

01985



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DOCTORADO EN PSICOLOGIA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

POSTMENOPAUSIA. CAMBIOS HORMONALES Y
FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

ELIZABETH AVELEYRA OJEDA

DIRECTORA DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLIS

COMITÉ DE TESIS: DRA. MARIA ASUNCIÓN CORSI CABRERA
DR. MIGUEL ANGEL GUEVARA PEREZ
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES
DRA. MARTHA LILIA ESCOBAR RODRÍGUEZ
DR. ALONSO FERNANDEZ GUASTI
DR. JAVIER AGUILAR VILLALOBOS

MEXICO, D. F.

2005

M343950



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis tres pequeños maestros que con su inocencia,
travesuras y amor, hicieron de este logro una
maravillosa y desafiante aventura.

Sofia, Alfonso y Daniel

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ELIZABETH AVELYNKA
OJEDA

FECHA: 11 - MAYO - 05

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su cariño y confianza.

A Roberto Alfonso, por elegir y continuar por el mismo camino.

A la Dra. Feggy Ostrosky, por 10 años de intensas enseñanzas académicas y de la vida.

A mis revisores de tesis: Dra. Maria Corsi Cabrera, Dr. Miguel Angel Guevara Pérez, Dra. Matilde Valencia Flores, Dra. Martha Escobar Rodríguez, Dr. Alonso Fernández Guasti y Dr. Javier Aguilar Villalobos, por su tiempo y enriquecedores comentarios a este trabajo.

A Maura Ramírez Flores y Azucena Lozano por su valiosa colaboración en la evaluación de una parte de la muestra.

A mis compañeros y amigos: Gabriela Castillo, Esther Gómez, Julio Flores y Alicia Velez, por todo su apoyo académico y personal.

A todos los entusiastas compañeros del Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología de la Facultad de Psicología de la UNAM.

Al Dr. Sebastián Carranza Lira por abrirme las puertas del Departamento de Ginecología-endocrina de la Clínica de Gineco-obstetricia No.4 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPITULO I	
1. CLIMATERIO Y POSTMENOPAUSIA	10
1.1. Diagnóstico	10
1.2. Cuadro Clínico	13
CAPITULO II	
2. ESTEROIDES Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	20
2.1. Hormonas y esteroides	20
2.2. Estrógenos	24
2.3. Progesterona	30
2.4. Andrógenos	32
CAPITULO III	
3. TERAPIA HORMONAL Y FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO	34
3.1 Terapia Hormonal	
3.2 Terapia hormonal y estudios neuropsicológicos	41
3.2.1. No tiene efectos en el funcionamiento cognoscitivo global	41
3.2.2. Beneficios en el funcionamiento cognoscitivo global	42
3.2.3. Efectos negativos en el funcionamiento cognoscitivo global	43
3.2.4. Efectos en funciones cognoscitivas específicas	44

3.2.5. Disminuye el riesgo de demencia.	47
3.2.6. No tiene efectos en la demencia o incrementa el riesgo	48
3.3.Terapia hormonal y Potenciales relacionados a eventos	53
3.3.1. Componente P300	54
3.3.2. Componente N400	56
CAPITULO IV	
4. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	59
4.1. Objetivo General	60
4.2. Objetivos Especificos	60
4.3. Hipótesis	61
4.4.1. Definición de variables	61
4.5. Sujetos	64
4.6. Criterios de inclusión	64
4.7. Criterios de exclusión	65
4.8. Instrumentos y/o materiales	67
4.10. Procedimiento	71
CAPITULO V	
5. RESULTADOS	76
5.1.Resultados Neuropsicológicos	76
5.2.Resultados Electrofisiológicos	81
CAPITULO VI	
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	89
BIBLIOGRAFÍA	98
APÉNDICE	112

RESUMEN

Los estudios clínicos que han analizado los efectos de la terapia hormonal con estrógenos (TH/E) en mujeres con postmenopausia han aportado resultados controversiales. Algunos estudios no encuentran ningún beneficio en el funcionamiento cognoscitivo global; otros reportan beneficios en funciones cognoscitivas específicas incluyendo: la atención, la memoria de trabajo, la memoria verbal y en el razonamiento; y otros han propuesto que la TH/E disminuye o incrementa el riesgo de desarrollar un proceso demencial. El objetivo del presente estudio fue analizar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico de 30 mujeres postmenopáusicas jóvenes (\bar{X} = 51.7 años) antes y después (6 meses) de la administración de una TH/E. La muestra se dividió en tres grupos: un grupo de 10 mujeres postmenopáusicas a quienes se les administró TH/E (estrógenos equinos conjugados), un grupo de 10 mujeres que tomaron TH/E más progestágenos (TH/E+P; clormadinona) y un grupo de 10 que no recibieron TH/E. La evaluación neuropsicológica se realizó a través del NEUROPSI:ATENCIÓN Y MEMORIA, que es una batería previamente estandarizada en población hispanohablante, que evalúa diversos procesos de atención y memoria. Los resultados mostraron que el funcionamiento cognoscitivo de las mujeres postmenopáusicas que tomaron TH/E+P presentó cambios significativos en la atención y en la memoria de trabajo. Los efectos positivos a corto plazo observados en el funcionamiento cognoscitivo pueden estar relacionados con la estimulación de receptores y/o factores neurotróficos cerebrales que están presentes en las mujeres jóvenes postmenopáusicas.

Esta investigación recibió apoyo del CONACYT Proyecto No. 38570-H.

ABSTRACT

The clinical studies of cognition in women with postmenopausal and hormone therapy with estrogen (HT/E) has produced conflicting results. Some studies have shown no beneficial effects of HT/E on global cognitive function; others have revealed a benefit in different cognitive domains, particularly: attention and working memory, verbal memory and reasoning, or global cognitive functions; and others have proposed that HT/E diminish or increase the risk of developing dementia. The objective of this study was to analyze the neuropsychological and electrophysiological profiles of 30 postmenopausal young women (\bar{X} = 51.7 years of age) before and after (6 months) the application of HT/E. Neuropsychological function were evaluated with a battery of tests for the assessment of attention and memory previously standardized and validated in a Spanish Speaking population (NEUROPSI: Attention & Memory). Thirty postmenopausal women participated. Ten were treated with HT/E (conjugated equine estrogens), ten were treated with HT and progesterone (HT/E+P, chlormadinone), and ten did not receive any treatment. The results showed that the postmenopausal women who were treated with HT/E+P presented significant changes in attention and memory. The short term positive effects associated with HTE in these samples could be related to the stimulation of brain receptor and/or neurotrophic factors that are still present in the postmenopausal young women.

This research was supported by grant from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (38570-H).

INTRODUCCION

El deterioro de las funciones cognoscitivas en el envejecimiento se ha asociado con cambios estructurales en el cerebro sin embargo, la causa de estos cambios se desconoce. Algunos de los procesos que se requieren para el adecuado funcionamiento neuronal se modifican con la edad, causando daño neuronal (Stern y Cartensen, 2000). El origen de las alteraciones en los procesos cognoscitivos puede deberse a la disminución de la eficiencia y cantidad de las sinapsis, redes neuronales, funciones neuroquímicas y neuroendócrinas de regiones cerebrales específicas (Honing y Rosenberg, 2000).

En la mujer el envejecimiento se encuentra matizado por la menopausia, la cual es conocida como la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva. El envejecimiento reproductivo depende de la producción folicular y su consecuente disminución en la producción endógena de estradiol y de las demás hormonas esteroideas (Van Zonneveld, Scheffer, Broekmans y Velde; 2001).

La pérdida de la capacidad reproductiva característica de la menopausia enfrenta a la mujer a importantes cambios psicológicos, sociales y cognitivos que limitan su vida familiar, laboral y social (Aveleyra 2002; Obermeyer, 2000). En comparación con otros mamíferos femeninos la mujer vive relativamente más tiempo después de la menopausia. La menopausia se presenta entre los 48 a 50 años por lo que la mujer pasa el 33% del tiempo de su vida, entre 25 y 30 años en la fase postmenopáusica (Eskin, 1994; Wise, Smith, Dubai, Wilson, Rau & Cashion, 2002).

En la postmenopausia se presentan una disminución significativa de los estrógenos y la progesterona, que se ha relacionado con trastornos cognoscitivos y afectivos, y un mayor riesgo de padecer procesos demenciales (Berman, et al 1997; Fluck, et al, 2002; Maki, Zonderman y Resnick, 2001; Rice et al, 2000).

Numerosos estudios han sugerido que los esteroides sexuales y en particular los estrógenos y la progesterona en el cerebro, tienen una función de crecimiento y reparación neuronal (McEwen, 1999). Estudios clínicos sugieren que el uso de una Terapia Hormonal (TH) con estrógenos o en combinación con progestágenos, puede ser un protector de deterioro cognoscitivo. Sin embargo, el reporte de los estudios clínicos que han evaluado el funcionamiento cognoscitivo en la postmenopausia son controversiales. Algunas investigaciones revelan que los niveles elevados de estrógenos tienen efectos en el funcionamiento cognoscitivo global (Kimura, 1995; Steffins et al, 1999; Yaffe et al, 2000; Pan et al, 2003); otros estudios no han encontrado estos efectos (Barrett-Connor y Kritz-Silverstein, 1993; File, Heard y Rymer, 2002; Fillenbaum, Hanlon, Landerman y Schmader, 2001; Mathews, Cauley, Yaffe y Zmuda, 1999; Polo-Kantola et al, 1998); otros estudios reportan efectos positivos en funciones cognoscitivas específicas (Berman, Schmidt, Rubinow, Danaceau y Van Horn, 1997; Fluck, File, Rymer y Franzcog, 2002; Keenan, Ezzat, Ginsburg y Moore, 2001; Maki, Zonderman y Resnick, 2001; Resnick, Maki, Golski, Kraut y Zoderman, 1998; Rice et al, 2000; Rudolph et al, 2000; Shaywitz et al, 1999; Smith, Minoshima, Kuhl y Zubieta, 2001; Wolf et al, 1999), y algunos estudios clínicos recientes han incluso reportado que la TH tiene efectos negativos en la cognición (Rapp et al, 2003).

Diversas investigaciones han reportado que el uso de la TH disminuye el riesgo de demencia, en particular para la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Asthana et al, 2001; Henderson, Benke, Green, Cupples y Farrer, 2005; Hovergost et al, 2002; Kawas et al, 1997; Leblanc et al, 2001; Tang et al, 1996; Yaffe et al, 1998; Zandi et al, 2002); mientras otras muestran que no tiene ningún efecto en la presencia o retraso de un proceso demencial (Mulnard et al, 2000), o bien, que el uso de la TH incrementa el deterioro cognoscitivo global en la demencia (Shumaker et al, 2003).

Con tal motivo, surge el interés por investigar, a través de las evaluaciones neuropsicológicas y las técnicas electroencefalográficas como los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE), el funcionamiento cognoscitivo en mujeres postmenopáusicas que han tomado TH.

El presente trabajo está conformado por seis capítulos. En el primer capítulo se describen las características, el diagnóstico y el cuadro clínico del climaterio y la postmenopausia. El capítulo dos explica la función de las hormonas y los esteroides (estrógenos, progesterona y andrógenos) y sus relaciones con el Sistema Nervioso Central (SNC). En el capítulo tres se presenta una revisión de las diferentes investigaciones que han estudiado los efectos de la TH en el funcionamiento cognoscitivo, a través de evaluaciones neuropsicológicas y de la técnica de los PRE (componentes P300 y N400). El capítulo cuatro describe el desarrollo de la investigación: el planteamiento del problema, el objetivo, la hipótesis, la definición de variables, los sujetos, los criterios de inclusión, los instrumentos, los materiales y el procedimiento. El capítulo cinco muestra los resultados estadísticos que se obtuvieron en la evaluación neuropsicológica y

electroencefalográfica. Por último, en el capítulo seis se presenta la discusión de los resultados.

I. CLIMATERIO Y POSTMENOPAUSIA

La esperanza de vida se ha incrementado y con ella las alteraciones asociadas a la vejez. En los países desarrollados, en 1990 la población entre 65 y 75 años constituía cerca del 13% de la población y se ha calculado que para el año 2030 será del 18%, pero si se suma la población mayor de 75 años, se calcula que alcanzará un 33%. En Latinoamérica en la década de los 90's la población entre 60 y 75 años representaba un 6% y se estima que para el año 2030 incrementará hasta un 14% (Organización Panamericana de la Salud, 1994).

En 1994, la esperanza de vida para la mujer, era de 74.73 años y para el 2035 se espera que sea de 81.35 años. Este incremento representa un problema de salud pública ya que más de 600 millones de la población mundial son mujeres mayores de 50 años y más del 80% reportan síntomas climatéricos que deterioran su calidad de vida (Organización Panamericana de la Salud, 1994).

DIAGNÓSTICO

El término climaterio se confunde con el término menopausia. Algunos clínicos reservan el término menopausia al fenómeno hormonal y reproductivo. En cambio el término climaterio se reserva para los cambios biológicos y psicológicos de la menopausia.

El climaterio ha sido descrito por tres etapas del funcionamiento endocrino: premenopausia, menopausia y postmenopausia. La premenopausia representa el periodo anterior a la menopausia, donde la vida productiva de la mujer puede

iniciar su descenso y, aunque este es muy variable, se dice que puede aparecer después de los 35 años. La menopausia representa el cese definitivo de la menstruación como consecuencia de insuficiencia ovárica, y se presenta en la mujer que cursa entre los 47 y 51 años de edad (Malacara, 2002). El diagnóstico es primordialmente clínico y se realiza en forma retrospectiva cuando ha transcurrido un período de 12 meses sin menstruación. Durante este período se presentan síntomas vasomotores recurrentes (bochornos y suduración nocturna), cambios en los niveles de las gonadotropinas, incrementos de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), y disminución de los niveles de estrógenos y la progesterona (Prior, 1998), después de este período se presenta la postmenopausia. En la figura 1 se muestran los cambios en los niveles de FSH, LH y estradiol durante la menopausia.

La menopausia puede presentarse de forma natural o por una intervención quirúrgica, esta última se conoce como histerectomía (Celades, 1994).

El diagnóstico clínico de la menopausia requiere además tomar en cuenta la ausencia de menstruación por 12 meses y la determinación de las hormonas que se modifican con la disminución de la producción ovárica. La determinación de la LH, FSH y estradiol debe realizarse entre los días 3 y 5 del ciclo, si es que la paciente aún tiene periodos menstruales, pero en el caso de cursar con amenorrea se puede realizar cualquier día.

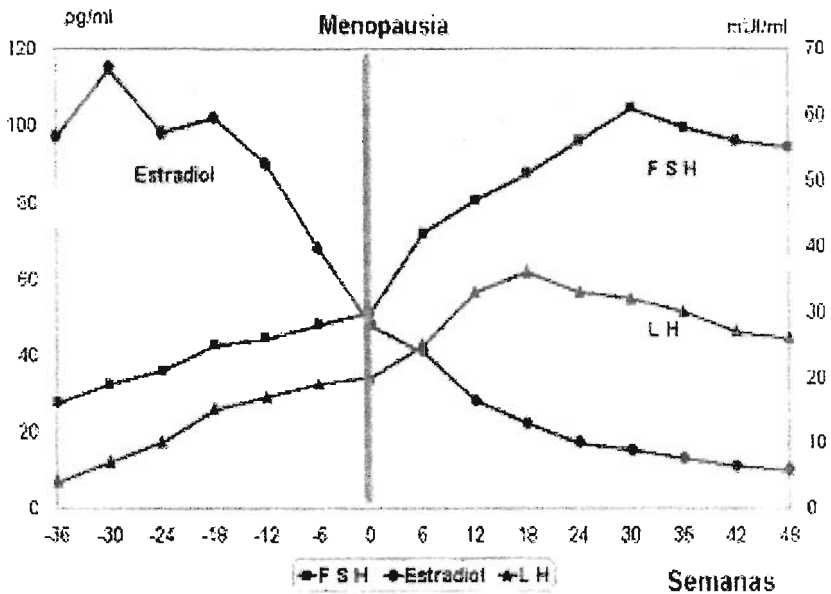


Figura 1. Cambios en los niveles de FSH, LH y estradiol durante la menopausia.

Se considera que un valor de FSH por arriba de 30 mIU/ml es diagnóstico de falla ovárica si se acompaña de una determinación de estradiol por debajo de 30 pg/ml. La elevación de la FSH por arriba de 15 mIU/ml, acompañada de la disminución de la hormona inhibina, puede sugerir diagnóstico de premenopausia (Kronenberg, 1999). Sin embargo, se ha descrito que entre el 12 y 13% de las mujeres premenopáusicas presentan ciclos ovulatorios ocasionales; por lo que las determinaciones en un ciclo pueden coincidir con un ciclo ovulatorio, lo cual puede llevar a errores en el diagnóstico (Forsbach et al, 1995). Una vez

que han pasado 12 meses de la menopausia, la determinación de la FSH y estradiol tiene sensibilidad elevada, además la sintomatología clínica es obvia.

CUADRO CLÍNICO

La pérdida de la producción de los estrógenos que caracteriza a la menopausia ocasiona cambios que afectan la salud de la mujer. Estos cambios pueden confundirse con las alteraciones propias del envejecimiento del organismo, particularmente con los cambios relacionados a las enfermedades crónicas y degenerativas como: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y trastornos reumáticos (Malacara, 2002). Para conocer el impacto de la menopausia es necesario analizar la interacción de estos problemas de salud con la disminución hormonal y los cambios que pueden ocasionar.

De acuerdo con la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS, sus siglas en inglés), el climaterio presenta la siguiente sintomatología: bochornos, palpitaciones, cefalea, trastornos de sueño, dolor o presión de pecho, disnea, adormecimiento, debilidad o fatiga, dolor en articulaciones o espalda, pérdida de la memoria, ansiedad, depresión, incontinencia urinaria, sequedad vaginal, disminución de la libido, dispareunia, caída de cabello, crecimiento de vello facial e incremento de peso (Carranza, 2002).

Alrededor del 85% de las mujeres presentan síntomas asociados a la menopausia. De las mujeres sintomáticas, el 30% los padecen en forma intensa y el 65% en forma leve. Del total de mujeres con sintomatología climatérica el 75% los presenta por 1 a 5 años, y sólo el 25% por más de 5 años (Daly et al, 1993).

En México, un estudio realizado por Murillo, Carranza y Zamora, (1999) sobre la sintomatología climatérica en un grupo de mujeres postmenopáusicas plantea que el 77% de mujeres presentan síntomas vasomotores (bochornos, sudoración, palpitaciones), el 75% dolor óseo, el 41% incontinencia urinaria, el 70% disminución de la libido, el 64% irritabilidad, el 60% insomnio, el 59% cefalea y el 46% depresión.

Los síntomas físicos y psicológicos que aparecen en el periodo de la menopausia constituyen un importante deterioro de la calidad de vida (Kuh, Wadsworth y Ardi, 1997; Obermeyer, 2000). Se ha planteado que la sintomatología del climaterio abarca 4 grupos: vasomotor, urogenital, metabólico y psicológico (Carranza, 2002). En el grupo vasomotor se incluyen los bochornos, los cuales están asociados a la disminución de las concentraciones de estrógenos, Clínicamente muchas mujeres presienten que el bochorno se aproxima, lo cual ocasiona ansiedad, hormigueo y/o presión en la cabeza. Al inicio del bochorno se incrementa la temperatura, seguido de sudación con predominio en la parte superior del cuerpo, e incremento de la resistencia de la piel. En el periodo inmediato a la presentación del bochorno, la frecuencia cardiaca y el flujo sanguíneo se comienzan a elevar. Estos cambios se pueden presentar dos a tres veces al día o incluso varias veces por hora, por lo que puede generar ansiedad e irritabilidad en la paciente (Kronenberg, 1999). La presencia de bochornos y disminución de los estrógenos se han relacionado con picos de la secreción de la hormona LH pero sin que esto sea la causa del mismo, pues incluso ocurren con concentraciones bajas de LH (Matt, Kauma, Pincus, Velhuis y Evans, 1998). Asimismo, se ha observado que las concentraciones de adrenalina se incrementan

con el bochorno, en tanto que las de noradrenalina disminuyen. Las concentraciones de b-endorfina, b-lipotropina, hormona adrenocorticotropa, cortisol y dehidroepiandrosterona incrementan durante el bochorno, pero el pico máximo se encuentra después de que los síntomas han terminado (Kronenberg, 1999).

Los síntomas del grupo urogenital se caracterizan por amenorrea como consecuencia del hipoestrogenismo intenso al presentarse el "agotamiento" folicular. En la citología vaginal, el hipoestrogenismo se manifiesta por modificación de las poblaciones celulares al disminuir el número de células. Esta disminución se relaciona con el adelgazamiento del epitelio, así como con la atrofia y menor resistencia al traumatismo, lo que condiciona los sangrados. Así mismo, la disminución de estrógenos da lugar a que la flora vaginal (lactobacilos) disminuya, lo que ocasiona elevación del pH vaginal, y predisposición a infecciones (Nilsson, Risberg y Heimer, 1995). Otro síntoma de tipo urinario es la incontinencia urinaria que se relaciona con la disminución de la colágena y la atrofia del epitelio uretral (Falconer, Ekman, Malmstrom y Ulmstem, 1994). En el endometrio de la mujer postmenopáusica la producción de estrógenos acompañada de una disminución de progesterona se asocia a un mayor riesgo de cáncer de endometrio. En esta etapa se pueden presentar sangrados irregulares, los cuales en la mayor parte de los casos se deben a la atrofia, no obstante, deben estudiarse por la posible presencia de un proceso maligno, sobre todo en mujeres con obesidad, quienes producen una mayor cantidad de estrógenos (Castiel, 1999; Sendag, Cosan Terek y Ozsener, 2001). Los estrógenos y la progesterona, pueden también promover tumores mamarios. En caso de que se presenten este

tipo de tumores, la administración de antiestrógenos ha demostrado ser de utilidad en el tratamiento del cáncer de mama, y también puede reducir su presencia en mujeres de alto riesgo. De manera particular, la aparición y evolución del cáncer de mama se relacionan con: variables reproductivas (menarquia temprana, edad de primer embarazo a término y menopausia tardía), obesidad, edad de presentación, características histológicas y bioquímicas del tumor, etapa clínica y calidad del tratamiento (Fisher, Constantino y Wickerham, 1998). No obstante, los estudios que plantean la existencia de una relación directa entre el cáncer y los niveles de estrógenos y progesterona en sangre, orina, o ambos; son controversiales.

Los síntomas metabólicos que se presentan asociados a la disminución de estrógenos son el resultado de un conjunto de alteraciones asociadas a los cambios en los niveles de las lipoproteínas de alta y baja densidad, como los triglicéridos y colesterol, los cuales favorecen mayor riesgo de enfermedades vasculares. Además, el hipoestrogenismo modifica el metabolismo óseo, lo cual a largo plazo puede producir osteoporosis. En los primeros cinco años de la menopausia se pierde cerca del 30% de la masa ósea, y a partir de entonces se pierde cerca del 1% adicional cada año. Esta pérdida ósea asociada con la disminución de estrógenos interactúa con otros factores, entre los que destacan: la genética, la alimentación, la producción hormonal el peso corporal y el estilo de vida (p. e. el consumo de tabaco, cafeína, etc) (Kronenberg, 1999).

Los cambios hormonales en la menopausia y la edad de las pacientes son dos factores que pueden desencadenar sintomatología de tipo psicológica, no obstante la diversidad de personalidades encontradas en las mujeres son otro

factor a considerar en el climaterio. La psicología clínica propone que los síntomas somáticos no pueden ser explicados por una etiología orgánica. Estos síntomas se presentan de manera recurrente en alrededor del 95% de las mujeres postmenopáusicas y son el resultado de una historia previa de trastornos psicopáticos y neuróticos que se vienen arrastrando del desarrollo psicosexual y de la maduración (Gesensway, 2001). Esta postura sostiene la tesis de que las mujeres complicadas tienen un climaterio complicado.

La depresión y la ansiedad son síntomas frecuentes asociados a la edad y se presentan con mayor prevalencia en las mujeres, en una relación de 3 a 1 respecto a los hombres y de 5 a 1 durante la menopausia (Ballinger, 1990).

La depresión puede presentarse en cualquier edad, pero el inicio de la vejez *per se* es un ambiente propicio para sufrir estos síntomas. Es un hecho que después de los 40 años de edad se agudiza la frecuencia de episodios estresantes de la vida. La presencia de enfermedad o muerte de los padres o del esposo, la aparición de enfermedades, los conflictos conyugales, el cambio de domicilio y nivel de vida, la separación de los hijos y la jubilación, finalmente causan una crisis de identidad (Obermeyer, 2000; Gesensway, 2001).

Además de los factores psicológicos, los estudios experimentales han encontrado que la depresión puede deberse a un desequilibrio bioquímico. Los estrógenos tienen un efecto estimulante en el SNC, ya que disminuyen la actividad de la monoaminooxidasa (MAO) la enzima que cataboliza a la serotonina, y cuya eficiencia se asocia como factor causal de la depresión. A diferencia de estos efectos la progesterona tiene propiedades de analgesia y anestesia (Contreras, Martínez-Mota, Saavedra y Molina, 1998, Fernández-Guasti y Picazo, 1999), y

aumenta la actividad de MAO dando como resultado una baja concentración de serotonina cerebral que puede predisponer la presencia de alteraciones psicológicas (Cummings y Brizendine, 2002).

Las investigaciones sobre la relación entre la depresión mayor y menopausia son controversiales ya que algunos no han encontrado datos que muestren la existencia de dicha relación (Avis, 2000), pero si han encontrado una relación entre estas variables (Ballinger, 1990; Bromberger, Meyer y Kravitz, 2001; Carranza-Lira y Valentino, 1999; Salvatierra, 1993).

Ballinger (1990) realizó un estudio de la percepción de la salud en mujeres de 40 a 50 años. Reportó que el 15% de las menopáusicas presentó un trastorno de personalidad, el cual las predispuso a desarrollar síntomas relacionados con el estrés, somático y psicológico, que precede a la menopausia.

Salvatierra (1993), propone que como resultado de la relación entre la carencia estrogénica y la personalidad se pueden describir dos cuadros climatéricos fundamentales: el síndrome menopáusico y el síndrome afectivo climatérico.

El síndrome menopáusico se caracteriza por presentar sofocos y crisis sudorales frecuentes, acompañados de otros síntomas neurovegetativos y alteraciones psicológicas (insomnio, melancolía, irritabilidad, disminución de la libido). Los síntomas se agudizan en el año siguiente de la menopausia, y se relacionan temporalmente con el cambio menstrual y con los niveles de estrógenos.

Por otro lado, en el síndrome afectivo climatérico los síntomas vasomotores permanecen en segundo plano y predominan los síntomas psicológicos que

deterioran el funcionamiento social y laboral de la mujer, causándole infelicidad. El trastorno afectivo puede expresarse en: un cuadro de irritabilidad, con excitación, nerviosismo, ansiedad e insomnio; un cuadro de astenia, agotamiento, cansancio, baja autoestima y dificultades de concentración y memoria; y un cuadro de melancolía y depresión, con abulia, tristeza, "malos pensamientos" y accesos de llanto.

En resumen, los síntomas menopáusicos más frecuentes dependen en gran medida de la disminución de los estrógenos y de la progesterona; sin embargo, la mayoría de ellos interactúan con la genética, la alimentación, los antecedentes gineco-obstétricos, el estilo de vida y en particular los de tipo psicológico interactúan a su vez con factores culturales y sociales.

II. ESTEROIDES Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En la mujer los cambios neuroendocrinos asociados al envejecimiento se manifiestan en aquellos órganos en los que se han identificado receptores para los esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y andrógenos) incluyendo el SNC. El envejecimiento reproductivo depende de la producción folicular y su consecuente disminución de la producción endógena de estradiol, progesterona y andrógenos (Van Zonneveld, Scheffer, Broekmans y Velde; 2001).

HORMONAS Y ESTEROIDES

El término hormona se deriva del verbo griego ὁρμεῖν "horman" que significa excitar. En la literatura científica el término "hormona" fue utilizado por primera vez en 1902 para describir la actividad secretora, la cual se produce por el duodeno que induce la secreción de jugo pancreático (Bayliss y Starling, 1902).

Las hormonas son moléculas con características estructurales variadas que son sintetizadas y secretadas por células especializadas de diferentes tejidos. Las células blanco para una hormona pueden estar ubicadas en uno o varios tejidos del organismo pero la condición de afinidad depende de que las células posean receptores específicos para dicha hormona. Las hormonas pueden ser clasificadas por: su unión a proteínas transportadoras en sangre, vida media en el plasma, solubilidad en agua o lípidos, ubicación de receptores celulares, tipo de mediador intracelular y si pueden cruzar la barrera hematoencefálica.

Por otro lado, de acuerdo con su estructura molecular fundamental, las hormonas pueden ser divididas en: 1) aminas o derivados de aminoácidos, 2)

péptidos y proteínas, y 3) esteroides (Norman y Litwack, 1997). Los esteroides son hormonas que provienen principalmente de las gónadas y de las glándulas suprarrenales, que ejercen efecto directo sobre el SNC. La estructura química de los esteroides consiste básicamente en un ciclo pentano perhidrofenantreno de 21 carbonos. La biosíntesis esteroidea es regulada por las enzimas: citocromo P450 (enzima desramificante del colesterol), citocromo P450sc 17- α -hidroxilasa, citocromo P450 aromatasa y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD) (Mellon, 1994, Robel y Baulieu, 1994).

El precursor de todas las hormonas esteroideas es el colesterol, nuestros organismos producen cantidades importantes de colesterol a partir del acetato de nuestros hígados (Nelson, 1996). La figura 2 muestra las vías bioquímicas de la síntesis de los esteroides.

En respuesta a las señales hormonales procedentes de la hipófisis anterior, en las glándulas suprarrenales la pregnanolona se transforma en progesterona y a continuación en diversos corticoides. Al igual que ocurre en todas las hormonas esteroides, parece que los corticoides son liberados al mismo tiempo que son producidos (Nelson, 1996).

En las últimas décadas se ha incrementado el conocimiento acerca de los esteroides y su papel en el SNC. Las hormonas esteroideas participan en el desarrollo y maduración del SNC, modulan la transmisión sináptica en varias regiones del cerebro (McEwen, 1999, Genazzani, Spinetti, Gallo y Bernardi, 1999, Díaz et al, 2000, Díaz, 2001). Así mismo, algunos estudios reportan que el flujo sanguíneo cerebral en las mujeres guarda cierta relación con la concentración de

estrógenos circulantes y en la postmenopausia la administración de estrógenos mejora la circulación sanguínea (Resnick et al, 1998; Shaywitz et al, 1999; Rasgon et al, 2001).

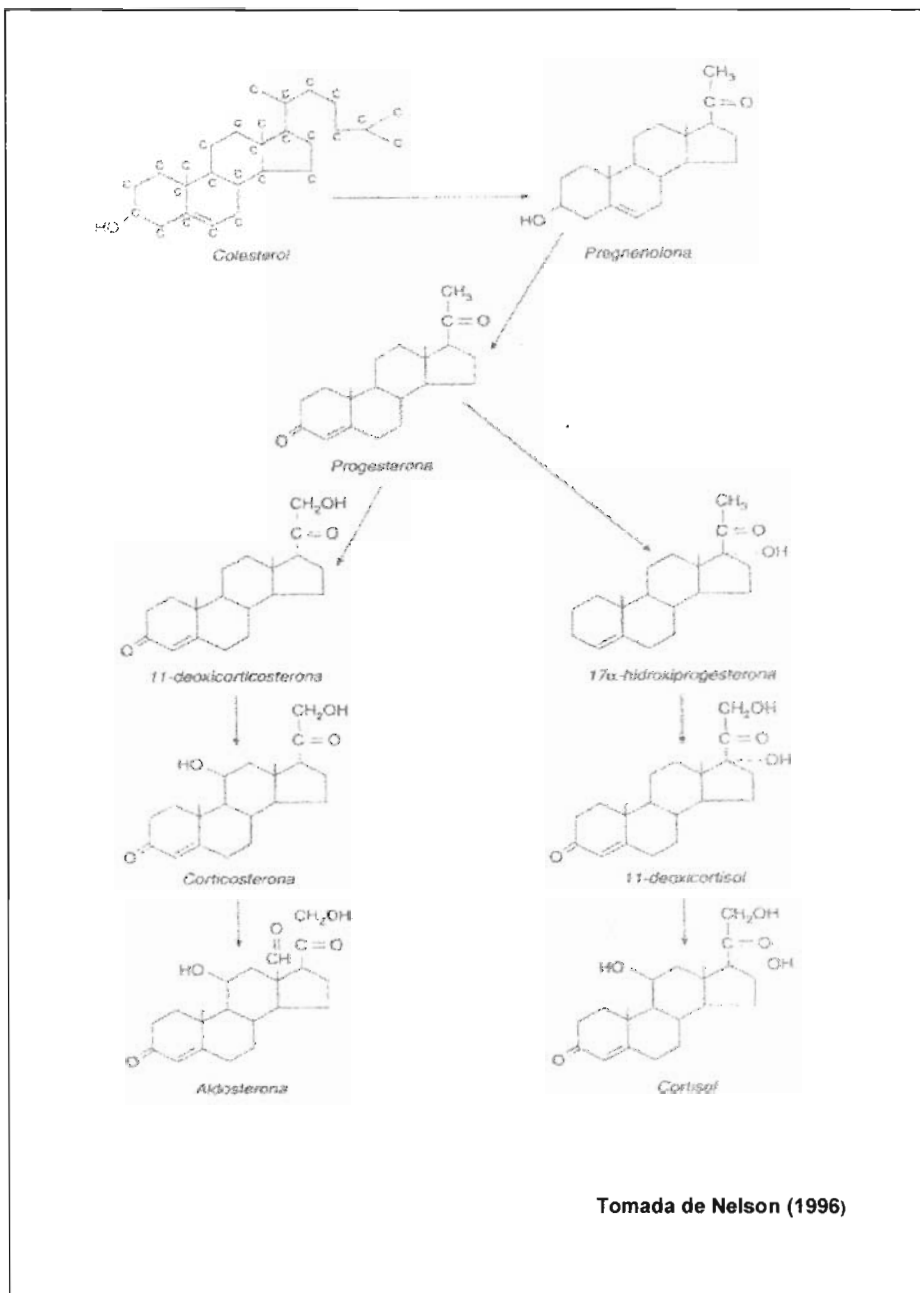


Figura 2. Las vías bioquímicas de la síntesis de esteroides.

La acción de los esteroides en el SNC se ha explicado a través de dos mecanismos: a) por receptores intracelulares bien caracterizados que ligan el DNA y regulan la expresión de los genes (acción genómica), y b) por acción en sitios de membrana que median los efectos rápidos no genómicos. Los sitios de acción de los receptores para el estradiol están localizados a nivel hipotálamo, área preóptica y adenohipófisis, aunque también existen neuronas estrógeno-sensitivas en otras regiones del cerebro, como en el hipocampo. El caso de los efectos no genómicos lo constituyen los metabolitos de la progesterona y la desoxicorticosterona, que facilitan la apertura de los canales de Cl⁻ del receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA (Lambert, Belelli, Hill-Venning y Peters, 1995; Silva, Mello, Freymüller, Haidar y Baracat, 2000).

ESTRÓGENOS

La síntesis de estrógenos se lleva a cabo principalmente a partir del colesterol sanguíneo y en menor medida de la acetilcoenzima A, de la cual se combinan múltiples moléculas para formar el núcleo esteroideo apropiado.

Se ha descrito la existencia de tres tipos de estrógenos en el plasma de la mujer: 17 β -estradiol, estrona y estriol. El principal estrógeno circulante es el 17 β -estradiol, el cual se une en el plasma a la proteína fijadora de esteroides sexuales y tiene una alta especificidad por sus receptores. (Juárez, 2001).

La acción de los estrógenos en el SNC se ha explicado a través de estudios celulares *in vitro* y modelos experimentales *in vivo*, mediante estos estudios se han descrito la expresión de dos receptores de estrógenos: los

receptores alfa ($ER\alpha$ sus siglas en inglés) y los receptores beta ($ER\beta$ sus siglas en inglés) (Beyer, 1999); ambos receptores se encuentran en diversas estructuras de la corteza cerebral y el hipocampo (Shughrue, Scrimo y Merchenthaler, 1997). Las neuronas que responden predominantemente a los $ER\alpha$ se encuentran localizadas en la región preóptica, el área periventricular, el hipotálamo, el núcleo arcuato, el septum, el núcleo dentado y el hipocampo; por su parte, la expresión de los $ER\beta$ es mayor en la corteza entorrinal, en las células de Purkinje del cerebelo y la parte dorsal del hipocampo (Shughrue et al, 1997). Así mismo, se han detectado $ER\beta$ en regiones cerebrales responsables de funciones cognoscitivas, principalmente de aprendizaje y memoria (Behl, 2000).

En la infancia, los estrógenos se secretan en pequeñas cantidades y es después de la pubertad cuando aumentan; momento en que los órganos sexuales femeninos inician su desarrollo.

La fuente de producción de estrógenos en las edades reproductivas son las gónadas y después de la menopausia son las suprarrenales. Los estrógenos que predominan son el estradiol y la estrona. La producción de la estrona es el resultado de la conversión periférica de la androstendiona en el tejido graso, muscular, hígado, riñón y cerebro (Longcope, Pratt, Scneider y Fineberg, 1978).

Esta hormona tiene particular importancia en los ciclos menstruales de los primates y estrales de otras especies de mamíferos debido a su acción conjunta con la progesterona. En el hombre tiene una importante acción tanto a nivel periférico como central, además de ser facilitadores de la conducta sexual (Juárez, 2001).

Los efectos de los estrógenos sobre las funciones cerebrales han sido demostrados en numerosos estudios neurobiológicos (Figura 3). Los estrógenos atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden interactuar con receptores nucleares en el tejido cerebral, influyendo en la síntesis de proteínas y de factores de crecimiento (Genazzani, 1999; Behl, 2000; Díaz, 2001; Nilsen y Brinton, 2003).

Numerosos estudios han sugerido que los estrógenos en el cerebro tienen una función de crecimiento y reparación neuronal. Algunos estudios han demostrado que la adición de estrógenos a cultivos *in vitro* de neuronas y la reposición de estrógenos en animales de experimentación, promueve su crecimiento y viabilidad neuronal. Este tejido neuronal tratado exógenamente con estrógenos muestra una arquitectura neuronal y una densidad sináptica restaurada, así como un aumento en la densidad dendrítica. También se ha reportado que los estrógenos estimulan nuevas sinapsis en el hipotálamo incrementando las neuronas piramidales y sus dendritas en el stratum radiatum de la región CA1 del hipocampo (McEwen, 1999; Díaz, 2001). Estudios experimentales realizados en roedores encuentran que los estrógenos intensifican la potenciación a largo plazo en la región CA1 del hipocampo (Warren, Humphreys, Jraska y Greenough, 1995). El hipocampo es una de las primeras estructuras que sufre cambios en las enfermedades neurodegenerativas como la EA o después de que se presenta un evento cerebrovascular (Behl, 2000).

De igual forma, se ha reportado que los receptores del factor de crecimiento neural aumentan con los estrógenos, promoviendo la proliferación y diferenciación de neuronas, particularmente en neuronas colinérgicas de la corteza frontal, del hipotálamo y del hipocampo (Fink, Summer, Rosie, Grace y Quinn, 1996; Kritzer y

Kohama, 1999; Díaz, 2001). Estudios experimentales realizados en ratas y monos ovariectomizados encuentran que como resultado de la disminución de la producción ovárica de estrógenos se produce un decremento en la densidad sináptica del hipocampo y de regiones prefrontales, efecto que se restablece mediante la administración exógena de estrógenos (Kritzer y Kohama, 1999; O'Neal, Jeans, Poole y Hamm, 1996).

La diversidad de efectos positivos de los estrógenos en el SNC también ha sido demostrada en: la regulación de enzimas específicas del cerebro (acetilcolina-transferasa ChAT, monoamino-oxidasa, catecol-o-metil-transferasa, hidroxilasas, descarboxilasas), en el mejoramiento de los niveles de algunos neurotransmisores cerebrales (serotonina, GABA, acetilcolina, dopamina, noradrenalina), en la disminución del estrés oxidativo (efecto oxidante), así como, en el decremento de la respuesta inflamatoria neuronal (McEwen, 1999; Díaz, 2001).

Investigaciones realizadas en las últimas décadas han encontrado que los estrógenos incrementan la biodisponibilidad de la norepinefrina en el SNC y modifican la afinidad y número de los receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos y colinérgicos (Bossé y Di Paolo, 1995; Fink, et al 1996; Kritzer y Kohama, 1999; Smith, Minoshima, Kuhl, y Zubieta, 2001; Díaz, 2001). Además regulan el número y afinidad de los receptores GABA en regiones del hipocampo, núcleo caudado, bulbo olfatorio y corteza (Bossé y Di Paolo, 1995). En dosis elevadas el estradiol aumenta la densidad de los receptores D2 dopaminérgicos en el estriado, como consecuencia del efecto estimulador del

esteroide sobre la liberación de la prolactina y de los receptores 5-HT_{2A} en la corteza frontal y del cíngulo, (Williams y Goldman-Rakic, 1998).

También, se ha encontrado un efecto restaurador de la presencia de los niveles de Apolipoproteína E (Apo-E), de la proteína precursora de amiloide β -4 en su fracción no-soluble y de la proteína Tau (Díaz, 2001); proteínas que se encuentran en altas concentraciones en el tejido cerebral de los pacientes con EA y a las cuales se les ha atribuido el temprano y progresivo deterioro cognoscitivo de esta enfermedad (Tang et al, 1997; Waring et al, 1999, Birkhauser, Strnand, Kamp y Bahro, 2000, Cunningham et al, 2001, Zandi et al, 2002).

Figura 3. Efectos de los estrógenos en el SNC.

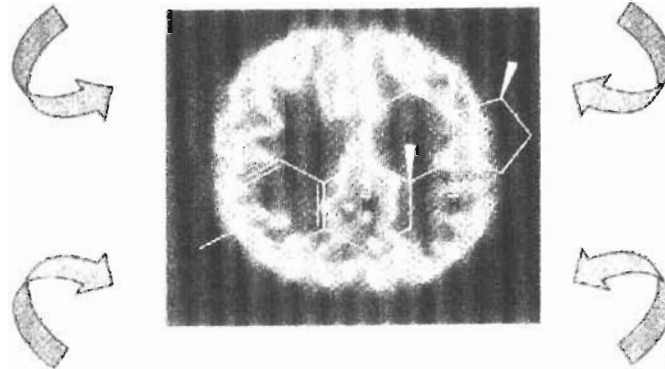
Adaptada de Behl, 2000.

NEUROPROTECCION

- Protección de apoptosis**
- Propiedades antioxidantes**
- Propiedades antiinflamatorias**
- ↑ Flujo sanguíneo cerebral**
- Facilita el transporte de glucosa**

NEUROTROFICOS

- Factores neurotróficos**
- ↑ Densidad dendrítica**
- Crecimiento y reparación neuronal**
- Sinaptogénesis**



- Acetilcolina**
- Serotonina**
- Noradrenalina**
- Otros (dopamina, glutamato, GABA)**

- β-amiloide**
- Proteína TAU**
- ApoE-4**

NEUROTRANSMISORES

NEURODEGENERACION/ EA

Se ha reportado un aumento en la densidad de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina en el cíngulo anterior, lóbulo frontal, corteza piriforme, tubérculo olfatorio, núcleo acumbens y en la parte dorso lateral del núcleo de rafé, estructuras involucradas en el control del estado de ánimo, de la emoción, de los procesos cognoscitivos y de la conducta (Fink et al, 1996; Kritzer y Kohama, 1999). Estos receptores también regulan varios marcadores colinérgicos (ChAT y acetilcolina) y la expresión del factor de crecimiento, el cual, se expresa en la regulación, en la regeneración y en la plasticidad neuronal (McEwen, 1999; Smith et al, 2001).

PROGESTERONA

La progesterona es el esteroide natural del grupo de las progestinas que produce el cuerpo lúteo durante la segunda mitad del ciclo ovárico.

En la adolescencia una vez que se inicia el ciclo menstrual, la progesterona se libera durante la fase lútea del ciclo, promoviendo el desarrollo de un endometrio secretor y modificando el tracto genital y las glándulas mamarias. Así mismo, durante el embarazo su producción se incrementa y suprimiendo la contractibilidad uterina y proporcionando un estado de "inmunidad", lo cual previene el rechazo inmunológico del feto (Norman y Litwack, 1997).

La progesterona es considerada como una hormona sexual, sin embargo, en su vía metabólica puede ser precursora tanto de corticoides como de hormonas sexuales. Debido a sus propiedades de hormona precursora de otras hormonas, la progesterona puede tener un efecto diferente de acuerdo a las condiciones biológicas del organismo sobre el cual actúe. Evidencias experimentales apoyan la

idea de que la vía metabólica preferencial de la progesterona depende de las demandas funcionales del sistema y de las deficiencias y excesos de otras hormonas (Greenspan y Strewler, 1997).

El progestágeno más importante es la progesterona, pero también, se secreta junto con ella la 17- α -hidroxiprogesterona, la 11-desoxicorticosterona y la 20-dihidroprogesterona que tiene 25% de la actividad biológica de la progesterona (Stanczyk, 1996).

Estudios experimentales han demostrado que los metabolitos de la progesterona tienen efectos fisiológicos y conductuales. Por su parte, la progesterona induce la anestesia, la analgesia y la hipnosis por su alta afinidad con el complejo receptor GABAA y por potenciar la conductancia iónica de cloro de manera similar a la de los barbitúricos y las benzodiacepinas (Lambert, Belelli, Hill-Venning y Peters, 1995). Si se expone a roedores a dosis farmacológicas, estos metabolitos son potentes anestésicos (Wieland, Lan, Mirasedeghi y Gee, 1991) y a dosis bajas tienen efectos ansiolíticos (Fernández-Guasti y Picazo, 1999; Soderpalm, Lindsey, Purdy, Hauger y Wit de, 2004). También, se ha reportado que estas hormonas modifican la excitabilidad de grandes poblaciones neuronales que desempeñan un papel importante en la epilepsia y reduce la excitación normal de las neuronas en general (McEwen y Woolley, 1994). Los modelos experimentales para el estudio de la ansiedad y depresión han sugerido que estos estados mejoran cuando los niveles de estradiol y progesterona se incrementan (Contreras et al, 1998; Fernández-Guasti y Martínez-Mota, 2003).

Estudios clínicos en mujeres jóvenes han postulado que niveles elevados de alopregnanolona y pregnanolona (metabolitos de la progesterona) se correlacionan con una disminución en la memoria verbal reciente en una prueba de recuerdo inmediato y con bajos puntajes en la ejecución motora en una prueba de copiar símbolos (Freeman, Purdy, Coutifaris, Rickels y Paulet, 1993). Otros estudios clínicos han demostrado que la administración de la progesterona en las mujeres modifica poco la relación entre el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (O'Malley y Strott, 1999, Stanczyk, 1996).

ANDRÓGENOS

Los andrógenos son esteroides que se producen en los testículos y en el ovario en la mujer (denominada: androstenediona), la glándula suprarrenal y la grasa corporal (Plouffe y Cohen, 1994). La testosterona es la hormona responsable de la conducta sexual masculina en los mamíferos. Esta hormona no siempre actúa de manera directa para ejercer su acción fisiológica o farmacológica necesita reducirse a la 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT), que es la hormona activa. Debido a esto se ha planteado que la testosterona es un prohormona (Greenspan y Strewler, 1997).

La testosterona tiene dos vías metabólicas: una a través de la formación de estrógenos y otra que sintetiza la 5 α -DHT por que produce la enzima 5 α -reductasa. La 5 α -DHT tiene receptores en el cerebro, sin embargo, su acción

principal es a nivel periférico, en las vesículas seminales, en la próstata, en los conductos deferentes y en los genitales externos (Greenspan y Strewler, 1997).

Los testículos también producen estradiol que ejerce algunas acciones metabólicas y androgénicas. La androsterona, metabolito de la 5α -DHT y la etiolanolona, metabolito de la testosterona son los principales productos de acción androgénica de excreción urinaria.

En la mujer premenopáusica 50% de los andrógenos se producen en el ovario y 50% en las glándulas suprarrenales, mientras que en la postmenopausia 20 % se genera en el ovario y 80% en las suprarrenales (Vermeulen, 1998).

Estudios experimentales con roedores han demostrado que los andrógenos actúan sobre el anabolismo proteico y tienen un efecto antidepresivo en machos con bajos valores de testosterona endógena, efecto semejante al de los estrógenos en las hembras (Fernández-Guasti y Martínez-Mota, 2003). Así mismo, la testosterona también ha sido relacionada con un incremento en la conducta agresiva (De Boer, Van der Vega y Koolhaas, 2003).

III. TERAPIA HORMONAL Y FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO

Diversos estudios han demostrado que los cambios en las concentraciones de los esteroides sexuales modifican las funciones cognoscitivas y salud mental. Por un lado están los trastornos en la memoria, atención y la demencia principalmente la EA (Berman, et al 1997; Fluck, et al, 2002; Maki, Zonderman y Resnick, 2001; Resnick, et al, 1998; Rice et al, 2000, Yaffe, Sawaya, Lieberburg y Grady, 1998;), y por otro lado, el síndrome depresivo y la ansiedad (Halbreich, 1997; Carranza y Valentino-Figueroa, 1999; Birkhauser, 2002). Ante estos hallazgos, estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que la TH puede ser un protector de deterioro cognoscitivo.

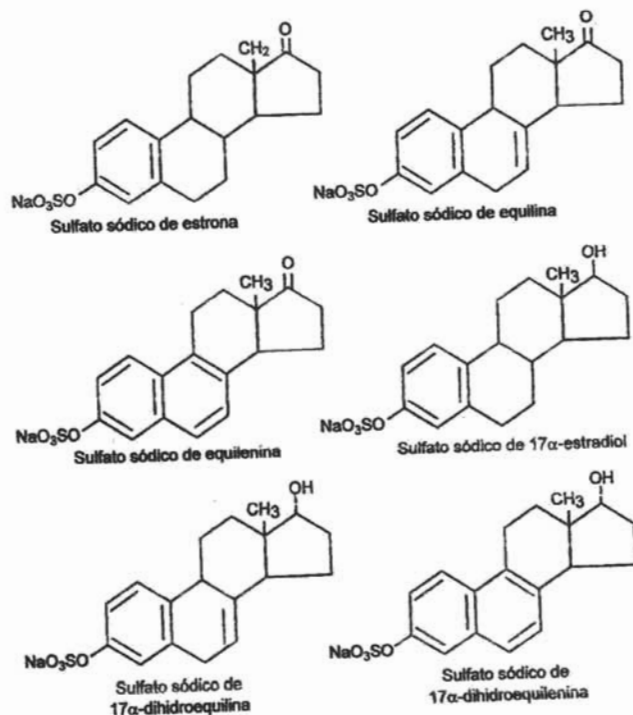
TERAPIA HORMONAL

La TH se inicia en 1906 en cuanto Marshall y Jolly trataron a mujeres con extirpación de útero y ovarios mediante extractos ováricos y reportaron resultados favorables. En 1922 Allen y Doisy descubrieron el principio activo del ovario llamado estrina (Ruiz, 1989). Posteriormente se desarrollaron diversas investigaciones para encontrar las terapias de reemplazo hormonal de esteroides sexuales, actualmente conocidas como TH, las cuales tienen efectos importantes en el climaterio.

Actualmente la TH tiene como objetivo aminorar o evitar las consecuencias propias del climaterio, tratando de restablecer el equilibrio hormonal, que ha disminuido o se ha perdido (Carranza, 2000). La evolución de la TH con diferentes tipos de esteroides, la dosis, las vías y los esquemas de administración, así como

el incremento de estudios multicéntricos, prospectivos y de metanálisis han permitido incrementar el conocimiento acerca de los efectos benéficos y de los efectos perjudiciales de este tipo de terapias. Las TH están compuestas de estrógenos, progestágenos o de las combinaciones de éstos. Las TH con estrógenos pueden estar compuestas de estrógenos de origen natural y sintético, que en su mayor parte son ésteres o derivados de 17-etinil de los estrógenos naturales. También existen estrógenos no esteroides, como el dieta-estilbestrol, los cuales no se utilizan como TH (O'Malley y Strott, 1999).

Los estrógenos naturales están constituidos por estradiol, estrona, estriol, estrógenos conjugados esterificados y estrógenos conjugados equinos. Los estrógenos conjugados equinos son los más utilizados y estudiados en los esquemas de tratamiento y se obtienen por extracción de la orina de yeguas embarazadas. Su principal componente es el sulfato de estrona, el equilino, el 17a-dihidroequilino y sus sales sulfatadas (Figura 4). Diversos estudios han encontrado que con dosis orales de 0.625 mg/día de estrógenos conjugados se consiguen concentraciones de estradiol y estrona semejantes a las producidas en



Tomada de Rubio, 1996.

Figura 4. Estructura química de los estrógenos conjugados.

forma endógena (Itoi, Minakami y Sato, 1997; Symons, 2000). Por su parte, los estrógenos esterificados se obtienen a partir de fuentes vegetales, las dosis que se prescriben son de 0.3, 0.625, 1.25 y 2.5 mg. Contienen principalmente sulfato de estrona (75 a 85%) y sulfato de equilina (6 a 15%) (Bhavnani, 2000).

Según la Sociedad Norteamericana de Menopausia, 0.25 mg de estrógenos conjugados equinos son equivalentes a 0.725 mg de estrógenos esterificados (Menopause Core, 2000).

Los estrógenos sintéticos son aquellos en los cuales las sustituciones dan lugar a compuestos con mayor potencia que la molécula original (etinil-estradiol, quinestrol, mestranol) (Bhavnani, 2000).

La vía de administración de los estrógenos depende de su tipo y molécula a la que se encuentran unidos. Los estrógenos, particularmente los que contienen estradiol pueden administrarse por vía oral, vía transcutánea en forma de gel, vía intranasal, vía transdérmica de liberación prolongada conocida como parches y a través de implantes subcutáneos, (Carranza, 2002).

Los estrógenos tienen como efectos secundarios como: náuseas, mastodimia (dolor en los senos), cefalea y dolor en los miembros pélvicos y manchas en la cara (melasma). Estos síntomas disminuyen o desaparecen a los pocos meses de tratamiento (Natchigall, 1995).

Las TH compuestas de progestágenos pueden ser naturales como la progesterona, o sintéticos, los cuales para diferenciarlos de los naturales se les denomina progestinas. La progesterona es el esteroide natural que produce el cuerpo lúteo durante la segunda mitad del ciclo ovárico. Los sintéticos son compuestos que simulan la acción de la progesterona y pueden ser de dos tipos: derivados de la progesterona y derivados de la testosterona.

Los progestágenos sintéticos son lo más utilizados en el climaterio como TH, de los cuales, la medroxiprogesterona y la clormadinona (derivados de la progesterona), y la tibolona (derivada de la testosterona) son los de elección en la

administración de la TH, estos se administran primordialmente por vía oral y vaginal. Se ha observado que cuando se administran 0.625 mg de estrógenos conjugados y 5 mg de medroxiprogesterona o clormadinona como TH, pueden prevenir el cáncer de endometrio (Carranza, 2002). Sin embargo, algunos autores señalan que el uso de un progestágeno es perjudicial para las mamas (Holli, Isola y Cuzick, 1998).

Los progestágenos tienen efectos secundarios como: insomnio, fatiga, depresión, acné, crecimiento de vello (hirsutismo), náuseas, vómito, mastodimia y su interrupción produce síndrome premenstrual. Otros menos frecuentes son: dolor abdominal, de espalda, gástrico, articular, de piernas y perineal; edema, bochornos, galactorrea (secreción en los senos), estreñimiento o diarrea, libido disminuida, micción incrementada, irritación vaginal, flujo vaginal, mareo, labilidad emocional, cefalea, irritabilidad, nerviosismo y somnolencia (Corson, 1995).

Se ha argumentado que los andrógenos se deben utilizar debido a que la producción ovárica y suprarrenal decae conforme avanza la edad. Sin embargo, el uso de andrógenos en la TH es escaso y controvertido. Algunos estudios han encontrado efectos favorables en cuanto a la libido, sensación de bienestar, estado de ánimo, memoria y prevención de osteoporosis, mientras que otros estudios no encuentran tales efectos (Vermeulen, 1998).

La TH se administra bajo diferentes esquemas de tratamiento a lo largo del tiempo y se trata de proporcionar las dosis mínimas efectivas que controlan la sintomatología y protegen de las consecuencias tardías de la deficiencia de estrógenos y progesterona. Los esquemas de tratamiento se pueden clasificar según su continuidad y la forma en que se administran los esteroides: secuencial

(en forma cíclica), semicontinuo o continuo; de acuerdo con el número de fármacos administrados: monoterapia, terapia combinada (estrógenos más progestágenos); y según el momento de su prescripción: perimenopausia o postmenopausia (Carranza, 1999).

Los beneficios que ofrece la TH han sido encontrados en diversos estudios clínicos. Se han reportado efectos positivos en: el sistema cardiovascular al disminuir el riesgo de enfermedad aterosclerosa coronaria, modificando las concentraciones de lipoproteínas y mejorando el tono vascular. Evita la pérdida de masa ósea y por lo tanto reduce el riesgo de osteoporosis. En la piel y en las mucosas, modifica las concentraciones de la colágena y la humedad, mejorando la elasticidad y lubricación. En el aparato urogenital, disminuye la incontinencia urinaria y mejora la vida sexual. En el sistema autoinmune, aunque no se conocen todos sus efectos existen hallazgos que revelan una mejoría en la inmunidad. En el SNC se ha reportado que, producen cambios en el estado de ánimo y en algunos estudios reportan cambios en la memoria y en la atención (Birge, 1997; Carranza, 1999; Erkkola, 1999; Leblanc et al, 2001; Silva et al, 2000).

Dentro de los riesgos del uso de la TH con estrógenos, está la posibilidad de desarrollar cáncer de endometrio. Se ha reportado que el 1% de las mujeres que al año utilizan estrógenos solos y por un período mayor de 10 años pueden desarrollar este tipo de cáncer. Sin embargo, si la mujer presenta su menopausia en la edad promedio, tiene útero, sin antecedentes heredo-familiares de cáncer, no utiliza TH por más de 5 años y se suministra de manera continua (diaria) y combinada con progestágenos, se reducen las probabilidades de desarrollarlo (De Lignieres y Moyer, 1994). De acuerdo con la literatura, los esquemas continuos

combinados pueden proteger de el cáncer de mama porque evitan los ciclos repetidos de mitosis, los que pueden desencadenar cáncer de mama (Kronenberg, 1999).

III. TERAPIA HORMONAL Y FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO

Los estudios que han evaluado los efectos de la TH en la cognición muestran resultados contradictorios. Algunos estudios no encuentran beneficios en el funcionamiento cognoscitivo global (Barrett-Connor y Kritz-Silverstein, 1993; File et al, 2002; Fillenbaum et al, 2001; Mathews et al, 1999; Polo-Kantola et al, 1998). Otros estudios revelan efectos en funciones cognoscitivas específicas particularmente en la memoria verbal, en las habilidades viso-espaciales, en la memoria de trabajo, en la atención y en el razonamiento (Berman et al, 1997; Fluck et al, 2002; Keenan, Ezzat, Ginsburg y Moore, 2001; Maki et al, 2001; Rice et al, 2000; Resnick et al, 1997; Rudolph et al, 2000; Shaywitz et al, 1999; Smith et al, 2001; Wolf et al, 1999). Otros han reportado beneficios en el funcionamiento cognoscitivo global (Kimura, 1995; Steffins et al, 1999; Yaffe et al, 2000; Pan et al, 2003), sin embargo, estudios clínicos recientes han reportado que la TH tiene efectos negativos en la cognición (Rapp et al, 2003).

También existe controversia entre los estudios que han analizado los efectos de la TH en la demencia. Diversas investigaciones reportan que el uso de la TH disminuye el riesgo de demencia primordialmente de la EA (Asthana et al, 2001; Hovergost et al, 2002; Kawas et al, 1997; Leblanc et al, 2001; Tang et al, 1996; Yaffe et al, 1998; Zandi et al, 2002); mientras que otros estudios muestran que no tiene ningún efecto en la presencia o retraso de un proceso demencial (Mulnard et al, 2000), aún más, algunas investigaciones han señalado que el uso de la TH incrementa el deterioro cognoscitivo y el riesgo de padecer un cuadro demencial (Shumaker et al, 2003). A continuación se presentan los resultados de

algunas de las investigaciones de la última década, donde se han analizado los efectos de la TH en la cognición.

TERAPIA HORMONAL Y ESTUDIOS NEUROPSICOLOGICOS QUE NO MUESTRAN EFECTOS EN EL FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO GLOBAL

Barrett-Connor y Kritz-Silverstein (1993) realizaron un estudio donde evaluaron a través de un instrumento de tamizaje de funcionamiento cognoscitivo, la Evaluación del Mínimo Estado Mental MMSE (sus siglas en inglés), el funcionamiento cognoscitivo global antes y después de usar TH con estrógenos a 800 mujeres de entre 65 y 95 años de edad. No encontraron efectos significativos de la TH en las funciones cognoscitivas.

Polo-Kantola et al (1998), estudiaron el desempeño cognoscitivo utilizando la Evaluación del Mínimo Estado Mental Modificada 3MSE (sus siglas en inglés), una prueba de retención de dígitos, una prueba de rastreo visual (Benton BVTR, sus siglas en inglés) y la prueba de memoria de Weschler; en 62 mujeres con un promedio de edad de 56 años que recibieron por un período de 8 meses TH (estrógenos conjugados más progesterona). No encontraron efectos de la TH en las funciones cognoscitivas.

Mathews et al (1999), evaluaron a 3737 mujeres mayores de 70 años y no encontraron una asociación positiva entre TH y el puntaje total del Minimental State Examination Modificado 3MSE (sus siglas en inglés). Resultados similares reportan Fillenbaum et al, 2001; quienes estudiaron a 1907 mujeres de 65 a 100 años a través del Cuestionario Breve del Estado Mental SPMSQ (sus siglas en inglés) y reportaron que los estrógenos no protegen del deterioro cognoscitivo.

File et al, 2002, examinaron a través de la Bateria Neuropsicológica Automatizada de Cambridge CANTAB (sus siglas en inglés) los efectos del estradiol en la cognición después de 10 años de tratamiento en 21 mujeres de 51 a 72 años con menopausia quirúrgica. Los autores concluyeron que el uso prolongado de tratamiento hormonal con estradiol no proporciona beneficios en el funcionamiento cognoscitivo global.

BENEFICIOS EN EL FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO GLOBAL

Kimura (1995), estudió a 54 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de edad de 58 años, a través del paquete de pruebas cognoscitivas de factores de referencia KFCT (sus siglas en inglés) y encontró que la TH tiene efectos positivos en el funcionamiento cognoscitivo global, pero no en funciones cognoscitivas específicas.

Steffins et al (1999), estudió mediante la prueba del MMSE a dos grupos de mujeres mayores de 70 años, un grupo estaba formado por 802 mujeres que habían tomado TH y otro grupo por 1076 sin TH, encontraron que las mujeres que tomaron TH obtuvieron mejores puntajes en sus funciones cognoscitivas.

Yaffe et al (2000) evaluó a través prueba del MMSE la relación entre las concentraciones de estradiol y el deterioro cognoscitivo en 2716 mujeres adultas (mayores de 65 años). Reportaron que altas concentraciones de estrógenos previenen el deterioro cognoscitivo global.

Pan et al (2003), compararon el funcionamiento cognoscitivo de 40 mujeres postmenopausia que recibieron durante 6 meses TH, 23 mujeres tomaron estrógenos conjugados y 17 tomaron tibolona una progestina, y encontraron que

ambos grupos mostraron mayores puntajes en las pruebas del Instrumento de Rastreo de Habilidades Cognoscitivas CASI (sus siglas en inglés) y el MMSE después de la TH.

EFFECTOS NEGATIVOS EN EL FUNCIONAMIENTO GLOBAL

Rapp et al (2003) determinaron los efectos de la TH combinada (estrógenos conjugados y progesterona), en el funcionamiento global y deterioro cognoscitivo a través del 3MSE en 4381 mujeres mayores de 65 años antes y después de 4 años del uso de TH, en dos grupos de mujeres; un grupo tomó TH combinada y otro grupo tomó un placebo. El análisis de los resultados mostró que ambos grupos presentaron deterioro cognoscitivo en el puntaje total de 3MSE, sin embargo, el deterioro fue mayor en el grupo de mujeres que tomaron TH combinada (6.7%) que el grupo que tomó un placebo (4.8%). Concluyeron que el uso de la TH combinada tiene efectos negativos en las funciones cognoscitivas, debido a que se incrementa el riesgo de deterioro cognoscitivo.

EFFECTOS EN FUNCIONES COGNOSCITIVAS ESPECÍFICAS

Rice et al (2000), estudiaron después de dos años de TH a 837 mujeres con una edad promedio de 65 años divididas en dos grupos, un grupo tomó estrógenos solos y el otro, estrógenos y progesterona. Midió el funcionamiento cognoscitivo con el CASI y el 3MSE, reportaron que el uso de los estrógenos solos o combinados con progesterona pueden conferir cierta mejoría al funcionamiento cognoscitivo global. Sin embargo, esta mejoría tiene mayores efectos en funciones específicas como la fluidez semántica.

Berman et al (1997), midieron a través de la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) el flujo sanguíneo cerebral durante la ejecución de la tarea de la Prueba de Wisconsin a mujeres jóvenes con una edad promedio de 35 años que recibieron entre 4 y 5 meses diferentes TH con Lupron (acetato de leuproline). TH con Lupron, TH con Lupron más estrógenos y TH con Lupron y progestágenos. Reportaron que después del uso de la TH con estrógenos o progestagénos hay un incremento en la actividad cerebral en regiones prefrontales, que son regiones relacionadas con funciones cognitivas de atención y memoria de trabajo.

Resnick et al (1998), evaluaron mediante la prueba de Benton (VTR) a 116 mujeres con una edad promedio de 65.3 años, que usaron TH combinada (estrógenos conjugados y progesterona) durante 6 meses ó más y 172 mujeres que nunca habían usado TH. Reportaron que las mujeres que tomaron TH combinada obtuvieron mejores puntajes que las mujeres que nunca habían tomado TH.

Por su parte, Shaywitz et al (1999), investigaron los efectos de los estrógenos a corto plazo (dos meses) en la activación cerebral en 46 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 51 años, divididas en dos grupos, un grupo tomó estrógenos conjugados y otro grupo tomó un placebo. Ambos grupos fueron evaluados con la Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IMRF) mientras realizaban tareas de memoria de trabajo en sus modalidades verbal y no verbal. Encontraron que las tareas de memoria de trabajo generaron una activación diferencial en regiones parietales y frontales después de la administración de una terapia estrogénica. Sólo en el grupo de las mujeres que toman estrógenos conjugados se incrementó la activación del lóbulo parietal

inferior durante la codificación de material verbal y durante la codificación de material no verbal presentaron mayor activación del giro frontal superior. Ambas áreas están involucradas en los procesos de memoria de trabajo (Baddeley, 1999).

Rudolph et al (2000) reportaron efectos positivos en 78 mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas entre 42 y 58 años, que usaron TH por corto tiempo (dos meses) durante la ejecución de pruebas de rastreo visual y dígitos.

Maki et al (2001), examinaron los efectos de la TH en la memoria verbal, en la memoria visual, en la rotación mental, en la memoria de trabajo y en la atención, en 184 mujeres de entre 50 y 89 años, divididas en dos grupos: uno con TH y otro sin tratamiento. Encontraron efectos benéficos en la memoria verbal en el grupo que recibió TH. Wolf et al (1999), evaluaron a dos grupos de 38 postmenopausia con una edad promedio de 69 años, un grupo que tomó por 15 días TH combinada y otro que tomó un placebo. Reportaron que el grupo que tomó TH incrementó sus puntajes en pruebas que evalúan memoria verbal.

Keenan et al (2001), evaluaron la memoria de trabajo de dos grupos mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 51.6 años, un grupo de 9 postmenopáusicas recibió TH y el otro grupo no recibió TH. El grupo que tomó TH presentó un mejor desempeño en la prueba de Repetición Inversa de Números N-Back Test (sus siglas en inglés), prueba con la que se evaluó la memoria de trabajo.

Smith et al (2001), realizaron un estudio a 32 postmenopáusicas mayores de 60 años divididas en tres grupos que tomaron diferentes esquemas de

tratamiento hormonal: estrógenos conjugados solos, una terapia de combinada de estrógenos conjugados más progestágenos y un placebo; encontraron que el uso de TH sola o combinada en mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años se asocia con bajos puntajes en la memoria verbal, pero con altos puntajes en pruebas de memoria no verbal y atención.

Similares resultados reportan Fluck et al (2002) quienes examinaron los efectos de la TH con tibolona en 50 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 61 años que habían estado bajo esta terapia por 10 años, encontraron que la TH tiene efectos positivos en la memoria semántica. Un hallazgo inesperado fue que la TH se asoció a una peor ejecución en tareas de atención y planeación que son tareas asociadas con funciones frontales.

DISMINUYE EL RIESGO DE DEMENCIA

Tang et al (1996), analizaron el genotipo de ApoE como factor de riesgo de EA en 1282 mujeres con una edad promedio de 74 años que en el pasado habían usado por un año TH. Los resultados mostraron que el uso de la TH retrasó y disminuyó la presencia de EA.

Kawas et al (1997), reportaron que el uso prolongado de la TH (dos años) en una población de 472 mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas con una edad promedio de 61.5 años disminuyó el riesgo de EA.

Asthana et al (2001), reportaron efectos significativos de la TH (estradiol) en 21 mujeres con EA mayores de 60 años, en los puntajes de prueba del Stroop que evalúa funciones ejecutivas y en la prueba de denominación de Boston, que evalúa denominación del lenguaje.

Zandi et al (2002); realizaron un estudio prospectivo-observacional sobre la incidencia de la EA en 1889 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 74.5 años que usaron aproximadamente por 10 años TH, divididas en dos grupos: un grupo con TH y otro sin TH. Encontraron que el número de mujeres que presentaron EA fue menor en el grupo que tomó TH (26 casos de 1066 mujeres) que el grupo que no tomó TH (58 casos de 800).

Henderson et al (2005) analizaron los efectos de la TH en la EA en 971 mujeres postmenopáusicas jóvenes entre 50 a 63 años a las que se les administro durante 6 meses TH. Estudiaron dos grupos de mujeres postmenopáusicas: 426 pacientes con EA y 545 familiares sin demencia. Encontraron una interacción significativa ($p = 0.03$) entre la edad de inicio de la EA y el uso de la TH. El grupo de pacientes con EA más jóvenes que tomaron TH presentaron menores alteraciones cognoscitivas que el grupo con mayor edad.

Yaffe et al (1998), Leblanc et al (2001) y Hovergost et al (2002); en base a estudios de metanálisis sobre los efectos de la TH en la EA, concluyeron que el uso de la TH reduce aproximadamente en un 30% la presencia de EA.

NO TIENE EFECTOS EN LA DEMENCIA O INCREMENTA EL RIESGO DE DEMENCIA

Mulnard et al (2000), no encontraron cambios en el funcionamiento cognoscitivo al evaluar a través del MMSE los efectos globales de la TH con estrógenos conjugados en 120 mujeres mayores de 60 años con diagnóstico de EA.

Shumaker et al (2003, 2004), estudiaron los efectos de la TH en el riesgo de desarrollar demencia a través del 3MSE. El estudio incluyó a 4381 mujeres mayores de 65 años, después de aproximadamente 4 años de seguimiento, las cuales fueron divididas en 3 grupos: un grupo tomó TH/E+P, uno tomó TH/E y otro un placebo. Del total de las mujeres estudiadas 40 que tomaron TH/E+P y 28 que tomaron TH/E fueron diagnosticadas con probable demencia (considerando como tal un deterioro cognitivo que sin ser un problema médico serio, interfiere con las actividades diarias). A pesar del reducido número de mujeres que desarrollaron demencia, los autores concluyeron que sus resultados sugieren que la TH puede incrementar el riesgo de todo tipo de demencia en mujeres mayores de 65 años.

En las tablas 1, 2 y 3, se presenta el resumen de los estudios publicados clasificados de acuerdo a si reportan efectos en el funcionamiento cognoscitivo global (tabla 1), en funciones cognoscitivas específicas (tabla 2), y en la incidencia de la demencia (tabla 3).

Tabla 1. Estudios que reportan efectos del uso de la TH en el funcionamiento cognoscitivo global. Número de mujeres estudiadas (n), edad (media ó rango), grupo, pruebas cognoscitivas aplicadas, tipo de efecto (positivo ó negativo).

	N	Edad	Grupo	Prueba Cognoscitiva	Tipo de Efecto
Barrett-Connor y Kritz-Silverstein (1993)	800	65-95	Antes y después de TH	Minimental State Examination	Sin efecto
Polo-Kantola et al (1998)	62	M=56	Después de 8 meses de TH	Minimental State Examination	Sin efecto
Mathews et al (1999)	3737	M=70	Antes y después de TH	3MSE	Sin efecto
Fillenbaum et al (2001)	1097	65-100	Antes y después de TH	SPMSQ	Sin efecto
File et al (2002)	21	51-72	Después de 10 años de usar TH	CANTAB	Sin efecto
Kimura (1995)	21, con HT 33, sin HT	M=58	1 grupo había tomado TH combinada 1 grupo que no habían tomado TH	KFCT	Positivo
Steffins et al (1999)	802, con TH 1076, sin TH	<70	1 grupo había tomado TH combinada 1 grupo que no había tomado TH	3MSE	Positivo
Yaffe et al (2000)	2716	<65	1 grupo había tomado TH combinada	Minimental State Examination	Positivo
Pan et al (2003)	40	<60	1 grupo había tomado TH combinada 1 grupo tomó TH con tibolona	CASI y Minimental State Examination	Positivo
Rapp et al (2003)	4381	<65	1 grupo había tomado TH combinada 1 grupo tomó un placebo	3MSE	Negativo

Tabla 2. Estudios que reportan efectos positivos en funciones cognitivas específicas asociadas a TH. Número mujeres estudiadas (n), edad (media ó rango), número de grupos, funciones cognitivas que se benefician.

	N	Edad	Grupos	Funciones Cognoscitivas
Berman et al (1997)	11	M=35	1 grupo, antes y después de TH con acetato de leuproline	Procesos atencionales
Resnick et al (1997)	288	M=65	1 grupo después de 6 meses de TH combinada 1 grupo que no habían tomado TH	Memoria visual
Shaywitz et al (1999)	46	M=51	1 grupo, antes y después de TH combinada 1 grupo, antes y después de un placebo	Memoria verbal y Memoria de trabajo
Wolf et al (1999)	38	M=69	1 grupo, antes y después de TH combinada 1 grupo, antes y después de un placebo	Memoria verbal
Rice et al (2000)	837	M=65	1 grupo, antes y después de TH combinada 1 grupo, después de TH con estrógenos conjugados solos	Fluidez semántica
Rudolph et al (2000)	78	42-58	1 grupo, después de 2 meses de TH	Rastreo visual y dígitos
Maki et al (2001)	184	50-89	1 grupo, antes y después TH combinada 1 grupo que no recibió TH	Memoria verbal
Smith et al (2001)	32	M=60	1 grupo, antes y después de TH combinada 1 grupo, después de TH con estrógenos conjugados solos	Memoria verbal
Keenan et al (2001)	19	M=52	1 grupo, antes y después TH 1 grupo que no recibió TH	Memoria de trabajo
Fluck et al (2002)	50	M=61	1 grupo, antes y después TH con Tibolona	Memoria Semántica

Tabla 3. Efectos de la TH en la incidencia de la demencia (Enfermedad de Alzheimer). Número de mujeres estudiadas (n), edad (media ó rango), grupo, riesgo (disminuye ó incrementa).

	N	Edad	Grupo	Riesgo
Tang et al (1996)	1282	M=74	Después de 12 meses de TH	Disminuye
Kawas et al (1997)	472	M=61	Después de 2 años de TH	Disminuye
Yaffe et al (1998)	Metanálisis	-	-	Disminuye
Mulnard et al (2000)	120	<60	1 grupo tomó estrógenos conjugados 1 grupo tomó un placebo	Sin riesgo
Asthana et al (2001)	21	M=60	Después de 8 semanas de TH	Disminuye
Leblanc et al (2001)	Metanálisis	-	-	Disminuye
Hovergost et al (2002)	Metanálisis	-	-	Disminuye
Zandi et al (2002)	1889	M=74	Después de 10 años de TH combinada	Disminuye
Shumaker et al (2003)	4381	M=65	Después de 4 años 1 grupo tomó TH combinada 1 grupo tomó un placebo	Incrementa
Shumaker et al (2004)	1947	M=65	Después de 4 años 1 grupo tomó estrógenos conjugados 1 grupo tomó un placebo	Incrementa
Henderson et al (2005)	971	M=51	Después de 6 meses de TH	Disminuye

TERAPIA HORMONAL Y POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS

Otra fuente de información acerca del procesamiento cognoscitivo se puede obtener a través de técnicas electroencefalográficas. Los registros electroencefalográficos son una técnica no invasiva que permite registrar la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos colocados en el cuero cabelludo. El análisis de la actividad eléctrica cerebral específicamente de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE) ha sido de gran utilidad para el estudio de los diferentes procesos cognoscitivos en el ser humano. Los PRE son variaciones de voltaje producidas por el cerebro y brindan información sobre los sucesos neuronales que ocurren entre un estímulo y una respuesta, dentro de un rango de milisegundos (mseg).

En 1947 Dawson demostró que los PRE podían ser registrados en el cráneo después de la estimulación sensorial. Los primeros PRE analizados por Dawson se realizaron a través de la superposición fotográfica, con la cual los PRE se amplificaron por medio de superposiciones de respuesta sucesivas a un estímulo. Actualmente gracias a los avances científicos y tecnológicos de las computadoras, los PRE se obtienen por promediación de segmentos de actividad electroencefalográfica con una sincronización o relación temporal apropiada al evento generador de dicho potencial (Picton, Hillyard, Krausz y Galambos, 1974).

Los PRE pueden indicar etapas del inicio del procesamiento neuronal dentro de un rango de mseg después de la presentación de un estímulo y continuar a lo largo de cientos de mseg de dicha presentación. Las fluctuaciones sucesivas (positivas y negativas) de voltaje que se presentan en los PRE se caracterizan por una latencia, la cual, indica el tiempo de la actividad neuronal que le subyace, y una distribución

craneal, la cual esta determinada por la orientación anatómica de los generadores neuronales y con una amplitud determinada por la red de actividad sináptica en la que participa una población neuronal determinada. Estas propiedades de los PRE dependen de los estímulos que los originaron y pueden verse influenciados por el estado de atención del sujeto (Hillyard y Picton, 1987).

Los PRE se han clasificado en exógenos y endógenos. Los componentes exógenos o de latencia corta, dependen directamente del estímulo que los origina y generalmente aparecen dentro de los primeros mseg de la presentación del estímulo. Los componentes de latencia larga o endógenos se han asociado con los procesos cognoscitivos y varían de acuerdo con las demandas requeridas durante la tarea, es decir, del proceso cognoscitivo involucrado.

Se han detectado diferentes componentes de los PRE que se presentan asociados a determinadas funciones cognoscitivas. Entre los PRE tardíos que han sido ampliamente estudiados están el componente P300 (Covington & Polich, 1996; Fabiani, Friedman y Ching, 1998; García de la Cadena et al, 1997; Hirasayu, Samura, Ohta y Ogura,, 2000, Martín-Loeches et al, 2001; Polich, 1996) y el componente N400 (Aveleyra, Ostrosky-Solís, Gómez, Guevara y Alonso , 2000; Guillem et al, 1995; Federmeier & Kutas, 2002; Iragui et al, 1996; Kutas y Hillyard, 1984; Kutas y Iragui, 1998; McPherson y Holcomb, 1999; Ostrosky-Solís Castañeda, Pérez, Castillo y Bobes, 1998).

COMPONENTE P300

El componente P300 se ha asociado con mecanismos neuronales que subyacen a diversos procesos psicológicos tales como la memoria y la atención (Covington y Polich, 1996; Katayama y Polich, 1996), la toma de decisión (Polich, 1996) y la resolución de incertidumbre (Rugg y Coles, 1996). Es un componente relativamente amplio (5-20 microvolts) y tiene mayor amplitud en zonas parietales de sujetos jóvenes y normales (Katayama y Polich, 1996; Fabiani, Friedman y Cheng, 1998).

El paradigma clásico para generar el componente P300 es mediante el paradigma "odd ball", en el cual se presentan dos tipos de estímulos son presentados (prueba, no prueba). La tarea del sujeto es responder al estímulo prueba. El estímulo tiene una probabilidad baja de aparecer (20% de estímulos probables y 80% de estímulos no probables) (Rugg y Coles, 1996). En este paradigma la amplitud del P300 es muy sensible a variables relacionadas con el estímulo como son la relevancia, la expectancia (probabilidad que aparezca el estímulo) y el intervalo interestímulo; a mayor relevancia, mayor expectancia y menor intervalo mayor es amplitud del P300 (Polich, Broca y Geisler, 1991; Polich, 2004). En relación a la latencia del P300, este se altera con la discriminación del estímulo, ya que la evaluación y clasificación de éste debe ser completada antes de que dicho componente sea generado (Polich, 1996). Con la latencia del P300 se determina el tiempo que se requiere para la evaluación del estímulo (Polich, 2004).

El componente P300 se ha relacionado con procesos de atención (Polich, 1996), de memoria de trabajo (Emmerson et al, 1990), y de velocidad de procesamiento (Polich, Broca y Geisler, 1991).

Los estudios que se han llevado a cabo los pacientes con diferentes cuadros demenciales, como la EA, la Corea de Huntington y el Parkinson han reportado cambios significativos en la latencia y en la amplitud del P300 (Fein y Turetsky, 1989, García de la Cadena et al, 1997; Hirayasu et al, 2000) caracterizados por una mayor latencia y una menor amplitud comparado con sujetos sanos.

COMPONENTE N400

El componente N400 fue descrito por Kutas y Hillyard (1984) como un componente de los PRE que se presenta como forma de deflexión negativa, cuya máxima amplitud se observa alrededor de los 400 milisegundos (ms) post-estímulo mayor amplitud en zonas centro-parietales del hemisferio derecho. Este componente se genera ante incongruencias o anomalías semánticas, es decir, es un indicador sensible de la relación semántica entre un estímulo y el contexto que le antecede. El N400 se genera ante diferentes modalidades de presentación (auditivo o visual); en diversos idiomas incluyendo inglés, francés, alemán y español y ante diferentes tipos de paradigmas experimentales como por ejemplo: decisión lexical, lectura de frases y categorización de estímulos no verbales (Aveleyra et al, 2000; Kutas y Iragui, 1998; Ostrosky-Solís et al, 1998). Algunos autores proponen que el componente N400 es el resultado de la participación de las diversas estructuras cerebrales que juegan un rol importante en el proceso de memoria, de manera particular estructuras del lóbulo del temporal medio, giro hipocampal, posiblemente corteza entorrinal y las áreas parietales inferiores (Guillem et al, 1995).

Algunas investigaciones han utilizado los PRE visuales, para evaluar la acción de las terapias sustitutivas como levotiroxina (L-T4) en la deficiencia de la hormona tiroidea (Avramides et al, 1992; De Longs y Adams, 1991; Tamburini et al, 1998). Estas investigaciones revelan que después de la administración de la L-T4 disminuye la latencia e incrementa la amplitud de los PRE visuales, es decir mejora el procesamiento de información visual. En otro estudio en donde se relacionaron los efectos de las hormonas adrenocorticotrofina en mujeres jóvenes ante una tarea de atención selectiva, encontraron una reducción en la latencia del P300 (Born, Seidel, Pietrowsky y Fehr, 1991). Los autores sugieren plantean que estas hormonas al modificar la latencia del componente P300 de los PRE intervienen en el proceso fisiológico de la atención.

Los estudios que han explorado a través de los PRE los efectos de la TH con estrógenos y/o progesterona en la postmenopausia han utilizado dos tipos de PRE: los potenciales de tallo cerebral (potenciales de latencia corta) y los PRE visuales. Estos reportan que después de el uso de TH se reduce la latencia de todos los componentes de latencia corta y del P300 de los PRE visuales, es decir, se reduce el tiempo para procesar la información (Caruso et al, 2000; Farrag et al, 2002; Yilmaz, Erkin, Mavioglu y Lacin, 2000).

Yilmaz et al (2000), evaluaron a través de los PRE visuales (patrón invertido de ajedrez) los efectos de la TH con tibolona, a un grupo de 54 mujeres postmenopáusicas y a un grupo de 30 postmenopáusicas que tomaron placebo. Los resultados mostraron

que después de 6 meses de TH se encontró una reducción de la latencia y un aumento en la amplitud de los PRE.

Farrag et al (2002), realizaron un estudio prospectivo de los efectos de la deficiencia de estrógenos en las funciones cognitivas de dos grupos de mujeres con menopausia quirúrgica. A un grupo habían recibido una TH/E y a otro grupo no había recibido TH. Encontraron que las mujeres postmenopáusicas que tenían entre 3 y 6 meses de cirugía presentaban una correlación positiva entre los niveles de estradiol, y los puntajes obtenidos en las pruebas de control mental y la latencia del P300, versus a las .

A la fecha los estudios con PRE y hormonas son escasos, sin embargo, los resultados que se han reportado señalan que los PRE podrían ser una técnica útil para analizar cambios en los procesos fisiológicos que subyacen a las funciones cognitivas, después de recibir la TH.

IV. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Uno de los problemas cuando se presentan cambios en el funcionamiento cognoscitivo es distinguir entre lo normal y lo patológico. El funcionamiento cognoscitivo se puede modificar por el efecto de diversas variables incluyendo: el sexo, el nivel educativo y la edad (Ostrosky-Solís et al, 1998).

Se ha postulado que a medida que envejecemos se presentan cambios a nivel molecular y celular, lo cual altera los procesos cognoscitivos (Selkoe, 1992). El origen de las alteraciones en los procesos cognoscitivos puede deberse a la disminución de las sinapsis, de las redes neuronales, de los procesos neuroquímicos y de los esteroideos en regiones cerebrales específicas (Honing y Rosenberg, 2000).

Se ha sugerido que a nivel cerebral los estrógenos tienen una función de crecimiento y reparación neuronal. En la postmenopausia se presenta una disminución de estrógenos que se ha relacionado con la presencia de trastornos cognoscitivos y afectivos, y con un mayor riesgo de padecer procesos demenciales (Birkhauser, 2002; Yaffe et al, 1998).

Estudios clínicos sugieren que el uso de una TH con estrógenos puede ser un protector de deterioro cognoscitivo (Leblanc et al 2001; Yaffe et al, 1998; Zec y Trivedi, 2002). No obstante los estudios que han evaluado el funcionamiento cognoscitivo en la postmenopausia y los efectos de la TH son controversiales.

Ante estos hallazgos es necesario realizar estudios sistematizados que permitan contar con datos confiables para determinar el impacto que tiene en el funcionamiento

cognoscitivo la TH que se administra a mujeres postmenopáusicas. Este diagnóstico podrá aportar datos objetivos para elaborar una intervención temprana farmacológica y neuropsicológica.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los efectos de la TH en el perfil neuropsicológico y electrofisiológico de 3 grupos de mujeres postmenopáusicas antes y después de 6 meses. Un grupo de no recibió TH y tomó calcio y vitamina D, otro recibió estrógenos conjugados, calcio y vitamina D y un tercer grupo recibió estrógenos conjugados y progestágenos, calcio y vitamina D.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analizar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico (P300 y N400) test-retest (6 meses) de un grupo de mujeres con postmenopausia sin terapia hormonal y que tomó calcio y vitamina D.
- b) Analizar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico (P300 y N400) test-retest (6 meses) de un grupo de mujeres con postmenopausia antes y después de la administración de una TH con estrógenos conjugados y que tomó calcio y vitamina D.
- c) Analizar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico (P300 y N400) test-retets (6 meses) de un grupo de mujeres con postmenopausia antes y después de la

administración de una TH combinada con estrógenos conjugados y progestágenos y tomar calcio y vitamina D.

- d) Comparar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico (P300 y N400) de los tres grupos de mujeres con postmenopausia antes y después de un tomar una TH. Un grupo no recibió TH y tomó calcio y vitamina D, otro grupo tomó estrógenos conjugados, calcio y vitamina D, y otro tomó estrógenos conjugados más progestágenos, calcio y vitamina D.

HIPÓTESIS

La administración de la TH sola (estrógenos conjugados) o combinada (estrógenos conjugados y progestágenos) en mujeres postmenopáusicas modifica su funcionamiento cognoscitivo (neuropsicológico y electrofisiológico).

VARIABLE INDEPENDIENTE

Terapia Hormonal de Reemplazo:

Estrógenos conjugados

Estrógenos conjugados y progestágenos (Clormadinona).

VARIABLES DEPENDIENTES

Puntajes en la evaluación de:

Pruebas Neuropsicológicas. Neuropsi Atención y Memoria.

Potenciales Relacionados a Eventos. Latencia y amplitud: P300 y N400.

Niveles Hormonales: Hormona Folículo Estimulante y Estradiol.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente:

TH. Terapia farmacológica de tipo hormonal que tiene como objetivo aminorar o evitar las consecuencias propias del climaterio, tratando de reestablecer el ambiente hormonal, que ha disminuido o se ha perdido. Puede ser administrada sola (estrógenos conjugados 0.625 mg/día) o combinada (estrógenos conjugados y progestágenos, clormadinoma 1 mg/día).

Estrógenos Conjugados: Son estrógenos que se obtienen de la orina de yeguas embarazadas. Su componente principal es el sulfato de estrona y en menores proporciones, estrona, equilino, 17 α dihidroequilino y sus sales sulfuradas. Con dosis orales de 0.625 mg/día se consiguen concentraciones de estradiol y estrona semejantes a las producidas de forma endógena.

Progestágenos: Son las sustancias que ayudan a mantener el embarazo. Pueden ser naturales como la progesterona o sintéticos. La progesterona es el esteroide natural que produce el cuerpo lúteo durante la segunda mitad del ciclo ovárico. Los progestágenos sintéticos son compuestos que imitan la acción de la progesterona y pueden ser derivados de la progesterona o de la testosterona.

Variables Dependientes

Puntajes en las Pruebas:

Pruebas Neuropsicológicas. Conjunto de pruebas que permiten realizar un análisis sistemático de las alteraciones cognoscitivas asociadas a trastornos de la actividad cerebral, resultados de una enfermedad, daño o modificaciones experimentales.

Características de los Potenciales Relacionados a Eventos. Latencia y amplitud. Los PRE son variaciones de voltaje producidas por el cerebro que brindan información sobre los sucesos neuronales que ocurren entre un estímulo y una respuesta. Amplitud de los PRE, actividad sináptica con la que participa una población neuronal determinada. Latencia de los PRE, tiempo durante el cual se activa el grupo neuronal que le subyace.

Niveles Hormonales (Hormona Folículo Estimulante y Estradiol). Representan los niveles plasmáticos o en sangre con los que cuenta una persona en el momento en que es estudiada.

Hormona Folículo Estimulante. Hormonas gonadotróficas, actúa sobre las células granulosas de los ovarios y sobre las células de Sertoli en los testículos para promover la maduración de las células germinales en las gónadas.

Estradiol: Estrógeno natural, que se mide en sangre para determinar los cambios de estrógenos en la función ovárica. Sólo se absorbe por vía oral cuando se encuentra micronizado, por lo que se realizan sustituciones o se adicionan radicales para obtener distintas moléculas sensibles de absorberse.

METODOLOGÍA

Sujetos

Se evaluó neuropsicológica y electrofisiológicamente a un total de 47 mujeres postmenopáusicas. Se tomaron en cuenta los criterios de Helsinki y los establecidos por la Secretaría de Salud para este tipo de protocolos. Se les informó por escrito con toda precisión del procedimiento al cual fueron sometidas y se obtuvo el consentimiento de las pacientes por escrito. (Ver Apéndice)

Debido a la muerte experimental y las dificultades para garantizar la adherencia al tratamiento hormonal, sólo se estudiaron a 30 mujeres postmenopáusicas divididas en 3 grupos; un grupo estuvo formado por mujeres postmenopáusicas que por voluntad propia decidió no tomar la TH y a los otros 2 grupos se les administró la TH por 6 meses. La Tabla 4 muestra las características descriptivas de los grupos estudiados.

Criterios de Inclusión

Se evaluó antes y a los 6 meses a los tres grupos de mujeres postmenopáusicas pareadas por nivel educativo, con los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Mujeres entre 50 y 55 años de edad
- 2) Mujeres con ausencia de menstruación mayor de 12 meses y menor de 36 meses
- 3) Mujeres con niveles de FSH >30 U/L y de E2 <30 pg/ml

- 4) Mujeres que no habían tomado TH
- 5) Sin antecedentes de trastornos neurológicos
- 6) Sin antecedentes de trastornos psiquiátricos

Criterios de Exclusión

- 1) Mujeres menores de 50 años
- 2) Mujeres con períodos menstruales
- 3) Mujeres con niveles de FSH <30 U/L y de E2 >30 pg/ml
- 4) Mujeres que habían tomado TH
- 5) Antecedentes de trastornos neurológicos
- 6) Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial)
- 7) Antecedentes de trastornos metabólicos (diabetes)
- 8) Antecedentes de cáncer
- 9) Antecedentes de depresión moderada o severa
- 10) Antecedentes de trastornos psiquiátricos

Los grupos estuvieron formados de la siguiente manera:

GRUPO I ó control lo formado por 10 mujeres con postmenopausia natural, que no tomaron la TH, con una media de edad de 51.9 (DS=1.91), se les administró complementos vitamínicos (calcio 500 mg/diario y vitamina D mg/diario D) de forma oral y continua por seis meses.

GRUPO II. Formado por 10 mujeres con postmenopausia quirúrgica (histerectomizadas), con una media de edad 51.7 años (DS=1.90), se les administró TH con estrógenos (TH/E); 0.625 mg/diario de estrógenos conjugados, calcio 500 mg/diario y vitamina D 25 mg/diario, de forma oral y continua por 6 meses.

GRUPO III. Formado por 10 mujeres con postmenopausia natural, con una media de edad 51.5 años, (DS=1.93), se les administró TH combinada (TH/E+P); 0.625 mg/diario de estrógenos conjugados de forma continua y combinada con progestágenos, clormadinoma 1mg/diario, calcio 500 mg/diario y vitamina D 25 mg/diario, de forma oral y continua por 6 meses.

Tabla 4. Características descriptivas de los tres grupos.

	n	Edad		Nivel Educativo		Lateralidad	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	D	I
Control	10	51.90	1.91	7.1	2.77	10	-
TH/E	10	51.50	1.90	7.6	3.95	10	-
TH/E+P	10	51.47	1.93	7.5	3.14	10	-

Instrumentos y Materiales

Los tres grupos de mujeres postmenopáusicas fueron evaluadas antes y a los 6 meses de tratamiento farmacológicos a través de los siguientes instrumentos:

Escala de Depresión

Para descartar la presencia de depresión moderada o severa que pudiera interferir en los puntajes de las pruebas neuropsicológicas se aplicó a toda la muestra la Escala de Depresión de Hamilton (Ramos-Brieva y Cordero-Villafila, 1988). Se incluyeron únicamente aquellas pacientes que según la Escala de Hamilton presentaban depresión leve. Esta equivale a la sintomatología depresiva que puede presentarse durante el envejecimiento normal o ante alguna situación de crisis pasajera pero que no interfiere de manera significativa en las relaciones sociales, familiares o laborales.

La Escala de Depresión de Hamilton fue desarrollada para evaluar la respuesta de los pacientes con depresión e incluye 8 de los criterios de evaluación para diagnosticar de acuerdo al DSM-IV depresión mayor (American Psychiatric Association, 1994). Permite evaluar en forma rápida (5 a 10 minutos) la severidad de los síntomas o bien confirmar el diagnóstico de depresión.

Evaluación Neuropsicológica

Para evaluar las posibles alteraciones en los procesos de atención y memoria que se han descrito en la literatura, se aplicó la prueba denominada Neuropsi Atención y Memoria, desarrollada para evaluar los procesos de: atención, memoria y funciones ejecutivas (Ostrosky-Solis et al, 2003).

El instrumento está validado y estandarizado con población hispanopañohablante de 6 a 85 años. Los puntajes obtenidos son corregidos de acuerdo a la edad y al nivel educativo de los sujetos. La prueba permite obtener un puntaje global que resulta de sumar los puntajes totales de los procesos de atención, funciones ejecutivas y memoria, también se pueden obtener por separado los puntajes de cada proceso.

Evaluación Electrofisiológica

PARADIGMA P300: Se utilizó el paradigma clásico de discriminación auditiva simple para generar la onda P300. Se presentaron un total de 400 estímulos en forma binaural a través de unos audífonos, en 10 sesiones de 40 estímulos cada una. De los 400 estímulos 320 fueron tonos frecuentes (1000 Hz) y 80 de ellos fueron tonos infrecuentes (2000 Hz), los cuales se presentaron por espacio de 40 milisegundos (mseg) y una intensidad de 60 decibeles (db), con un intervalo interestímulo fijo de 500 mseg.

PARADIGMA N400: Se seleccionaron 118 parejas de figuras, como estímulos no lingüísticos, de objetos y animales. Figuras previamente adaptadas en cuanto a su denominación, familiaridad, complejidad visual y concordancia de la imagen, en población hispanohablante (Aveleyra y cols., 1996).

Las figuras están delineadas en negro dentro de un fondo blanco. El 50 % de las parejas estaban semánticamente relacionadas, es decir, son figuras susceptibles de categorizarse en un grupo supraordinado (animales, frutas, muebles, etc.); mientras que el otro 50% de las parejas no se relacionaban semánticamente, es decir, incongruentes.

Equipo

Para la adquisición de los PRE, ambos paradigmas fueron presentados y analizados con un equipo de computación que tiene instalado el programa de captura de señales electroencefalográficas, Neuroscan, formado de dos componentes principales: el programa STIM para la presentación de los estímulos y el programa SCAN para la captura y análisis de los registros electroencefalográficos. La figura 5 muestra el equipo electroencefalográfico empleado.

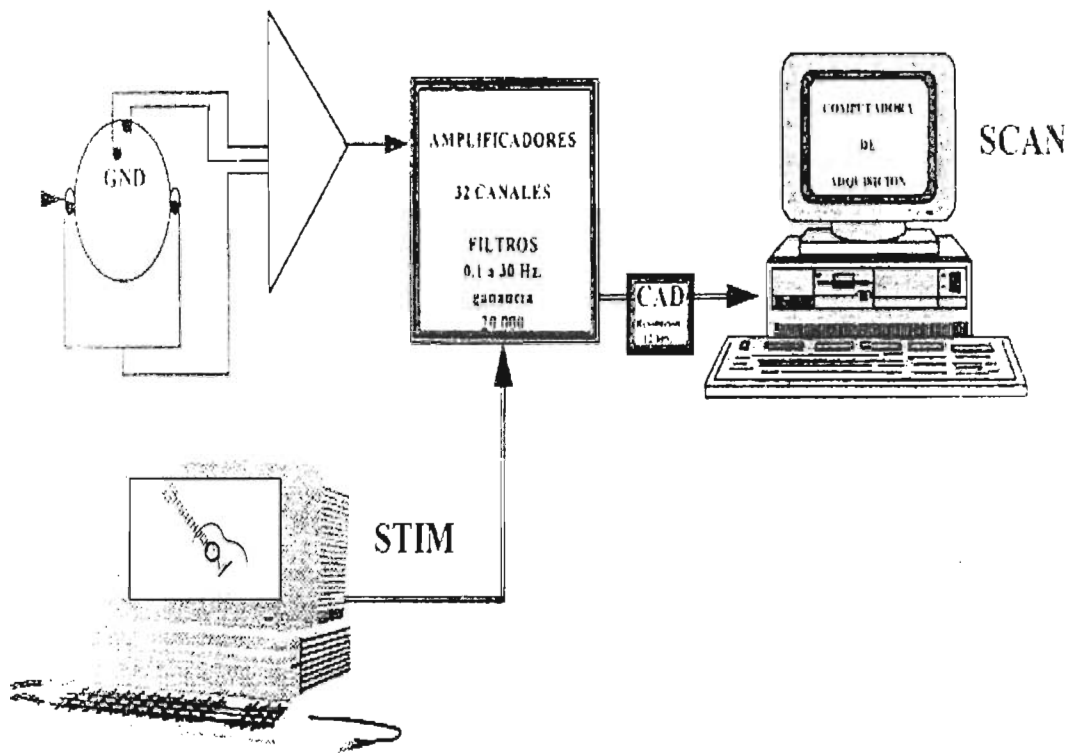


Figura 5. Equipo para la estimulación y adquisición de la actividad electroencefalográfica.

PROCEDIMIENTO

Escala de Depresión

La Escala de Depresión de Hamilton se aplicó de forma individual a los 3 grupos antes y después de 6 meses de tratamiento. Las pacientes contestaron de forma verbal a través de una escala tipo Likert (ausente, dudoso, leve, moderado, severo) a una serie de síntomas depresivos ampliamente descritos por la literatura.

Evaluación Neuropsicológica

En esta evaluación se administraron las pruebas de manera individual a los 3 grupos antes y después de 6 meses de tratamiento, durante una sesión de trabajo de aproximadamente 1 hora de acuerdo a los requerimientos de aplicación ya establecidos para cada una de las pruebas.

Evaluación Electrofisiológica

La evaluación electrofisiológica de los paradigmas P300 y N400 de forma contrabalanceada (entre sujetos y evaluaciones, antes y después de 6 meses de tratamiento) y se llevó a cabo de forma individual en los 3 grupos en el Laboratorio de Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la UNAM. En una sesión de aproximadamente 2 horas.

Los sujetos se sentaron en una silla cómoda frente al monitor del equipo computarizado de registro a una distancia de 50 cm. La actividad cerebral se registró en 32 derivaciones mediante una gorra "electrocap", todos los electrodos fueron referidos a

ambos lóbulos del oído en cortocircuito, para estudiar la topografía de la actividad eléctrica cerebral. Además se colocaron electrodos en el canto externo e interno del ojo derecho para captar los movimientos oculares (EOG). Para minimizar los movimientos oculares y corporales que pudieran interferir con el registro de la actividad electroencefalográfica se instruyó a los sujetos que mantuvieran la vista sobre un punto de fijación en el monitor de la computadora.

Onda P300: Se instruyó a los sujetos para que escucharan dos tonos, uno de manera frecuente (1000Hz) con una probabilidad de aparición del 80% y otro de manera infrecuente (2000 Hz) con una probabilidad de aparición del 20%.

La tarea del sujeto consistió en apretar un interruptor cuando escuchaba el tono infrecuente ó estímulo prueba. La figura 6 muestra la secuencia de presentación de los estímulos para la generación del componente P300.

Onda N400: La tarea del sujeto consistió en discriminar entre los pares congruentes y los incongruentes. Para ello, en cuanto aparecía la palabra RESPONDA, el sujeto respondía verbalmente si las figuras podían o no categorizarse dentro de un grupo supraordinado (frutas, animales, etc.). Con el fin de garantizar la comprensión de la tarea, se les presentó a los sujetos una fase de

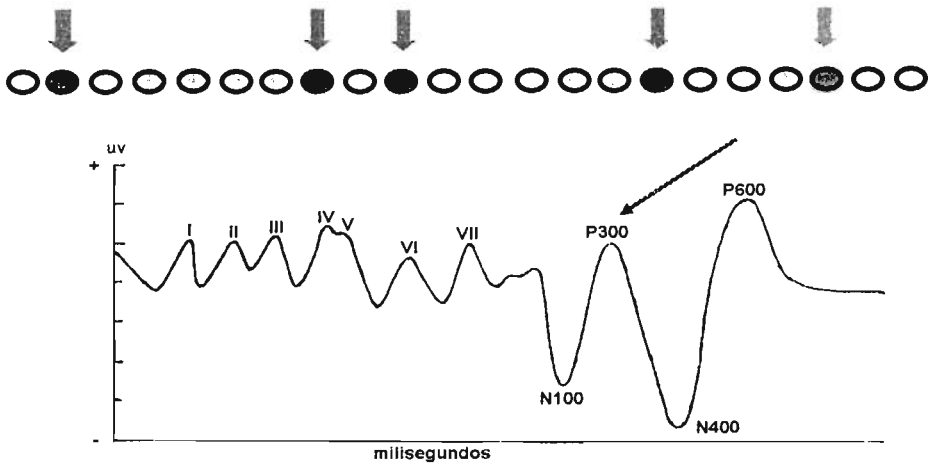


Figura 6. Secuencia de presentación de estímulos para la generación de la onda P300. Los óvalos azules representan los estímulos infrecuentes o prueba, ante los cuales se genera la onda P300.

entrenamiento constituía por estímulos que no se presentaban durante el registro.

Los dibujos fueron presentados en un monitor de computadora de acuerdo a la siguiente secuencia de eventos: aparecían las letras XXXX como señal de aviso, inmediatamente se presentaba la figura contexto por 1 segundo, seguida por la figura estímulo por 1 segundo; después aparecía la palabra RESPONDA por 1 segundo y la pantalla se presentaba en color negro por 3 segundos. La figura 7 muestra la secuencia de presentación de estímulos.

La señal electroencefalográfica fue amplificada y se filtró con un pasabandas de 0.1 a 35 Hz. Una vez terminados los registros, el análisis de los PRE consistió primero en eliminar los segmentos de electroencefalograma (EEG) contaminados con movimiento ocular y/o actividad muscular. Se promediaron segmentos de 1 seg de

EEG, 100 mseg previos y 900 mseg posteriores a la presentación del estímulo. En cada ensayo se registraron 512 puntos de EEG, digitalizados empleando un convertidor analógico-digital con una resolución de 12 bits, a una tasa de muestreo de la señal de 2 mseg.

Se promediaron los segmentos donde aparecía el estímulo para obtener el potencial según la condición experimental. Posteriormente se realizó el gran promedio de los PRE en ambas situaciones experimentales en los tres grupos, para determinar las ventanas de tiempo para el análisis de los componentes P300 y N400.

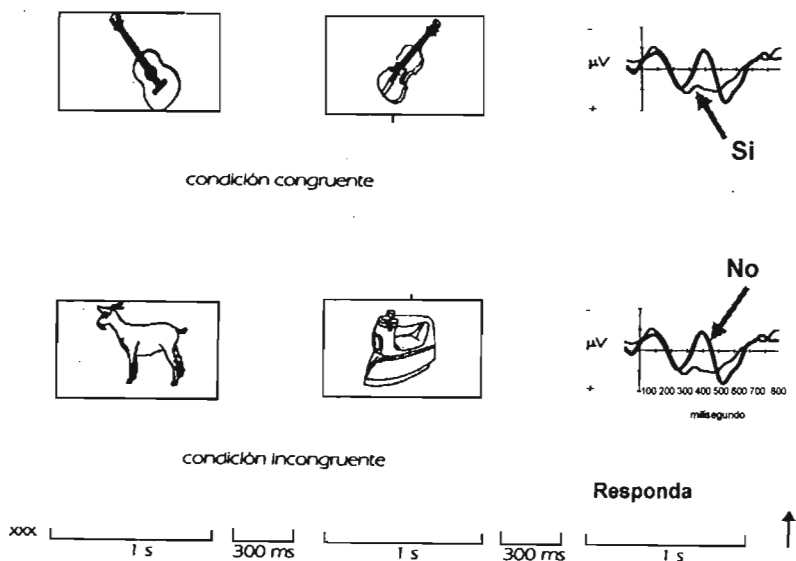


Figura 7. Secuencia de presentación de estímulos no verbales para la generación de la onda N400. La primera pareja de estímulos representa la condición congruente y la segunda pareja la condición incongruente donde se genera la onda N400.

Niveles Hormonales

Los niveles hormonales se midieron a través de la sangre. Se establecieron los niveles basales y postratamiento (seis meses después) de la Hormona Folículo Estimulante (>30U/L), Estradiol (<30 pg/ml) y progesterona en los 3 grupos. Las mediciones se llevaron a cabo en el Departamento de Investigación de Medicina Reproductiva del Hospital de Ginec Obstetricia No. 4 del IMSS.

V. RESULTADOS

Para analizar los datos neuropsicológicos y electrofisiológicos se cuantificó la diferencia entre la evaluación antes y a los seis meses de tratamiento, en cada medición neuropsicológica del NEUROPSI Atención y Memoria, así como también, la latencia y la amplitud los paradigmas N400 y P300.

Las diferencias entre las medias de los grupos se analizaron con un análisis multivariado de varianza (MANOVA) y con un análisis posterior con la prueba de Tukey. Se estableció para cada una de las pruebas un nivel de significancia de $p < 0.05$, y para corregir el efecto de comparaciones múltiples en el nivel de significancia alfa 0.05 se utilizó la corrección de Bonferroni.

El análisis de los niveles hormonales de las mujeres postmenopáusicas evaluadas reveló que todas las participantes se encontraron dentro del periodo postmenopáusico y que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la 1ª: y en la 2ª. evaluación.

Resultados Neuropsicológicos

La ejecución de la batería neuropsicológica se calificó de acuerdo a los estándares establecidos por la batería.

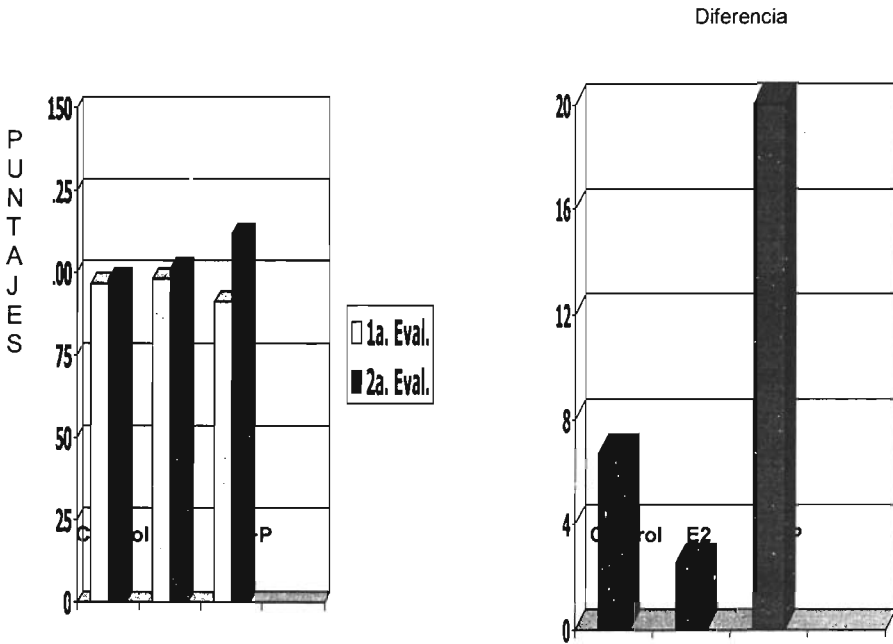
Las medias, desviaciones estándar y diferencias entre los tres grupos en las diferentes subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria se presentan en la tabla 5. El análisis estadístico de las pruebas neuropsicológicas mostró diferencias significativas entre grupos ($p \leq 0.05$): en el puntaje total de la subescala de atención ($F=3.65$, $p \leq 0.03$),

y en las subpruebas: copia de la Figura de Rey-Osterreith ($F=5.11$, $p\leq 0.01$), Cubos de Corsi Regresión ($F=4.62$, $p\leq 0.01$) y Codificación de Caras ($F=5.11$, $p\leq 0.01$). No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en el puntaje total.

Se encuentran diferencias significativas en el puntaje total de la subescala de atención. Esta escala incluye las subpruebas de: dígitos en progresión, cubos de Corsi (en progresión), detección visual de dígitos, series sucesivas, categorías, fluidez verbal semántica y fonológica, fluidez no verbal, funciones motoras y stroop (tiempo y aciertos). El grupo que recibió TH/E+P mostró mayores puntajes que el grupo control y el grupo que tomó TH/E.

En la figura 8 se grafica el puntaje total obtenido por cada uno de los grupos en las subpruebas que evalúan atención en la 1ª. y 2ª. evaluación, y la diferencias de puntajes test-retest .

El grupo con E+P obtuvo mayores puntajes que el grupo control en la prueba de la copia de la Figura de Rey, en las subpruebas de Cubos de Corsi Regresión y Codificación de Caras. El grupo que tomó TH/E presentó una mejor ejecución después de la TH que el grupo control y el grupo que tomó TH/E+P.



(F=4.763, P<0.017)

Figura 8. La gráfica de la izquierda presenta el puntaje total obtenido por cada uno de los grupos en las subpruebas que evalúan atención en la 1ª. y 2ª evaluación. La gráfica de la derecha muestra la diferencia de puntaje total obtenido en el test-retest.

Tabla 5. Las medias, desviaciones estándar y diferencias entre los tres grupos en las diferentes subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria. Se señalan las diferencias significativas $p \leq 0.05$ y los grupos que presentan las diferencias (última columna).

Subpruebas	Control (n=10)				E (n=10)				E+P(n=10)				F	p	D
	Test		Retest		Test		Retest		Test		Retest				
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS			
Orientación															
Tiempo	3.80	0.42	4.00	0.00	3.80	0.42	3.80	0.32	4.00	0.00	4.00	0.00	0.60	0.55	
Espacio	2.00	0.00	2.00	0.00	2.00	0.00	2.00	0.00	2.00	0.00	2.00	0.32	1.00	0.38	
Persona	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.80	0.42	1.00	0.00	1.00	0.00	2.25	0.12	
Atención															
Dígitos progresión	5.20	0.92	5.00	0.82	4.70	0.67	4.80	0.88	4.70	1.06	4.60	0.84	0.83	0.44	
Cubos progresión	5.00	0.82	5.20	1.03	4.50	1.96	4.90	0.88	4.85	0.94	5.10	0.88	0.40	0.96	
Detección visual	13.00	5.87	17.33	3.94	13.50	4.60	14.60	4.25	13.90	4.68	16.20	3.49	2.05	0.14	
Detección de dígitos	8.60	2.50	8.80	1.22	8.10	2.13	9.10	1.90	8.80	1.50	9.20	1.75	0.21	0.81	
Series sucesivas	1.20	0.92	2.10	0.99	1.10	0.99	1.40	1.26	1.33	1.32	1.60	1.17	0.67	0.52	
Funciones Ejecutivas															
Categorías	14.40	5.17	16.80	4.53	17.30	5.06	18.40	5.58	14.90	4.84	19.10	4.48	1.49	0.24	
Fluidez verbal semántica	19.50	4.74	16.70	3.68	15.40	4.70	16.30	5.52	16.60	5.70	16.00	4.19	1.33	0.28	
Fluidez verbal fonológica	13.30	3.30	12.40	4.22	11.20	4.47	10.30	3.82	12.00	6.29	12.80	4.69	0.89	0.91	
Fluidez no verbal	10.10	2.56	12.33	4.86	13.40	8.32	15.50	8.77	11.80	6.21	13.90	7.34	0.81	0.92	
Funciones motoras	17.60	1.42	17.80	1.75	17.00	1.94	17.20	2.65	18.90	2.13	17.80	2.52	0.32	0.72	
Stroop Tiempo	50.20	15.56	54.70	10.14	53.80	22.18	48.60	12.94	51.40	22.18	60.10	23.88	5.01	0.11	
Stroop aciertos	33.20	1.03	33.20	0.85	32.50	0.53	33.30	0.48	33.10	0.97	33.10	1.45	0.38	0.73	
Memoria															
Memoria de Trabajo															
Dígitos regresión	3.80	0.79	3.40	0.70	3.20	0.92	3.20	0.63	2.80	0.79	2.90	0.99	0.60	0.55	
Cubos regresión	4.30	0.67	3.80	0.92	3.50	1.43	4.40	0.70	4.10	0.99	3.80	0.63	4.62	0.01	1 vs 2
Codificación															
Curva de memoria	6.50	1.43	6.10	1.37	5.50	1.27	5.80	1.81	6.50	1.58	6.70	3.33	0.41	0.66	
Pares asociados	4.50	2.37	6.40	3.20	4.30	1.57	5.30	1.83	4.50	2.01	6.25	4.71	0.19	0.82	
Memoria lógica	5.80	2.94	6.80	3.19	7.40	2.32	7.30	2.41	6.75	2.13	7.40	2.44	0.67	0.51	
Figura Compleja de Rey-Osterreith	26.75	7.62	30.30	5.79	29.25	6.75	28.10	5.53	30.60	3.77	26.50	5.67	5.11	0.01	1 vs 3

Subpruebas	Control (n=10)				E (n=10)				E+P(n=10)						
	Test		Retest		Test		Retest		Test		Retest				
	Mdia	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	F	p	D
Caras	3.20	1.03	3.50	0.86	3.50	0.53	3.70	0.48	3.40	0.97	2.90	1.45	3.61	0.01	1 vs 2
Evocación															
Memoria verbal Espontánea	5.65	3.19	5.50	3.44	6.10	2.13	6.70	2.63	5.20	3.22	7.30	1.95	1.92	0.16	
Memoria verbal claves	6.40	2.32	6.70	2.75	6.00	2.62	6.80	2.25	6.20	2.49	6.40	3.27	0.12	0.88	
Memoria verbal reconocimiento	8.60	2.88	9.60	2.50	6.80	3.19	8.50	2.01	9.20	1.62	8.60	2.63	1.29	0.29	
Pares asociados	5.50	2.80	6.00	3.46	4.90	3.00	8.10	2.77	5.00	2.71	5.60	2.07	0.15	0.86	
Memoria lógica	5.50	2.27	5.00	2.49	5.80	3.11	6.60	2.27	5.55	1.51	6.25	1.78	0.44	0.64	
Figura compleja de Rey-Osterrieth	12.15	6.27	16.05	4.61	15.00	6.64	16.85	7.02	12.50	5.91	14.20	6.10	5.11	0.01	
Caras	0.75	1.44	1.20	0.92	1.20	0.79	0.90	1.20	0.85	1.60	1.10	0.74	1.07	0.35	
Atención Total	96.80	11.57	103.5	22.77	96.80	16.34	101.3	18.95	91.00	11.95	109.1	15.99	3.65	0.03	1, 2 vs 3
Memoria Total	94.30	25.90	98.30	14.00	80.60	15.62	99.50	15.40	85.70	18.71	103.5	21.34	2.49	0.10	
Atención Y Memoria Total	84.40	14.89	99.60	19.68	86.20	18.21	102.9	15.79	85.20	20.85	105.7	20.31	0.65	0.52	

Resultados Electrofisiológicos

Para el componente P300 y para el componente N400 se hizo un gran promedio con los PRE del grupo control y otro para cada uno de los grupos que recibieron la TH ante cada componente (N400/P300). Los grandes promedios mostraron la generación de un área negativa entre los 350-450 mseg para el componente N400 y entre los 280-380 mseg para el componente P300.

Para el análisis estadístico se evaluó el "efecto N400 y el efecto P300" que representa la onda resultado de la diferencia. Esta onda es el resultado de restar los PRE de la condición congruente de la condición incongruente en el componente N400, y el estímulo frecuente del estímulo infrecuente en el componente P300. La figura 9 muestra el dibujo que ejemplifica como se obtiene la onda de la diferencia de donde se obtiene el efecto N400.

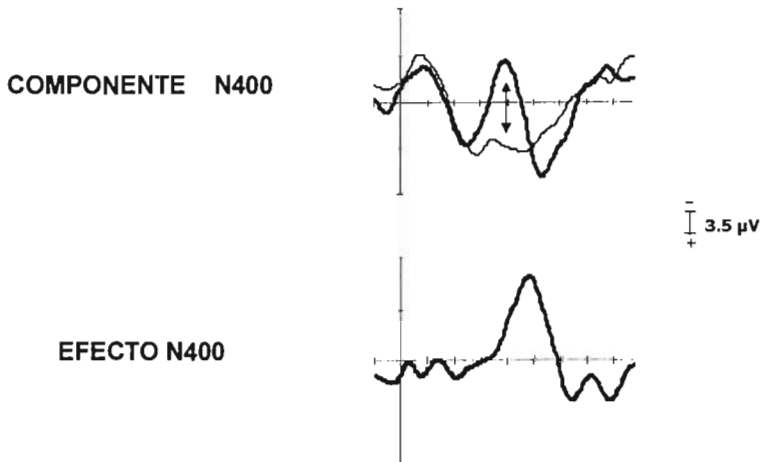


Figura 9. En la parte de arriba se muestra un ejemplo del componente N400 y en la parte de abajo un ejemplo del efecto N400, que resulta de restar los potenciales de los estímulos congruente vs. Incongruente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la amplitud y ni en la latencia del componente N400 no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos ($p \leq 0.05$).

Para el componente P300, el análisis de la latencia reveló que el grupo de mujeres postmenopáusicas que tomaron TH/E+P presentó una disminución significativa ($p \leq 0.005$) en la latencia después de seis meses de tratamiento (2ª. Evaluación). La tabla 6 muestra los valores de la latencia (media, desviación estándar, F y la P) del componente P300 en la 1ª. y 2ª. evaluación para cada uno de los 3 grupos analizados.

Tabla 6. Medias, desviaciones estándar, $F_{(g^2=2,67)}$ y P ($p \leq 0.005$) entre la 1ª. y 2ª. evaluación de la latencia del P300 de los 3 grupos analizados.

DERIVACIONES	CONTROL				E				E+P				F	P
	1ª. Eval.	2ª. Eval.	X	DS	1ª. Eval.	2ª. Eval.	X	DS	1ª. Eval.	2ª. Eval.	X	DS		
Cz	330.3	22.77	379.4	3.47	340.5	50.72	340.5	50.72	355.4	55.83	349.6	62.9	3.5467	0.0023
C3	329.3	22.11	366.5	23.49	348.6	47.21	308.9	34.84	359.3	57.74	349.8	57.68	3.5318	0.0023
C4	330.8	25.53	385.3	1.60	342.8	40.76	316.8	35.47	346.1	52.94	361.1	72.30	4.2005	0.0005
Cpz	329.6	24.37	391.3	4.63	350.3	47.56	351.6	54.84	332.2	58.73	312.7	62.34	3.3163	0.0038
Cp3	367.7	24.52	367.7	24.52	351.5	43.82	332.8	23.93	352.1	59.65	351.0	55.74	2.9197	0.0091
Cp4	330.0	24.88	392.3	34.16	345.5	40.41	335.7	41.68	349.2	56.73	351.6	61.78	3.3184	0.0038
P3	360.0	14.81	391.0	30.11	370.4	49.73	346.3	36.93	350.3	59.81	335.1	32.75	2.8590	0.0104
P4	3800	27.19	391.7	24.53	348.1	40.95	350.9	45.96	344.9	57.24	352.1	57.97	2.6801	0.0152

Las derivaciones que presentaron diferencias significativas fueron: Cz, C3, C4, Cpz, Cp3, Cp4, P3, P4. Como se puede observar en la tabla 6 el grupo control que representa al grupo de postmenopáusicas que no tomaron ninguna TH, presenta en la segunda evaluación un recorrimiento en la latencia del componente P300 que alcanzó los 60 milisegundos (Cpz). En la figura 10 se gráfica la latencia del componente P300 de los tres grupos en la 1ª. y 2ª. evaluación en la derivación Cpz.

En la Figura 11 se presenta la latencia del PRE del efecto P300 de los 3 grupos en las derivaciones que presentaron diferencias significativas ($p \leq 0.005$).

La amplitud del componente P300 no presentó diferencias estadísticas significativas entre los tres grupos.

Se realizó un análisis de la relación entre las pruebas neuropsicológicas y los PRE del componente P300.

Se realizó un Análisis de Componentes Principales rotados. Se incluyeron 33 variables neuropsicológicas y 62 variables electrofisiológicas (las 31 derivaciones estudiadas en latencia y amplitud del P300). Se obtuvieron 3 componentes que explicaron el 73.4% de la varianza (Eigenvalor ≥ 0.8). El primer componente agrupó a los valores de latencia del componente P300 en las derivaciones Cz, C3, Cpz, Cp3, Cp4, P3 y P4 y explicó el 32.4% de la varianza.

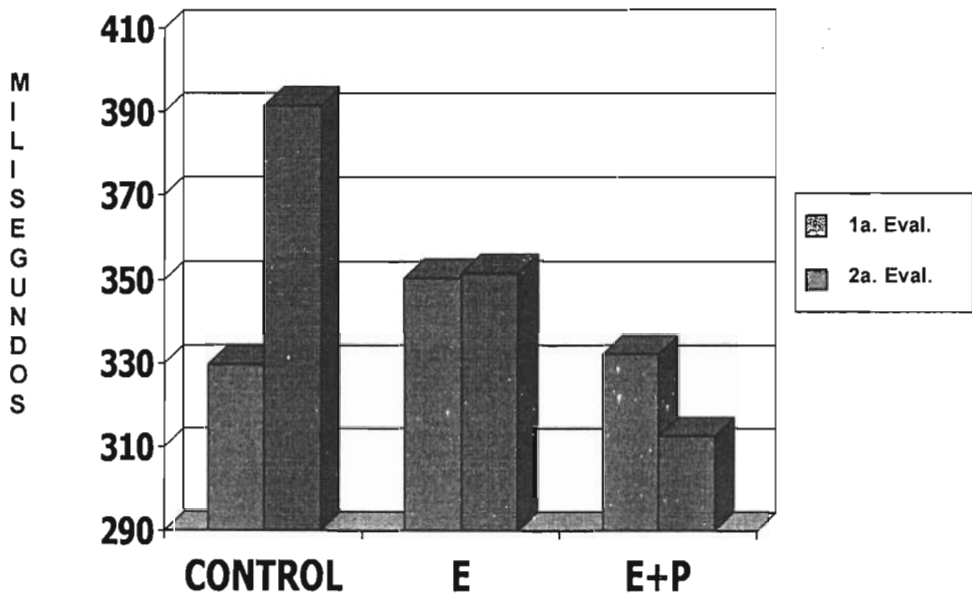


Figura 10. Latencia del componente P300 de los tres grupos en la 1ª. y 2ª. evaluación en la derivación Cpz ($p \leq 0.005$). El grupo control muestra un recorrimiento de 60 mseg en el componente P300 en la segunda evaluación (6 meses después de la TH).

El segundo componente agrupó a los valores de amplitud de las mismas derivaciones y explicó el 30.8% de la varianza. El tercer componente estuvo formado por las subpruebas de: dígitos en regresión, cubos de Corsi (en regresión), detección visual de dígitos, categorías y fluidez no verbal, y explicó el 10.80% de la varianza. La tabla 7 muestra los componentes obtenidos al realizar el Análisis de Componentes Principales.

COMPONENTE 1 32.4%	COMPONENTE 2 30.81%	COMPONENTE 3 10.80%
LATENCIA P300	AMPLITUD P300	LATENCIA P300
CZ C3 CPZ CP3 CP4 P3 P4	CZ C3 CPZ CP3 CP4 P3 P4	FP1 FPZ TP7 T5

Eigenvalor ≥ 0.8

Tabla 7. Componentes principales de los PRE (N400 Y P300) de los 3 grupos con su respectiva proporción de varianza.

Una vez que se obtuvieron los componentes principales se llevó a cabo un análisis estadístico completamente aleatorizado de un factor para determinar si existían diferencias significativas entre los grupos estudiados. Las diferencias significativas se presentaron principalmente en la latencia del P300 (componente 1) entre el grupo que tomó TH/E+P y el grupo control ($p \leq 0.01$). En menor medida se observaron diferencias en las subpruebas de: dígitos en regresión, cubos de Corsi (en regresión), detección visual de dígitos, categorías y fluidez no verbal (componente 3) entre el grupo que tomó TH/E+P y el grupo control ($p \leq 0.05$). Estos resultados revelan que el grupo que tomó la TH/E+P es el grupo que obtuvo los mayores beneficios en las funciones cognitivas.

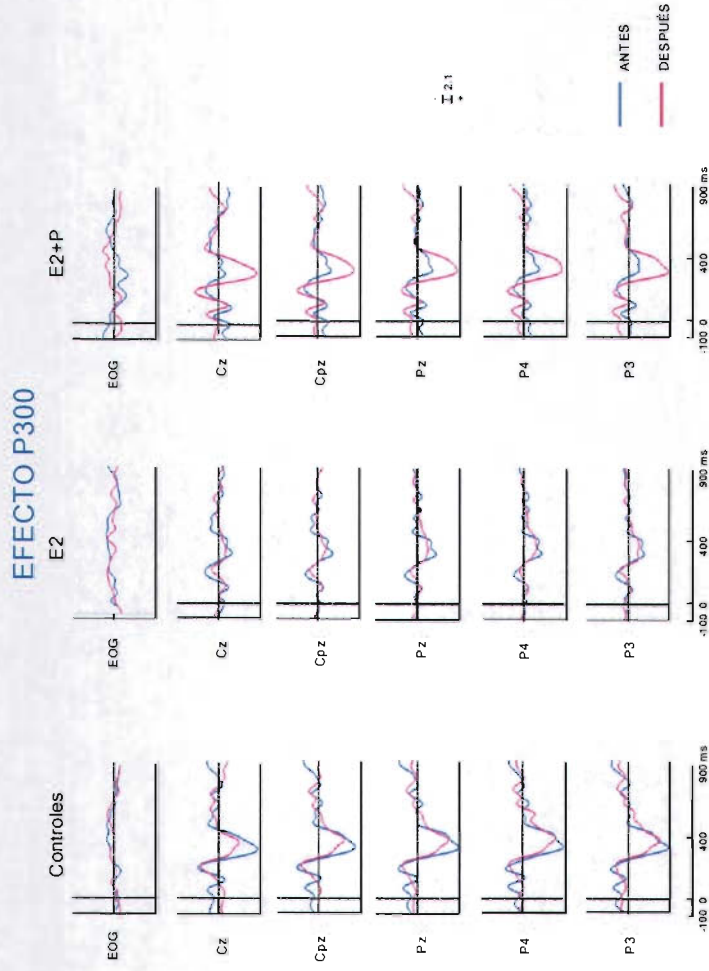


Figura 11. Potenciales del efecto P300 de los 3 grupos estudiados en la evaluación test-retest en las derivaciones que presentaron diferencias significativas ($p \leq 0.005$). El eje de las X muestra la latencia (en milisegundos) que presentaron las postmenopáusicas al generar el componente P300.

DISCUSION Y CONCLUSION

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de la TH en el funcionamiento cognoscitivo neuropsicológico y electrofisiológico, de 3 grupos de mujeres postmenopáusicas jóvenes, con un promedio de edad de 51.7 años (50-55 años) antes y 6 meses después de la administración de una TH/E. A un grupo se les administró TH/E (estrógenos equinos conjugados), a otro TH/E más progestágenos (TH/E+P; clormadinona) y un tercer grupo no recibió TH/E.

Para la valoración del funcionamiento cognoscitivo antes y después del tratamiento se utilizó el NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA (Ostrosky-Solis et al, 2004), la cual es una batería neuropsicológica que permite explorar de manera detallada los procesos de atención y de memoria. Esta batería cuenta con datos normativos para la población hispanohablante de 6 a 85 años de edad y permite obtener tanto un puntaje global como puntajes para funciones cognoscitivas específicas.

Se encontró que después de 6 meses de tratamiento con TH, las mujeres que tomaron las diferentes TH no presentaron cambios significativos en su funcionamiento cognoscitivo global. Estos hallazgos concuerdan con estudios realizados por algunas investigaciones que evalúan de manera global las funciones cognoscitivas (Barrett-Connor y Kritz-Silverstein, 1999, File et al, 2002; Rapp et al, 2003 y Shumaker et al, 2003). A pesar de no encontrar cambios globales, en el grupo de mujeres que tomó TH/E+P se encontró un aumento en el puntaje total de atención. Estos hallazgos concuerdan con las investigaciones

realizadas por Fedor-Freybergh, 1977, Maki et al, 2001, y Minoshima, Jul, y Zubieta, 2001.

También, se encontraron efectos diferenciales asociados al tipo de la TH en funciones cognitivas específicas. Por ejemplo, el grupo que tomó TH/E+P presentó puntajes significativamente mayores que los otros dos grupos (TH/E y control), en procesos viso-espaciales (copia de la Figura del Rey), mientras que el grupo que tomó TH/E mostró mayores puntajes en las pruebas de codificación de caras y Cubos de Corsi en regresión. El efecto diferencial de acuerdo al tipo de terapia (TH/E vs TH/E+P) podría estar relacionado con el efecto diferencial de las hormonas en áreas corticales específicas. Así por ejemplo, los procesos viso-espaciales se han relacionado con la integridad de áreas parieto-occipitales (Pillon & Dubois, 1992; Lezak, 1995), mientras que el procesamiento de caras ha sido relacionado con redes temporo-parietales (Pillon & Dubois, 1992; Lezak, 1995). En algunos estudios la prueba de Cubos de Corsi Regresión ha sido relacionada con memoria de trabajo visual y con la activación de áreas temporo-parietales y frontales (Eichenbaum, Cahill, Gluck, Hasselmo, Keil, Martin, et al, 1999; Lezak, 1995; Petrides, 1996).

Recientes estudios con neuroimagen han demostrado efectos diferenciales relacionados con el uso de diversos tipos de TH. Algunas investigaciones han reportado mayor activación en regiones hipocampales y frontales durante la ejecución de tareas de procesamiento auditivo, viso-espacial y memoria de trabajo visual en mujeres postmenopáusicas que tomaron TH/E+P (Maki y Resnick 2000, Shaywitz et al, 1999). Estos resultados concuerdan los datos neuropsicológicos del presente estudio, debido a que las mujeres bajo este tipo

de tratamiento mostraron una mejor ejecución en tareas viso-espaciales y atencionales.

De igual forma, estos hallazgos muestran similares resultados a los reportados en mujeres sanas durante diferentes etapas del ciclo menstrual, donde se han encontrado que niveles altos de progesterona incrementa los puntajes en pruebas que miden funciones ejecutivas (como la Prueba de Wisconsin), en memoria de trabajo y en las tareas que demandan concentración y atención interna (Blaustein y Wade, 1978; Corsi-Cabrera et al., 2000; Solís-Ortiz, Guevara y Corsi-Cabrera, 2004; Frye y Lacey, 2000).

En relación a los resultados del análisis de la actividad eléctrica cerebral a través de los PRE, no se encontraron cambios significativos en la amplitud y en la latencia del componente N400 en los tres grupos, sin embargo, en el grupo que tomó TH/E+P presentó una disminución significativa en la latencia del P300 en regiones centrales y parietales en ambos hemisferios cerebrales. Es importante señalar que el grupo que no recibió ningún tipo de terapia (grupo control) presentó un incremento de 60 milisegundos en la latencia de este componente.

Las implicaciones clínicas de los PRE asociadas a los cambios hormonales aún no son muy claras. El componente P300 se ha relacionado con procesos de atención (Kraihin et al, 1986, O'Donell et al, 1992, Polich, 1991), de memoria de trabajo (Emmerson et al, 1989), y/o con la velocidad de procesamiento (Emmerson et al, 1989; O'Donell et al, 1992, Polich, 1991) tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

En relación al desarrollo y al envejecimiento normal, algunos autores han señalado que la latencia del P300 se relaciona de manera inversa con la edad

(Emmerson et al, 1989; O'Donnell, Friedman, Sweater & Drachman, 1992; Polich, 1996), se ha determinado que la latencia se incrementa después de los 20 años de 1 a 2 ms/año (Pfefferbaum, Ford, Wenegrat, Roth y Kopell, 1984; Polich et al, 1991). En pacientes con enfermedades neurodegenerativas, se ha reportado un incremento de la latencia y una reducción de la amplitud (Fein & Turetsky, 1989; García de la Cadena et al, 1997; Hirayasu et al, 2000; Polich, 1996; Ostrosky-Solis et al, 1998).

En el presente estudio se encontró un incremento de la latencia en el grupo control asociado no sólo a la edad, sino también a la disminución de estrógenos y progesterona propios del estado postmenopáusico, mientras que el grupo que recibió terapia mostró una disminución en la latencia.

Los mecanismos neuronales para la generación de este componente no se conocen con exactitud. Entre las posibles fuentes generadoras, se han considerado las áreas medias de los lóbulos temporales, incluidas las estructuras del hipocampo, amígdala y corteza prefrontal, así como áreas inferiores de los lóbulos parietales (Nelson, Collins, y Torres, 1991; Polich, 2004). Estas estructuras se han relacionado con los procesos de memoria y de atención. Estos datos podrían estar asociados con los resultados positivos que se encontraron en la presente investigación en las pruebas neuropsicológicas de atención y memoria de trabajo, en el grupo que tomó la TH/E+P.

Como se menciona anteriormente, la disminución de los estrógenos y de la progesterona están implicados en el funcionamiento cognoscitivo y afectan los procesos de atención y memoria. La atención y la memoria son dos procesos

cognoscitivos que requieren de la participación de regiones cerebrales donde tanto estrógenos como progesterona tienen receptores.

Estudios experimentales en cultivos *in vitro* de neuronas y en la administración exógena de estrógenos en roedores adultos que presentaban una disminución en sus niveles de estrógenos han sugerido que los estrógenos aumentan los receptores del factor de crecimiento neuronal, promueven la proliferación y diferenciación de neuronas, particularmente en neuronas colinérgicas de la corteza frontal, del hipotálamo y del hipocampo (Fink et al, 1996, Kritzer y Kohama, 1999; Díaz, 2001), intensifican la potenciación a largo plazo en esta última región. (Warren, Humphreys, Jraska y Greenough, 1995). La progesterona también tiene receptores en la región CA1 del hipocampo (Hagihara et al; 1992) y en la corteza frontal (Blaustein y Wade, 1978). Estos hallazgos podrían explicar el efecto estadísticamente significativo que está presentando el grupo que tomó la TH/E+P en la atención y la memoria, donde la administración exógena de estas dos hormonas pudiera estar deteniendo la disminución de receptores cerebrales asociados al envejecimiento normal.

A diferencia de investigaciones previas, en este estudio se controlaron los factores que han contribuido a la discrepancia de los resultados. Los tres grupos estudiados fueron pareados de acuerdo a la edad, la educación, la lateralidad manual, el inicio de la menopausia, y el estado de salud incluyendo factores de riesgo vascular, los niveles de lípidos, el riesgo de hipertensión, de diabetes y los síntomas depresivos.

Los estudios observacionales (Barrett-Connor & Kritz-Silverstein, 1993; Kawas et al, 1997; Tang et al, 1996; y Yaffe et al, 2000), han aportado información sobre los efectos a largo plazo de la TH en el funcionamiento cognoscitivo. Sin embargo, en estos estudios no se han controlado las variables que interactúan en dichos efectos, incluyendo factores como la mezcla de diferentes tipos, vías y tiempo de administración de TH, tampoco cuentan con los niveles basales de estrógenos ni de gonadotrofinas, y no se ha controlado si las mujeres estudiadas tienen antecedentes de enfermedades vasculares y/o metabólicas.

Por otro lado, los estudios experimentales han aportado información acerca de los efectos a corto plazo de la administración de la TH (3 a 12 meses) y por su naturaleza experimental han controlado diversas variables que pueden influir en el funcionamiento cognoscitivo. Algunos de estos estudios se limitan a reportar el efecto en el funcionamiento cognoscitivo global de las mujeres postmenopáusicas (File et al, 2002; Mathews et al, 1999; Steffins et al, 1999; Polo-Kantola et al, 1998, y Rapp et al, 2003). Las investigaciones que han analizado el efecto de TH en las funciones cognoscitivas específicas (Jacobs, Tan y Stern, 1998; Fillenbaum et al, 2001; Mathews et al, 1999; Rapp et al, 2003; Resnick et al, 1997; Rice et al, 2000; Steffins et al, 1999; Shumaker et al, 2003; Wolf et al, 1999; y Zandi et al, 2002), han estudiado a mujeres postmenopáusicas que tomaron la TH después de los 65 años; período de edad donde el funcionamiento cognoscitivo se modifica por el proceso normal de envejecimiento.

El factor edad de inicio del TH es relevante. Diversas Investigaciones experimentales han encontrado que la disminución de los estrógenos decrementa

el número de los receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y GABA en regiones hipocampales y frontales del SNC (Bossé y Di Paolo, 1995; Fink, et al 1996; Kritzer y Kohama, 1999; Smith, Minoshima, Kuhl, y Zubieta, 2001; Díaz, 2001). Por lo que los estudios que se han realizado con mujeres de más de 65 años y que no encuentran cambios cognoscitivos asociados al TH podrían estar asociados con la ausencia de receptores. Es por esto que, el presente estudio incluyó únicamente mujeres adultas jóvenes entre 50 y 55 años, quienes no tenían más de 3 años de ausencia de menstruación y previamente no habían recibido TH. Se les controló y garantizó la adherencia a la TH.

Los efectos positivos de la TH/E+P en los procesos de atención y memoria al igual que en el tiempo de procesamiento de información (latencia) del componente P300 en regiones centrales y centroparietales encontrados en el presente estudio, pueden estar "retrasando" temporalmente el proceso de envejecimiento normal y probablemente redundando en una disminución en el incremento en la producción de β -amiloide acelera el proceso natural de muerte neuronal en el cerebro adulto.

Estos hallazgos podrían explicar porque el grupo que no tomó la TH mostró un incremento en la latencia, resultados similares a los que presentan adultos de mayor edad (mayores de 65 años) (Aveleyra et al, 2000; Neshige et al, 1988).

Los efectos positivos a corto plazo observados en la muestra concuerdan con los reportados recientemente por Henderson et al (2005), quienes analizaron los efectos a corto plazo de la TH/E+P en mujeres postmenopáusicas jóvenes con EA. Encontraron que entre más temprano se inicie con el TH la posibilidad de

reducir el deterioro cognoscitivo es mayor. Las pacientes jóvenes con EA que tomaron la TH presentaron un deterioro cognoscitivo menor. Al igual que en la presente investigación, estos resultados señalan la importancia de iniciar la TH en mujeres jóvenes que aún poseen receptores a los diversos neurotransmisores y que podrán activarse ante esta terapia. Los estrógenos podrían contribuir a mantener y sostener la viabilidad neuronal que retardan el envejecimiento normal y patológico. Sin embargo, los estudios realizados a la fecha aun son insuficientes.

En conclusión, los diversos resultados que se han reportado a la fecha sobre los efectos cognoscitivos de la TH, pueden deberse a la diversidad de factores como: a) los diferentes tipos de estudios realizados (experimentales y observacionales); b) la selección de sujetos y la metodología empleada; c) la edad y nivel educativo de los participantes; d) la vía y tiempo de administración; e) el tipo de fármaco y las diferentes dosis usadas; f) los niveles basales de los estrógenos y las gonadotrófinas; g) el intervalo de tiempo postmenopáusico en que fueron evaluadas; h) la presencia de trastornos del estado de ánimo, como la depresión, i) el tipo, la validez y la confiabilidad de las pruebas cognoscitivas utilizadas, j) el control de factores de riesgo vascular, los niveles de lípidos y el riesgo de hipertensión y diabetes .

Una limitación del presente estudio es el reducido número de sujetos y la necesidad de estudiar si los efectos cognoscitivos de los tratamientos hormonales a corto plazo se mantienen a largo plazo. Esto podría ayudar a determinar los efectos diferenciales de la TH como también los mecanismos básicos a través de los cuáles la TH puede mantener y/o proteger las funciones cognoscitivas.

Lo anterior subraya la necesidad de realizar estudios que controlen el efecto de todas estas variables, lo cual permitiría obtener datos objetivos y confiables sobre el impacto que tiene la postmenopausia en el funcionamiento cognoscitivo de la mujer, y sobre los efectos de la TH. Las investigaciones longitudinales y controladas sobre la interacción entre los cambios cognoscitivos y los hormonales ayudarán a detectar de manera temprana y objetiva si se presentan alteraciones cognoscitivas en mujeres postmenopáusicas "jóvenes", para así desarrollar intervenciones en etapas preclínicas de los procesos neurodegenerativos propios del envejecimiento.

BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-IV*. Barcelona, Mason.

Asthana, S., Cfar, S., Baker, L. D., Stanczyk, F. Z., Veith, R. C., & Raskind, M. A. (2001). High-dose estradiol improves cognition for women with AD: Results of a randomized study. *Neurology*, 57, 605-612.

Aveleyra, O. E. (2002). Alteraciones psicosociales en el climaterio. En: Carranza L. S. (Ed), *Atención integral al climaterio* (pp.117-124), México, Masson-Doyma.

Aveleyra, E., Ostrosky-Solís, F., Gómez, E., Guevara, M. A. & Alonso E. (2000). Indices predictivos del deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Alzheimer familiar. Un estudio electrofisiológico de la memoria semántica. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 2(2), 9-18.

Avis, N. E. (2000). Is menopause associated whit mood disturbances?. En: Lobo, R., Kelsey, J., & Marcus, R., Eds. *Menopause, Biology and Pathobiology* (pp. 339-352). New York, Academic Press Inc.

Avramides, A., Papamargaritis, K., Mavromatis, I., Saddic, G., Vyzantioadis, A., & Milonas, I. (1992). Visual evoked potentials in hypothyroid and hyperthyroid patients before and after achievement of euthyroidism. *Journal of Endocrinology Investigation*, 15, 749-753.

Ayala, R. A. (1997). Atención, memoria y concentración en la mujer madura. En: Zárata A, MacGregor C, (Eds), *Menopausia y Cerebro. Aspectos Psicosexuales y neurohormonales en la mujer climatérica* (pp. 85-92), México. Trillas.

Baddley, A. D. (1999). *Essentials of Human Memory*. Sussex, Psychology Press.

Ballinger, C. B. (1990). Psychiatric aspects of the menopause. *British of the Journal of Psychiatry*, 156, 773-787.

Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D. (1993). Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA*, 269, 20, 2637-40.

Bayliss, W. O., Starling, E. H. (1902). The mechanism of pancreatic secretion. *Journal of Physiology*, 28, 325-353.

Behl, C. (2000). *Estrogen. Mystery Drug for the Brain?*, New York, SpringerWienNewYork.

Berman, K. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. R., Danaceau, M. A. & Van Horn, J. D. (1997). Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: A positron-emission tomography study in women. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 94, 8836-8841.

Beyer, C. (1999). Estrogen and the developing mammalian brain. *Anatomy and Embryology*, 199: 379-390.

Bhavnani, B. R. (2000). Pharmacology of hormonal therapeutic agents. En: Erkin BH (ed). *The menopause. Comprehensive management* (pp. 229-256), New York, Parthenon Publishing Co.

Blaustein, J. D., & Wade, G. N. (1978). Progesterin binding by brain and pituitary cell nuclei and female rat sexual behavior. *Brain Research*, 140, 360-367.

Bimonte, H. A., Denenberg, V. H. (1999). Estradiol facilitates performance as working memory load increases. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 161-173.

Birge, S. (1997). Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia?. *Journal of the American Geriatric Society*, 44(7):865-870.

Birkhauser, M. H., Strnad, J., Kamp, C., & Bahro, M. (2000). Oestrogens and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 600-609.

Bossé, R., & Di Paolo, T. (1995). Dopamine and GABAA receptor imbalance after ovariectomy in rats: model of menopause. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 20, 364-71.

Born, J., Seidel, E., Pietrowsky, R., & Fehr, H. L. (1991). Evoked Responses a bioassay for central actions of adenocorticotropin (ACTH 1-39) and corticotropin releasing hormone (CRH) in humans. *Hormone Metabolism Research*, 23(3), 126-30.

Bromberger, J. T., Meyer, P. M., Kravitz, H. M. (2001). Psychologic distress and natural menopause: A Multiethnic community study. *American Journal of Public Health*, 91(9), 1435-1442.

Campion, D., Brice, A., Hannenquin, D., Tardieu, S., Dubois, B., Calenda, A., Brun, E., Penet, C. Tayot, J., Martínez, M., Bellis, M., Mallet, J., Agid, Y., & Clerget-Darpoux, F. (1995). A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease. Clinical, neuropathologic and genetic characterization. *Neurology*, 45, 80-85.

Carranza, L. S. *Terapia Hormonal de Reemplazo*. México, McGraw-Hill Interamericana, 2000.

Carranza, L. S. Cuadro clínico y diagnóstico. (2002). En: Carranza., L. S. *Atención Integral en el Climaterio*. (pp. 39-49), México, McGraw-Hill Interamericana.

Carranza-Lira, S., & Valentino-Figueroa, M. L. (1999). Estrogen use depressive symptoms in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 1999, 65, 35-38.

Caruso, S., Cianci, A., Grasso, D., Agnello, C., Galvani, F., & Maiolino, L. (2000). Auditory brainstem response in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy: a pilot study. *Menopause*, 7, 3178-3183.

Castiel, M. (1999). Management of menopausal symptoms in the cancer patient, *Oncology*, 13, 1363-72.

Celades, F. M. (1994). Aspectos clínicos en la menopausia. En: Palacios S (ed). *Climaterio y menopausia* (pp. 64-68), Madrid: Mirpal.

Contreras, C. M., Martínez-Mota, L., Saavedra, M., & Molina, M. (1998). Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22, 1121-8.

Corsi-Cabrera, M., Ugalde, E., Del Rio-Portilla, Y., Fernández-Guasti, A., 2000. Organizational and activational effects of gonadal steroids hormones on the EEG of male and female rats. *Developmental Psychobiology*, 37, 194-207.

Corson, S. L. (1995). A practical guide to prescribing estrogen replacement therapy. *International Journal of Fertility*, 40, 229-247.

Covington, J. W., Polich, J. (1996). P300, stimulus intensity and modality. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 100:579-84.

Cunningham, C. J., Sinnott, M., Denihan, A., Rowan, M., Walsh, J. B. & O'Moore. (2001). Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women with Alzheimer's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86(3), 1099-1103.

Cummings, J. A., & Brizendine, L. (2002). Comparison of physical and emotional side effects of progesterone or medroxyprogesterone in early postmenopausal women. *Menopause*, 9, 253-263.

Daly, E., Gray, A., Barlow, D., McPherson, K., Roche, M, Vessey, M. (1993). Meaning the impact of menopausal symptoms on quality of life. *British Medical Journal*, 307, 836-840.

Dawson, G. D. (1947). Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 10: 134-140.

Diaz, R., Shuhua, Ch., Montoya, M., Hsieh, D., Minaya, J., Kim, J., Chu, H-P (2000). The women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiology of Aging*, 475-496.

Diaz, B. R. (2001). Cellular and molecular mechanisms of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against Alzheimer's Disease: Recent insights and remaining challenges. *Learning and Memory*, 8, 121-133.

De Boer, S. F., Van der Vegt, B. J., Koolhaas, J. M. (2003). Individual Variation in Aggression of Feral Rodent Strains: A Standard for the Genetics of Aggression and Violence?. *Behavior Genetics. Special Issue: Aggression Across Species*, 33,5, 485-501.

De Lignieres, B., & Moyer, D., L. (1994). Influence of sex hormones on hyperplasia/carcinoma risks. En: Lobo, R. A. (ed). *Treatment of postmenopausal women. Basic and clinical aspects* (pp. 373-383). New York: Raven Press.

De Longis, G. R., & Adams, R. D. (1991). The neuromuscular system and brain in hypothyroidism. In: Braverman, L. E., Utiger, R. D. (ed). *The Thyroid*, Philadelphia: Lippincott.

Eichenbaum, H. B., Cahill, L. F., Gluck, M. A., Hasselmo, M. E., Keil, F. C., Martin, A., et al. (1999). Learning and memory: System analysis. En Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Ladis, S. C., Roberts, J. L. & Squire, L. R. (Eds.). *Fundamental Neuroscience*. San Diego, Academic Press.

Emmerson, R. Y., Dustman, R. E., Shearer, D. E., & Turner, C. (1990). P300 latency and symbol digit correlations in aging. *Experimental Aging Research*, 15, 151-159.

Erkkola, R. (1999). Female menopause, hormone replacement therapy, and cognitive processes, *Maturitas*, 23, S27-30.

Eskin, B. A. (1994). The menopause and Aging. En: Eskin, B. A. (Ed). *The Menopause. Comprehensive Management* (pp. 1-26). McGraw-Hill, Nueva York.

Fabiani, M. Friedman, D., & Ching, J. (1998). Individual differences in P3 scalp distribution in older adults, and their relationship to frontal lobe function. *Psychophysiology*, 35, 698-708.

Falconer, C., Ekman, G., Malmstrom, A., & Ulmstem U. (1994). Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women, *Obstetrics and Gynecology*, 84, 583-586.

Federmeier, K. D., y Kutas, M. (2002). Picture the difference: electrophysiological investigations of picture processing in the two cerebral hemispheres. *Neuropsychology*, 40, 730-47.

Fein, G., & Turetsky, B. (1989). P300 latency variability in normal elderly: effects of paradigm and measurement technique. *Electroencephalography of Clinical Neurophysiology*, 72, 384-394.

Fernández-Guasti, A., & Martínez-Mota, L. (2003). Orchidectomy sensitizes males rats to the action of diazepam on burying behavior latency: role of testosterone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75, 473-479.

Fernández-Guasti, A., & Picazo, O. (1999). Sexual differentiation modifies the allopregnanolone anxiolytic actions in rats. *Psyconeuroendocrinology*, 24, 251-267.

File, S. E., Heard, J. E., & Rymer, J. (2002). Trough oestradiol levels associated with cognitive impairment in post-menopausal women after 10 years oestradiol implants. *Psychopharmacology*, 161, 107-112.

Fillenbaum, G. G., Hanlon, J.T., Landerman, L. R., & Schmader, K. E. (2001). Impact of estrogen use on decline in cognitive function in a representative sample of older community-resident women. *American Journal of Epidemiology*, 153, 137-144.

Fillit, H. M., Butler, R. N., O'Connell, A. W., Marilyn, A. S., Birren, J. E., Cotman, C. W. (2002). Achieving and Maintaining Cognitive Vitality With Aging. *Mayo Clinic Proceeding*, 77(7), 681-696.

Fink, G., Summer, B. E., Rosie, R., Grace, O., & Quinn, J. P. (1996). Estrogen control of central neurotransmission effect on mood, mental state and memory. *Cell Molecular Neurobiology*, 16, 325-344.

Fisher, B., Constantino, J. P., Wickerham, D. L. (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute*, 90, 1371-1388.

Fluck, E. File, S. E., Rymer, J., & Franzcog, M. (2002). Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 62-67.

Forsbach, G., Lozano, P., Pinto, E., González, O., Calderón, L., & Martínez, R. Evaluación médica de la paciente climatérica. *Ginecología y Obstetricia en México*, 63:414-416, 1995.

- Freeman, E. W., Purdy, R. H., Coutifaris, C., Rickels, K., & Paul, S. M. (1993). Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology*, 58, 478-484.
- Frye, C. A. & Lacey, E. H. Progesterone influence performance on cognitive tasks independent of changes in affective behavior. *Psychobiology*, 28, 550-563.
- García de la Cadena, C., Ostrosky-Solís, F., Rodríguez, Y., Jaime, R. M., Váñez, A. M., & Guevara, M. A. (1997). Correlatos cognoscitivos y potenciales relacionados a eventos (P300) en el envejecimiento. *Salud Mental*, 20, 3, 15-22.
- Genazzani, A. R., Spinetti, A., Gallo, F., & Bernardi, F. (1999). Menopause and the central nervous system: intervention options. *Maturitas*, 31, 103-110.
- Gesensway, D (2001). Reasons for sex-specific and gender-specific study of health topics. *Annals of Internal Medicine*, 135, 935-938.
- Greenspan, F. S., & Stewler, G. J. (1997). *Basis and Clinical Endocrinology*. Prentice Hall.
- Guillem, F., N'Kaoua, B., Rougier, A. & Claverie, B. (1995). Intracranial topography of event-related potentials (N400/P600) elicited during a continuous recognition memory task. *Psychophysiology*, 32, 382-92.
- Hagihara, K., Hitara, S., Osada, T., Hirai, M., Kato, J. (1992). Distribution of cells containing progesterone receptor mRNA in the female rat di- and telecephalon: an in situ hybridization study. *Brain Research Molecular*, 14, 239-249.
- Henderson, V. W., Benke, K. S., Green, R. C., Cupples, L. A., & Farrer, L. A. (2005). Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 103-105.
- Hillyard, S. A. & Picton, M. (1987). *Electrophysiology of cognition*. In Plum, Handbook of physiology, 34, 33-61.
- Holli, K., Isola, J., & Cuzick, J. (1998). Low biological aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *Journal of the Clinical Oncology*, 16, 3115-3120.
- Honing, L. S., & Rosenberg R. N. (2000). Apoptosis and neurologic disease. *American Journal of Medicine*, 108, 317-330.
- Hogervorst, E., Yaffe, K., Richards, M. & Huppert, F. (2002). Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3:CD003122.

- Hirayasu, Y., Samura, M., Ohta, H. & Ogura, C. (2000). Sex effects on rate of change of P300 latency with age. *Clinical Neurophysiology*; 111, 187-194.
- Itoi, H., Minakami, & H., Sato, I. (1997). Comparison of the long-term effects of oral with the effects of conjugated estrogen, 1- α hydroxyvitamin D₃ and calcium lactate on vertebral bone loss in early menopausal women. *Maturitas*, 28, 11-17.
- Jacobs, D. M, Tang, M. X, & Stern, Y. (1998). Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology*, 50:368-373.
- Juárez, J. (2001). Cerebro y Función Endocrina. En: Alcaraz, V., Gumá, E. (eds) *Neurociencias Cognitivas* (pp.1-22). México, Manual Moderno.
- Katayama, J., & Polich, J. (1996). P300, probability and the three-tone paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 100, 555-562.
- Kawas, C., Resnick, S., Morrison, A., Brookmeyer, R., Corrada, M., Zonderman, A., Bacal, C., Donnell, D., & Metter E. (1997). A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology*. 48, 1517-1521.
- Keenan, P. A., Ezzat, W. H., Ginsburg, K., & Moore, G. F. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 577-590.
- Kimura, D. (1995). Estrogen replacement therapy may protect against intellectual decline in postmenopausal women. *Hormones and Behavior*, 29, 312-321.
- Kritzer, M. F., & Kohama, S. G. (1999). Ovarian Hormones differentially influence immunoreactivity for dopamine β -hydroxylase, choline acetyltransferase, and serotonin in the dorsolateral prefrontal cortex of adult rhesus monkeys. *Journal Compendium of Neurology*, 409, 438-451.
- Kronenberg F. (1999). Hot flashes. En: Lobo RA (ed). *Treatment of the postmenopausal women: Basic and clinical aspects* (pp. 157-177), Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins.
- Kuh, D. L., Wadsworth, M., & Hardy, R. (1997). Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life, *British Journal of Obstetrics Gynecology*; 104, 923-933.
- Kutas, M., Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108:456-71.

Maki, P. M., & Resnick, S. M. (2000). Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiology of Aging*, 21, 2, 373-383.

Maki, P. M., Zonderman, A. B., & Resnick, S. (2001). Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *American Journal of Psychiatry*, 227-233.

Malacara, H. J. (2002). Epidemiología de la Menopausia. En: Carranza L. S. *Atención Integral del Climaterio*. (pp.9-24), Masson-Doyma, México.

Martín-Loeches, M., Muñoz, A., Hinojosa, A. V., Molina, B. & Pozo, M. A. (2001). El componente P300 de los potenciales evocados en la valoración de la esquizofrenia: nuevas evidencias y visiones de futuro. *Revista de Neurología*, 32, 3, 250-258.

Mathews, K., Cauley, J., Yaffe, K. & Zmuda, J. M. (1999). Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *Journal of the American Geriatric Society*, 17, 518-523.

Matt, D. W., Kauma, W., Pincus, S. M., Veldhuis, J. D., & Evans, W. S. (1998). Characteristics of luteinizing hormone secretion in younger versus older premenopausal women. *American Journal the Obstetrics and Gynecology*, 178, 504-510.

Mellon, S. (1994). Neurosteroids: biochemistry, modes of action and clinical relevance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolic*, 78(2), 1003-1008.

Menopause Core. Curriculum study guide. (2000). *Norteamerican of Menopause Society*. USA.

McEwen, B. S. (1999). The Molecular and Neuroanatomical Basis for Estrogen Effects in the Central Nervous System. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolic*, 84(6), 1790-1797.

McEwen, B. S., & Woolley, C. S. (1994). Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Experimental Gerontology*, 29, 431-436.

McPherson, W. B., & Holcomb, P. J. (1999). An Electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects. *Psychophysiology*, 36, 53-65.

Murillo, U. A., Carranza, L. S., y Zamora, A. L. (1999). Variables epidemiológicas en la mujer posmenopáusica. *Ginecología y Obstetricia en México*, 67:478-483.

- Mulnard, R. A., Cotman, C. W., Kawas, C., Van Dyck, C., Sano, M., & Doody, R. (2000). Estrogen Replacement Therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's Disease: A randomized controlled trial. *JAMA*, 283, 8, 1007-1015.
- Nelson, C. A., Collins, P. F., & Torres, F. (1991). P300 brain activity in seizure patients proceeding temporal lobectomy. *Archives of Neurology*, 48, 141-147.
- Nachtigall, L. E. (1995). Emerging delivery systems for estrogen replacement. Aspects of transdermal and oral delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 173, 993-997.
- Neishige, R., Barr-ett, G., & Shibasaki, H. (1988). Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of Neurology and Neurosurgery*, 51, 1120-1125.
- Nilsen, J., & Brinton, R. D. (2002). Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: Synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate, *Endocrinology*, 143, 205-212.
- Nilsson, K., Risberg, B., & Heimer G. (1995). The vaginal epithelium in the postmenopause-cytology, histology and pH as methods of assessment, *Maturitas*, 21, 51-56.
- Nelson, R. N. (1996). *Psicoendocrinología. Las bases hormonales de la conducta*. Ariel Psicología, México.
- Norman, A. W., & Litwack, G. (1992). *Hormones*. Academic Press.
- Lambert, J. J., Bebelli, D., Hill-Venning, C., & Peters, J. A. (1995). Neurosteroids and GABAA receptor function. *TIPS*, 16:295-305.
- LeBlanc, E. S., Janowsky, J. Chan, B., & Nelson, H. (2001). Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis, *Journal of American Medical Association*, 285, 11, 1489-1499.
- Longcope, E. A., Pratt, J. H., Schneider, S. H. & Fineberg, S. E. (1978). Aromatization of androgen by muscle and adipose tissue in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 46, 146-150.
- Obermeyer, C. M. (2000). Menopause across cultures: review of the evidence. *Menopause*, 7, 184-192.
- O'Donnell, B. F., Friedman, S., Swearer, J. M. Drachman, D. (1992). Active and passive P300 latency and psychometric performance: influence of age and individual differences. *International Journal of Psychophysiology*, 12, 187-195.

- O'Malley, B. W., & Strott, C. A. (1999). Steroid hormones: metabolism and mechanism of action. En: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL (ed). *Reproductive endocrinology* (pp.110-113). Philadelphia: WB Saunders.
- O'Neal, M., Jeans, L., Poole, M., & Hamm, R., (1996). Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 51-65.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (1994). *Las condiciones de Salud en las Américas*. Washington, 1(549), 5-12.
- Ostrosky-Solís, F. (1996). Las demencias tratables, parcialmente tratables y no tratables. E: *Rehabilitación neuropsicológica* (pp.124-135). Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Chayo, R. México, Planeta.
- Ostrosky-Solís, F., Castañeda, M., Pérez, M., Castillo, G. & Bobes, M. A. (1998). Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: Electrophysiological reponse during picture semantic categorization. *Journal International of Neuropsychology Society*, 4, 415-425.
- Ostrosky-Solís, F., Gómez, E., Matute, E., Roselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2003). *Neuropsi Attention and Memory 6 a 85 age*. Mexico: American Book Store.
- Pan, H. T., Wang, S. T., Pai, M.C., Chan, C. H., Wu, M. H. & Huang, K. E. (2003). Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous, combined HRT of tibolone. A comparison. *Journal of Reproductive Medicine*, 48, 5, 375-380.
- Paus T., Zijdenbos A., Worsley K., Collins D. L., Blumnethal J. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science*, 283(5409):1908-1911, 1999.
- Petanceska, S. S., Nagy, V., Frail., D., & Gandy, S. (2000). Ovariectomy and 17 β -estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid peptides in brain. *Neurology*, 54, 2212-2217.
- Petrides, M. P. (1996). Lateral frontal cortical contribution to memory. *Seminars of Neuroscience*, 8, 57-63.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Wenegrat, B. G., Roth, W. T., & Kopell, B. S. (1984). Clinical application of the P300 component of event-related potentials: I. Normal aging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiological*, 59, 85-103.
- Picton, T. W., Hillyard, S. A. Krausz, H. I., & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I: evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiological*, 36, 179-190.

- Polich, J., Brock, T. & Geisler, M. (1991). P300 from auditory and somatosensory stimuli: probability and inter-stimulus interval. *International Journal of Psychophysiology*, 11(2): 219-223.
- Polich, J. (1996). Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*, 33, 334-353.
- Polich, J. (2004). Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15, 133-161.
- Polo-Kantola, P., Portin, R., Polo, O., Helenius, H., Irjala, K. & Erkkola R. (1998). The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: A randomized double-blind, crossover trial in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, 91, 459-466.
- Plouffe, L., & Cohen, D. P. (1994). The role of androgen in menopausal hormone replacement therapy. En: Lorrain J, Plouffe L Jr., Ravnikar V (eds). *Comprehensive management of menopause* (297-308). New York : Springer-Verlag.
- Prior, J. C. (1998). Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrinology Review*, 19, 397-28.
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton rating scale for depression. *Journal of the Psychiatric Research*, 22, 21-28.
- Rapp, S. R., Espeland, M. A., Shumaker, S. A., Henderson, V. W., Brunner, R. L., & Manson, J. E. (2003). Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*, 289, 2663-2672.
- Rasgon, N. L., Small, G. W., Siddarth, P., Miller, K., Ercoli, L. M., Bookheimer, S. Y., Lavretsky, H., Huang, S. C., Barrio, J. R., & Phelps, M. E. (2001). Estrogen use and brain metabolic change in older adults. A preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 107, 11-18.
- Resnick, S. M., Maki, P. M., Golski, S., Kraut, M. A., & Zoderman, A. B. (1998). Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Hormones and Behavior*, 34, 171-182.
- Rice, M. M., Graves, A. B., McCurry, S. M., Gibbons, L. E., Bowen, J. D., & McCormick, W. C. (2000). Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2-year rate cognitive change in a cohort of older Japanese American women: the kame project. *Archives of Internal Medicine*, 160(11), 1641-49.
- Robel, O., & Baulieu, E. E. (1994). Neurosteroids: biosynthesis and function. *Trends Endocrinology Metabolic*, 5, 1-8.

Rudolph, I., Zimmermann, T., Kaminski, K., Jandova, K., Borovsky, B., & Ahrendt, H.-J. (2000). Changes in psychic and somatic well-being and cognitive capabilities of peri and postmenopausal women after the use of a hormone replacement drug containing estradiol valerate and levonorgestrel. *Methods and Finding in Experimental and Clinical Pharmacology*, 22, 52-56.

Ruiz, D. J. R. (1989). Climaterio, criterios actuales. En: Karchmer, S. (Ed), *Temas selectos de reproducción humana* (pp.789-802), México, Diseño y Publicidad.

Salvatierra, M. V. (1993). Alteraciones psicológicas y sexuales durante la menopausia. En: Palacios, S. G. (Ed), *Climaterio y menopausia*, (pp. 69-104). Milrpal, Madrid, España.

Selkoe, J. D. (1992). *Envejecimiento cerebral y mental*. Scientific American, Edición en Español, 194, 97-103.

Sendag, F., Cosan Terek, M., & Ozsener, S. (2001). Mammographic density changes during different postmenopausal hormonal replacement therapies. *Fertil and Steril*, 76, 445-450.

Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Pugh, K. R., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., & Mencl, W. (1999). Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA*, 281(13), 1197-1202.

Shughrue, P. J., Scrino, P. J., Merchenthaler, I. (1998). Evidence for the localization of estrogen receptor-beta m RNA and estrogen receptor alfa immunoreactivity in neurons of the rat forebrain. *Endocrinology*, 139, 5267-5270.

Shumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., Thal, L., Wallace, R. B. & Ockene J. K. (2003). Estrogen plus progestin and incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*, 289(20), 2651-2662.

Silva, I., Mello, L., Freymüller, H., Haidar, M., & Baracat, E. (2000). Estrogen, progesterone and tamoxifen increase synaptic density of the hippocampus of ovariectomized rats. *Neuroscience Letters*, 291, 183-186.

Silva, I., Mor., & Naftolin, F. (2001). Estrogen and aging brain. *Maturitas*, 38, 95-101.

Silver, M., Newell, K., Hyman, B., Growdon, J, Hedley-Whyte, E. T. & Perls, T. (1998). Unraveling the mystery of cognitive changes in old age: correlation of neuropsychological evaluation with neuropathological findings in the extreme old. *International Journal of Psychogeriatrics*, 10, 25-41.

- Soderpalm, A. H., Lindsey, S., Purdy, R. H., Hauger, R., & Wit de, H. (2004). Administration of progesterone produces mild sedative-like effects in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 29(3):339-54.
- Solís-Ortiz, S. Guevara, M. A., & Corsi-Cabrera, M. (2004). Performance in a test demanding prefrontal functions is favored by early luteal phase progesterone: an electroencephalographic study. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1047-1057.
- Stanczyk, F. Z. (1996). Introduction: Structure-relationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins. *Drugs of Today*, 32, 1-14.
- Stern, P. C., & Cartensen, L. L. (2000). *The Aging Mind: Opportunities in Cognitive Research*. National Academy Press, Washington, DC.
- Steffins, D. C., Norton, M. C., Plassman, B. L., Tschanz, J. T., Wyse, B. W., Welsh-Bohmer, K. A., Anthony, J. C., & Breitner, J. C. (1999). Enhanced cognitive performance with estrogen use in nondemented community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatric Society*, 47, 1171-1175.
- Symons, J. (2000). Comparative effect of norethidrone acetate-ethinyl estradiol and 0.625 mg conjugated estrogen, 2.5 medroxyprogesterone acetate on bleeding control: early results from a randomized placebo-controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 95(4 Suppl 1), 584-589.
- Tamburini, G., Tacconi, P., Ferrigno, P., Cannas, A., Massa, G. M., & Mastinu R. (1998). Visual evoked potentials in hypothyroidism: a long-term evaluation. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 38, 4201-5.
- Tang, M., Jacobs, D., Stern, Y., Marder, K., Schofield, P., Gurland, B., Andrews, H., & Mayeux, R. (1996). Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348, 429-432.
- Van Zonneveld, P., Scheffer, G. J., Broekmans, F. J., & Te Velde, E. R. (2001). Hormones and reproductive aging. *Maturitas*, 38, 83-94.
- Vermeulen, A. (1998). Plasma androgens in women. *Journal of Reproductive Medical*, 43 (Suppl 8), 725-733.
- Warren, S. G., Humphreys, A. G., Jraska, J. M., & Greenough, W. T. (1995). LTP varies across the estrous cycle: Enhanced synaptic plasticity in proestrus rats. *Brain Research*, 703, 26-30.
- Waring, S. C., Rocca, W. A., Petersen, R. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD. A population-based study. *Neurology*, 52, 965-970.

Wieland, S., Lan, N. C., Mirasedeghi, S., Gee, K. W. (1991). Anxiolytic activity of progesterone metabolite 5 α -pregnan-3 α -ol-20-one. *Brain Research*, 565, 263-268.

Williams, S. M., & Golman-Rakic, P. S. (1998). Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral and Cortex*. 8, 321-345.

Wise, P. M., Smith, M. J., Dubal, D. B., Wilson, M. E., Rau., S. W., Cashion A. B., Bottner, M., & Rosewell K. (2002). Neuroendocrine modulation and repercussions of female reproductive aging. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 235-256.

Wolf, O. T., Kudeilka, B. M., Hellhammer, D. H., Torber, S., McEwen, B. S. & Kirschbaum (1999). Two weeks of transdermal treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: Verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 727-741.

Yaffe, K., Sawaya, G., Lieberburg, I. & Grady, D. (1998). Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, 279(9), 688-95.

Yaffe, K., Li -Yung, L., Deborah, G., Cauley, J., Kramer, J. & Cummings, S. R. (2000). Cognitive decline in women in relation to non-protein bound oestradiol concentrations. *Lancet*, 356, 708-12.

Yilmaz, H., Erkin, E., Mavioglu, H., & Lacin. S. (2000). Effects of oestrogen replacement therapy on pattern reversal visual evoked potentials. *European Journal of Neurology*, 7, 2217-2221.

Zandi, P. P., Carlson, M., Plassman, B. L., Welsh-Bohmer, K. A., Mayer, L. S., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. (2002). Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer Disease in Older Women: The Cache County Study. *JAMA*, 288, 17, 1-11.

Zec, R. F., & Trivedi, M. A. (2002). The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological functioning in Postmenopausal women with and without dementia: A critical theoretical review. *Neuropsychological Review*, 12(2), 65-26.

APÉNDICE

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D. F. a de de 20.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: "Postmenopausia. Cambios Hormonales y Funcionamiento Cognoscitivo", el cual se encuentra registrado en el Comité Local de Investigación y cuyo objetivo es: "Determinar el Perfil Neuropsicológico y Electrofisiológico en Mujeres Postmenopáusicas antes y después de la Administración de una Terapia de Reemplazo Hormonal.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

- 1) Tomar por un período de seis meses medicamentos de tipo hormonal junto con calcio y vitamina D, de forma oral.
- 2) Realizarme antes y después, a los 6 y a los 12 meses de tomar los medicamentos, análisis de sangre para que estudien mis niveles hormonales.
- 3) Realizar un conjunto de pruebas antes de tomar estos medicamentos y a los 6 y a los 12 meses de estarlos tomando. En dichas pruebas llevaré a cabo tareas simples (p.e. contar, dibujar, escribir, nombrar y agrupar objetos). Algunas de las pruebas se me aplicarán a través de papel y lápiz, y otras por medio de un equipo computarizado, para lo cual, se me colocará en la cabeza una gorra especial para registrar mi actividad eléctrica cerebral, dicha gorra no pone en ningún peligro mi salud e integridad.

Declaro que se me ha informado ampliamente que no corro riesgo alguno, además de los beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El responsable de la investigación se ha comprometido a darme información oportuna sobre los resultados obtenidos con estos métodos, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se lleven a cabo u otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

El responsable de la investigación me ha dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

**Nombre y firma del responsable de la
Investigación**

Testigo

Testigo