Barcelona: Lippincott, Williams & Wilkins; 2012. pp. 779-81.
3. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010: Artículo de revisión. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):423-40.
4. Iftikhar S, Shuster LT, Johnson RE, Jenkins SM, Wahner-Roedler DL. Use of bioidentical compounded hormones for menopausal concerns: cross-sectional survey in an Academic Menopause Center. *J Women's Health.* 2011;20(4):559-65.
5. Recomendaciones actualizadas sobre terapia hormonal de la postmenopausia y estrategias preventivas para la salud de la mediana edad. Disponible en: http://www.imsociety.org/pd.files/ims_recommendations/updated_ims_recommendations_on_postmenopausal_hormone_therapy_and_preventive_strategies_for_midlife_health_01_06_11_spanish.pdf
6. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17:242-55.
7. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bio-identical hormone therapy: a review. *Menopause.* 2004;11:356-67.
8. Sites C. Bioidentical hormones for menopausal therapy: review. *Women's Health.* 2008;2:163-71.
9. Writing group for the women's health initiative randomized controlled trial. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
10. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration. FDA takes action against compounded menopause hormone therapy drugs. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. 2008.
11. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology.* 1997;138(3):863-70.
12. Files J, Ko M, Pruthi S. Bioidentical Hormone Therapy: Concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):673-80.
13. Chervenak J. Bioidentical Hormones for maturing women: A review. *Maturitas.* 2009;64:86-9.
14. Lee JR. Use of Pro-Gest cream in postmenopausal women. *Lancet.* 1998;352:905.
15. Wren B, Day R, McLachlan A, Williams K. Pharmacokinetics of estradiol, progesterone, testosterone and dehydroepiandrosterone after transbuccal administration to postmenopausal women. *Climacteric.* 2003;6(2):104-11.
16. Vashist A, Wadsworth F, Carey A, Carey B, Sutdd J. A study to look at hormonal absorption of progesterone cream used in conjunction with transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(2):101-5.
17. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Women's Health.* 2007;16(5):600-31.
18. ACOG committee on Gynecologic Practice: ACOG committee opinion number 322. Compound bioidentical hormones. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1139-40.
19. Lemon H. Antimammary carcinogenic activity of 17-alpha-ethinyl estriol. *Cancer.* 1987;60:2873.
20. Lemon H. Pathophysiologic considerations in the treatment of menopausal patients with oestrogens. Mammmary carcinoma. *Acta Endocrinol Suppl Copenh.* 1980;233:17-27.
21. Eden J, Hacker N, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with bioidentical hormone replacement therapy. *MJA.* 2007;187:244-5.