medigraphic Artemisa en línea

Ginecol Obstet Mex 2005;73:245-9

Artículo original

# El tratamiento con dehidroepiandrosterona mejora los síntomas en las mujeres perimenopáusicas

Marcelino Hernández Valencia,* Leobardo Ángeles,* Renata Saucedo,* Lourdes Basurto,* Arturo Zárate*


## RESUMEN

**Introducción:** los síntomas depresivos que ocurren al inicio de la menopausia se acompañan de cambios en la concentración de neurotransmisores circulantes; estas variaciones bioquímicas son, en parte, la causa de los síntomas psicoemocionales.
**Objetivo:** evaluar el efecto de la administración complementaria de dehidroepiandrosterona (DHEA) y su eficacia en los síntomas emocionales y psicológicos, así como la acción de los neurotransmisores circulantes en mujeres perimenopáusicas.
**Pacientes y método:** estudio clínico comparativo, en el que 20 mujeres perimenopáusicas recibieron DHEA oral a dosis de 50 mg/día durante seis meses y otras 10 formaron un grupo control. El seguimiento de las pacientes se realizó en la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizó la escala de Green para mujeres climatéricas y la escala de calidad de vida en la menopausia (QUALMS) para determinar la mejoría de los síntomas psicológicos y emocionales. Las concentraciones séricas de DHEA-S, dopamina, serotonina, y β-endorfina se cuantificaron mediante pruebas específicas al inicio y al final del tratamiento.
**Resultados:** se observó disminución de los síntomas psicoemocionales en 16 pacientes que recibieron el tratamiento, y mejoría leve en las cuatro restantes. Las concentraciones basales de DHEA-S, serotonina y β-endorfina aumentaron significativamente ($p < 0.001$) de 2.1 ± 0.5 a 8.3 ± 2.1 µmol/L, 215.3 ± 86.4 a 310.4 ± 150.1 ng/mL y de 9.8 ± 2.1 a 16.2 ± 7.1 pmol/L, respectivamente (promedio ± DE), posterior al tratamiento. En contraste, las concentraciones de dopamina no manifestaron cambios.
**Conclusiones:** la DHEA disminuyó los síntomas emocionales y psicológicos y se relacionó con elevación de las concentraciones de serotonina y β-endorfina en mujeres perimenopáusicas.

**Palabras clave:** menopausia, síntomas psicoemocionales, depresión, DHEA, serotonina, β-endorfina, dopamina.


## ABSTRACT

**Background:** Depressive symptoms that occur with the onset of menopause are accompanied by changes in circulating neurotransmitters levels; these biochemical variations are considered to cause psychoemotional symptoms.
**Objective:** To assess the effect of DHEA supplementation and its efficacy for relieving symptoms of emotional and psychological distress, as well as the action on circulating neurotransmitters in perimenopausal women.
**Patients and methods:** An open, comparative, clinical study included twenty perimenopausal women who received oral DHEA doses and ten women acted as comparison group. Setting: the Endocrine Research Unit, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City. Interventions and main outcome measures consisted of oral DHEA doses of 50 mg/day for six months. Green scale for climacteric women and Quality of Life Menopause Scale (QUALMS) were used to measure emotional and psychological symptoms and well-being. Serum levels of DHEA-S, dopamine, serotonin, and β-endorphin were quantified by specific assays at baseline and at the end of the treatment.
**Results:** Alleviation of psychoemotional symptoms was observed in all but 4 treated women. Baseline levels of serum DHEA-S, serotonin and β-endorphin increased significantly ($p < 0.001$) from 2.1 ± 0.5 to 8.3 ± 2.1 µmol/L, 215.3 ± 86.4 to 310.4 ± 150.1 ng/mL, and from 9.8 ± 2.1 to 16.2 ± 7.1 pmol/L respectively (means ± SE) after treatment. In contrast, dopamine levels were unchanged.
**Conclusions:** DHEA relieved emotional and psychological symptoms, and elevated both serotonin and β-endorphin levels in perimenopausal women.

**Key words**: menopause, psychoemotional symptoms, depression, DHEA, serotonin, β-endorphin, dopamine.


## RÉSUMÉ

**Introduction :** les symptômes dépressifs qui se présentent au début de la ménopause sont accompagnés de changements dans la concentration des neurotransmetteurs circulants ; ces variations chimiques sont, en partie, la cause des symptômes psycho-émotionnels.
**Objectif :** évaluer l'effet de l'administration complémentaire de déhydroépiandrostérone (DHEA) et son efficacité dans les symptômes émotionnels et psychologiques, ainsi que l'action des neurotransmetteurs circulants chez les femmes périménopausiques.

**Patientes et méthodes :** étude clinique comparative, dans laquelle 20 femmes périménopausiques ont reçu DHEA orale à dose de 50 mg/jour pendant six mois et d'autres ont formé un groupe contrôle. Le suivi des patientes a été réalisé à l'Unité de Recherche des Maladies Endocrines de l'Institut Mexicain de Sécurité Sociale. On a employé l'échelle Green pour des femmes climatériques et l'échelle de qualité de vie dans la ménopause (QUALMS) pour déterminer l'amélioration des symptômes psychologiques et émotionnels. Les concentrations sériques de DHEA-S, dopamine, sérotonine, et β-endorphine ont été quantifiées au moyen des tests spécifiques au début et à la fin du traitement.
**Résultats :** on a observé une amélioration des symptômes psycho-émotionnels dans 16 patients qui ont reçu le traitement et une amélioration modérée dans les quatre restantes. Les concentrations basales de DHEA-S, sérotonine et β-endorphine ont augmenté de manière significative ($p<0.001$) de 2.1 ± 0.5 à 8.3 ± 2.1 μmole/L, 215.3 ± 86.4 à 310.4 ± 150.1 ng/mL et de 9.8 ± 2.1 à 16.2 ± 7.1 pmole/L respectivement (moyenne ± DE), postérieur au traitement. Par contre, les concentrations de dopamine n'ont pas manifesté des changements.
**Conclusions :** la DHEA a diminué les symptômes émotionnels et psychologiques et elle a été mise en rapport avec l'élévation des concentrations de sérotonine et β-endorphine chez des femmes périménopausiques.
**Mots-clé :** ménopause, symptômes psycho-émotionnels, dépression, DHEA, sérotonine, β-endorphine, dopamine.

## RESUMO

**Introdução:** os síntomas depressivos que acontecem no começo da menopausa vêm junto com mudanças na concentração dos neuro-transmissores circulantes; essas mudanças bioquímicas são, em parte, a origem dos síntomas psico-emocionais.
**Objetivo:** avaliar o efeito da administração complementar de dehidroepiandrosterona (DHEA) e sua eficácia nos síntomas emocionais e psicológicos, além da ação dos neuro-transmissores circulantes nas mulheres peri-menopáusicas.
**Pacientes e métodos:** estudo clínico comparativo, no qual 20 mulheres peri-menopáusicas receberam DHEA oral em dose de 50 mg/dia durante seis meses e outras 10 foram um grupo controle. O seguimento das pacientes foi feito na Unidade de Pesquisa de Doenças Endócrinas *(Unidad de Investigación en Enfermedades Endócrinas)* do Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizou a escala de Green para mulheres climatéricas e a escala de qualidade de vida na menopausa (QUALMS) para determinar a melhora dos síntomas psicológicos e emocionais. As concentrações séricas de DHEA-S, dopamina, serotonina, e β-endorfina foram quantificadas mediante testes específicos no começo e final do tratamento.
**Resultados:** percebeu-se a malhora dos síntomas psico-emocionais em 16 pacientes que receberam o tratamento e malhora menor nas outras quatro. As concentrações basais de DHEA-S, serotonina e β-endorfina acrescentaram significativamente ($p < 0,001$) de 2,1 ± 0,5 a 8,3 ± 2,1 μmol/L, 215,3 ± 86,4 a 310,4 ± 150,1 ng/mL e de 9,8 ± 2,1 a 16,2 ± 7,1 pmol/L respetivamente (promédio ± DE), posterior ao tratamento. Pelo contrário, as concentrações de dopamina não manifestaram mudanças.
**Conclusões:** a DHEA minorou os síntomas emocionais e psicológicos e se ligou à elevação das concentrações de serotonina e β-endorfina em mulheres peri-menopáusicas.
**Palavras chave:** menopausa, síntomas psico-emocionais, depressão, DHEA, serotonina, β-endorfina, dopamina.

Aún no se establece el papel fisiológico de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en el humano y, por esto, sigue siendo tema de debate.[1-3] En individuos normales existe descenso relacionado con la edad en la concentración sérica de DHEA y su éster sulfatado (DHEA-S); sin embargo, se desconoce si esto representa una deficiencia hormonal o una adaptación benéfica relacionada con la edad.[4,5] Está demostrado que la terapia de reemplazo con DHEA en insuficiencia renal crónica, así como en mujeres y hombres ancianos sanos, mejora las condiciones generales y la actividad sexual.[6,7] Además, los síntomas emocionales y la depresión leve que ocurren al inicio de la menopausia se acompañan de cambios en la concentración de neurotransmisores en la circulación; estas variaciones bioquímicas se consideran, en parte, la causa de los síntomas psicoemocionales que se distinguen por el predominio del afecto negativo.[8,9] Existen datos que sustentan que el tratamiento estrogénico favorece la disminución de la depresión leve y de los trastornos en el estado de ánimo.[10] La mejoría del estado afectivo se asocia con modulación de la actividad de los neurotransmisores, incluido el incremento en la recaptura de serotonina.[11] Está demostrado que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos equinos conjugados disminuye los síntomas psicológicos e incrementa la concentración de dopamina, serotonina y β-endorfina en mujeres menopáusicas.[12]

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate, Hospital Ángeles México. Agrarismo 208-601, México, DF, 11800. Tel.: (52) 5588-7521. Fax (52) 5560-3744. E-mail: zaratre@att.net.mx.
Recibido: octubre, 2004. Aceptado: febrero, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la administración oral de DHEA en los componentes psicoemocionales de las mujeres con menopausia reciente y en los neurotrasmisores circulantes.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron 20 mujeres con menopausia reciente, dentro de los primeros 12 meses de su último periodo menstrual, entre 45 y 54 años de edad, quienes además tenían síntomas relacionados con reciente déficit de estrógenos. Todas las pacientes tenían depresión leve, irritabilidad, ansiedad, cefalea, inestabilidad emocional, insomnio, bochornos y resequedad vaginal. Se incluyeron con base en la frecuencia de los síntomas que manifestaban. Ninguna tuvo antecedentes de trastornos psiquiátricos. Todas las participantes tuvieron concentraciones séricas de FSH mayores de 40 IU/L y 17-β estradiol < 20 pg/mL y no deseaban tomar terapia de reemplazo hormonal con estrógenos; no obstante, aceptaron tratarse con DHEA por vía oral a razón de 50 mg/día durante seis meses. De manera simultánea se estudiaron otras 10 voluntarias menopáusicas entre 48 y 55 años de edad, las cuales integraron el grupo que no recibió tratamiento. Éstas acudían a consulta sin recibir tratamiento, a pesar de los síntomas psicológicos negativos.

Los síntomas psicoemocionales y la calidad de vida se evaluaron con la escala de Green (analiza el afecto negativo) y la escala de calidad de vida de la menopausia QUALMS (Quality of Life Menopause Scale) al inicio y al término del estudio.[13,14] Con el fin de realizar la descripción estadística de la QUALMS se utilizaron siete puntos (somático, depresión, ansiedad, bienestar, función sexual, vasomotor y problemas del sueño), los cuales se tabularon en una escala numérica para cada grupo y, posteriormente, se analizaron. El estudio lo aprobó el comité de ética institucional. Todas las participantes firmaron una carta de consentimiento informado al momento de ingresar al estudio. El trabajo se realizó en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social durante dos años, como un estudio clínico comparativo.

### Métodos de laboratorio

Las muestras de sangre se recolectaron en tubos vacuum de 10 mL, entre las 7:00 y 8:00 horas, con ayuno iniciado la noche previa y se centrifugaron a 2,500 rpm durante diez minutos. Las alícuotas de suero se separaron y se mantuvieron congeladas a –35 ºC hasta que se efectuaran las determinaciones para cada hormona en un mismo procedimiento. La concentración sérica de DHEA y su éster sulfatado se determinó por quimioluminiscencia, que es un análisis enzimático competitivo (Diagnostic Products Co, Los Angeles, CA). La sensibilidad fue de 0.670 mmol/L, con coeficiente de variación intra e interensayo de 2.9 y de 5.8%, respectivamente.[10] La serotonina se cuantificó por ELISA, con sensibilidad y coeficiente de variación intra e interensayo de 0.03 ng/mL, de 8.7 y 9.2%, respectivamente. La determinación de dopamina se realizó por RIA y tuvo sensibilidad de 50 pg/mL y coeficiente de variación intra e interensayo de 6.8 y 8.6%, respectivamente. Para estas determinaciones se utilizaron estuches comerciales de IBL (Hamburg, Germany). Las determinaciones de β-endorfina se realizaron por RIA (INCSTAR, Stillwater, MN, USA) y tuvieron sensibilidad de 3 pmol/L y coeficiente de variación intra e interensayo de 6.6 y 8.4%, respectivamente.[12]

### Análisis estadístico

Todos los datos se muestran como promedio y desviación estándar (M±DE). El análisis para comparar la diferencia de los resultados obtenidos antes y después del tratamiento con DHEA se realizó con una prueba no paramétrica (Wilcoxon para rangos asignados) para un valor significativo de $p < 0.05$.

## RESULTADOS

Se observó disminución de los trastornos psicoemocionales y del estado de ánimo en 16 pacientes que recibieron DHEA y sólo en cuatro se apreció alivio mínimo, es decir, no adecuado. De las 10 pacientes en el grupo control sin tratamiento, sólo tres manifestaron mejoría según la puntuación de la escala de Green y QUALMS. Además, el tratamiento con DHEA no disminuyó los síntomas climatéricos de bochornos y falta de lubricación vaginal. No se

encontraron efectos adversos androgénicos, como resequedad de piel e hirsutismo, en las pacientes que recibieron DHEA. La puntuación para depresión en la escala de Green y los síntomas psicológicos en la escala de QUALMS disminuyeron significativamente ($p < 0.05$) de 5.8 ± 1.0 y 6.8 ± 1.8 a 3.8 ± 1.2 y 3.8 ± 1.6, respectivamente.

La administración complementaria de DHEA aumentó significativamente ($p<0.001$) las concentraciones séricas de DHEA-S (2.1 ± 0.5 a 8.3 ± 2.1 mmol/L), serotonina (215.3 ± 86.4 a 310.4 ± 150.1 ng/mL), y de β-endorfina (9.8 ± 2.1 a 16.2 ± 7.1 pmol/L) (M±DE). En contraste, las concentraciones de dopamina no tuvieron cambios significativos (172.0 ± 8.7 a 168.9 ± 9.7 pg/mL). El grupo de comparación sin tratamiento tuvo concentraciones similares a las de los neurotransmisores antes y después del periodo de observación (cuadro 1).

## DISCUSIÓN

Está demostrado que los pacientes tratados con cortisona y que sufren enfermedad de Addison experimentan disminución de los síntomas psicológicos, de la actividad sexual y del estado general con la administración complementaria de DHEA.[15] Ésta mejora el efecto de los parámetros metabólicos en mujeres menopáusicas, alivia la ansiedad y la depresión leve. Esto sugiere que la DHEA-S influye directamente en el sistema nervioso central, como se observa en pacientes con insuficiencia adrenal crónica.[16-18] Muchos estudios demuestran que los síntomas psicológicos pueden ser dependientes de los neurotrasmisores y se sugiere que estos mensajeros químicos ejercen efecto directo en el eje hipotálamo-hipófisis y otras áreas del cerebro.[19,20] Dichos estudios reportan que la disminución de la concentración de neurotrasmisores en mujeres menopáusicas se relaciona con cambios en los síntomas psicológicos. Asimismo, señalan que la administración de estrógenos equinos conjugados produce efecto agonista en los neurotrasmisores e incrementa las concentraciones séricas de serotonina y β-endorfina; esto, a su vez, disminuye los síntomas emocionales y del estado general.[12, 21]

Se concluye que la administración complementaria de DHEA alivia los síntomas psicoemocionales y eleva las concentraciones de serotonina y β-endorfina. Actúa de manera similar a la terapia de reemplazo hormonal en los trastornos psico-emocionales y la sensación de bienestar. No obstante, el uso de DHEA no alivió los síntomas climatéricos relacionados con hipoestrogenismo, como los bochornos y la falta de lubricación vaginal. El tratamiento posee efecto benéfico clínico; sin embargo, se requieren más estudios de grupos controlados con placebo, a fin de establecer el verdadero efecto y la eficacia e inocuidad de la DHEA en la menopausia.

**Agradecimientos**

Este estudio se realizó con el apoyo financiero del Fondo para el Fomento a la Investigación (FOFOI) del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Sistema Nacional de Investigadores y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

**Cuadro 1.** Resultados de laboratorio de los dos grupos de pacientes perimenopáusicas

| | *Grupo DHEA* | | *Grupo control* | |
|---|---|---|---|---|
| | *Basal* | *6 meses* | *Basal* | *6 meses* |
| FSH (mIU/mL) | 46.2 ± 8.7 | 52.1 ± 12.0 | 50.1 ± 7.1 | 46.2 ± 8.4 |
| LH (mIU/mL) | 50.1 ± 8.4 | 58.7 ± 8.0 | 42.2 ± 4.6 | 52.6 ± 10.1 |
| 17-β estradiol (pg/mL) | 12.7 ± 6.4 | 10.7 ± 3.2 | 12.7 ± 6.1 | 8.4 ± 4.0 |
| DHEA-S (μmol/L) | 2.1 ± 0.5 | 8.3 ± 2.1***** | 1.6 ± 0.1 | 1.4 ± 0.3 |
| Dopamina (pg/mL) | 172.0 ± 8.7 | 168.9 ± 9.7 | 220.0 ± 15.8 | 231.4 ± 24.6 |
| Serotonina (ng/mL) | 215.3 ± 86.4 | 310.4 ± 150.1***** | 198.7 ± 96.4 | 210.2 ± 126.3 |
| β-endorfina (pmol/L) | 9.8 ± 2.1 | 16.2 ± 7.1***** | 10.3 ± 4.5 | 9.8 ± 2.4 |

Los valores se muestran en promedio ± desviación estándar
***** $p < 0.001$.

**REFERENCIAS**


1. Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. Lancet 1994;343:1479-81.
2. Morales A, Nolan J, Nelson J, et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1360-7.
3. Parker CR. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development in aging. Steroids 1999;64:640-7.
4. Orentreich N, Briand JL, Vogerlman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations through adulthood. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:551-5.
5. Martín Du Pan RC. Are antiaging hormones carcinogenic? Annales d'endocrinologie 1999;60:392-7.
6. Hunt PJ, Gurnell E, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4650-6.
7. Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3896-902.
8. Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3498-505.
9. Mortola JF, Yen SC. The effect of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:696-704.
10. Fonseca E, Basurto L, Velasquez S, et al. Hormone replacement therapy increases ACTH/ dehydroepiandrosterone sulfate in menopause. Maturitas 2001;39:57-62.
11. Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goddyer IM, et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age. J Clin Endocrinol Metab 1996;142:951-60.
12. Zarate A, Basurto L, Ochoa R, et al. Low dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve psychological symptoms in menopausal women. Fertil Steril 2002;77:952-5.
13. Greene JG. Constructing a standard climateric scale. Maturitas 1998;29:25-31.
14. Juniper E, Wiita B, Yang HM, et al. Clinical testing and preliminary validation of an androgen-sensitive menopausal quality of life scale (QUALMS). Proceedings of that 8th Annual Meeting of that North American Menopause Society, Boston, MA, 1997.
15. Nasman B, Olsson T, Backstrom T, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multi-infarct dementia. Biol Psychiatry 1991;30:684-90.
16. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): the fountain of youth. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:59-64.
17. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DEHA-S decrease with remission of depression in older adults. Biol Psychiatry 2001;50:767-74.
18. Taylor JF, Rosen RC, Leiblun SR. Self-report assessment a sexual function: psychometric evaluation of brief index of sexual functioning of women. Arch Sex Behav 1994;23:627-43.
19. Morrison MF, Ten Have T, Freeman EN, et al. DHEA-S levels and depressive symptoms in a cohort of African-American and Caucasian women in the late reproductive years. Biol Psychiatry 2001;50:705-11.
20. Genazzini AD, Stomati M, Strucchi C, et al. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone relation hormone-induced growth hormone and insulin growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. Menopause 2001;79:241-8.
21. Lasco A, Frisina N, Morabito N, et al. Metabolic effect of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. Eur J Endocrinol 2001;145:457-61.


La **palpación** es difícil y proporciona datos poco claros.
El **tacto** permite sentir la fontanela mayor en el centro de la excavación: pueden percibirse los rebordes orbitarios y la nariz, aplicados a una de las paredes de la excavación, pero *no se puede alcanzar el mentón.*
La nariz es el punto de referencia de la presentación; se dice nasoilíaca izquierda anterior, etc.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores,1941;p:210.