

TERAPÉUTICA EN AP

El tratamiento con dehidroepiandrosterona de la depresión resistente a los antidepresivos

D.M. Campagne

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid. España.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona involucrada en la ansiedad y la depresión. Sus niveles correlacionan positivamente con la resistencia a estas enfermedades. Sin embargo, en España no suele prestarse mucha atención a los niveles de DHEA, ni se complementa la carencia que se manifiesta paulatinamente desde la mediana edad. Los suplementos de DHEA no están autorizados por el Ministerio de Sanidad, con lo cual la importación ilegal con sus riesgos en cuanto a la calidad del producto se está abriendo camino. La evidencia no justifica esta prohibición y los estudios estadounidenses más recientes confirman su efectividad en depresión, tanto menor como mayor, especialmente en la depresión resistente a los antidepresivos, sobre todo en los adultos mayores. La determinación de niveles hormonales en saliva tiene claras ventajas clínicas pero en España sólo se practica en contados centros o laboratorios.

Palabras clave: dehidroepiandrosterona, depresión, estrés, adultos, saliva.

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a hormone that is involved in stress and in depression. Its levels correlate positively with resistance to these disorders. However, in Spain not much attention is paid to DHEA levels nor is its deficiency that gradually appears in middle age compensated. DHEA supplements are not authorized for sale by the Ministry of Health. This induces illegal importation with the inherent risks as to the quality of the product. The available evidence does not justify this prohibition and recent U.S. studies have confirmed its efficacy in minor and major depression, especially in midlife-onset antidepressant resistant depression. The analysis of hormones in saliva has clear clinical advantages. However, only a few clinical centers or laboratories offer this in Spain.

Key words: dehydroepiandrosterone, depression, stress, adults, saliva.

LA DEHIDROEPIANDROSTERONA COMO TRATAMIENTO PARA LA DEPRESIÓN EN ADULTOS

Los fármacos antidepresivos no son la panacea. En un buen número de casos la depresión no se resuelve en un tiempo razonable, lo cual induce a cambios problemáticos de fármaco o a multitratamientos a veces no indicados, y puede desembocar en una farmacodependencia no deseada y no recomendable¹. Este problema se podría solucionar en buena parte con la concurrente aplicación de los psicofármacos correctos y de un tratamiento psicológico

con eficacia científicamente demostrada, como he argumentado en otro lugar². Otra posibilidad radica en el tratamiento de una posible carencia de dehidroepiandrosterona (DHEA), que ha demostrado eficacia en la depresión resistente a los tratamientos habituales.

La evidencia científica de los últimos años respalda su uso terapéutico en los trastornos de ánimo, pero además respalda lo que la administración federal de sanidad de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration* [FDA]) mantiene desde hace muchos años: los complementos de DHEA en forma de sulfato (DHEA-S) se pueden autorizar para la venta libre. Contrario a esta postura, aunque sin razón explícita ni apoyo experimental concreto, el Ministerio de Sanidad español mantiene un criterio bien distinto y no autoriza la (libre) comercialización de ningún producto de este tipo. Tal vez sea relevante para esta postura el hecho de que las compañías farmacéuticas no ven con buenos ojos que un complemento dietético de venta libre y bajo precio irrumpa en un mercado tan lucrativo y en expansión exponencial. Como consecuencia de estas trabas,

Correspondencia: D.M. Campagne.
Clínica Bella Médica.
Ctra. Nac. N-332, Partida Cap Negret 18.
03590 Altea. Alicante. España.
Correo electrónico: danplaton@hotmail.com

Recibido el 31-03-06; aceptado para su publicación el 28-02-07.

en España la utilización terapéutica del sulfato de DHEA es inviable.

Las hormonas, actuando como tal o actuando como neurotransmisores, necesitan ser medidas en momentos y condiciones específicas para que los datos sean coherentes y relevantes. Debe establecerse una línea base individual. Este requisito se traduce en una exigencia clínica costosa e incómoda para el paciente si se hace por la vía tradicional, es decir, por extracción de sangre y determinación de niveles plasmáticos. Por ende, sorprende que en nuestro país no se haya introducido a gran escala la determinación de los niveles de DHEA (u otras hormonas) por análisis de saliva, método muy cómodo y más económico, ya que la toma de la muestra no necesita la intervención de un profesional médico y puede hacerse en casa a la hora más indicada. En una revisión de 2002 ya mencioné la importancia de la DHEA como indicador de mejor o menor resistencia al estrés –tema especialmente relevante en la (in)fertilidad³–, y en 2003 documenté la en EE.UU. extendida técnica de medición de la depresión con la razón de dos de las sustancias que han demostrado ser especialmente relevantes, ambas corticosteroides: el glucocorticoide cortisol y la hormona DHEA⁴.

Además de otras sustancias especialmente relevantes como marcadores del estrés, como son los hidrocorticosteroides específicos por el carbono 17 (17-OHCS), la DHEA es producida por el adrenocórtex a partir de la pregnenolona, sintetizada a su vez del colesterol. El 95% de la DHEA circulante es en forma de sulfato (DHEA-S) ya que se degrada en plasma en poco tiempo. La DHEA es materia prima para los estrógenos y andrógenos producidos en las glándulas adrenales, los ovarios y los testículos. Los niveles normales se reducen desde los 25 años de edad y muestran diferencias interindividuales notables. La DHEA es un indicador biológico de estrés, envejecimiento, trastornos psíquicos como la depresión, trastornos psicósomáticos, y otros. Como la DHEA reduce los niveles de cortisol o, mejor dicho, contrarresta su incidencia negativa, la normalidad de sus niveles puede indicar que la persona tiene una más sólida estabilidad anímica⁵. Varios estudios anteriores mostraron que la administración de DHEA en hombres y mujeres no deprimidos mejora su estado anímico⁶.

Como consecuencia del éxito comercial de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS e ISRNS) como la fluoxetina, y los posteriores con mecanismo diferente como la venlafaxina, aunque también supuestamente inciden en la presencia de estos neurotransmisores, la práctica clínica se ha acostumbrado a enfocar los tratamientos de la depresión en la presencia de estos neurotransmisores. Sin embargo, puede que estemos equivocados en cómo actúan estos “inhibidores”, ya que últimamente han sido publicados resultados de estudios que revelan que los ISRS puede que no funcionen por inhibición de recaptación de serotonina, ya que con la posología habitual la modulación que producen no fue suficiente para incidir significativamente en los niveles sinápticos⁷.

EFICACIA PROLONGADA DE LA DEHIDROEPIANDROSTERONA EN BAJAS DOSIS

En 2005, el estadounidense Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health* [NIMH]) publicó en la prestigiosa revista *Archives of General Psychiatry* los resultados de un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado con grupo control con placebo, llevado a cabo desde enero de 1996 hasta agosto de 2002 en su Clínica de Salud Mental de Pacientes Externos de Mediana Edad (*Mental Health Midlife Outpatient Clinic of the NIMH*)⁸. Este estudio aleatorizó un total final de 23 hombres y 23 mujeres de edades entre 45 y 65 años, con depresión mayor o menor con comienzo en la mediana edad, a seis semanas de terapia con DHEA, 90 mg/día durante 3 semanas y 450 mg/día durante 3 semanas, o a seis semanas de placebo seguidas de seis semanas de otro tratamiento. Los sujetos no tomaron otra medicación antidepresiva durante el curso del estudio. Se midieron los efectos con la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS-17), la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), y los resultados secundarios con el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Distimia de Cornell (CDS) y la Entrevista (modificada) para el Funcionamiento Sexual de Derogatis (DISF), y otros.

El 17% de las mujeres y el 61% de los hombres tenían depresión menor, contra un 83% de las mujeres y el 39% de los hombres con depresión mayor, lo cual se traducía en una puntuación base del HDRS-17 de 14,3 para mujeres y 12,7 para hombres. La puntuación base del CES-D fue 27,0 en las mujeres y 24,7 en los hombres.

El tratamiento con DHEA resultó en mejoría significativa (el criterio del 50% del HDRS-17) tanto comparada con la puntuación inicial ($p < 0,01$) como con placebo ($p < 0,01$), sin que se registraran efectos secundarios de importancia. Los autores concluyeron: “la DHEA constituye un tratamiento eficaz para la depresión mayor y menor de inicio en la mediana edad”. No se notó dimorfismo por sexo. No se demostró una mayor eficacia de la dosis superior, y los autores hipotetizan que los niveles en plasma responden más a la duración del tratamiento que a la dosis diaria. No ha quedado clara una relación entre la presencia de depresión y los niveles plasmáticos de DHEA y DHEA-S, lo cual sugiere que no hay valores “umbrales” absolutos de estos niveles que indicarían un riesgo de depresión. Tampoco se asoció el nivel de DHEA con la respuesta antidepresiva, que se podía producir con una elevación de los niveles relativamente discreta. Por tanto, los autores estiman que puede ser la restauración de los niveles individuales a los anteriores, o “normales” para esta persona, la que correlacionaría con los beneficios anímicos.

La administración de DHEA incrementó los niveles en plasma de DHEA, DHEA-S, androstendiona y glucuronida 3 α -androstanoediol. Entonces, por un lado, los efectos de la DHEA pueden mediarse por el receptor androgénico, posibilidad respaldada por estudios recientes en ratas y por los efectos positivos sobre el estado de ánimo de un incremento en los niveles de testosterona libre⁹. Otra mediación po-

sible radica en los receptores estrogénicos, especialmente el receptor β^{10} . Aunque la DHEA se ha mostrado activa en los sistemas ácido gamma-aminobutírico, serotoninérgico y noradrenérgico, se estima que puede que sean más importantes sus efectos neuroprotectores y proliferativos.

Los estudios longitudinales de la toma de suplementos de DHEA informan de efectos secundarios esporádicos y de poca importancia, como son una piel algo más grasa o acné, pero no hay datos definitivos y, como cualquier tratamiento hormonal, teóricamente podría exacerbar o iniciar tumores hormonosensibles, con lo cual el facultativo debe familiarizarse con los métodos de evaluación y monitorización de esta terapia, limitada a adultos.

Los efectos del tratamiento se mantuvieron durante un tiempo prolongado. Además, de los 23 sujetos con respuesta positiva, 13 optaron por continuar el tratamiento con suplementos de 25-50 mg diarios de DHEA de venta libre, y de ellos 10 continuaron asintomáticos durante todo el período de seguimiento (12 meses).

Los resultados confirman los estudios preliminares de Wolkowitz et al¹¹ y Bloch et al¹², el último del mismo grupo del NIMH, La continuación del tratamiento después de haber bajado la depresión a niveles subclínicos siguió teniendo efectos positivos sobre la depresión.

LA FIABILIDAD MEJORADA DE LAS MUESTRAS EN SALIVA

En el estudio del NIMH arriba citado se determinaron los niveles de DHEA en plasma, pero desde hace muchos años se dispone de la tecnología para determinar los niveles de hormonas en saliva. La DHEA en saliva se considera mejor indicador de la función suprarrenal que el DHEA-S, que también es sintetizado de otros precursores además de la DHEA directamente. Por tanto, la DHEA en saliva refleja la fracción libre biológicamente activa de la hormona en circulación, y tiene una correlación elevada con los niveles de DHEA libre plasmáticos. Numerosos estudios clínicos avalan el uso del análisis de saliva como método fiable y válido para medir los niveles de hormonas libres y para diagnosticar una disfunción del eje hipotálamo-hipofisocorticosuprarrenal (HHC)¹³. Este método ofrece importantes ventajas¹⁴, aunque en España apenas está disponible, como comenté al inicio.

También los niveles de cortisol en plasma pueden dar resultados equivocados por influencias diversas, como fármacos, embarazo, alteraciones congénitas o el estrés causado por la extracción de sangre. Además de ofrecer un resultado más fiable, el análisis de saliva permite concretar la hora de toma de la muestra, lo que es importante para fijar las líneas base hormonales y distinguir los picos circadianos de los niveles medios, notables tanto en la DHEA como en el cortisol.

De todas formas, hay que tener en cuenta que los resultados en saliva sirven, ante todo, para un cribado técnico que luego se debe complementar con otras determinaciones.

CONCLUSIÓN

Los resultados aquí comentados de investigaciones por instituciones tan prestigiosas como el NIMH, indican que ha llegado el momento para que las autoridades sanitarias españolas reconozcan el valor terapéutico de los suplementos de la DHEA y cambien su política restrictiva por una más acorde con una valoración científica actualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campagne DM, García-Campayo J. El inadecuado uso de las benzodiazepinas. SEMERGEN Tema Central. 2005;31:319-24.
2. Campagne DM. Razones neurobiológicas para la concurrente aplicación de remedios farmacológicos y terapias psicológicas en los trastornos de ánimo. Arch Psiquiatría. 2004;67:277-88.
3. Campagne DM. Psiconeuroendocrinología de la infertilidad. Boletín SEF 2002;11:1.
4. Campagne DM. Medir la depresión con la razón cortisol/DHEA. Psiquiatría Biológica. 2003;10:200-2.
5. Cruess DG, Antoni MH, Kumar M, Ironson G, McCabe P, Fernandez JB, et al. Cognitive-behavioral stress management buffers decreases in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and increases in the cortisol/DHEA-S ratio and reduces mood disturbance and perceived stress among HIV-seropositive men. Psychoneuroendocrinology. 1999;24:537-49.
6. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. Biol Psychiatry. 1997;41:311-8.
7. Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. Psychopharmacology (Berl). 2006;186(3):362-72.
8. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:154-62. Disponible en: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/62/2/154>
9. Moffat SD, Zonderman AAB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5001-7.
10. Weihua Z, Lathe R, Warner M, Gustafsson JA. An endocrine pathway in the prostate. ER β , AR, 5 α -androstane-3 β , 17 β -diol, and CYP7B1, regulates prostate growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:13589-94.
11. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Briendline L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. Am J Psychiatry 1999;156:646-9.
12. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of mid-life dysthymia. Biol Psychiatry. 1999;45:1533-41.
13. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:925-35.
14. Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, et al. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. Endocrinology. 2005;146:1650-73.