

# EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN LA MENOPAUSIA

*Belinda Hómez de Delgado\**, *Gloria Pino\*\**, *Gladys Maestre de Hómez\*\**.

\* Hospital Noriega Trigo (IVSS), Av. 22 c/68 # 67-81, Maracaibo. Venezuela. \*\*Universidad del Zulia. Departamento de Neurociencias, Maracaibo. Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas.

**Métodos:** Del registro de participantes en el "Estudio Maracaibo del Envejecimiento", se seleccionaron 72 mujeres menopáusicas, entre 55 y 79 años. Treinta y seis mujeres fueron tratadas con TRH combinada continua con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) durante un año, y 36 mujeres no recibieron TRH: controles, pareados. El grupo1: recibió EEC 0,625mg + AMP 2,5mg; el grupo2: EEC 1,25mg + AMP 5,0mg. A todas las mujeres se le aplicaron pruebas neuropsicológicas, antes y después del tratamiento.

**Resultados:** Al comparar cada grupo experimental y control consigo mismo al inicio y luego de 12 meses, se observaron cambios en el área de la memoria, especialmente acentuada en el grupo control. También se compararon las mediciones de cada grupo experimental con su respectivo grupo control luego de un año de la evaluación inicial, se observaron diferencias significativas a favor del grupo control 2 en las pruebas de memoria de reconocimiento, orientación y razonamiento .

**Conclusiones:** Los cambios en la función cognitiva, observados en esta muestra, no pueden ser atribuidos a la TRH.

**Palabras Clave:** Terapia de reemplazo, hormonas sexuales, menopausia, función cognitiva.

## ABSTRAC

**Objective:** to evaluate the effect of hormone replacement therapy (HRT) on cognitive function in posmenopausal women.

**Methods:** seventy two posmenopausal women aged 55-79 years were selected from the Aging Maracaibo Study. Thirty-six women were treated with combined continued HRT (conjugated equine estrogen-CEE plus medroxyprogesterone acetate-MPA) during one year: Group 1 were treated with CEE 0,625 mg plus MPA 2,5 mg; Group 2 were treated with CEE 1,25 mg plus MPA 5 mg. Thirty-six not treated women served as paired controls. Neuropsychological tests were performed in all women before and after treatment.

**Results:** after one year of treatment with any of the CEE/MPA regimens, no significant changes in memory, recognition, orientation and rationalization were noted as compared with paired control groups. Unexpectedly, in these controls, beneficial effects on cognitive parameters were observed.

**Conclusion:** HRT did not changed cognitive function after one year of follow-up in posmenopausal women.

**Key Words:** Hormone replacement therapy, sex hormones, menopause, cognitive function.

## INTRODUCCIÓN

El incremento en la expectativa de vida y una mayor proporción de mortalidad masculina, conlleva a que las mujeres menopáusicas constituyan un grupo de la población en incremento progresivo<sup>1</sup>, lo cual trae consigo la preocupación de cómo mejorar su calidad de vida. En función de este objetivo, numerosos estudios avalan la eficacia de la terapia hormonal de

reemplazo en la menopausia por su eficacia en la prevención de la osteoporosis<sup>2,3</sup>. Sin embargo, su efecto en el sistema nervioso central, específicamente en el área cognitiva, no se ha esclarecido de forma concluyente<sup>4-8</sup>.

Las investigaciones en animales de experimentación han mostrado que las hormonas ováricas pueden afectar la función neuropsicológica de diversas

Recibido: Octubre 2002; Aceptado: Mayo 2003

**Dirigir correspondencia a :** Dra: *Belinda Hómez de Delgado*; Hospital Noriega Trigo (IVSS), Av. 22 c/68 # 67-81, Maracaibo. Venezuela. Tlf / fax: 0261-7516022, belindahomez@hotmail.com

maneras; en forma aguda regulando los niveles de neurotransmisores en especial de la acetilcolina (involucrada en procesos de aprendizaje y memoria) por efecto directo de los estrógenos sobre la acetilcolintransferasa<sup>9</sup>. Así mismo existe evidencia que sugiere que los estrógenos incrementan la síntesis de serotonina (neurotrasmisor importante en el estado anímico) vía inhibición de la monoaminoxidasa<sup>10</sup>; en contraste, la progesterona incrementa la actividad de dicha enzima<sup>11</sup>, lo cual puede predisponer a cambios negativos del estado anímico. A largo plazo, las hormonas ováricas pueden modificar la función cerebral modulando la formación de nuevas sinapsis excitatorias, esto se basa en los resultados de estudios in vitro donde se ha mostrado que los estrógenos incrementan la densidad dendrítica en las células piramidales de la región CA1 del hipocampo de ratas ovariectomizadas luego de 24-72 horas de su administración aguda, pero cuando la progesterona es administrada, inicialmente se mantiene el efecto proliferativo; sin embargo, al cabo de 8 horas la densidad dendrítica retorna rápidamente a sus niveles basales<sup>12</sup>. Interessantemente, un estudio realizado más tarde en ratas ovariectomizadas, mostró correlación entre estos cambios de la estructura neuronal y las diferencias en los resultados de las pruebas de memoria cuando se administró estrógenos y seguidamente un progestágeno<sup>13</sup>. Estos resultados soportan la hipótesis de un efecto deletéreo directo de los progestágenos sobre el funcionamiento cognitivo.

Dichas hormonas también modifican de diversas maneras el proceso de aterosclerosis bien induciendo cambios en el patrón lipídico<sup>14</sup>, o interviniendo en el proceso de isquemia cerebral<sup>15</sup>. Algunos estudios clínicos han mostrado que el suplemento hormonal en la menopausia está asociado con la preservación o mejoría de la función cognitiva<sup>6,7,16,17</sup>; sin embargo, los resultados varían según el subtipo de prueba cognitiva analizada. Así, mientras unos autores reportan mejoría en la memoria verbal<sup>16,17</sup>, otros encuentran cambios favorables en el lenguaje y razonamiento abstracto<sup>6</sup>. Algunos únicamente observan cambios en la memoria visual<sup>7</sup>, mientras que otros no observan beneficios en ninguna de las áreas del funcionamiento cognitivo<sup>5,8</sup>. El esclarecimiento del efecto real de las hormonas ováricas sobre la función cognitiva, entre mujeres menopáusicas sanas, se ha visto obstaculizado debido a los múltiples factores que pueden influir en los resultados de los estudios conducidos. Las diferentes metodologías utilizadas, la duración de las investigaciones, la diversidad de preparados y

dosis de estrógenos usados, así como su asociación o no con progesterona y el tipo de pruebas neuropsicológicas empleadas, son algunos de los aspectos que pueden explicar la inconsistencia de los hallazgos reportados.

Considerando las divergencias antes mencionadas, nos propusimos realizar un estudio caso-control, con el objeto de evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia sobre la función cognitiva, utilizando estrógenos y progesterona a diferentes dosis.

## MÉTODOS

**Muestra:** El “Estudio Maracaibo del Envejecimiento” es una investigación prospectiva longitudinal que se lleva a cabo desde 1.998 en la Parroquia Santa Lucia de Maracaibo, el cual se encarga de investigar la relación existente entre el envejecimiento y diferentes áreas de la salud; como son, la función cardiovascular, el estado nutricional y las condiciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas. Todos los lugares de la Parroquia fueron visitados y los individuos de 55 años o más fueron invitados a participar en el estudio. A cada sujeto se le explicó los exámenes y valoraciones que se realizarían como parte del mismo, luego de lo cual otorgaron su consentimiento para participar en él, cuando existían dudas acerca de la competencia para otorgar dicho consentimiento, este fue obtenido de un familiar cercano. Del registro de participantes del “Estudio Maracaibo del Envejecimiento”, se seleccionaron 61 mujeres menopáusicas, entre 55 y 79 años, con nivel educativo y tiempo transcurrido desde la menopausia similar (para evitar las diferencias que pudieran resultar por el desigual efecto neurotrófico de la TRH), con útero y ovarios intactos, que no hubiesen recibido terapia hormonal de reemplazo en los últimos 6 meses. Las mujeres eran por lo demás sanas, excluyéndose del estudio todas aquellas que por evaluación clínica, bioquímica o estudios de imágenes presentaran cáncer, enfermedad tromboembólica, hepatopatía activa, patología mamaria, hiperplasia endometrial, traumatismo craneal severo, retardo mental, demencia, depresión, accidente cerebrovascular o diabetes. Luego de obtener el consentimiento para participar en este brazo de la investigación que incluía la posibilidad de recibir reemplazo hormonal, se dividieron aleatoriamente en dos grupos que debían recibir tratamiento con estrógeno y progesterona en forma continua, a diferentes dosis, por el curso de un año (Grupos Experimentales 1 y 2). De la misma fuente mencionada, se tomaron 61 sujetos que formarían parte del grupo control,

asignándose un control pareado por edad y nivel educativo a cada sujeto estudio, manteniéndose sin terapia sustitutiva por el mismo período de tiempo.

**Evaluación neuropsicológica:** A todas las mujeres se les aplicó una serie de pruebas neuropsicológicas<sup>18</sup>, que evalúan funciones intelectuales típicamente afectadas en los cuadros demenciales. Dichas pruebas se realizaron al inicio y al cabo de 12 meses de la investigación. Las áreas evaluadas fueron:

#### 1.-**Memoria:**

##### 1.1.- **Memoria Verbal:**

Consiste en la capacidad de reproducir material recientemente aprendido (Memoria Inmediata), así como almacenar información nueva y recordarla a corto plazo, con y sin ayuda (Memoria Mediata), y al cabo de un período de tiempo más prolongado (Memoria Tardía). Se utilizó una versión de la Prueba de Recuerdo Selectivo<sup>19</sup>, que consiste en proporcionar al sujeto 12 palabras sin relación entre sí. Después se le pide a la paciente que recuerde la lista de palabras que se le dijeron al inicio de la prueba, repitiéndole luego de cada intento las palabras que no ha dicho, hasta que sea capaz de recordar la lista completa en un máximo de 6 intentos. En una segunda parte de la prueba, 15 minutos más tarde, se solicita a la paciente que repita la lista de palabras dada inicialmente. De esta pruebas se derivan los índices de memoria total, almacenamiento a largo plazo, memoria a largo plazo, consistencia del reconocimiento a largo plazo, memoria mediata y memoria de reconocimiento.

##### 1.2.-**Memoria no verbal:**

Consiste en la capacidad para recordar estímulos geométricos. Una versión de múltiple escogencia del test de retención visual de Benton<sup>20</sup>, que utiliza 10 figuras de la forma D de esta prueba, que el sujeto debe observar por 10 segundos y luego reconocer cada una de las figuras entre tres distractores.

##### 1.3.-**Orientación:**

Consiste en la capacidad para orientarse en tiempo y espacio. Se utilizaron diez ítems del examen de estado mental denominada Mini-Mental<sup>21</sup>.

#### 2.-**Habilidades constructivas:**

Consiste en la capacidad para percibir y reproducir figuras geométricas. Se utilizan dos pruebas, el test de Dibujo de Rosen<sup>22</sup> donde se deben copiar 5 diseños de dificultad creciente y 10 ítems tomados de la Prueba de Retención Visual de Benton<sup>20</sup>, en la cual el sujeto debe parear el dibujo con una de cuatro alternativas.

#### 3.-**Lenguaje:**

Consta de varias subpruebas:

- Identificación: Consiste en la capacidad para nombrar objetos mostrados. En esta prueba se

toman 15 ítems de la prueba de Denominación de Boston<sup>23</sup> y la persona debe ser capaz de reconocerlos por su nombre.

- Fluidez verbal: Esta prueba evalúa la capacidad para encontrar palabras. Tomada de la prueba de Asociación Controlada de Palabras<sup>24</sup>, en ésta, la persona debe nombrar en un minuto tantas palabras como sea posible comenzando con las letras P, A y F.
- Fluidez de categorías: Al igual que la anterior, evalúa la capacidad para encontrar palabras y es tomada de la prueba Asociación Controlada de Palabras. En ésta el sujeto debe nombrar en un minuto tantas palabras como le sea posible de las categorías animales, alimentos o prendas de vestir.
- Comprensión: Consiste en la capacidad para comprender el contenido de las preguntas formuladas. Para llevarla a cabo se utilizan 8 ítems de la prueba de Afasia de Boston<sup>25</sup>, sólo se requiere respuestas de si o no a preguntas relativamente sencillas.
- Repetición: Consiste en evaluar la capacidad para repetir una información dada. Se solicita la repetición de 8 frases tomadas de la prueba de Afasia de Boston.

#### 4.-**Razonamiento Abstracto:**

Consiste en la capacidad para realizar análisis de relaciones, formación de conceptos verbales y pensamiento lógico.

El área de razonamiento verbal fue tomada de la escala de inteligencia de Weschler para adultos (WAIS/R)<sup>26</sup>. Se solicita que el individuo identifique semejanzas relevantes entre pares de objetos. Para el área de razonamiento no verbal se usó la prueba de igualdades y desigualdades tomada de la Escala de Demencia de Mattis<sup>27</sup>, en la cual la persona debe seleccionar entre tres ítems los dos que son iguales, durante ocho intentos y luego debe identificar el elemento diferente.

#### 5.- **Atención:**

La prueba de atención en su versión de letras (TMX) está constituida por 100 trios de letras dentro de los cuales el paciente debe tachar solo la combinación TMX la cual aparece 20 veces, 5 veces en cada cuadrante de la prueba. La otra versión tiene el mismo procedimiento pero la instrucción es tachar un rombo el cual deberá identificar entre otras figuras geométricas similares<sup>28</sup>.

#### 6.- **Administración de la terapia hormonal:**

Las 61 mujeres fueron asignadas al azar a cada uno de los grupos; el tratamiento fue una combinación de estrógeno (EEC) y progesterona (AMP), administrados en forma de terapia combinada continua. Las pacientes se mantuvieron en el grupo

asignado hasta el final de la evaluación. Los grupos fueron los siguientes:

**Grupo 1 :** (EEC) 0,625mg + (AMP) 2,5mg diario, vía oral.

**Grupo 2:** (EEC)1,250mg + (AMP) 5,0mg diario, vía oral.

Los medicamentos fueron entregados mensualmente a las participantes a quienes se les solicitaba que los retiraran personalmente, con el objeto de realizar una evaluación clínica y a la vez corroborar su deseo de continuar en el estudio y con ello validar el cumplimiento del tratamiento hormonal. En el curso de los 12 meses que recibieron tratamiento, 15 mujeres se excluyeron por sangrado genital, 5 por enfermedades intercurrentes, 3 por congestión mamaria severa y 2 por tromboflebitis. Al mismo tiempo fueron excluidos del estudio sus controles pareados. De tal manera que se mantuvieron hasta la culminación del estudio un total de 72 mujeres, 36 de ellas ubicadas en los grupos experimentales ( 14 en el "grupo 1" y 22 en el "grupo 2") y otras 36 mujeres distribuidas en sus respectivos grupos controles. El período de selección y tratamiento de los sujetos estuvo comprendido entre el 15 de enero de 1.999 y el 15 de julio del 2.000.

#### 7.- Análisis Estadístico:

La diferencia entre la frecuencia observada y la esperada para las variables estado civil y tiempo transcurrido desde la menopausia, se estableció a través de la prueba Chi cuadrado. Los resultados se presentan en promedio±desviación standard. Para realizar las comparaciones intragrupo antes y después de tratamiento, así como para comparar los sujetos de cada grupo experimental con sus respectivos controles pareados luego de un año del estudio, se utilizó la T de Wilcoxon para muestras relacionadas, y para las comparaciones entre los grupos experimentales 1 y 2 se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. La significancia estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En la muestra definitiva se incluyeron 72 mujeres menopáusicas sanas, todas provenientes de la parroquia Santa Lucía de Maracaibo, con promedio de edad de  $63,16 \pm 5,9$  años y nivel educativo de  $5,8 \pm 3,11$  años. Las muestras y sus controles fueron homogéneas ( $\chi^2 = 3,641$ ; n.s) con respecto a edad, nivel educativo y tiempo transcurrido desde la menopausia (Tabla 1).

Con el objeto de evaluar la homogeneidad de la muestra seleccionada, se comparó el desempeño de las pruebas neuropsicológicas (donde se evaluó memoria, orientación, razonamiento, lenguaje,

**Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada.**

	Grupo Experim. I (n=14)	Grupo Control I (n=14)	Grupo Experim. II (n=22)	Grupo Control II (n=22)
Edad (años)	62,4 ± 6,5	58,2 ± 2,0	63,5 ± 6,6	67,4 ± 5,4
Educación (años)	6,5 ± 3,8	6,2 ± 2,0	5,1 ± 2,7	5,6 ± 3,4
Menopausia (fr)				
5 a 10 años	4,0	8,0	3,0	4,0
Más de 10 años	10,0	6,0	19,0	18,0

habilidades constructivas y atención) en los sujetos de los grupos experimentales con sus controles, así como entre ambos grupos experimentales antes de iniciar el tratamiento, no mostrando cambios significativos en las diferentes áreas estudiadas, salvo en el índice de repetición del área del lenguaje, en el grupo experimental 2 cuando fue comparado con su respectivo grupo control, por lo que se consideró innecesario mostrar dichos resultados.

Con la finalidad de analizar el efecto del tratamiento hormonal en el curso del estudio, realizamos comparaciones de los resultados de cada una de las pruebas neuropsicológicas antes mencionadas, al inicio del estudio y después de un año de tratamiento para cada grupo experimental (1 y 2) y de la misma manera se procedió con cada grupo control (1 y 2), observando cambios fundamentalmente en el área memoria, las cuales se evidenciaron en los cuatro grupos, siendo más numerosas en los grupos experimental y control 2. (Tabla 2 y 3).

Sin embargo, cuando se comparó cada grupo experimental con su respectivo grupo control luego de un año, sólo se observaron diferencias significativas entre el grupo experimental 2 y su grupo control en las pruebas de memoria de reconocimiento, orientación y razonamiento abstracto no verbal, siendo dicha diferencia a favor del grupo control (Tabla 4). En el resto de las pruebas no se observaron diferencias por lo que no se muestran los resultados. A fin de evaluar el efecto dosis de la medicación utilizada en ambos grupos experimentales, se compararon los promedios de estos dos grupos experimentales en el área de la memoria, orientación, razonamiento, lenguaje, habilidades constructivas y atención; luego de tratamiento hormonal, evidenciándose la ausencia de diferencias entre ambos grupos, de manera que no se encontró efecto diferencial entre las dos dosis utilizadas, por ello no mostramos dichos resultados.

**Tabla 2. Parámetros del área memoria obtenidos en el grupo 1: EEC 0,625mg + AMP 2,50mg; antes y después del tratamiento.**

Prueba	Grupo Experimental 1 (n=14)		Grupo Control 1 (n=14)	
	Antes	Después	Antes	Después
Memoria Total	40,21 ± 9,95	44,21 ± 9,00	40,93 ± 10,01	40,07 ± 8,69
Almacenamiento a Largo Plazo	28,07 ± 10,94	33,71 ± 11,98*	30,47 ± 13,94	32,64 ± 12,68
Memoria a Largo Plazo	27,79 ± 13,69	31,07 ± 11,47	27,93 ± 13,82	29,43 ± 12,82
Consistencia del Recomendación a Largo Plazo	19,00 ± 11,09	30,14 ± 12,04*	18,93 ± 13,84	22,71 ± 13,39
Mediata	5,71 ± 2,33	6,36 ± 2,44	5,80 ± 1,97	7,00 ± 2,08 **
Reconocimiento	10,14 ± 2,74	10,29 ± 1,77	11,00 ± 1,46	10,86 ± 1,70
Memoria no Verbal	6,85 ± 2,70	7,62 ± 2,84	6,93 ± 1,83	7,21 ± 2,04

\*p &lt; 0.05 antes vs después \*\*p &lt; 0.05 antes vs después

**Tabla 3. Parámetros del área memoria obtenidos en el grupo2: EEC 1,25mg + AMP 5,0mg; antes y después del tratamiento.**

Prueba	Grupo Experimental 2 (n=22)		Grupo Control 2 (n=22)	
	Antes	Después	Antes	Después
Memoria Total	37,36 ± 7,44	41,14 ± 8,42	33,67 ± 8,44	40,41 ± 8,42**
Almacenamiento a Largo Plazo	25,18 ± 10,86	31,27 ± 13,56*	22,95 ± 11,47	32,91 ± 8,83**
Memoria a Largo Plazo	22,36 ± 9,82	28,00 ± 11,76*	19,10 ± 10,35	29,23 ± 9,05**
Consistencia del Recomendación a Largo Plazo	14,82 ± 8,11	24,64 ± 13,35*	11,00 ± 8,78	22,05 ± 9,95**
Mediata	5,36 ± 2,01	6,77 ± 2,05*	5,00 ± 1,73	5,95 ± 1,76
Reconocimiento	10,14 ± 1,86	10,36 ± 1,62*	9,86 ± 2,22	11,18 ± 1,22**
Memoria no Verbal	5,95 ± 1,86	7,68 ± 1,62*	5,81 ± 1,91	7,05 ± 1,70**

\*p &lt; 0.05 antes vs después \*\*p &lt; 0.05 antes vs después

**Tabla 4. Comparación de Área Memoria, Orientación y Razonamiento en el grupo 2 después del tratamiento.**

Prueba	Grupo Experimental 2 (n=22) Después	Grupo Control 2 (n=22) Después
Memoria de Reconocimiento	10,36 ± 1,62	11,18 ± 1,22*
Orientación	7,64 ± 1,36	8,86 ± 1,96*
Razonamiento no Verbal	11,95 ± 2,19	13,62 ± 1,66*

\*p &lt; 0.05

## DISCUSIÓN

En nuestra investigación se planteó un diseño caso-control de manera que fuera posible evaluar el efecto de las diferentes dosis de la combinación EEC + AMP en la menopausia durante un año de tratamiento. En este estudio se encontró que los grupos experimentales 1 y 2 de mujeres tratadas con estrógenos y progesterona a diferentes dosis, mostraron mejoría significativa en las pruebas que evalúan memoria verbal y visual; sin embargo, dichos cambios se observaron igualmente en el grupo control, por lo que en esta muestra no es atribuible al efecto hormonal, sino que se presume sean debidas al aprendizaje de las pruebas.

Ditkoff y colaboradores<sup>5</sup>, en un grupo de 36 mujeres con menopausia quirúrgica, asintomáticas, que recibieron estrógenos solos sin progesterona concomitante, reportaron mejoría del estado anímico pero sin cambios cognitivos, de la misma que en nuestro estudio en el que tampoco se evidenciaron modificaciones en el área cognitiva.

De igual forma, Binder y colaboradores fallaron en encontrar diferencias significativas en las pruebas de memoria verbal, visual y atención en 81 mujeres menopausicas tratadas durante nueve meses con la combinación EEC 0,625mg/d más progesterona trimestral comparadas con placebo.<sup>29</sup>

El estudio controlado, doble ciego, aleatorizado, recientemente publicado en el que se evaluó el efecto de los estrógenos más progesterona sobre el funcionamiento cognitivo global en 4352 mujeres menopausicas; mostró resultados similares al nuestro, ya que de las 122 mujeres que presentaron un deterioro de la función cognitiva luego de 4 años de seguimiento, 63 pertenecían al grupo estudio y 59 al grupo placebo, por lo que concluyeron que esta combinación no tuvo un efecto protector.<sup>30</sup>

Existen varios estudios controlados donde se observa respuesta favorable en algunas de las pruebas del funcionamiento cognitivo con terapia estrogénica en

la menopausia, entre ellos podemos mencionar los de Sherwin<sup>16</sup>, así como los realizados por la misma autora junto a Phillips<sup>17</sup> en mujeres con menopausia quirúrgica realizada en edades comprendidas entre 45 y 48 años, en los que muestra mejoría especialmente en el área de la memoria verbal, distinto al nuestro donde no se observó cambios en ninguna de las pruebas de memoria. Las diferencias entre estos trabajos y el nuestro podríamos explicarlas por la influencia de varios factores: Primero, la edad de las mujeres y el tiempo de transcurrida la menopausia para el momento en que fue realizado el estudio; ya que las mujeres que participaron en los estudios de la Dra. Sherwin tenían edades promedio menores a las nuestras y además recientemente menopáusicas, mientras que en nuestro estudio se incluyeron mujeres con promedio de 63 años de edad y un periodo de tiempo de haber transcurrido la menopausia de 5-10 años ó más. Consideramos la hipótesis que tal vez la ausencia prolongada del efecto trófico de las hormonas ováricas pudiera estar influenciando la capacidad de revertir el deterioro de las funciones cognitivas con la terapia hormonal de reemplazo en nuestro grupo de estudio. Segundo, la diferencia en los regímenes de terapia hormonal utilizados, ya que mientras los estudios mencionados utilizan únicamente estrógenos en forma de diversos preparados y vías de administración, nuestro estudio se realizó con una combinación de estrógeno y progesterona, lo cual podría explicar nuestras divergencias, basados en los resultados de los trabajos realizados por Gould<sup>12</sup>, quienes reportaron que la formación de nuevas sinapsis es inducida por estrógenos e inhibida por la progesterona. Tercero, el alivio de los síntomas vasomotores y mejoría del estado de ánimo logrado con la terapia estrogénica en la perimenopausia en las pacientes de los trabajos señalados, pudiera estar modificando la respuesta en las pruebas cognitivas<sup>31</sup>. También podemos citar el trabajo de Duka y colaboradores<sup>32</sup>, quienes en 19 usuarias de estrógenos transdérmicos por un periodo de tres semanas de tratamiento reportaron respuesta favorable de los estrógenos sobre la memoria y habilidades construccionales. Similares a estos son los resultados del estudio publicado por Wolf y colaboradores<sup>33</sup> quienes utilizaron estrógenos transdérmicos durante dos semanas. Sin duda, los resultados favorables mostrados en estos trabajos son debido al efecto agudo de los neurotransmisores, pero quizás a largo plazo se produzca adaptación a este mecanismo y por ello en un estudio de un año de duración como el nuestro, este efecto ya no esté presente.

Se concluye que los resultados divergentes en los estudios que evalúan la función cognitiva en la menopausia pueden reflejar aplicación de distintas metodologías, diversidad de pruebas psicométricas usadas para evaluar la función cognitiva o diferencias en los regímenes utilizados en la terapia durante la menopausia; sin embargo, dados los múltiples mecanismos neuroquímicos, neurotróficos y vasculares a través de los cuales los estrógenos pudieran beneficiar el funcionamiento cognitivo y considerando las repercusiones que en materia de salud pública pudieran tener tales investigaciones, resulta imperiosa la necesidad de continuar realizando estudios controlados, con muestras numerosas, utilizando estrógenos solos y combinados con progesterona, por períodos prolongados de tiempo que permitan aclarar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia sobre el sistema nervioso central.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Bureau of the Census, International Program Center, International Data Base, 1997.
2. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; ii:11151-11154.
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson J. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-1146.
4. Sherwin BB: Estrogen and /or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13:345-357.
5. Ditkoff EC, Gary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improve psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:99-105.
6. Jacobs DM, Tang MX, Stern Y., Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Dooneief G, Gurland B, Mayeux R: Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998;50:368-373.
7. Resnick SM, Metter E, Zonderman AB. Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. A possible protective effect? *Neurology* 1997;49:1491-1497.
8. Barret-Connor E, Kritz Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993;269:2637-2641.
9. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lipa AS. The cholinergic hypothesis of memory dysfunction. *Science*. 1982; 217: 208-417.
10. Luine VN, Mc Ewen BS. Effect of oestradiol on turnover of type A monoamine oxidase in brain. *J Neurochem* 1977;28:1221-1227.

11. Halozbauer M, Yondin MB. The oestrous cycle of monoamine oxidase activity. *Br J Pharmacol* 1973;48:600-608.
12. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, Mc Ewen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990;10:1286-1291.
13. Sandstorm NJ, Williams CL. Memory retention is modulated by acute estradiol and progesterone replacement. *Behav Neurosci* 2001;115:384-393.
14. Applebaun-Bowden D, McLean P, Steinmetz A: Lipoprotein, apolipoprotein and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. *J Lipid Res* 1989;30:1895-1906.
15. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Post menopausal oestrogen treatment and stroke: A prospective study. *BMJ* 1988;297:519-522.
16. Sherwin BB, Phillips S. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal woman. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:474-475.
17. Phillips S, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-495.
18. Stern Y, Andrews H, Pittman J, Sano M, Tatemichi T, Lantigua R. Diagnosis of dementia in heterogeneous population. *Arch Neurol* 1992;49:453-460.
19. Buschke H, Fold PA. Evaluating storage, retention and retrieval in disorder memory and learning. *Neurology* 1974;24:1019-1025.
20. Benton AL. The visual retention test. New York NY. The Psychological Corp. 1955.
21. Folstein MF, Folstein FE, Mc Hugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients of the clinical. *Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
22. Rosen W. The Rosen drawing test. Bronx, N.Y. Veterans Administration Medical Center, 1981.
23. Kaplan E, Goodglass H, Wientraub S. Boston Naming Test. Philadelphia, PA. Lea & Febiger, 1983.
24. Benton AL, Hamsher K de S. Multilingual aphasia examination. Iowa City, Iowa. University of Iowa. Revised Manual, 1978.
25. Goodglass H, Kaplan D. The assessment of aphasia and related disorders. 2° Ed. Philadelphia PA. Lea & Febiger Odessa FL, 1983.
26. Weschler D. Weschler adult intelligence scale revised. New York NY: The Psychological Corp, 1981.
27. Mattis S. Mental status examination for mental syndrome in the elderly patient. En Bellak L, Karasu TB, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York, N.Y. Grune Stratton. 1976:77-121.
28. Diller, L; Ben-Yishay, Y; Gerstman, LJ Studies in cognition and rehabilitation in hemiplegia (Rehabilitation Monograph. No 50) New York, New York University Medical Center Institute of Rehabilitation Medicine, 1974.
29. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB; Koher WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137-146.
30. Rapp S, Espeland M, Shumaker S, Henderson V, Brunner M, Manson R, Gass M, Stefanick M, Lane D, Hays J, John K, Coker H, Dailey H, Bowen D. Effect of Estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*. 2003; 289:2663-2672.
31. Raskin A, Friedman AS, DiMascio A. Cognitive and performance deficits in depression. *Psychopharm Bull* 1982;18:196-202.
32. Duka T, Tasker R, Mc Gowan JF. The effects of 3 week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy women. *Psychopharmacology* 2000; 149:129-139.
33. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Torber S, McEwen BS, Kirschbaum C. Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:727-741.