



Hormonas bioidénticas, ¿son un nuevo medicamento?

Dra. Stephanie Viroga

En los últimos años se ha difundido el uso de hormonas bioidénticas como una novedad terapéutica en múltiples situaciones como por ejemplo la terapia hormonal de la menopausia.

No existe una definición exacta de este término pero se refiere al uso de medicamentos a base de hormonas muy similares a las hormonas fisiológicas en su composición, y se las llama "idénticas". El término ha sido utilizado con fines de comercialización y de marketing, apostando a supuestas ventajas teóricas en eficacia y seguridad, por su similitud a las fisiológicas.

El uso de hormonas similares a las fisiológicas no es nuevo tanto en hombres como mujeres. Existen por ejemplo presentaciones de estradiol y progesterona micronizada, medicamentos con estudios clínicos y aprobación por las grandes agencias reguladoras.

Pero cuando se habla de "hormonas bioidénticas" a nivel comercial se refieren a otros tipo de presentaciones farmacológicas, que podrían llamarse "compuestos de hormonas bioidénticas". Son productos sin grandes estudios clínicos controlados y sin aprobación por las grandes agencias, que se realizan como fórmulas magistrales en farmacias capacitadas para su elaboración. Estos compuestos están formulados en diferentes presentaciones (cápsulas, crema, geles, inyectables e implantes subdérmicos) y diferentes dosis.

En los últimos años han tenido mayor auge los compuestos de hormonas bioidénticas que se comercializan a forma de "pellets", implantes subdérmicos para su uso en pacientes con síndrome climatérico, con diferentes hormonas y moduladores hormonales (testosterona, anastrozol). Los mismos se formulan con posologías individuales al caso clínico, siendo esto una ventaja teórica al momento de personalizar los tratamientos.

Estas opciones están por fuera de la reglamentación de registro convencional de los medicamentos en los diferentes países, lo que determina ausencia de estandarización en su elaboración y la carencia del rigor exigido para un medicamento aprobado como tal.

Las grandes sociedades científicas de temas afines al uso de estos compuestos no recomiendan las mismas debido a la ausencia de evidencia que apruebe su eficacia así como su seguridad, sumado a la falta de regulación en su elaboración (1). Al no ser medicamentos aprobados como tal tampoco existe una política de farmacovigilancia para los mismos.



Desde el punto de vista farmacológico deben ser considerados como formulaciones magistrales, siendo el término farmacológico en inglés "compounding". Esta es una definición muy amplia, dentro de la que se incluye la composición de una medicación adaptada a las necesidades de un paciente, puede incluir medicamentos no aprobados, así como también preparaciones farmacológicas o posológicas de un principio activo ya comercializados en otra forma farmacéutica y posología, o también una composición para evitar algún excipiente al que el o la paciente pudiera ser alérgico. Estas formulaciones pueden también llenar un vacío terapéutico o en caso de discontinuaciones comerciales. Las formulaciones magistrales eran la única forma de presentación y consumo de medicamentos en la era pre industrialización antes del advenimiento de la producción a gran escala (2). Sin embargo, en las últimas décadas, el desarrollo de una medicina supuestamente más "personalizada" e "individualizada" y la falta de desarrollo de algunos grupos terapéuticos a nivel de la industria ha llevado a su resurgimiento.

Como se mencionó, a pesar de no contar con aprobación de las grandes agencias reguladoras de medicamentos, estos productos son de amplio uso a nivel mundial. En Estados Unidos algunas estimaciones establecen que entre 1 y 2,5 millones de mujeres las utilizan, lo que corresponde a 26-33 millones de prescripciones anuales (3,4). Esto responde a la alta demanda de la población a los tratamientos hormonales, por lo general para el manejo del síndrome climatérico. Si bien existen en el mercado medicamentos hormonales aprobados para estos síntomas, luego del estudio WHI del año 2002, se generó un miedo irracional al uso de estas preparaciones (5,6). Actualmente, 20 años después, se han descrito los innumerables sesgos de dicho estudio y se han demostrado los beneficios y racionalizados los riesgos de los medicamentos hormonales para el climaterio. Sin embargo el uso de terapia hormonal para esta etapa de la vida de las mujeres no ha logrado aún racionalizarse. En este contexto las pacientes demandan un tratamiento "más personalizado y seguro", lo que ha llevado a aumentar la oferta de estos productos, respondiendo a una lógica más comercial de oferta y demanda que farmacoterapéutica (7).

El gran número de prescripciones ha determinado la existencia de algunos estudios observacionales sobre el uso de estos compuestos, pero que aún no cumplen con el nivel de evidencia suficiente para lograr aprobación regulatoria ni con las exigencias de las prácticas de elaboración. Se han destinado comités para el análisis de estos compuestos a nivel de las grandes agencias regulatorias que remarcan la ausencia de evidencia de eficacia y seguridad así como de aspectos farmacocinéticos (2). A la escasa evidencia disponible se suman limitaciones metodológicas como la ausencia de medidas estandarizadas, de randomización, de grupos control así como la gran variabilidad de los los pacientes incluidos con diferentes regímenes posológicos y formulaciones, lo que dificulta la capacidad de generar recomendaciones concluyentes a la luz de la evidencia actual.



En una búsqueda bibliográfica reciente, utilizando como palabras clave "compounded bioidentical hormone therapy" AND "perimenopausal" OR "postmenopausal women", se encontró una revisión y metanálisis de ensayos clínicos. Dado el criterio de inclusión de ensayos clínicos controlados esta revisión sólo incluyó compuestos vaginales de estrógenos y/o andrógenos y/o progestágenos o dehidroepiandrosterona oral. Se utilizó como variable de eficacia la mejora en los síntomas de atrofia vaginal y como variables de seguridad el grosor endometrial y la enfermedad cardiovascular. El uso de estas preparaciones vaginales en esta revisión evidenció no tener cambios en el perfil lipídico y glucémico, así como tampoco en el grosor endometrial, con mejoría en los síntomas de atrofia vaginal (8).

Se encontraron otros dos estudios observacionales con el uso de implantes de testosterona en mujeres, uno con el objetivo de cuantificar la concentración de testosterona sanguínea alcanzada y uno segundo estudio una cohorte de seguimiento para analizar la incidencia de cáncer de mama en mujeres con este tipo de formulaciones. El análisis interino de este último mostró una posible reducción de la incidencia del cáncer de mama. (9,10). El resto de la evidencia encontrada en esta búsqueda corresponde a publicaciones de series de casos.

Existen algunos mitos sobre estas preparaciones. Uno de ellos es que si "las hormonas bioidenticas no fueran seguras ya lo deberíamos saber", como se mencionó previamente, no existe suficiente evidencia de seguridad de estos compuestos, por lo que la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia de riesgos. Al no estar estos productos reglamentados no es posible instaurar una farmacovigilancia que nos permita registrar efectos adversos que en el caso de cualquier tratamiento hormonal se precisan años para su aparición como pueden ser las neoplasias o efectos cardiovasculares. Otro es que este tipo de hormonas serían mejor que las hormonas convencionales, no existen estudios que hayan comparado esto por lo cuál no es posible afirmar esta afirmación. Se usa también a forma de marketing que uso de múltiples principios activos es mejor que el uso de un único agente, e incluso a forma de combinar diferentes principios activos de estrógenos, para lo cuál tampoco existe evidencia, sumado a la irracionalidad en los medicamentos tradicionales de las combinaciones a dosis fijas de más de un principio activo. Otro mito que para la terapia hormonal con estos preparados se requerir una monitorización plasmática tanto para el inicio o seguimiento de los tratamientos, no existen niveles plasmáticos de estradiol u otras hormonas que se hayan establecido como rangos terapéuticos para los diferentes síntomas, por lo que con las hormonas convencionales la dosificación se maneja a través de la respuesta clínica de los síntomas. En el caso de estos compuestos de hormonas no se conoce además los aspectos farmacocinéticos como para relacionar un ajuste posológico con un nivel plasmático (11)



Estas formulaciones no son medicamentos aprobados, pero los principios activos con los que se elaboran sí están regulados, por ejemplo en el caso de Estados Unidos por la FDA.

La normativa de las formulaciones magistrales puede diferir entre países. Las formulaciones magistrales pueden producirse en farmacias comunitarias, consultorios, farmacias hospitalarias, etc. La FDA ha establecido y clasificado las diferentes farmacias según el tipo de formulaciones que pueden realizar. Las farmacias "formulistas" ("tipo 503A"), incluye aquellas que formulan a baja escala, a solicitud de un paciente individual con mínimos aspectos regulatorios. Pero dado el aumento y la demanda de estas formulaciones se ha creado una nueva categoría ("tipo 503B") "outsourcing facility", producen formulaciones a mayor escala, incluso para centros de salud, centros de cirugía ambulatoria, sistemas de salud o consultorios médicos y debe además, y deben además cumplir con las buenas prácticas de manufactura, no aplicando esto a la categoría previa.

En Uruguay las reglamentaciones vigentes establecen los establecimientos y profesionales capacitados para realizar formulaciones magistrales (12,13). Si bien la formulación con hormonas a forma de pellets aún no se realiza, por lo que el uso de este tipo de productos en Uruguay, por lo general es a través de compra o colocación en el exterior.

En suma, cuando se habla de hormonas bioidénticas se debe diferenciar si se trata de medicamentos compuestos por hormonas idénticas a las fisiológicas que han sido aprobados y cuentan con todos los requisitos reglamentarios y la suficiente evidencia para considerarse medicamentos, o si se trata de compuestos elaborados con este tipo de hormonas pero no aprobados como medicamentos. Su elaboración como "formulaciones magistrales" puede variar entre países e implicar procedimientos heterogéneos de producción y monitorización o incluso que sean formulados con compuestos que no cumplen con la reglamentación de las formulaciones magistrales de cada país.

La gran variedad de formulaciones existentes, así como la amplia y heterogénea población que los utiliza, dificulta la posibilidad de contar con evidencia suficiente para guiar su uso según criterios de eficacia y seguridad demostrada.

Es necesario que los prescriptores conozcan esto para transmitir a sus pacientes y que estos tengan la información necesaria para tomar la decisión consciente de su uso. La ausencia de evidencia de riesgo no implica que no exista este riesgo y si se analizan los principios activos de estas formulaciones se debe considerar que tanto las contraindicaciones como los efectos adversos son los mismos que aquellos medicamentos comercializados con estos principios activos.

La posibilidad de contar con formulaciones magistrales más allá del mercado industrializado de medicamentos es potencialmente muy útil, sobre todo considerando



tratamientos para enfermedades o poblaciones huérfanas. Pero no hay que confundir esa necesidad con una más comercial de lograr medicamentos "a medida" "personalizados" para cumplir con las expectativas a las que exponen este tipo de usos.

Bibliografía

1. S. Donovitz. Society Position Statements on Bio-Identical Hormones-Misinformation Leads to a Dilemma in Women's Health Gary . Healthcare 2021, 9, 782.
2. Mattison DR, Parker RM, Jackson LM, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Health Sciences Policy, Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use. Washington, <https://www.nap.edu/catalog/25791>. Accessed August 30, 2020
3. Pinkerton JV, Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. Menopause 2015;22:926-936.
4. Pinkerton JV, Constantine GD. Compounded non-FDA-approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: results of a pharmacy survey. Menopause 2016;23:359-367.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal result from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-333.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-1712.
7. Thompson J. , Ritenbaugh C., Thompson et al. Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making BMC Women's Health (2017) 17:97
8. Liu Y, Yuan Y, Day AJ, Zhang W, John P, Ng DJ, Banov D. Safety and efficacy of compounded bioidentical hormone therapy (cBHT) in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause. 2022 Feb 14;29(4):465-482.
9. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. Maturitas. 2013 Feb;74(2):179-84. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.004. Epub 2012
10. Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a



- prospective, observational study. *Maturitas*. 2013 Dec;76(4):342-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.002. Epub 2013
11. Santoro N, Liss J. Compounded Bioidentical Hormones: Myths and Realities. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;64(4):793-802. doi: 10.1097/GRF.0000000000000650. PMID: 34482337.
 12. Reglamentación complementaria del reglamento aprobado por el decreto 801/986 para farmacias comunitarias . Disponible en : <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-reglamento/65-2013/2>
 13. Reglamentación para farmacias de segunda categoría. Disponible en : <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/28-2003>