

## ***“Neurobiology of DHEA and effects on sexuality, mood and cognition”***

Las glándulas endócrinas secretan cinco tipos de andrógenos a través de un camino común: testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), androstenediona y androstenediol. La testosterona y su metabolito activo, la dehidrotestosterona (DHT), son los únicos andrógenos con actividad androgénica directa. DHEA, SDHEA y la androstenediona son precursores de la testosterona.

La DHEA y su sulfato, son las hormonas esteroideas más abundantes del humano. Sin embargo, su mecanismo de acción y su rol como tratamiento no es del todo claro. La acción biológica de DHEA(S) incluye neuroprotección, crecimiento neuronal, neurogénesis, apoptosis, síntesis y secreción de catecolaminas, así como también, efectos antioxidantes, antiinflamatorios y glucocorticoideos. Se ha demostrado en ratas ooforectomizadas cambios en el comportamiento y su función sexual luego de tratarlas con DHEA.

**DHEA(S) síntesis y metabolismo:** Pregnenolona es convertida en DHEA por la enzima citocromo P450c17. DHEAS se obtiene por la acción de una sulfatasa de esteroides conocida como DHEA sulfatotransferasa. La citocromo P450c17 no sólo se expresa en las glándulas adrenales y gónadas, sino que también lo hace en el cerebro, donde tal vez también transforme a la pregnenolona en DHEA. Se han encontrado altas concentraciones de DHEA a nivel cerebral. La secreción adrenal de DHEA aumenta durante la adrenarca alrededor de las 6-8 años de edad para alcanzar sus niveles séricos máximos a las 20-30 años y a partir de allí disminuir marcadamente.

**DHEA como neuroesteroide:** A pesar que la corteza adrenal se considera como la fuente primaria de DHEAS, múltiples estudios demostraron la presencia de citocromo P450c17 en neuronas de rata y su secreción a nivel cerebral.

**Mecanismo de DHEA a nivel cerebral:** No está completamente estudiado. Existe la posibilidad que actúe a nivel pre y postsináptico modulando receptores GABAA, NMDA, entre otros.

**Acción de DHEA en la liberación de neurotransmisores:** DHEA modula una gran variedad de transmisiones en el SNC tales como, vías colinérgicas, GABAérgicas, dopaminérgicas, glutamatérgicas. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro, juega un rol esencial en muchas funciones cerebrales, así como también, en enfermedades cerebrales. Es por esto que las acciones a nivel del SNC de DHEA incluyen neuroprotección, crecimiento neurítico, neurogénesis, supervivencia neuronal, apoptosis, efecto antioxidante, antiinflamatorio y antiglucocorticoideo. Además se relaciona con la neuroesteroideogénesis y la síntesis-liberación de endorfinas.

**Efecto de DHEA sobre la función sexual en modelo vivo:** En ratas previamente ooforectomizadas que recibieron tratamiento con beta endorfinas y DHEA se comprobó un importante aumento en la motivación sexual. Por el contrario, en ratas que sólo recibían DHEA, el incremento de los

niveles séricos de testosterona no indujo cambios en el comportamiento sexual. En conclusión, el tratamiento crónico con DHEA podría regular la respuesta de varios circuitos cerebrales relacionados con la función sexual cuando se administra concomitantemente a beta endorfina.

**DHEA y trastornos de depresión y ansiedad:** Se ha demostrado que la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se vincula a enfermedades crónicas del SNC como la depresión. Los glucocorticoides, tanto DHEA como cortisol, regulan muchas funciones psicológicas, como por ejemplo el afecto; la memoria y el aprendizaje. A pesar que las concentraciones de DHEA disminuyen en enfermedades crónicas, la concentración de cortisol aumenta y en consecuencia, crece la relación DHEA(S)/cortisol. Se vio que cambios en esta relación se vincula con importantes trastornos cognitivos y psiquiátricos (trastornos de ansiedad, anorexia, depresión, etc...).

**Efecto de DHEA en la función sexual en mujeres:** En numerosos estudios se demostró que mujeres entre 18 y 44 años de edad con bajo deseo sexual y poco placer sexual presentan niveles plasmáticos de DHEA por debajo del percentilo 10 para la edad. Es por ello que se propuso que el tratamiento con DHEA en mujeres postmenopáusicas podría tener un efecto androgénico y aumentar la libido y mejorar los síntomas vasomotores por su conversión en estrógeno. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que demuestre tal beneficio.

**Efecto de DHEA en pacientes con síndrome climatérico:** A pesar que el efecto del tratamiento con DHEA en trastornos sexuales no está del todo claro, muchos estudios demostraron que la administración de DHEA por un año mejora los síntomas climatéricos. Se lograron resultados similares a la terapia con tibolona o terapia hormonal.

**Conclusión.** En los últimos años los preparados de DHEA se han vendido en varios países como “la fuente de la juventud”. Sin embargo, existen controversias con respecto a sus beneficios como tratamiento en mujeres menopáusicas ya que no existen estudios concluyentes al respecto.

Dra. Jessica Fernandez. Residente de Tocoginecología del Htal J. M. Penna.

Dra María Alejandra Belardo. Jefa sección de Endocrinología Ginecológica, Servicio de Ginecología del Hospital Italiano.