

# Hormonas bioidénticas y fitoestrógenos

## Bioidentical hormones and phytoestrogens

NITZIA G. LÓPEZ-JUÁREZ<sup>1\*</sup>, CÉSAR LÓPEZ-TARABAY<sup>2</sup>, ALMA C. PÉREZ-GALVÁN<sup>3</sup>, LIDIA ARCE-SÁNCHEZ<sup>4</sup>, LIZETH ALONSO-SALVADOR<sup>5</sup>, JOSÉ A. CASTILLO-MORA<sup>6</sup>, NAYELI MARTÍNEZ-CRUZ<sup>4</sup>, LUZ MA. MALANCO-HERNÁNDEZ<sup>7</sup> Y YURIRIA VALLE-CARMONA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital General "Dr. Miguel Silva", Morelia, Michoacán; <sup>3</sup>Departamento de Endocrinología, Centro de Atención Transgénero Integral, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", Ciudad de México; <sup>5</sup>Departamento de Endocrinología, Endocrinocenter, Ciudad de México; <sup>6</sup>Departamento de Endocrinología, Práctica privada, Pachuca, Hidalgo; <sup>7</sup>Departamento de Endocrinología, Centro oncológico ISSEMYM, Toluca, Estado de México; <sup>8</sup>Endocrinología, Centro Médico Dalinde, Ciudad de México. México

### RESUMEN

En los últimos 20 años la prescripción de hormonas bioidénticas ha incrementado exponencialmente, específicamente en el tratamiento para paliar síntomas de la menopausia. El incremento en el uso de estos compuestos responde a información incompleta, incorrecta o no sustentable, respecto a la seguridad o eficacia que los ostentan como «naturales» e «inocuos», aludiendo a su fabricación y ajuste «personalizado». Sin embargo, ninguno de los procesos de manufactura o de monitoreo están estandarizados, por lo que la calidad de esos productos es cuestionable. Por otro lado, los fitoestrógenos son catalogados en su mayoría como suplementos, los cuales no se sujetan a una regulación específica, y la respuesta de los pacientes ante su uso varía poblacionalmente, en dependencia de que se cuente con la microbiota intestinal apropiada para metabolizarlos en compuestos activos. En este documento se revisarán evidencias relacionadas con el uso de estas formulaciones.

**Palabras clave:** Hormonas bioidénticas. Fitoestrógenos. Estrógenos. Progestágenos.

### ABSTRACT

In the last 20 years, the prescription of bioidentical hormones has increased exponentially, specifically in the treatment to alleviate symptoms of menopause. The increase in the use of these compounds responds to incomplete, incorrect or unsustainable information regarding the safety or efficacy that they claim as "natural" and "innocuous", alluding to their manufacture and "personalized" adjustment, however, none of the manufacturing or the control processes are standardized so the quality of these products are questionable. On the other hand, phytoestrogens are mostly classified as supplements, which are not subject to specific regulation, and the response to their use varies, depending on the existence of the appropriate intestinal microbiota for metabolize them into active compound. This document will review evidence related to the use of these formulations.

**Key words:** Bioidentical hormones. Phytoestrogens. Estrogens. Progesterone.

### Correspondencia:

\*Nitzia G. López-Juárez  
E-mail: nitglj@gmail.com

Fecha de recepción: 22-06-2020  
Fecha de aceptación: 27-10-2020  
DOI: 10.24875/RME.20000067

Disponible en internet: 02-06-2021  
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2021;8:83-91

2462-4144 / © 2020 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ANTECEDENTES

En el humano, como en la mayoría de las hembras de los mamíferos, el ovario tiene una vida útil predefinida en la etapa fetal, que no solo afecta a la función reproductiva, sino también la endocrina<sup>1</sup>. En México, la menopausia se presenta aproximadamente entre los 48 y los 52 años<sup>2</sup>, y desde la antigüedad se ha buscado tratamiento. A principios del siglo xx, por ejemplo, se extraían las secreciones naturales de los ovarios y eran inyectadas en la mujer en un intento de promover el rejuvenecimiento. En la década de los treinta y los cuarenta la terapia hormonal (TH), previamente terapia de reemplazo hormonal, inició con la comercialización de los estrógenos por compañías farmacéuticas y gran parte del éxito en su prescripción partía del concepto que la menopausia era la expresión clínica de la pérdida de hormonas. En 1966 el ginecoobstetra Robert A. Wilson afirmó en su *best seller Feminine forever* que la menopausia era completamente prevenible<sup>3</sup>. Entre los años setenta y ochenta la TH era prescrita primordialmente para prevención de enfermedad cardiovascular y rejuvenecimiento. En 1984 se publicó el primer consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en el cual se propuso la TH de forma ilimitada, dado su beneficio en el tratamiento de la osteoporosis<sup>4</sup>. A finales de los años noventa el Premarin® (estrógenos conjugados 0.625 mg) fue el fármaco más vendido en los EE.UU. y en 1999 la terapia combinada de estrógenos y progestina alcanzó los 85 millones de prescripciones en aquel país. Después de la terminación prematura del brazo de TH combinada del estudio WHI (*Women's Health Initiative*)<sup>5</sup> surgió la preocupación entre médicos y pacientes en torno a los riesgos de la TH tradicional, lo que resultó en incremento de la venta de fitoestrógenos y de otros compuestos naturales en los últimos años, dando origen al término «terapia hormonal natural o bioidéntica» (THB)<sup>6</sup>.

En la actualidad no existe evidencia suficiente que apoye la eficacia y la seguridad de la THB sobre la TH tradicional. Los posicionamientos más importantes, como el de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)<sup>7</sup>, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos con el Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE), la red de investigación y

práctica de la salud de la mujer del Colegio Americano de Farmacia Clínica (ACCP)<sup>8</sup>, la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE)<sup>9</sup> y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ACOG/ASRM)<sup>10</sup> coinciden en que no debe recomendarse como parte de la práctica estándar del tratamiento de mujeres con síntomas por menopausia (nivel de evidencia I) y se sugiere que sea un recurso optativo en caso de ausencia de formulaciones aprobadas o por reacciones de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.

Hasta el momento en México no hay datos objetivos que apoyen el uso de estas terapias «naturales» o «bioidénticas», y existe gran heterogeneidad en la información acerca de la utilidad de los fitoestrógenos, por lo que se considera útil la presentación de evidencia científica que puede ser extrapolada a nuestro país, siendo este documento (elaborado por el grupo de trabajo de Endocrinología Reproductiva [GTER] en colaboración con la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología [SMNE]) un auxiliar en la toma de decisiones sobre el uso de estos compuestos en la práctica clínica estándar.

## ¿QUÉ SON LAS HORMONAS BIOIDÉNTICAS?

El término hormona bioidéntica (HB) hace referencia a una sustancia que tiene la misma estructura química y molecular de las hormonas producidas en el cuerpo humano<sup>11</sup>; se atribuye al médico Jonathan V. Wright la descripción de la estructura molecular de estos compuestos<sup>12,13</sup>, lo que permitió a Wright y a John R. Lee ser los pioneros de la THB<sup>14,15</sup>. Debido a que este término se conceptualiza de manera errónea como sinónimo de «natural» o «no sintética», en la actualidad se ha propuesto que estos compuestos sean denominados genéricamente como «terapia hormonal bioidéntica compuesta». La AACE, dentro de su posicionamiento de menopausia<sup>15</sup>, al igual que la Sociedad de Endocrinología y la Administración Federal de Medicamentos (FDA), considera esta nomenclatura una estrategia con profundo impacto comercial que carece de mérito científico al no estar sustentado por evidencia clínica sólida<sup>8</sup>.

Tabla 1. Clasificación de los esteroides por sus diferencias farmacológicas para su uso en terapia hormonal menopáusica

Clase	Origen	Para uso como agente terapéutico	Ejemplo
A	Naturales. Extraídos de orina de yeguas preñadas	Formulados como fármacos sin ninguna modificación química	Estrógenos equinos conjugados
B	Semisintéticos, nativos. Obtenidos de precursores naturales como camote y soja	Sintetizados a partir de diosgenina y estigmasterol	E2, E3, E1, EC, P4, T4, DHEA, androstendiona, cortisol, aldosterona No hay en el mercado preparaciones hormonales derivadas por extracción directa de una planta
C	Sintéticos nativos. Se encuentran en la naturaleza, obtenidos de precursores no esteroideos por proceso de síntesis total	El esteroide sintetizado debe tener la misma estereoquímica al esteroide natural producido <i>in vivo</i> por el cuerpo humano	E2, E1, P4, equilenina
D	Sintéticos no nativos. No se encuentran en la naturaleza	«Diseñados» de compuestos esteroideos (de plantas) y no esteroideos (por síntesis total)	EE2, MPA, NET, NGT

AD: androstendiona; E1: estrona; E2: estradiol; E3: estriol; EE: estrógenos equinos; P4: progesterona; T4: hormona tiroidea; EC: estrógenos conjugados sintéticos; MPA: acetato de medroxiprogesterona; NET: noretindrona; NGT: norgestrel; DHEA: deshidroepiandrosterona.

## REGULACIÓN DE LAS FORMULACIONES

En México, como en otros países, no se cuenta con legislación clara al respecto. En EE.UU. existe un área gris en la regulación de la manufactura de las HB, y por lo tanto es probable que se aprueben muchas de ellas para su venta, sin que exista control apropiado que asegure su pureza, eficacia y seguridad<sup>8</sup>.

La FDA define a un compuesto como la combinación o la alteración de los ingredientes por un farmacéutico en respuesta a la prescripción de un médico certificado para producir un fármaco hecho a la medida (personalizado) y no en dosis estandarizadas como se manufacturan y venden los fármacos aprobados<sup>16</sup>.

Las HB están constituidas de varios esteroides como estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3), progesterona (PG), pregnenolona, testosterona (T) y deshidroepiandrosterona (DHEA), y pueden incluir productos aprobados (p. ej., PG micronizada [PM] y E2), así como no aprobados por la FDA<sup>17-19</sup>. Tradicionalmente las HB (Tabla 1) se utilizan como una alternativa de tratamiento cuando el producto exacto no se encuentra disponible comercialmente o si se requirieran ingredientes o vías de administración diferentes debido a intolerancia a los componentes<sup>10</sup>. Aunque en teoría

las ventajas de estos compuestos personalizados son mayor flexibilidad en la dosis, dosis más bajas y «menor costo», carecen de un fundamento biológico y de evidencia médica en cuanto a su efectividad, además de la posibilidad de que los efectos adversos de distintas hormonas impidan identificar el agente activo responsable y dar la debida protección endometrial, por lo que estos compuestos generalmente son considerados inferiores a los aprobados por la FDA (Tabla 2). Sood, et al.<sup>20</sup> demostraron que las dosis de HB arrojan menores concentraciones de estrógenos comparado con la dosis estándar del parche de E2. Pinkerton y Pickar<sup>21</sup>, al evaluar tres estrógenos (E1, E2 y E3) presentes en la etiqueta del producto, encontraron una variación del 10% o mayor entre cada cápsula. Además de la falta de regulación de la calidad de las HB, varios de los compuestos son considerados suplementos (bajo el Acta de educación y salud de suplemento dietético, 1994, EE.UU.) con el argumento de que las hormonas derivan de plantas y por lo tanto no están dotadas de un etiquetado oficial con contraindicaciones y advertencias. En EE.UU. la ley de calidad y seguridad de medicamentos fue modificada en 2013 para otorgar a la FDA mayor autoridad para regular y monitorear la fabricación de estos compuestos; en ella se prohíbe hacer un compuesto que sea una copia de un fármaco aprobado y comercializado, a menos que esté en la lista de medicamentos

Tabla 2. Formulaciones utilizadas en terapia hormonal (TH)

	TH tradicional	TH bio idéntica	TH bio idéntica compuesta
Hormona	Estrógenos (conjugados sintéticos, conjugados no humanos, naturales, bio idénticos derivados de plantas), estrógenos con progestina; progesterona (sintética, bio idéntica)	17 $\beta$ -estradiol (E2), PM	17 $\beta$ -estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1), progesterona, T, DHEA
Origen	Sintéticas, plantas, animales	Sintéticas, plantas, animales	Camote (diosgenina), soja (estigmasterol)
Presentación	Oral, intramuscular, transdérmica, tópica, vaginal	Oral, intramuscular, transdérmica, tópica, vaginal	Oral, sublingual, transdérmica, tópica, intramuscular, vaginal, supositorio
Dosis	Exacta, consistente	Exacta, consistente	Inexacta, inconsistente
FDA	Aprobada	Aprobada	No aprobada

DHEA: deshidroepiandrosterona; T: testosterona; PM: progesterona micronizada; FDA: Food and Drug Administration. Adaptada de McBane, et al., 2014<sup>8</sup>; Villiers, et al., 2019<sup>9</sup>; Santoro, et al., 2016<sup>11</sup>; Cobin, et al., 2017<sup>15</sup>; Bhavnani, et al., 2012<sup>19</sup>.

faltantes o que provea una diferencia para el paciente. Dentro de las recomendaciones se excluye explícitamente a la E1 y se obliga a reportar sus eventos adversos. De los pocos estudios en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento con HB compuestas, se incluye una cohorte de 296 mujeres con edades que oscilan entre los 18 y 89 años de seis farmacias comunitarias, en el cual solo se comprobó que mejoraban el estado de ánimo en el grupo de mujeres entre 40 a 70 años de edad, sin poder establecer su efectividad en el síndrome vasomotor ni su seguridad en cuanto al riesgo cardiovascular y de cáncer<sup>22</sup>. La NAMS realizó una encuesta nacional que incluyó a 1,064 mujeres en edades entre los 40 y 84 años de edad: el 34% usaba HB, la mitad de las usuarias eran mujeres entre 40 y 49 años de edad. Aunque la significancia estadística es incierta por la pequeña muestra de pacientes (326 usuarias de HB), hubo mayor incidencia de sangrado transvaginal anormal y cuatro casos de cáncer cervicouterino<sup>23</sup>.

## PRUEBAS HORMONALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE HORMONAS BIOIDÉNTICAS

En la prescripción de las HB, la cuantificación en saliva de hormonas sexuales es la directriz para formular la sustancia «personalizada», con la posibilidad de verificar su concentración mediante un

método no invasivo, «menos costoso», libre de estrés y «fácil» de realizar, impulsado en 1953 por Dra. Katharina Dalton<sup>10,17,24,25</sup>.

Formalmente la estimación de hormonas esteroideas en saliva se practica desde los ochenta<sup>25</sup>, sin que exista hasta el momento un sistema estandarizado mundial. Recordemos que la saliva se produce el 65% en glándulas submandibulares, el 20-50% en las glándulas parótidas (según el grado de estímulo) y el aproximadamente 10% por glándulas salivales<sup>26</sup>, y que las hormonas liposolubles no conjugadas como las hormonas sexuales y el cortisol cruzan la membrana celular hacia la saliva por medio de difusión pasiva. Por otra parte la deshidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS), categorizada como una hormona lipofílica conjugada, se transporta en la saliva por difusión activa. En el primer caso las hormonas no dependen del grado de flujo de la saliva, en comparación con la DHEAS, cuya concentración es inversamente proporcional al flujo salival<sup>25,26</sup>.

La determinación apropiada de las hormonas en saliva depende del método de obtención de la muestra, y su interrupción provoca resultados erróneos, debido a que su extracción no es un método «sencillo», como se reporta en la literatura. Dentro de la cavidad oral la presencia de las enzimas 17-hidroxiesteroide oxidoreductasa (encargada de la biotransformación de androstenediona a T) y 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II (cortisona a cortisol) provocan una ligera disminución en saliva

comparado con las concentraciones de hormonas libres séricas<sup>11,25,26</sup>. Otra limitante es que debe garantizarse la ausencia de residuos alimenticios o gingivales, por medio del lavado dental 30 minutos antes de la toma de saliva, seguido de un adecuado enjuague bucal con agua de por lo menos 10 minutos con recolección salival por al menos 2 minutos<sup>25</sup>. La cantidad de la muestra salival es variable y oscila entre 2 y 6 ml en promedio, y para la toma de la muestra se utilizan desde cotonetes hasta medios específicos como: Salivette, Quantisal, e Intercept<sup>27,28</sup>.

## HORMONAS ESTEROIDES COMO COMPUESTOS BIOIDÉNTICOS

### Estrógenos

Son esteroides C18 que se producen principalmente en la granulosa del ovario y en los que se incluyen E1, E2 y E3<sup>11,29</sup>. En la etapa reproductiva la concentración de estrógeno oscila entre 30 y 300 pg/ml y puede ser tan alta como 2,000 pg/ml en el embarazo. En la transición menopáusica dicha concentración se vuelve más errática, hasta su concentración mínima en la menopausia, en donde predomina la E1<sup>9,11,29</sup>. Siguiendo esta línea de razonamiento, lo recomendado sería usar E2 en mujeres jóvenes y E1 en menopausia, sin embargo, este concepto no necesariamente funciona para las pacientes en la práctica clínica habitual, ya que la actividad estrogénica es multifactorial. Los estrógenos bioidénticos habitualmente contienen 2 o 3 formas de estrógenos en diferentes porcentajes, algunos contienen un 80% de E3 y aproximadamente un 20% de 17 $\beta$  estradiol, siendo este último el que le da la potencia al producto, o bien contienen un 80% de E3, y un 10% de E2 y E1<sup>30</sup>. Los defensores de las HB favorecen a la E1 aludiendo que disminuye el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, no hay evidencia que respalde esta afirmación. Los estudios disponibles indican que la E1 estimula el crecimiento celular del cáncer de mama y la hiperplasia endometrial, comparado con E2 o E3. De las HB disponibles se cuenta con varias formas de aplicación, dosis y tipo de estrógeno, para paliar los síntomas asociados al hipoestrogenismo<sup>7,11,29</sup> (Tabla 2).

### Progesterona

La PG es un esteroide C21 que se sintetiza de forma natural en el cuerpo lúteo y glándula suprarrenal o que es compuesto de un medicamento registrado y clasificado como «bioidéntico» y distinto en sus propiedades farmacocinéticas del componente activo de las HB personalizadas no autorizadas por la FDA<sup>11</sup>. En un ciclo ovulatorio la concentración de PG sérica es variable, con un claro cenit en la fase mesolútea, que equivale a más de 10 veces su tasa de síntesis preovulatoria<sup>31</sup>, durante la menopausia su secreción se limita a la glándula suprarrenal, por lo que su concentración es baja.

La PG administrada por vía oral, incluso en forma micronizada, muestra una amplia variación de absorción, biodisponibilidad interindividual y una vida media corta menor a 16 minutos; solo el régimen combinado cíclico de PG micronizada (PM) (200 mg durante 12 días cada mes) o continuo combinado (100 mg día) ha probado alta eficacia en conferir protección endometrial sin efectos secundarios sobre la presión arterial, perfil de lípidos y riesgos trombóticos<sup>31-33</sup>.

Hoy se dispone de PM para soporte lúteo en presentación oral y vaginal aprobada por la FDA<sup>11</sup>. La PG tópica es desaconsejable debido a la carencia de enzimas apropiadas para convertir prehormonas en PG biológicamente activa. Dada la corta vida media de la PG oral, la adherencia terapéutica y estabilidad farmacológica representa un problema crítico, que podría afectar parcialmente el efecto antagonista sobre el efecto proliferativo del estrógeno. El Ensayo de intervención con estrógeno y progestina en posmenopausia (PEPI) mostró histológicamente protección endometrial constante en mujeres tratadas diariamente con estrógeno equino conjugado (EEC) 0.625 mg y 200 mg de PM por 12 días comparado con placebo<sup>34</sup>. Al igual que el estudio PEPI, el estudio KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) no probó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de endometrio entre usuarias de placebo o TH<sup>35</sup>. A la fecha existen pocos datos sobre otras dosis y horarios de administración oral de PM<sup>33</sup>. Por lo tanto, es completamente inútil y deletéreo, calcular individualmente una dosis sustentado en únicamente en las concentraciones de PG salival

o sérica. Una contraindicación formal para la PM aprobada por la FDA es la alergia al aceite de cacahuate, hecho que debe advertirse. En lo que respecta a la PG transdérmica, siempre debe considerarse que solo alrededor del 10% de lo que se administra por vía tópica es posible detectarla en el suero. Hasta ahora los datos disponibles indican que la PG tópica no es adecuada para la protección endometrial<sup>36</sup>.

### Tratamiento con estrógeno y progesterona

Los síntomas vasomotores tienen duración de hasta 10 años, solo el 9% de las pacientes a los 70 años presentan síndrome vasomotor<sup>11,15,37</sup>. Se recomienda que el tratamiento con estrógeno y PG no se prolongue más de cinco años, y el tratamiento con estrógeno solo no se recomienda más de siete años y no hay esquemas de discontinuación. En el contexto de HB no existen recomendaciones de duración de tratamiento<sup>10,11,37</sup>, sin embargo, debería extrapolarse de las recomendaciones para hormonas sintéticas.

### Testosterona

La T es un esteroide C19, que en hombres es producida principalmente por las células de Leydig (95%), en mujeres premenopáusicas es producida un 25% en ovario, un 25% en glándula suprarrenal y un 50% en el tejido periférico a partir de androstendiona. Solo el 1 a 2% de la T se encuentra libre para realizar su acción biológica<sup>11</sup>.

En las mujeres, la T puede actuar como un andrógeno o servir como prohormona para la formación de estrógenos, estimula el crecimiento del vello púbico y axilar y la producción de sebo en la pubertad, el desarrollo óseo y la sexualidad. Se hipotetiza que la T causa la impronta del comportamiento durante el periodo prenatal tardío o posnatal temprano e influye en el estado de ánimo, el comportamiento y la cognición. La T también puede antagonizar los efectos de los estrógenos en algunos tejidos, como la mama<sup>11,38</sup>.

En mujeres posmenopáusicas se sabe que ha sido prescrita mediante esquemas poco tradicionales con compuestos que son principalmente utilizados en hipogonadismo masculino. En la actualidad se ha

recomendado el uso de T en mujeres posmenopáusicas con trastorno de deseo sexual hipoactivo, con resultados variables; por ejemplo, la administración de parches de T transdérmica con 300 µg/d de T en mujeres menopáusicas (quirúrgica o natural), con o sin tratamiento concomitante con estrógenos, demostró que aumenta en forma estadísticamente significativa el número de eventos sexuales satisfactorios por mes, disminuye la angustia personal y aumenta la excitación, el placer, el orgasmo, la autoimagen y la capacidad de respuesta<sup>11,38</sup>. No hay preparados bio idénticos de T para mujeres.

### Deshidroepiandrosterona

El esteroide C19 se produce en la zona reticular de la corteza suprarrenal, sufre proceso de sulfatación (DHEAS), llevado a cabo por sulfotransferasas y por hidroxisteroidetransferasas, que se encuentran en tejidos como hígado, riñón, cerebro y gónadas. En la posmenopausia el 90% de este esteroide se produce en las suprarrenales y el 10% en tejidos periféricos. El pico máximo de concentración de este compuesto se logra a los 25 años, con declinación del 10% por década<sup>39</sup>. Los niveles de DHEAS son más altos en hombres que en mujeres, mientras que los niveles de DHEA son similares en ambos sexos. La DHEA se secreta en respuesta a la hormona adrenocorticotrópica, en un ritmo circadiano similar al cortisol<sup>39,40</sup>.

No existe en el mercado DHEA de grado farmacéutico, sin embargo, se encuentra disponible en forma de suplementos de venta libre cuya concentración de DHEA varía del 0 al 149% de la hormona. Este compuesto administrado en forma externa incrementa niveles de DHEA, DHEAS, T (en hombres), estrógenos y glucurónido de androstenediol. Después de la administración oral de DHEA 25-200 mcg, el fármaco tiene vida media de 5 a 12 horas de DHEA y 11-25 horas para DHEAS. Cuando se administra de forma intravenosa tiene vida media bifásica de 60 min y de 13.7 h respectivamente<sup>11,39</sup>.

Se ha probado su uso en insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo, enfermedad de Alzheimer, cognición y memoria, envejecimiento, disfunción eréctil, mejoría de factores de riesgo cardiovascular y composición corporal, sin que en ninguna de estas condiciones su

uso haya resultado beneficioso. Se ha asociado el uso de DHEA como adyuvante en el tratamiento de depresión, demostrado con herramientas cualitativas que podría tener beneficio la adición de este esteroide al manejo del paciente, pero los estudios no son concluyentes<sup>11,39</sup>. De la misma forma, el uso de DHEA intravaginal mejoró la atrofia y la dispareunia secundaria, como lo haría el estrógeno vaginal, ya que actúa sobre las fibras de colágeno de la lámina propia y de la lámina muscular<sup>11,38,39</sup>. Dentro de los efectos adversos se encuentran los derivados del hiperandrogenismo que se presenta (hirsutismo, acné, seborrea, etc.)<sup>39</sup>.

## Fitoestrógenos

Son compuestos dietéticos derivados de plantas con similitud estructural al E2. Esta semejanza favorece su unión a receptores estrogénicos, específicamente los receptores  $\beta$ , ocasionando efectos antiestrogénicos y estrogénicos. Se ha descrito que epigenéticamente su presencia es capaz de metilar ADN, modificar histonas y regular microARN, además, pueden activar la vía de señalización de la proteína cinasa activada por AMP, y a la familia PPAR ( $\alpha$  y  $\gamma$ ), esta última vinculada con alteraciones metabólicas (obesidad y diabetes)<sup>41</sup>.

Los principales grupos de fitoestrógenos presentes en nuestra dieta son los derivados de la soya, pero también los encontramos en: trébol rojo, kudzu, lúpulo, regaliz, ruibarbo, camote, castaña, linaza, trébol y alfalfa, entre otros alimentos. Químicamente los fitoestrógenos se agrupan en cuatro familias: isoflavonas, lignanos, cumestanos y lactonas. La familia de las isoflavonas es la más estudiada<sup>41</sup>. Las formas predominantes de isoflavonas son la genisteína y la daidzeína, sin embargo, estas no son activas al ser consumidas, se requiere de la bioconversión por la microbiota intestinal para transformarse en S-equol, empero, las microbiotas son diferentes entre las poblaciones, por lo que la producción de S-equol no está garantizada únicamente por el consumo de isoflavonas; por ejemplo, el 50-60% de los asiáticos tienen la capacidad de bioconvertir isoflavonas en S-equol, mientras que de la población occidental solo el 25-30% puede llevar a cabo ese cambio. Es de suponer que el no contar con microbiota uniforme poblacionalmente haga que la respuesta ante la ingesta de isoflavonas no sea la

misma y que sea parte de la explicación de la heterogeneidad de resultados ante la ingesta de estos compuestos<sup>42</sup>. Por esta razón se encuentran a la venta isoflavonas con bacterias como *Lactococcus garvieae*, que es capaz de catalizar la bioconversión de las isoflavonas. Así mismo, existe a la venta S-equol, que tiene el antecedente de haber causado devastadoras anomalías reproductivas en ovejas de pastoreo por el consumo de trébol rojo (1949) y se asoció con la infertilidad en el guepardo cautivo alimentado con dietas que contienen soya; en humanos parece tener un perfil relativamente seguro sin efectos negativos en el útero a dosis orales elevadas<sup>42,43</sup>.

Existe evidencia de que los fitoestrógenos son capaces de disminuir la frecuencia y/o la severidad del síndrome vasomotor<sup>41</sup>. También se les ha conferido efectos benéficos cardiovasculares y óseos<sup>41-43</sup>. Al respecto existen datos positivos y neutrales en ganancia de masa ósea; por ejemplo, está descrito que la administración de fitoestrógenos puede inhibir la diferenciación y activación de los osteoclastos y de otras moléculas que participan en el equilibrio del remodelado óseo, pero estos efectos no se han podido reproducir en todos los casos<sup>44</sup>. El uso de fitoestrógenos se ha asociado con incremento en la concentración de lipoproteínas de alta densidad, que provee protección cardiovascular. Se ha relacionado su uso a disminución del riesgo de cáncer de mama inicialmente observacional en mujeres japonesas que tienen menor incidencia de esta patología y posteriormente en ratas, la hipótesis es que se debe a la inhibición de enzimas relacionadas con la diferenciación y el crecimiento tumoral, como la tirosinasa, las ADN topoisomerasas I y II, la cinasa ribosómica S6 y las aromatasas<sup>41-43</sup>. Debido a los mecanismos de acción por medio de los cuales realizan su efecto, pueden ser considerados disruptores endocrinos, por lo que, si bien es cierto que son compuestos «naturales», su prescripción debe ser individualizada y vigilada.

## Hormonas bioidénticas en personas transgénero

A pesar de existir guías clínicas de varias sociedades para el manejo de personas trans, hay poca literatura y de baja calidad sobre tratamiento estandarizado

y efectos adversos de este, por esta razón en el caso de HB en personas transgénero al momento no se encuentra ningún estudio en la literatura médica que haga válido su uso<sup>45,46</sup>.

En cuanto a los estudios realizados en saliva, existe solamente un estudio realizado por Bui donde evidencia similitud estadísticamente significativa entre los niveles de la T sérica y salival en hombres transgénero, esto es por niveles altos comparativos con las mujeres cis aunque fue realizado con uso de hormonas sintéticas<sup>45,46</sup>.

---

## RECOMENDACIONES

---

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología está en alerta ante la información que puede ser falsa o engañosa sobre los beneficios y los riesgos del uso de HB, por lo que sugerimos leer las siguientes recomendaciones al respecto de estos compuestos:

- No hay información objetiva que sustente que las HB son más seguras que las hormonas sintéticas, por lo que no se recomienda su uso.
- Debido a que las HB no tienen una regulación estricta, y no se conoce con exactitud su pureza, potencia, calidad y no están etiquetadas como medicamento, se recomienda informar a cualquier paciente que lo esté utilizando, o que tenga la inquietud por usarlo, que no se pueden excluir efectos adversos derivados del uso del producto.
- No se recomienda realizar pruebas salivales para el ajuste de tratamiento con ningún tipo de hormona, ya que son costosas, poco reproducibles, y no pueden considerarse un estándar para adaptar el manejo.
- Se sugiere informar al paciente de que el uso de compuestos o suplementos que se cataloguen como «naturales» puede tener efectos secundarios o adversos, que pueden ser peligrosos para la persona que los utiliza.
- Se sugiere que el uso de los fitoestrógenos se individualice de acuerdo con las necesidades de la paciente, ya que son útiles en el tratamiento del síndrome vasomotor.

- Recomendar a la paciente usuaria de fitoestrógenos llevar a cabo revisiones sistemáticas como las que se llevarían a cabo con hormonas sintéticas.
- Se debe informar a las pacientes que la respuesta al fitoestrógeno es variable y podría no ser del todo exitosa, a pesar de utilizarla apropiadamente.
- Se sugiere que la duración del uso de fitoestrógenos siga las directrices del tratamiento con hormonas sintéticas.

---

## FINANCIAMIENTO

---

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

---

## CONFLICTO DE INTERESES

---

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

---

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

---

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Nelson, HD. Menopause. *Lancet*. 2008;371(9614):760-70.
2. Vargas Hernández VM, Acosta Altamirano G, Moreno Eutimio MA, Vargas Aguilar VM, Flores Barrios K, Tovar Rodríguez JM. Terapia hormonal de

- reemplazo durante la menopausia. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2013;80(4):251-61.
3. Wilson RA. *Feminine forever*. New York: W.H. Allen / Virgin Books; 1966.
  4. National Institutes of Health. Osteoporosis. NIH Consensus Dev Conf Consensus Statement [Internet]. NIH Consensus Development Program; 2-4 de abril, 1984. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/1984/1984Osteoporosis043html.htm>
  5. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks 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.
  6. Gaudard A, Silva SS, Puga M, Marjoribanks J, Da Silva E, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD010407.
  7. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728-53.
  8. McBane SE, Borgelt LM, Barnes KN, Westberg SM, Lodise NM, Stassinios M. Use of compounded bioidentical hormone therapy in menopausal women: an opinion statement of the women's health practice and research network of the American College of clinical pharmacy. *Pharmaco-theraphy.* 2014;34:410-23.
  9. Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(4):313-5.
  10. American College of Obstetricians and Gynecologists committee on gynecologic practice; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Fertil Steril.* 2012;98:308-12.
  11. Santoro N, Braunstein GD, Butts ChL, Martin KA, McDermott M, Pinkerton JV. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:13018-43.
  12. Wright JV, Morgenthaler J. Natural hormone replacement for women over 45. *Petaluna, California: Smart publications; 1997.*
  13. Wright JV. Bio-identical steroid hormone replacement: selected observations from 23 years of clinical and laboratory practice. *Ann Ny Acad Sci.* 2005;1057:506-24.
  14. Lee JR. *Natural progesterone: the multiple roles of a remarkable hormone.* 2<sup>nd</sup> edn. Chipping Norton: Jon Carpenter Publishing; 1999.
  15. Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause - 2017 update. *Endoc Pract.* 2017;23:869-1488.
  16. Rosenthal MS. Ethical problems with bioidentical hormone therapy. *Int J Impote Res.* 2008;20:45-52.
  17. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause.* 2004;11:357-67.
  18. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:673-80.
  19. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom compounded hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:756-59.
  20. Sood R, Warndahl RA, Schroeder DR, Singh RJ, Rodhes DJ, Wahner RD. Bioidentical compounded hormones: a pharmacokinetic evaluation in a randomized clinical trial. *Maturitas.* 2013;74:375-82.
  21. Pinkerton JV, Pickar JH. Update on medical and regulatory issues pertaining to Compounded and FDA-approved drugs, including hormone therapy. *Menopause.* 2015;23(2):1.
  22. Ruiz AD, Daniels KR, Barner JC, Carson JJ, Frei ChR. Effectiveness of compounded bioidentical hormone replacement therapy: an observational cohort study. *BMC Women's Health.* 2011;11:27.
  23. Margery LS, Stuenkel CA, Utian WH, LaCroix A, Liu JH, Shifren LJ, et al. Use of compounded hormone therapy in the United States: report of the North American Menopause Society survey. *Menopause.* 2015;22:1276-84.
  24. Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, et al. Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sports Sci.* 2008;26:1067-72.
  25. Toone RJ, Peacock OJ, Smith AA, Thompson D, Drawer S, Cook C, et al. Measurement of steroid hormones in saliva: Effects of sample storage condition. *Scand J Clin Lab Inv.* 2013;73(8):615-21.
  26. Pardridge WM. Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15:259-78.
  27. Gröschl M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis.* 2017;9(8):655-68.
  28. Gröschl M. Données actuelles sur l'analyse hormonale salivaire. Current status of salivary hormone analysis. *Ann Biol Clin.* 2009;67(5):493-504.
  29. Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:1095-100.
  30. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3975-4011.
  31. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal. *Climacteric.* 2017;20:331-8.
  32. Lin TJ, Billiar RB, Little B. Metabolic clearance of progesterone in the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35:879-86.
  33. Eden J. The endometrial and breast safety of menopausal hormone therapy containing micronized progesterone: a short review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57:12-5.
  34. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995;273:199-208.
  35. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005;8:3-12.
  36. Wren BG, McFarland K, Edwards L, O'Shea P, Sufi S, Gross B, et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric.* 2000;3(155):60-9.
  37. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: Differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):629-40.
  38. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4660-6.
  39. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:551-5.
  40. Arvat E, Di Vito L, Lanfranco F, Maccario M, Baffoni C, Rossetto R, et al. Stimulatory effect of adrenocorticotropic on cortisol, aldosterone, and dehydroepiandrosterone secretion in normal humans: dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3141-6.
  41. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol.* 2014;15(741):230-6.
  42. Setchell K. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause.* 2017;24(12):1338-50.
  43. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263-80.
  44. Sansai K, Takuathung MN, Khatsri R, Teekachunhatean S, Hanprasertpong N, Koorungesomboon N. Effects of isoflavone interventions on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2020;31(10):1853-64.
  45. Bui HN, Schagen SEE, Klink DT, Delemarre-van de Waal H, Blankenstein MA, Heijboer AC. Salivary testosterone in female-to male transgender adolescents during treatment with intra-muscular injectable testosterone esters. *Steroids.* 2013;78:91-5.
  46. Stuenkel C, Mason J. Compounded bioidentical hormone therapy. Does the regulatory double standard harm women. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1719-20.