CLASE TÉCNICA · FARMACIA MAGISTRAL

Terapia hormonal sustitutiva

Preparación y dispensación según la normativa europea

Destinatarios: farmacéuticos magistrales

Marco normativo: EMA · EDQM · EudraLex · Ph. Eur.



PLAN DE CLASE

Qué vamos a tratar

01
Fundamentos
Las hormonas bioidénticas y el concepto europeo

02
Marco normativo
Directiva 2001/83/CE y fórmula magistral

03
Buenas prácticas
EDQM, EudraLex GMP y Ph. Eur.

04
Formulación
Formas farmacéuticas y vías de administración

05
Calidad
Control, estabilidad y plazo de uso

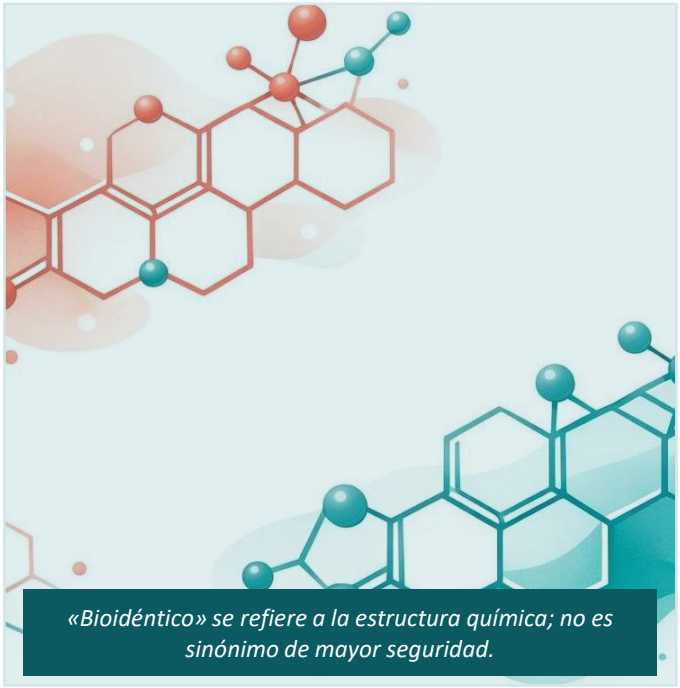
06
Dispensación
Etiquetado, seguridad y farmacovigilancia

CONCEPTO

¿Qué son las hormonas bioidénticas?

Moléculas estructuralmente **idénticas** a las producidas por los ovarios, las glándulas suprarrenales y la tiroides humana.

- **Estradiol (E2)**
  El estrógeno principal de la edad reproductiva
- **Estriol (E3) · Estron (E1)**
  Estrógenos de menor potencia
- **Progesterona**
  Protección del endometrio y acción sobre el sueño
- **Testosterona · DHEA**
  Andrógenos y precursor suprarrenal



«Bioidéntico» se refiere a la estructura química; no es sinónimo de mayor seguridad.

DISTINCIÓN FUNDAMENTAL

Preparado a medida (cBHRT) frente a registrado (rBHRT)

cBHRT — Preparado magistral

- Preparación magistral individualizada
- Combinaciones como Biest y Triest
- Sin autorización de comercialización
- Ausencia de prospecto estandarizado sobre los riesgos

rBHRT — «idéntico al del cuerpo»

- Producto industrial registrado en la EMA
- Estradiol y progesterona micronizada
- Calidad, potencia y pureza validadas
- Prospecto y advertencias armonizados (CMDh)

Menopausia: indicaciones y justificación terapéutica

Síntomas vasomotores

Los sofocos y los sudores nocturnos son la principal indicación aprobada para la terapia hormonal de la menopausia.

Protección endometrial

En presencia de útero intacto, el estrógeno requiere progesterona para prevenir la hiperplasia endometrial.

Síntomas genitourinarios

Los estrógenos en dosis bajas, incluso por vía vaginal, alivian la atrofia y la sequedad.

Tratamiento individualizado

Dosis mínima eficaz, reevaluación periódica y decisión compartida con la paciente.

Directiva 2001/83/CE: las dos excepciones

La manipulación está exenta de la autorización de comercialización en dos situaciones previstas en el artículo 3:

Artículo 3, apartado 1

Preparación magistral

- Preparada según prescripción médica
- Para un usuario individual identificado
- Dispensada directamente por la farmacia

Art. 3.º(2)

Fórmula oficinal

- Preparada de acuerdo con la farmacopea
- Suministrada a los usuarios de la propia farmacia
- Los Estados miembros regulan a nivel nacional

Resolución del Consejo de Europa (EDQM)

Adoptada en 2011, armoniza las normas de calidad y seguridad de las preparaciones farmacéuticas en Europa, con un enfoque basado en el riesgo.

Evaluación de riesgos

Clasifica la preparación según su complejidad y peligrosidad

BPF proporcionales

Buenas prácticas adecuadas al volumen y al tipo de producto

Garantía de calidad

Documentación, trazabilidad y responsabilidad técnica



REFERENCIAS TÉCNICAS

EudraLex y la Farmacopea Europea

EudraLex, vol. 4

Directrices sobre buenas prácticas de fabricación (BPF) para medicamentos de uso humano en la UE.

Farmacopea Europea

Monografías de materias primas y métodos de control de referencia para la elaboración.

acofarma

Formas farmacéuticas y intervalos habituales

Forma	Hormonas	Dosis habitual
Crema transdérmica	Estradiol / Estriol / Progesterona	E2 0,01–0,2 % · P4 1–20 %
Gel transdérmico	Estradiol · DHEA	E2 0,5–2 mg/mL · DHEA 25 mg/mL
Cápsula oral	Estradiol · Progesterona · DHEA	E2 0,5–2 mg · DHEA 10–50 mg
Óvulo / crema vaginal	Estriol · Estradiol	Dosis baja, acción local

Dosis orientativas; compruebe siempre la prescripción, la ficha técnica y los estudios de estabilidad aplicables.

Estradiol (17β-Estradiol) — E2

Fórmula: $C_{18}H_{24}O_2$ · *Peso molecular: 272,38 · CAS: 50-28-2*

Receptores: ERα y Erβ. Es agonista completo de alta afinidad.

Potencia: estrógeno más potente (E2 > E1(estrona) > E3 (estriol))

Origen: ovarios (premenopausia); suprarrenales y adipocitos (postmenopausia)

Nivel objetivo terapéutico: 40-100 pg/mL (alivio de síntomas vasomotores)

Gel/crema transdérmica: 0,5-2 mg/día (vía preferida, sin riesgo trombótico)

Pellet subcutáneo: 25-75 mg / 3-6 meses (liberación sostenida)

Vaginal: 0,1-0,5 mg (acción local en la atrofia urogenital)

Oral micronizado: 1-2 mg/día · Control de ↑SHBG y triglicéridos (1.ª pasada hepática)

Estriol — E3

Fórmula: $C_{18}H_{24}O_3$ · *Peso molecular: 288,38 · CAS: 50-27-1*

Receptores: agonista parcial ERα; preferente ERβ (efecto sistémico más suave)

Potencia relativa: 3-4 veces menos potente que el E2 (Estradiol)

Bi-Est: fórmula clásica: 80% E3 + 20% E2

Vaginal (crema 0,5-1 mg/g): 0,5 mg/día, 3 aplic. x semana → 0,5 mg 2 aplic. semana (mantenimiento)

Bi-Est transdérmico: 2-4 mg/día (E3:E2 = 80:20) en gel o crema

Indicación principal: atrofia vulvovaginal, dispareunia, urgencia miccional

Progesterona Micronizada — P4

Fórmula: $C_{21}H_{30}O_2$ · *Peso molecular: 314,46* · *CAS: 57-83-0*

Receptores: PR-A y PR-B. Selectivo, sin actividad androgénica ni glucocorticoide

Metabolito activo: Alopregnanolona (es modulador GABA-A con efecto sedante/ansiolítico)

Micronización: partículas <10 µm (→ biodisponibilidad oral ×10)

Oral (al acostarse): 100-200 mg/noche en aceite vegetal (efecto sedante beneficioso)

Vaginal: 200-400 mg/día (efecto uterino directo, sin 1.ª pasada)

Transdérmica: 20-40 mg/día (absorción variable, monitorizar nivel sérico)

Testosterona — T

Fórmula: $C_{19}H_{28}O_2$ · *Peso molecular: 288,43 · CAS: 58-22-0*

Parámetro	Hombres	Mujeres (off-label)
T total normal	300-1000 ng/dL	15-70 ng/dL (premenop.)
T libre normal	50-210 pg/mL	0,5-2,5 pg/mL
Gel/crema transdérmico	50-100mg/día (gel 5-10%)	5-10 mg/día = 1/10 de la dosis ♂ (CRÍTICO)
Pellet subcutáneo	150-450 mg / 3-6 meses	25-100 mg / 3 meses — vigilancia estrecha
Indicaciones / aprobación	Hipogonadismo (<300 ng/dL con síntomas)	HSDD, fatiga, cognición — sin aprobación FDA/EMA

Pregnenolona — “Madre de las Hormonas”

Fórmula: *$C_{21}H_{32}O_2$ · PM: 316,48 · CAS: 145-13-1 · Neuroesteroide*

Síntesis: mitocondrias — suprarrenales, gónadas y cerebro (30× más concentrada que en plasma)

Cascada: se convierte en DHEA, progesterona, cortisol, estradiol y testosterona

Log P ≈ 4,2: altamente lipofílica → BCS Clase II

Cápsula oral: 5-100 mg/día · habitual 25-50 mg por la mañana

Excipiente ideal: aceite MCT + lecitina de soja (absorción linfática)

Horario: por la mañana — puede causar insomnio si se toma de noche

Precauciones: contraindicada en epilepsia no controlada y en niños

2.6. DHEA — Deshidroepiandrosterona

Fórmula: *$C_{19}H_{28}O_2$ · PM: 288,42 · CAS: 53-43-0 · Prohormona androgénica*

Síntesis: zona reticular suprarrenal (95%) y gónadas

Forma circulante: DHEA-S (sulfato) — reservorio de larga duración

Oral hombres: 10-50 mg/día · habitual 25 mg por la mañana

Oral mujeres: 5-25 mg/día · habitual 5-10 mg por la mañana

Vaginal (Prasterona): 3,25 mg/día — aprobado por la EMA (Intrarosa®)

Indicación fuerte: insuficiencia suprarrenal; atrofia urogenital (vaginal)

Contraindicación: síndrome del ovario poliquístico (agrava el hiperandrogenismo)

Base Transdérmica

Ingrediente a excluir	Riesgo documentado	Alternativa segura
Parabenos	Actividad estrogénica débil (ERα); acumulación en tejido mamario	Fenoxietanol 0,5-1%
Bisfenol A (envase)	Mimetiza el E2; migra con el calor	Vidrio, HDPE grado farmacéutico
Ftalatos (DEHP, DBP)	Antiandrogénicos; interfieren con T y DHEA	Evitar PVC; usar HDPE/vidrio ámbar
Triclosán	Altera el metabolismo tiroideo	Conservantes alternativos certificados
Propilenglicol (>15%)	Potencial sensibilizante	Butilenglicol/pentilenglicol (≤5%)

Promotores de permeación:

Ácido oleico (1-5%): altera la organización lipídica del estrato córneo

Lecitina de soja y Sistemas liposomales que encapsulan y aumentan la penetración

Etanol/isopropanol (10-30%): extrae lípidos intercelulares

Limoneno/terpenos: promotores naturales, bien tolerados

pH: 4,5-6,5 (compatible con el pH cutáneo; el pH alcalino degrada las hormonas)

Antioxidantes: BHT (0,01-0,1%) o tocoferol; protección frente a oxidación/UV

Estabilidad validada: 40°C/75%HR × 3 meses, HPLC en t=0/1M/3M

Bases de elección: PLO Gel, crema HRT sin parabenos, Lipoderm®

Excipientes para formas orales

Hormona oral	Excipiente recomendado	Justificación técnica
Progesterona micronizada	Aceite de cacahuete/girasol (solución)	Disolución directa → absorción linfática → evita parcialmente la 1.ª pasada (base del Utrogestan®)
Pregnenolona	Aceite MCT + lecitina; alt.: ß-ciclodextrina	Log P ≈4,2 — el MCT maximiza la absorción linfática; la ciclodextrina aumenta la solubilidad ×20
DHEA	Aceite vegetal + tocoferol	La DHEA es sensible a la oxidación — el tocoferol protege el principio activo
Estradiol oral (uso limitado)	Lactosa micronizada + estearato de Mg	Principio activo micronizado (D90<5µm); la disolución depende de la micronización

acofarma

Formas farmacéuticas y intervalos habituales

Forma	Hormonas	Dosis habitual
Crema transdérmica	Estradiol / Estriol / Progesterona	E2 0,01–0,2 % · P4 1–20 %
Gel transdérmico	Estradiol · DHEA	E2 0,5–2 mg/mL · DHEA 25 mg/mL
Cápsula oral	Estradiol · Progesterona · DHEA	E2 0,5–2 mg · DHEA 10–50 mg
Óvulo / crema vaginal	Estriol · Estradiol	Dosis baja, acción local

Dosis orientativas; compruebe siempre la prescripción, la ficha técnica y los estudios de estabilidad aplicables.

Biest y Triest: fundamentos y precauciones

Biest

E2 + E3 — proporción típica 20/80

Combina el estradiol con el estriol, de menor potencia.
En España con informe médico.

Triest

E1 + E2 + E3 — proporción típica 10/10/80

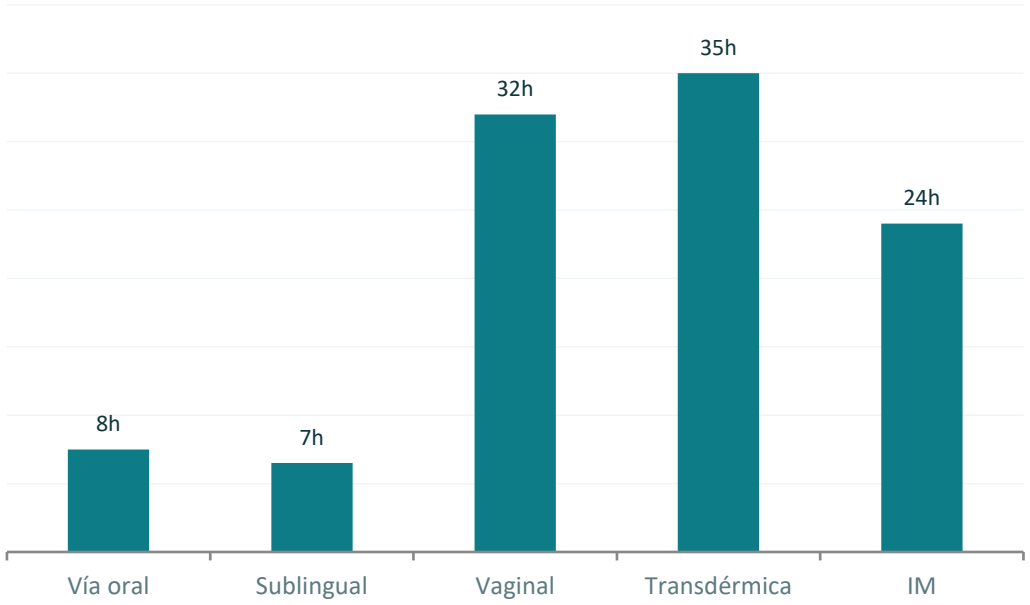
Añade estrona al conjunto de estrógenos.
No autorizadas en España combinaciones de más de 2 hormonas

Aspectos a tener en cuenta

- Falta de evidencia sólida para «equilibrar» el E2 con el E1/E3
- Riesgo de una dosis inadecuada de estrógeno y de progesterona insuficiente para la protección del endometrio

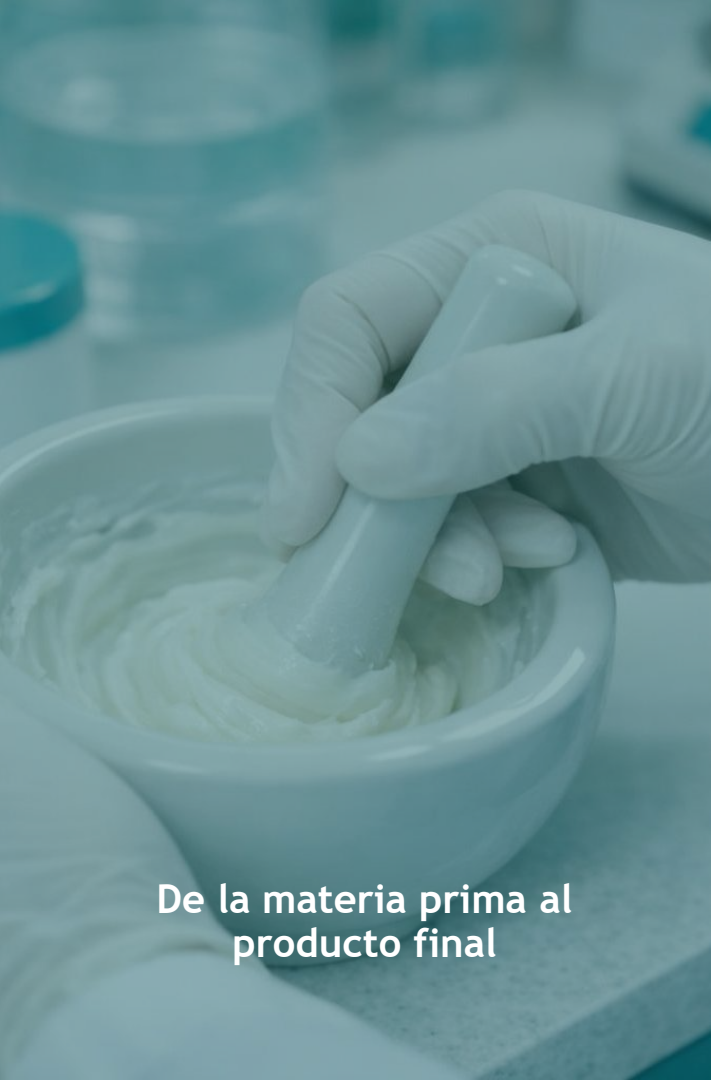
FARMACOCINÉTICA

Progesterona: vida media según la vía de administración



Información para la manipulación

- La progesterona micronizada por vía oral tiene una baja biodisponibilidad (primer paso hepático extenso)
- Las vías vaginal y transdérmica prolongan la exposición
- La vía de administración influye en la dosis, la comodidad y la adherencia de la paciente



RIGOR TÉCNICO

Control de calidad en la manipulación

1. **Materia prima**

   Origen certificado, certificado de análisis y conformidad con la Farmacopea Europea.

2. **Pesaje y potencia**

   Balanza calibrada; precaución con dosis muy bajas de hormonas potentes

3. **Uniformidad del contenido**

   Homogeneidad de la mezcla y del contenido entre unidades

4. **Pureza y contaminación**

   Control microbiológico y de impurezas en función del riesgo

ESTABILIDAD

Plazo de uso (BUD) y conservación

≤ 180

días

Plazo de uso típico de cremas hormonales con base validada

6

meses

Estabilidad demostrada de la progesterona en una base adecuada

25 °C

± 2 °C

Temperatura ambiente de referencia controlada

Factores que determinan el plazo de uso

Forma farmacéutica: los sólidos son más estables que las cremas y los geles · Envase y protección frente a la luz · Estudios de estabilidad indicativos

Etiquetado e información para el paciente

Identificación completa

Paciente, médico prescriptor, composición cualitativa y cuantitativa y número de lote

Posología y vía de administración

Modo de empleo, lugar de aplicación y precauciones ante la transferencia por contacto

Plazo de validez y conservación

Fecha de caducidad (BUD) y condiciones de almacenamiento

Advertencias de riesgo

Informar de la ausencia de un prospecto estandarizado y de las señales de alerta

Seguridad, Farmacovigilancia y Actuación Profesional

Contraindicaciones ABSOLUTAS	Precauciones — Vigilancia reforzada
Cáncer de mama hormono-dependiente (actual/pasado)	Hipertensión arterial no controlada
Cáncer de endometrio activo o reciente	Dislipidemia severa
TVP/TEP activo o reciente (<6 meses)	Diabetes mellitus
Enfermedad arterial coronaria severa no tratada	Migraña con aura (preferir vía transdérmica)
Embarazo confirmado o sospechado	Síndrome del ovario poliquístico
Hemorragia vaginal de causa desconocida	Obesidad IMC > 35 (formas orales)
Enfermedad hepática grave activa	Depresión mayor activa
Meningioma	—

acofarma

Riesgos y alertas reglamentarias

Exposición sistémica

La comunicación de la EMA (2020) alertó sobre los riesgos de la exposición sistémica a cremas de estradiol en dosis elevadas.

Protección del endometrio

El estrógeno sin una dosis adecuada de progesterona aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

Variabilidad de los preparados magistrales

Sin registro, pueden producirse variaciones en la potencia, la pureza y la absorción entre lotes.

Marketing y expectativas

Reconsiderar las promesas exageradas; «bioidéntico» no implica mayor seguridad.

El papel del farmacéutico magistral

Validar la receta

Comprobar la dosis, la vía de administración, la justificación y la adecuación al perfil de la paciente

Garantizar la calidad

Aplicar las buenas prácticas de fabricación (GMP) proporcionales, el control de las materias primas y la documentación

Orientar a la paciente

Modo de empleo, expectativas realistas y señales de alerta

Farmacovigilancia

Notificar los efectos adversos y las desviaciones de calidad

Formar a los prescriptores

Compartir la evidencia y las limitaciones del preparado magistral

Actualización continua

Seguir de cerca la EMA, la EDQM y la farmacopea vigente

Lista de verificación de buenas prácticas

- ✓ Prescripción individual válida y justificada
- ✓ Materia prima certificada (Ph. Eur.)
- ✓ Buenas prácticas de fabricación (GMP) proporcionales al riesgo de la preparación
- ✓ Pesaje preciso de hormonas potentes
- ✓ Estabilidad y validez definidas y documentadas
- ✓ Etiquetado completo con advertencias
- ✓ Orientación y expectativas realistas
- ✓ Notificación de incidentes y desviaciones

MENSAJES FINALES

Manipular con conocimiento científico, dispensar con responsabilidad

- «Bioidéntico» se refiere a la estructura, no es una garantía de seguridad
- La preparación en Europa se rige por las excepciones de la Directiva 2001/83/CE
- La calidad se rige por la EDQM, EudraLex y la Farmacopea Europea
- El etiquetado, la estabilidad y la farmacovigilancia son innegociables

Fuentes: EMA · EDQM (Consejo de Europa) · EudraLex Vol. 4 / PIC/S · Ph. Eur. · EMAS / BMS / IMS · NASEM (2020)

