

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **52**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2005**
October-December

Artículo:

Estado actual de la terapia de reemplazo hormonal con dehidroepiandrosterona (TRH-DHEA)

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Estado actual de la terapia de reemplazo hormonal con dehidroepiandrosterona (TRH-DHEA)

Palabras clave: Cronobiología, dehidroepiandrosterona, DHEA, somatopausia, adrenopausia, andropausia, menopausia, marcadores biológicos de envejecimiento (MBE), terapia de reemplazo hormonal (TRH), psico-neuro-inmuno-endocrino (PNIE), eje límbico-hipotálamo-hipófisis-adrenal (LHHA).

Key words: Cronobiology, DHEA, somatopause, adrenopause, menopause, aging biological markers, hormonal replacement therapy (HRT), (PNIE) psycho neuro immune endocrine, limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis (LHPA).

Recibido: 30/09/2005
Aceptado: 10/10/2005

Arturo M. Terrés Speziale*

* Director Médico. Laboratorio Médico Polanco.

Correspondencia:
Dr. Arturo M. Terrés Speziale
Director Médico
Laboratorio Médico Polanco
Álvaro Obregón 121, 5° piso. México, D.F.
www.aidmx.com
www.aterres@aidmx.com

210

Resumen

Antecedentes: De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el envejecimiento de la población es uno de los principales retos en salud pública a escala mundial, sobre todo por los costos catastróficos de su tratamiento y rehabilitación. Para ser capaces de establecer el diagnóstico y los esquemas preventivos y terapéuticos más apropiados, en cualquier problema médico es ampliamente reconocida la importancia de comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, no sólo para alcanzar el éxito deseado, sino también para evitar los efectos indeseables de las complicaciones, que en el caso del envejecimiento son las enfermedades cronicodegenerativas. **Objetivo:** Determinar el estado actual del conocimiento sobre la participación de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en el proceso de envejecimiento, incluyendo desde el punto de vista diagnóstico hasta

Abstract

Background: According to the WHO, aging is one of the greatest global public health challenges. On any medical approach, from prevention to therapy, physiopathological understanding of disease mechanisms is necessary not only to achieve success, but also, to avoid undesired complications that in the case of aging represent a broad spectrum of chronic diseases that may condition catastrophic costs in terms of treatment and rehabilitation. **Goal:** To establish the state of the art of DHEA's role on aging process including the diagnostic and therapeutical perspectives. **Methodology:** This is a bibliographic review of relevant national and international medical publications. **Results:** DHEA is an adrenal, cerebral and gonadal steroid derived from cholesterol and precursor of sexual hormones. Plasma and serum levels of DHEA-S have been extensively used on Cushing Syndrome, Congeni-

el preventivo y el terapéutico. **Método:** Revisión de la literatura nacional e internacional más relevante de la última década. **Resultados:** La dehidroepiandrosterona (DHEA), hormona derivada del colesterol, es el esteroide más abundantemente sintetizado, difundido y secretado en la porción cortical de las glándulas suprarrenales. Su síntesis, además de efectuarse en estas glándulas, se lleva a cabo en diversos órganos que incluyen las gónadas y el cerebro. Forma parte de un paso intermedio en el metabolismo de los esteroides sexuales adrenales. La cuantificación de los niveles circulantes de DHEA-S son utilizados actualmente para el diagnóstico de síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita y de tumores suprarrenales, además de síndromes de virilización, hirsutismo y síndrome de ovarios poliquísticos, así como trastornos afectivos. Una aplicación novedosa es la de utilizarla como marcador biológico de envejecimiento (MBE), sobre todo a partir de los 40 años; por lo que se sugiere que en la interpretación de los resultados se considere la edad, el sexo y la década de vida y se compare con los límites de referencia preestablecidos en forma cronobiológica. **Conclusiones:** A ciencia cierta aún existen muchas dudas sobre la DHEA. Si bien es cierto que puede estar jugando un importante rol en el proceso de envejecimiento, es difícil asegurar que su suplementación nutricional a dosis bajas o su administración farmacológica en dosis altas tendrá un efecto positivo sobre la longevidad, la cual depende no sólo de los niveles de una hormona, sino del equilibrio bio-psico-social y de la homeostasis de complejos sistemas psico-neuro-inmuno-endocrinos del eje límbico-hipotálamo-hipófisis-adrenal que apenas empezamos a comprender. Aunque en la actualidad se utiliza DHEA de manera bastante extensiva como un suplemento nutricional anti-envejecimiento, a la fecha no existe todavía un estudio científico multicéntrico prospectivo sólido que demuestre cabalmente su capacidad de extender la longevidad humana.

Transición epidemiológica

El informe global de 1999 sobre la salud mundial publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca el gran aumento que en este siglo ha habido respecto a la expectativa de vida. Según la OMS la expectativa de vida al nacer en los países desarrollados alcanza la cifra de 78 años (hombre > 75 años, mujeres > 80), representando el grupo poblacional de mayor crecimiento.¹⁻⁸

tal Adrenal Hyperplasia And Adrenal Tumors Including Virilization, Hirsutism, Polycystic Ovarian Syndrome and several Psychiatric Problems Including Depression A novel application for this test is chronobiological marker for aging evaluation. For this purpose it is convenient to consider gender and age measured as decade in order to compare obtained results with pre-established chronobiological reference limits.

Conclusions: There are many not-answered questions and doubts surrounding DHEA. Even when it seems clear that it is playing an important role on aging process it is difficult to assure that nutritional supplementation on low doses or pharmacological intake on high doses will have a positive impact on longevity that depends on bio-psycho-social harmony and psycho-neuro-immune-endocrine (PNIE) homeostasis that we are just recently starting to understand. Even though that DHEA is being used extensively as an anti aging nutraceutical we still need a solid, scientific, prospective, long-range protocol in order to define the precise role and capacity to extend longevity and to improve the quality of human life.

El tiempo de planear y actuar enérgicamente es ahora. Lograr que las personas mayores se mantengan sanas y activas en todo el mundo es una necesidad, no un lujo. El envejecimiento de la población es una megatendencia global que en el siglo XXI ya está impactando a todos los sectores en forma dramática e irreversible, por lo que requiere de la colaboración oportuna de todos.⁹⁻¹³

El envejecimiento no es una enfermedad sino más bien un proceso continuo que ocurre a todos los seres vivos a lo largo de todo su ciclo

vital, dependiendo de diversos factores genéticos, culturales, nutricionales y ambientales. En el ámbito molecular podríamos considerar que se trata de un proceso complejo, resultante del incremento del desorden en los mecanismos reguladores intracelulares e intercelulares. Ello conduce a que se reduzca la resistencia del organismo a los efectos ocasionados por la enfermedad y el estrés.¹⁴⁻¹⁹

Endocrinología del envejecimiento

La participación endocrina en el proceso de envejecimiento es evidente. Este sistema regula aspectos tan diversos como la composición corporal, el peso, los depósitos grasos, la masa esquelética, la fuerza muscular, la temperatura, el metabolismo, dando como resultado nuestro bienestar físico.²⁰⁻²¹

Uno de los primeros investigadores interesados en conocer la participación del sistema endocrino en el proceso de envejecimiento fue Brown-Séquard (1817), un médico francés pionero en neurofisiología y endocrinología. Fue profesor de fisiología y neuropatología en la Universidad de Harvard en Estados Unidos y, en 1878, sucesor de Claude Bernard en el Colegio de Francia. Parte de su popularidad la alcanzó cuando en 1889, a los 72 años de edad, se autoinyectó diversos extractos acuosos de tejido testicular procedentes de perros jóvenes, cobayos y otros mamíferos. Su hipótesis era que las hormonas presentes en esos extractos incrementan la fuerza muscular y el vigor sexual, por lo que defendía el uso médico de tales extractos como un medio de prolongar la vida.¹³

La participación endocrina en el proceso de envejecimiento puede ser medida de manera confiable en el laboratorio clínico a través de las pruebas que denominan marcadores biológicos de envejecimiento (MBE) que se pueden agrupar en cuatro grupos, incluyendo: somatopausia, adrenopausia, andropausia y menopausia.³⁶⁻⁴²

La somatopausia ocurre en ambos sexos y se debe a la disminución de la hormona de crecimiento y del factor similar a insulina (IGF) y probablemente involucre la relación de la melatonina/serotonina.²²⁻²⁴

La adrenopausia se presenta en ambos sexos y se debe a la disminución de una hormona denominada DHEA-S que se produce en las glándulas suprarrenales y es el precursor de las hormonas sexuales masculinas y femeninas.²⁹

La andropausia que es exclusiva del sexo masculino y se debe a la disminución de testosterona, incremento en el índice DHEA/testosterona que explica el aumento de PSA.^{29,42}

La menopausia que como sabemos sucede en las mujeres como consecuencia de la disminución de estrógenos y progesterona con su respectiva elevación de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).²⁵⁻²⁸

En los mamíferos se ha encontrado que el envejecimiento viene acompañado de importantes cambios endocrinos, siendo normal que algunas manifestaciones fisiológicas del envejecimiento vayan paralelas al incremento de las hormonas hipofisarias: tirotropina (TSH), foliculoestimulante (FSH), luteinizante (LH), adenocorticotrópica (ACTH), con disminución respectiva en los niveles de producción de las hormonas que se producen en las glándulas blanco. De ahí que se haya postulado el suministro de estas hormonas para combatir más eficazmente los efectos del envejecimiento, lo que explica el interés médico y del público en general sobre las verdaderas posibilidades de la terapia de reemplazo hormonal (TRH).⁴⁶⁻⁴⁹

A finales del siglo XX, existieron grandes expectativas sobre la melatonina, lo cual ocupó a los medios masivos de comunicación por haber presentado importantes efectos rejuvenecedores en ratones de laboratorio. Una década después, la experiencia en seres humanos ha logrado reducir el tema a hechos científicos comprobados, los cuales son sin duda muchos más modestos que las lucubraciones realizadas.

Actualmente existe mucho interés en información especulativa sobre la posibilidad de que la dehidroepiandrosterona (también conocida como DHEA) sea capaz de rejuvenecer o, al menos, detener el proceso del envejecimiento en las personas mayores a las que, por tanto, se ha sugerido debería ser prescrita en cantidades adecuadas. Las preguntas lógicas que habrá de responder son: ¿cuál es la realidad científica? y ¿hasta dónde es necesario que la terapia de reemplazo hormonal con dehidroepiandrosterona (TRH-DHEA) sea indicada y vigilada por los médicos previa historia clínica, examen físico y diversos estudios de laboratorio y gabinete?

Aunque en el laboratorio clínico existen múltiples pruebas que pueden ser consideradas como marcadores biológicos envejecimiento (MBE) potenciales, resulta clara la necesidad de contar con uno que sea capaz de ser considerado como el "estándar de oro" por reunir criterios de confiabilidad: precisión, exactitud, sensibilidad y especificidad, además de criterios de aplicabilidad: no invasivo, económico, seguro, automatizado.³⁶⁻⁴²

Dentro de los marcadores biológicos envejecimiento, destaca dehidroepiandrosterona (DHEA) la cual fue identificada inicialmente en la zona reticular de la corteza de la glándula suprarrenal como una hormona esteroidea precursora de testosterona y estradiol, que se produce en cantidades superiores al cortisol (de 30 a 50 mg/día *versus* 10 mg/día); la DHEA es metabolizada por enzimas específicas en diversas células del cuerpo a testosterona y 5-alfa-di-hidro-testosterona lo que le confiere un efecto anabólico y virilizante. La DHEA se presenta en sangre en dos maneras, DHEA unida a proteínas plasmáticas incluyendo albúmina y la DHEA-S la cual circula en la sangre en forma libre sin que requiera de una apoproteína. El hígado es el principal sitio de metabolismo para ambas formas. Las concentraciones de la forma sulfatada son de tres a ocho veces más elevadas que las de la forma no sulfatada a lo largo de la vida. Aunque la mayor proporción de DHEA es la

de la fracción sulfatada, está bien demostrado que es la forma simple la responsable de la mayor parte de las acciones fisiológicas a nivel celular.⁵⁶⁻⁶⁴

La hipótesis fundamental consiste en que la DHEA es necesaria para la duplicación y transcripción del ADN en prácticamente todas las células del cuerpo, incluyendo las neuronas; de ahí que se le considere como un esteroide neuroactivo, por lo que no es de extrañar que participe en el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de múltiples funciones, y que el envejecimiento resulte dependiente de la producción y de la acción de la DHEA.

Bioquímica

La estructura básica de todas las hormonas esteroideas es la molécula de ciclo-pentano-perhidro-fenantreno o anillo de colesterol, compuesta por tres anillos de seis carbonos y uno de cinco con diferencias químicas menores que conllevan cambios en su actividad biológica (figura 1). La DHEA es un esteroide de 19 carbonos con una doble unión entre los carbonos 4 y 5 del anillo B, secretado principalmente por la glándula suprarrenal en hombres y mujeres en una tasa de 15 mg/día, la cual es significativamente mayor que la de otros esteroides más conocidos como el cortisol.⁵⁹

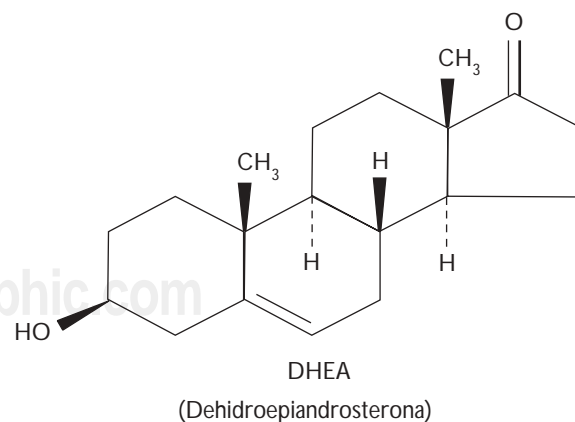


Figura 1. Estructura de la dehidroepiandrosterona.

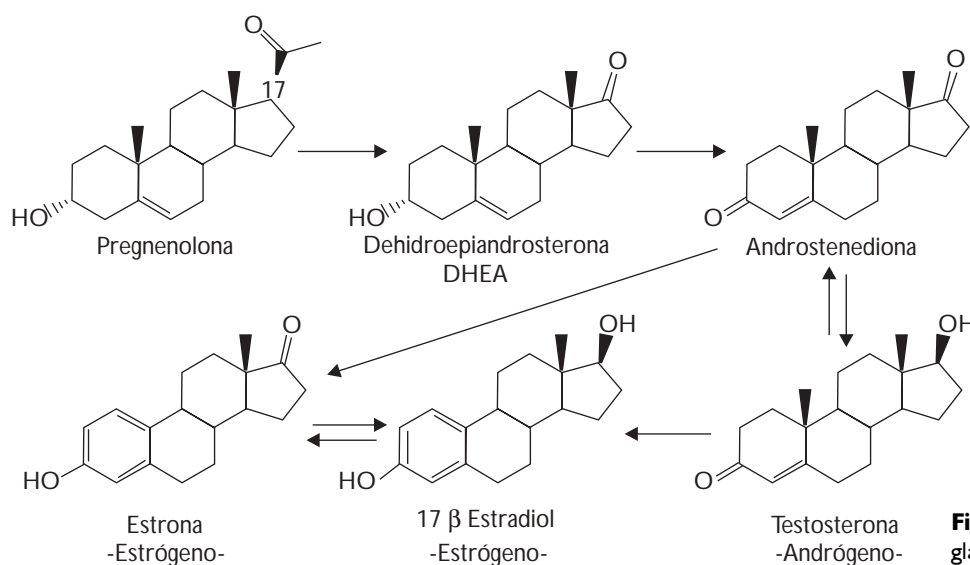


Figura 2. Esteroidogénesis en glándulas suprarrenales.

En el diagrama de la *figura 2* podemos observar la forma cómo la DHEA es un importante precursor de andrógenos y estrógenos por su ubicación en la vía de la esteroidogénesis, pudiendo entonces ejercer acciones de acuerdo con las necesidades del organismo bien sea como testosterona o estradiol. En el ovario hay una estrecha relación entre las concentraciones circulantes de DHEA-S y testosterona; luego de la entrada de DHEA al folículo es convertida a DHEA-S por una sulfatasa y ésta a su vez a androstenediona y testosterona (*figura 3*). De manera inversa la DHEA-S puede ser convertida a DHEA por medio de una reacción de hidrólisis. El metabolismo de la DHEA-S es lento, manteniendo así concentraciones relativamente estables de DHEA, siendo una prohormona importante en la mujer, especialmente en el ovario donde se lleva a cabo la síntesis de testosterona. Durante el embarazo, la DHEA-S es uno de los más importantes precursores para la producción placentaria de estrógenos, obteniéndose tanto de síntesis materna como fetal. La DHEA no sulfatada es metabolizada rápidamente y es el principal precursor esteroideo para la producción placentaria de estrógenos durante la gestación.

Las concentraciones normales de DHEA-S son dos veces más altas en hombres que en mujeres. Con la edad se reduce la producción de esas hormonas. Por ejemplo, en mujeres peri-menopáusicas esa reducción ya alcanza 50%. En el hombre mayor está bien demostrado que, antes de los 40 años, la testosterona se sintetiza fundamentalmente en los testículos a partir de la androstenediona y que, después de esta edad, la andropausia y la adrenopausia se pueden caracterizar por el relevo que llevan a cabo la DHEA y la androstenediona en la síntesis de la testosterona (*figura 4*).

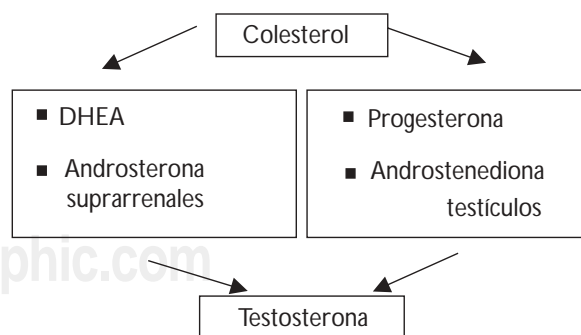


Figura 3. Síntesis de testosterona a partir de colesterol antes y después de la adrenopausia y de la andropausia.

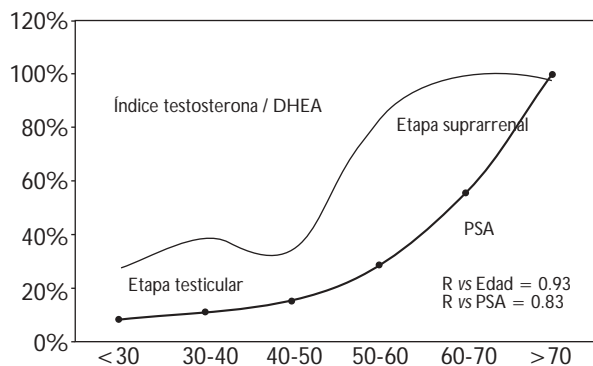


Figura 4. Evidencia de andropausia. Correlación de la edad con los niveles de PSA y del índice testosterona/DHEA en sangre.

Fisiología

Tanto la forma libre como la sulfatada ejercen múltiples efectos en todo el organismo como se puede observar en los cuadros I y II.

Mecanismos de control

Poco se sabe acerca de los mecanismos de control de la secreción de DHEA. Se han propuesto elementos reguladores intraadrenales, tales como la actividad de la sulfotransferasa en la zona reticular, el flujo sanguíneo hacia la glándula suprarrenal desde la zona fasciculada a la reticular y otros

que no explican sus fluctuaciones fisiológicas ni patológicas.

Se han demostrado variaciones importantes en individuos bajo condiciones ambientales similares en cuanto al patrón de producción y metabolismo de DHEA, concluyendo que existen factores genéticos en su producción. Se han postulado diversos factores tales como los genéticos, su relación con la ACTH y otros péptidos intra y extraadrenales, citoquinas, etcétera. En cuanto al control por la ACTH, en general se acepta que es uno de sus principales reguladores; sin embargo, se han identificado situaciones en las que la producción de DHEA es independiente de la misma. Una estimulación con corticotropina causa una elevación aguda de los niveles de DHEA, pero tiene un efecto crónico variable. La administración de dexametasona causa disminución de los niveles de cortisol y DHEA de manera diferente, mientras que la supresión de la administración crónica de dexametasona causa un regreso rápido a niveles normales de cortisol, pero no de DHEA. Llama además la atención que en fetos con retardo de crecimiento intrauterino se encuentran niveles anormalmente elevados de cortisol, pero disminuidos de DHEA. Durante el envejecimiento, los niveles séricos de aldosterona y cortisol permanecen sin variación mientras que los de DHEA descienden

Cuadro I. Efectos sistémicos de la dehidroepiandrosterona.

Sistema	Efecto
Endocrino	Precursor de hormonas sexuales en ambos géneros.
Metabólico	Control lipídico por disminución de colesterol y triglicéridos, glucemia e insulina.
Cerebral	Esteroides neuroactivos con función sobre el crecimiento neuronal por aumento del flujo y aumento de la producción de IGF1. Tiene un efecto neuroprotector.
Inmunidad	Existen receptores en linfocitos T, DHEA regula la inmunidad celular (Th1) en balance con la actividad del cortisol sobre la inmunidad humoral (Th2).
Cardiovascular	Prevención de enfermedad cardíaca reduciendo el riesgo aterogénico.
Esquelético	Aumento de la densidad ósea.
Músculo	Incremento de la glucogenólisis y de la beta oxidación de los ácidos grasos.
Piel y anexos	Control de crecimiento piloso y secreción seboreica.

Cuadro II. Efectos informados por reducción o elevación de los niveles de DHEA y DHEA-S.

DHEA	
Disminuida	Aumentada
Anorexia nerviosa (forma libre)	Acné
Artritis reumatoide	Actividad hiperandrogénica
Cushing (forma libre)	Anorexia nerviosa DHEA-S
Diabetes mellitus	Cáncer adrenal
Disminución de la actividad cortical adrenal	Cushing DHEA-S
Enfermedad de Alzheimer	Hiperfunción cortical adrenal
Esclerosis múltiple	Hiperplasia adrenal congénita
Depresión, estados paranoicos y sicosis	Hirsutismo
Falla renal crónica	Poliquistosis ovárica
Hiperlipoproteinemias	Preeclampsia
IAM	Stein-Leventhal
Lupus	Tumor adrenal benigno
Psoriasis	
Sobrentrenamiento físico (tipo estrés)	

216

notablemente. En algunas enfermedades crónicas los niveles de cortisol permanecen elevados en contraste con los de DHEA, que se encuentran disminuidos.

Entre los factores extraadrenales, los estrógenos, por ejemplo, causan inhibición *in vitro* de la 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa, ocasionando aumento de las concentraciones de DHEA. Se han mencionado otros factores tales como la prolactina, la angiotensina II, la endotelina I, la hormona del crecimiento y otros sin encontrarse claras asociaciones. Dada su relación con el sistema inmunológico, se han enunciado posibles mecanismos de control y regulación por la vía de las citoquinas o simplemente con inhibiciones competitivas de su producción contra la del cortisol. Hay evidencia que la insulina reduce los niveles de DHEA-S en hombres, tales como el encontrar niveles elevados de DHEA en individuos con pérdida de peso o ayuno, al parecer mediados por el IGF-I.

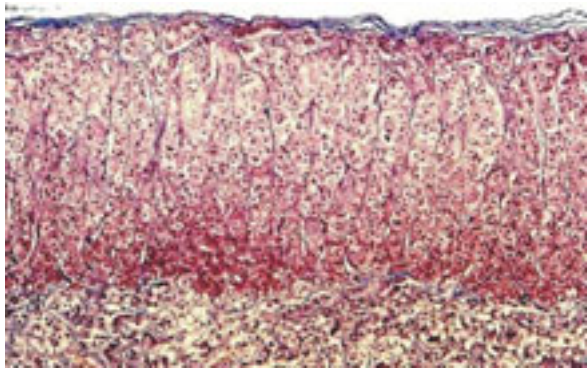
Filogenia

Se ha vinculado a la DHEA con el proceso de evolución, puesto que se cree que los homínidos sufrieron este cambio gracias a dos procesos primarios 1) El aumento de la producción de testosterona en ambos sexos y 2) El aumento de la utilización cerebral de melatonina y DHEA. Las diferencias entre los ADN del ser humano y del chimpancé son tan sólo de 1.2%. En el curso de la evolución los homínidos, a diferencia de los póngidos (chimpancés y gorilas), presentaron un significativo aumento en la masa cerebral con relación a su peso corporal total. Estudios *in vitro* han demostrado cómo pequeñas cantidades de DHEA incrementan la diferenciación y supervivencia de las neuronas. La testosterona incrementa la agresividad, el patrón de apareamiento y la captación de DHEA por los tejidos ávidos de ella, incluyendo la corteza cerebral

Ontogenia

Es muy interesante destacar que el desarrollo de la glándula suprarrenal durante la gestación es considerable, alcanzando un tamaño igual o mayor que el de los riñones al final del primer trimestre después del cual disminuye lentamente de tamaño con un segundo periodo de crecimiento hacia las 34 o 35 semanas de gestación; después del parto la zona fetal involucrena rápidamente. Durante la vida fetal, la glándula suprarrenal fetal se diferencia alrededor de las siete semanas hacia dos capas:

- Una gruesa capa interna, "la zona fetal" que ocupa cerca de 80% de la misma y cuya principal función es la producción de DHEA. Posteriormente, esta capa involucrena y durante la vida adulta no es posible identificarla.
- Otra capa delgada externa, "la zona definitiva", permanece hasta la edad adulta y que se diferenciará en las zonas glomerular, fascicular y reticular (figura 5).



Glándula suprarrenal	Corteza	Glomerular	Mineralocorticoides	Aldosterona
		Fascicular	Glucocorticoides	Cortisol
		Reticular	Hormonas sexuales	P4, DHEA, TST, E2
	Médula	Catecolaminas		Adrenalina y noradrenalina

Figura 5. Histología y bioquímica de la corteza de la glándula suprarrenal (HE X 40).

Durante el periodo neonatal, DHEA alcanza las concentraciones más altas de la vida, rebasando los 2,000 µg/dL en sangre. En cuestión de dos a tres semanas declina significativamente y no se incrementa sino hasta después de siete años de vida para alcanzar un máximo a los 25 años en los hombres y 35 en las mujeres. Posteriormente su concentración disminuye en forma progresiva hasta un mínimo de 10% entre la octava y novena década de vida tanto en los hombres como en las mujeres. Los niveles sanguíneos de DHEA-S son de 10 a 30% más altos en hombres que en mujeres; sin embargo, la proporción de DHEA libre es mayor en mujeres que en hombres. Las diferencias entre ambos sexos son mínimas a partir de los 50 años (figura 6).

¿Qué sucede al disminuir la DHEA?

Como se mencionó, es bien conocido que el sistema endocrino regula el metabolismo, por lo que incide en la composición corporal, la reserva de

lípidos, la masa muscular, el peso corporal y el estado físico en general.

En el género femenino es bien sabido que la menopausia corresponde con el cese de la función menstrual y que el hipoestrogenismo es causa de una gran variedad de consecuencias y síntomas deletéreos, tales como osteoporosis, dislipidemias, enfermedad cardiovascular y otros problemas para los que desde hace décadas se han diseñado varias terapias de reemplazo hormonal TRH, esquemas que hasta hace poco tiempo han considerado la inclusión de DHEA.⁴⁶⁻⁴⁹

Para el género masculino, aunque aún no existe un consenso global, en adultos mayores existe evidencia de que niveles bajos de DHEA-S correlacionan inversamente con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, demencia, diabetes, desórdenes musculares y carcinogénesis. Sin embargo, es posible que un bajo nivel plasmático de DHEA no constituya por sí mismo un indicador específico de riesgo para esas patologías sino que se trate de un fenómeno secundario a las mismas.

Riesgo cardiovascular

Como ya hemos visto, la DHEA es un precursor de esteroides sexuales, por lo que su suplementación diaria en dosis de 50 mg/día debe ser ca-

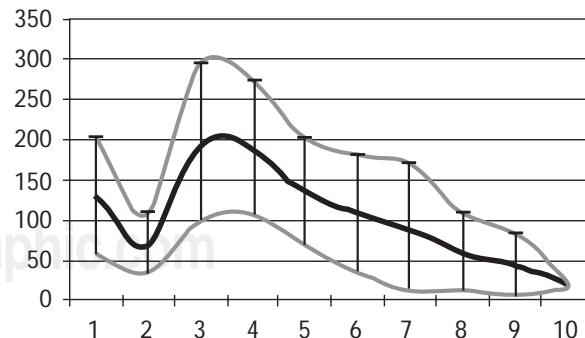


Figura 6. Curva cronobiológica de los niveles de DHEA-S (µg/dL) en plasma por decenio de vida.

paz de incrementar los niveles de andrógenos y reducir los niveles de las lipoproteínas de alta densidad en mujeres, lo que implica un aumento de los índices de riesgo aterogénico LDL/HDL.⁶⁵⁻⁶⁷ Llama la atención que en el sexo masculino, los niveles elevados de DHEA se han correlacionado con índices de riesgo aterogénico bajos.

Estrés

No existe duda de que DHEA es un esteroide neuroactivo. Hoy día se postula la existencia de una unidad PNEI: psico-neuro-inmuno-endocrina en el eje límbico-hipotalámico-hipófisis-adrenal.^{35,68} El estrés crónico aumenta los niveles de cortisol y reduce los de DHEA y del androstenediol, un metabolito mediador de respuesta inflamatoria y respuesta inmune, que al disminuir genera inmunosenescencia relacionable con envejecimiento. El incremento en la proporción cortisol/DHEA cuantificada en sangre correlaciona con el estado catabólico de la senilidad. Al estimular a las glándulas suprarrenales con ACTH, se puede observar que con el envejecimiento se reduce la respuesta de la DHEA mientras que la respuesta del cortisol se mantiene intacta. Existe cierta evidencia indicativa de que el estrés crónico podría jugar un papel adverso en cáncer, aterosclerosis, hipertensión, diabetes mellitus, y osteoporosis. Los niveles sanguíneos de DHEA y DHEA-S pueden disminuir por diversos factores entre ellos: tabaco, alcohol, obesidad y enfermedad crónica de manera inespecífica (incluyendo enfermedad vascular, demencia, diabetes mellitus, cáncer y desórdenes musculoesqueléticos). Parece ser que DHEA junto con melatonina juegan un importante papel al regular la reacción contra el estrés que está mediado por el cortisol. Niveles bajos de DHEA y DHEA-S afectan el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, sobre todo a nivel de ácidos grasos dependientes de L-carnitina que es un cofactor esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga a

través de la membrana mitocondrial, poniéndolos a disposición de la beta oxidación para la generación de energía.⁶⁵⁻⁶⁷

Osteoporosis

El metabolismo sano del hueso depende de minerales como calcio, magnesio y fósforo, además de la vitamina D y varias hormonas incluyendo DHEA, testosterona, estrógenos y calcitonina durante la osteosíntesis que ocurre en los osteoblastos, llenando las cavidades con colágeno y colocando cristales de calcio y fósforo en el fenómeno denominado "nucleación", el cual es medible por medio de la fosfatasa alcalina ósea también denominada ostasa. El ciclo de remodelamiento se completa a través del fenómeno denominado resorción, en el que participan paratohormona (PTH), cortisol, dando como resultado un fenómeno catabólico que es medible en forma tardía por medio de la densitometría ósea y en forma temprana a través de la cuantificación de los n-telopéptidos que son los productos de degradación de la colágena y de una elevada relación calcio/creatinina en la orina de dos horas obtenida por la mañana en ayuno.⁷⁰⁻⁷⁷

Pruebas de laboratorio clínico

DHEA-S es el esteroide más abundante de todos en suero y plasma, siendo éste uno de los motivos por los que es el preferido en la evaluación adrenal. Tiene una vida media de aproximadamente ocho a 10 horas, lo que da como resultado una discreta variación a lo largo del día; mientras que la fracción libre tiene una vida media de tan sólo 30 a 60 minutos con mayor variabilidad circadiana. Para la cuantificación de DHEA-S existen diversos métodos analíticos dentro de los que por su confiabilidad y aplicabilidad preferimos los inmunométricos, particularmente la quimioluminiscencia ya que es posible evaluar la presencia antigénica en muestras de tan sólo 10 µL en menos de 30 minutos, con un rango analítico de 2-1,000

µg/dL libre de interferencias y con una imprecisión total de 10% al nivel de 20 µg/dL. (©2004 Beckman Coulter, Inc.).

La cuantificación de los niveles circulantes de DHEA-S es utilizada para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita, tumores suprarrenales, además de síndromes de virilización, hirsutismo y síndrome de ovarios poliquísticos y trastornos psiquiátricos depresivos, entre otros.⁵⁹ Una aplicación novedosa es la de utilizarlo como marcador biológico de envejecimiento (MBE) a partir de los 40 años. Para lo cual se sugiere considerar la edad, el sexo y la década de vida y comparar el resultado obtenido con los límites de referencia que presentamos en el *cuadro III*. Se debe recomendar a los pacientes que, antes de suplementar la hormona, es conveniente mejorar los hábitos higienicodietéticos (incluyendo evitar el consumo de alcohol y tabaco) además de iniciar un entrenamiento aeróbico para mejorar la composición corporal, la reserva de lípidos, la masa muscular, el peso corporal y el estado físico en general. Después de un mes de intervención no farmacológica se puede repetir la determinación de DHEA-S; si los niveles persisten bajos, habrá que considerar la suplementación con una dosis de 50 a 100 mg/diarios

o incluso incrementar las dosis a niveles farmacológicos hasta rebasar la mediana correspondiente al grupo de edad.

DHEA, ¿la hormona rejuvenecedora?

Desde el punto de vista farmacológico debe destacarse que la DHEA, al ser una molécula natural, no es patentable por lo que ni la *Food and Drug Administration* (FDA) ni la industria farmacéutica le han prestado la atención adecuada, lo que explica que existan pocos estudios bien estructurados de biodisponibilidad, farmacodinamia y farmacocinética; mientras que sí existe un sinnúmero de productos disponibles en el mercado de los nutracéuticos con calidad dudosa, lo que sumado a otras causas han hecho difícil confirmar o descartar los beneficios potenciales de la suplementación de esta hormona para combatir el envejecimiento. Existen estudios con resultados contradictorios. Mientras que en una de las investigaciones se registraron cambios benéficos discretos sin efectos adversos con una dosis de 100 mg/día; en otro se reportan efectos benéficos, pero transitorios ya que cualquier variación encontrada había desaparecido a los tres meses de finalizar el tratamiento.

Cuadro III. Límites de referencia cronobiológicos no paramétricos para DHEA-S basados en la mediana y los percentiles 2.5% a 97.5%.

Edad (años)	DHEA-S µg/dL)								Relación Mujer/Hombre
	Hombres				Mujeres				
	Min	Mediana	Máx	PC	Min	Mediana	Máx	PC	
18-21	24	302	537	100%	51	177	321	100%	59%
21-30	85	238	690	79%	18	170	391	96%	71%
31-40	106	217	464	72%	23	141	266	80%	65%
41-50	70	193	485	64%	19	121	231	68%	63%
51-60	38	119	313	39%	8	58	188	33%	49%
61-70	24	78	244	26%	12	61	133	34%	78%
> 71	5	45	253	15%	7	35	177	20%	78%

© 2004 Beckman Coulter, Inc.⁶⁴

En resumen, por ahora y a pesar de las informaciones preliminares, derivadas de estudios aislados, lo cierto es que no hay datos científicos sólidos y suficientes para avalar la existencia de un importante efecto antienvjecimiento de las hormonas DHEA o DHEA-S, así como tampoco existe suficiente base experimental que rechace el beneficio de su suplementación diaria a largo plazo.

A ciencia cierta, aún existen muchas dudas sobre la DHEA. Si bien es cierto que puede estar jugando un importante rol en el proceso de envejecimiento, es difícil asegurar si su suplementación nutricional a dosis bajas o administración farmacológica a dosis altas tendrá un efecto positivo sobre la longevidad, la cual, como hemos analizado, depende de un equilibrio bio-psico-social y de la salud de complejos sistemas psico-neuro-inmuno-endocrinos (PNIE) que apenas empezamos a comprender. Aunque en la actualidad se le utiliza de manera bastante extensiva como un suplemento nutricional antienvjecimiento, a la fecha no existe todavía un estudio científico multicéntrico prospectivo, como el de Framingham, que demuestre cabalmente su capacidad de extender la longevidad humana

220

Referencias

- Core Health Indicators. Who Statistical Information Systems. www.who.int
- Organización Panamericana de la Salud. Envejecimiento y salud: Un cambio de paradigma. *Rev Panam Sal Publ* 2000; 7:60-7
- CONAPO. *Proyecciones de la población de México, 2000-2050*. INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. 2002
- Kalache A. ¿Qué repercusiones tiene el envejecimiento de la población en el futuro posible? En: Pérez EA (ed). *La atención de los ancianos: Un desafío para los años noventa*. OPS, Publicación Científica No. 546, 1994.
- Crimmins EM, Hayward MD, Saito Y. Changing mortality and morbidity rates and the health status and life expectancy of the older population. *Demography* 1994; 31 (3): 159-175
- Villanueva ELA. Sobre el envejecimiento: una perspectiva integral. *Rev Hosp Gral M Gea Glz* 2000; 3 (3): 107-114.
- Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Scientific Am* 1993; 268: 46-52.
- Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas. México: Dirección General de Epidemiología, SS, 1993.
- Borges-Yáñez SA, Gómez-Dantés H. Uso de los servicios de salud por la población de 60 años y más en México. *Sal Pub Mex* 1998; 40: 13-23.
- Barros Lazaeta C. Aspectos sociales del envejecimiento. En: Pérez EA (ed). *La atención de los ancianos: Un desafío para los años noventa*. OPS, Publicación Científica No. 546, 1994.
- Kalache A, Coombes Y. Population aging and care of the elderly in Latin America and the Caribbean. *Rev Clin Gerontol* 1995; 5: 347.
- Wilmoth JR, Deegan LJ, Lundstrom H, Horiuchi S. Increase of maximum life-span in Sweden: 1861-1991. *Science* 2000; 289: 2366-2368.
- Kurtzman J, Gordon P. En: *Homo Longevus. La prolongación de la vida humana*. 3a ed. México: Láser Press Mexicana, 1982; 22.
- Gutiérrez LM. El proceso de envejecimiento humano: implicaciones clínicas y asistenciales. *Rev Fac Med UNAM* 1998; 41: 198-206.
- Burns EA. Immunodeficiency of aging. *Drug and Aging* 1997; 5: 374-397.
- Ginaldi L. Immunological changes in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 1999; 11: 281-286.
- Campisi J. Aging and cancer. *J Am Geriatric Soc* 1997; 45: 482.
- Miller RA. The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 1996; 273: 70.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 1996; 273: 59.
- Miller RA. The biology of aging and longevity. En: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG (eds). *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 4th ed. USA: Mc Graw-Hill, 1999.
- Terrés Speziale AM. Homo longevus: El paradigma del envejecimiento sano. *Rev Mex Patol Clin* 2005; 52 (1): 27-39.
- Ferrari E, Magri F, Migliorati G, Dori D, Molla G, Nescis T, Floravanti M, Soferte SB. Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 464-670.
- Corpas E, Harman S, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocrin Rev* 1993; 14: 20-39.
- Fonseca E, Ochoa R, Galvan R, Hernandez M, Mercado M, Zarate A. Increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor-I associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 56-60.
- Osorio A, Vara-Thorbeck R, Rosell J, Osorio C, Ortega E, Ruiz-Requena E. Dehydroepiandrosterone sulfate and growth axis hormones in patients after surgery. *World J Surgery* 2002; 26 (9): 1079-1082.
- Zárate A. Longevidad y menopausia. En: Zárate A, MacGregor C (eds). *Menopausia y cerebro*. México: Editorial Trillas, 1998; 13-18.
- Wise P, Kranjnak KM, Kashoon ML. Menopause. The aging of multiple pacemakers. *Science* 1996; 273: 67-70.
- Mor G, Naftolin F. Estrogen, Menopause and the immune system. *Menopause* 1998 (suppl 1): 4-8.
- Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: Results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *J Sex Marital Therapy* 1993; 19: 171-188.
- Slayden SM, Brabbe L, Bae S, Potter HD, Azziz R, Parker CR. The effect of 17 β -estradiol on adrenocortical sensitivity responsiveness and steroidogenesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 519-524.
- Tenover JL. Testosterone and the aging male. *J Andrology* 1997; 18: 103-106.
- Tenover JL. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 73: 1092.

32. Vermeulen A. Androgens in the aging male. *Clinical Review* 24. *Clin Endocrinol Metabol* 1991; 73: 221-224.
33. Altman Alan. Androgen deficiency syndrome and female sexual dysfunction: Epidemiologic and clinical overview. Symposium 6. Desire, arousal and testosterone. In: Proceedings of the Female Sexual Functions Forum meeting, Boston, 2000: 190.
34. Traish AM, Kim N, Min K, Munárriz R, Goldstein I. Androgens in female genital sexual arousal function: a biochemical perspective. *J Sex Marital Therapy* 2002; 28 (Suppl 1): 233-244.
35. López MA, Boulosa O, Illa G, Vieitez A, Willis A, Márquez C. Dehidroepiandrosterona. Aspectos psiconeuroinmunoendocrinológicos. *ALCMEON* 1999; 8 (10): 29.
36. Terrés Speziale AM et al. Importancia de los marcadores biológicos en cronobiomedicina. *Rev Mex Patol Clin* 2001; 48 (2): 54-64.
37. Terrés Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47 (2): 119-120.
38. Halberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiology* 1969; 31: 675-725.
39. Touitou Y. Chronobiological approach of aging. 1996; 44: 534-546.
40. Dean W. Biological aging measurement. *Geronto Geriatrics* 1998; 1: 64-85.
41. Terrés Speziale AM, Martínez ME. Cronobiología: Niveles hormonales en mujeres mexicanas. *Rev Med IMSS* 2000; 37 (5): 341-348.
42. Terrés Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento en el hombre mexicano. *Rev Med IMSS* 2001; 39 (3): 199-206.
43. Zárate A, Saucedo R, Hernández M. Lugar de la terapia de reemplazo hormonal para la mujer menopáusica en la actualidad. *Act Med Gpo Ang* 2004; 2 (2): 129-130.
44. Zárate A, Hernández M, Basurto L. Estado actual del tratamiento hormonal en la menopausia. *Rev Fac Med (Mex)* 2005; 48 (1): 14-17.
45. Mendoza PN, León RJA ¿Sigue siendo válida la recomendación de la terapia hormonal sustitutiva? *Rev Fac Med (Mex)* 2005; 48 (4): 163-164.
46. Davis S et al. Clinical Review 82: Androgens and the postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2759-2763.
47. Mortola F, Yen SC 1990. The effects of oral dehidroepiandrosterone on endocrine metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 696-704.
48. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations PEPI investigators. Postmenopausal estrogen/progestin interventions. *Diabetes Care* 1998; 21: 1589-1595.
- 48a. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Inter Med* 1996; 156: 2213-2217.
49. Guay AT and Jacobson J. Decreased free testosterone and Dehidroepiandrosterone-sulfate (DHEAs) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 (suppl 1): 129-142.
50. Ridson G. Mechanisms of Chemoprevention by Dietary DHEA. *Am J Pathology* 1990; 136: 759-769.
51. Regelson W. DHEA: Some Thoughts as to its Biologic and Clinical Action. In: Kalmi M (ed). *Biologic role of DHEA*. NY: Walter de Gruyter, 1990: 405-445.
52. Meikle W et al. Adrenal androgen secretion and biologic effects. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1991; 20 (2).
53. Nestler J et al. Metabolism and actions of dehidroepiandrosterone in humans. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991; 40: 599-605.
54. Stahl F: DHEA Levels in patients with prostatic cancer, heart diseases, and surgery. *Exp Clin Endocrinol* 1992; 99: 68-70.
55. Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, Klein BEK, Klein R. Relation of sex hormones and dehidroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Am J Epidemiology* 1995; 142: 925-954.
56. Hornsby PJ. Biosynthesis of DHEA-S by the human adrenal cortex and its age related decline. In: Bellino FL et al. *DHEA and aging*. NY: Annals of the NY Acad of Sci, 1995; 29-46.
57. Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low DHEA-S and heart disease in middle-aged men: Cross-sectional results from the Mass Male Aging Study. *Ann Epidemiol* 1998; 217-228.
58. Tilvis RS, Kahonen M, Harkonen. Dehidroepiandrosterone sulfate, disease and mortality in general ages population. *Aging: Clinical and Experimental Research* 1999; 11: 30-34.
59. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999.
60. Derksen J et al. Identification of Virilizing Adrenal Tumors in Hirsute Women. *N Engl J Med* 1994; 331: 968-1016.
61. Invitti C et al. Increased urinary free cortisol and decreased serum corticosteroid-binding globulin in polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinol* 1991; 125: 28-32.
62. Claudine B et al. Relationships of dehidroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: A French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13410-13415.
63. Helzlsouer KJ et al. Relationship of prediagnostic serum levels of dehidroepiandrosterone and dehidroepiandrosterone sulfate to the risk of developing premenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 1-4.
64. NCCLS. *Approved Guideline-Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices, EP5-A*. 1999.
65. Terrés Speziale AM. El laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47 (4): 202-218.
66. Terrés Speziale AM, Bello Madrigal NM. Lípidos: Aplicación de niveles de decisión clínica y evaluación de su cronobiología en México. *Rev Med IMSS (En Prensa)*.
67. Terrés Speziale AM, Canahuati Rock L. Aterogénesis y glicosilación de las proteínas en diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 1996; 43: 67-79.
68. Chrousos GP et al: Stress Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Annals of The New York Academy of Sciences*. Vol 771. 1995.
69. Boudarene M, Legros JJ, Timsit-Berthier M. Study of the stress response: Role of anxiety, cortisol and DHEAs. *Encephale* 2002; 28 (2): 139-146.
70. Nasu M, Toshitsugu S, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGFbinding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 608-616.
71. Peck WA. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
72. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
73. Kanis JA. Causas de la osteoporosis. En: Kanis JA (ed). *Osteoporosis*. Londres: Blackwell Science, 1996; 93-129.
74. Tamayo et al. How Frequent is Osteoporosis? *J Bone Mineral Res* 1997.
75. Kanis JA. Bone density measurement: A systemic review. *J Intern Med* 1997; 739: 1-60.
76. Terrés Speziale AM. Edad ósea: Estimación densitométrica y metabólica. *Rev Mex Patol Clin* 2002; 49 (1): 7-14.
77. Bente JR. Biochemical markers of bone turnover in diagnosis and assessment of therapy. *Am J Med* 1991; 58: 645-685.