

AVELEYRA OJEDA, ELIZABETH; OSTROSKY-SOLÍS, FEGGY

Efectos de la terapia hormonal en el funcionamiento cognoscitivo: Una revisión de estudios neuropsicológicos y psicofisiológicos

Revista Mexicana de Psicología, vol. 22, núm. 2, diciembre, 2005, pp. 405-417

Sociedad Mexicana de Psicología A.C.

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=243020634005>



Revista Mexicana de Psicología

ISSN (Versión impresa): 0185-6073

sociedad@psicologia.org.mx

Sociedad Mexicana de Psicología A.C.

México

¿Cómo citar?

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista

EFFECTS OF HORMONAL THERAPY ON COGNITIVE FUNCTIONING: A REVIEW OF NEUROPSYCHOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL STUDIES¹

COGNITIVE EFFECTS OF HORMONAL THERAPY: A NEUROPSYCHOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL REVIEW

ELIZABETH AVELEYRA OJEDA* Y FEGGY OSTROSKY-SOLÍS**

Unidad de Investigaciones y Servicios Psicológicos
y Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología,**
Facultad de Psicología, Universidad Autónoma
del Estado de Morelos, México*

Resumen: El deterioro de las funciones cognitivas en el envejecimiento se ha asociado con cambios estructurales en el cerebro. Se ha sugerido que los estrógenos en el cerebro tienen una función de crecimiento y reparación neuronal. En la postmenopausia se presenta una disminución de estrógenos que se ha relacionado con trastornos cognoscitivos y afectivos, y se ha reportado un mayor riesgo de padecer procesos demenciales. Estudios clínicos sugieren que el uso de una terapia hormonal (TH) puede ser un protector contra el deterioro cognoscitivo; sin embargo, los reportes de estudios clínicos que han evaluado el funcionamiento cognoscitivo en la postmenopausia son controversiales. Algunas investigaciones demuestran que los niveles elevados de estrógenos se asocian con una mejor fluidez verbal, tiempos de reacción reducidos y mejor puntuación en pruebas de memoria. Sin embargo, otros estudios no han encontrado efectos sobre las funciones cognitivas e incluso algunos reportan deterioro de las funciones cognitivas asociado al uso de TH. El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura sobre los efectos neuropsicológicos y psicofisiológicos de la TH en la mujer postmenopáusicas. Se discuten las variables que se deben tomar en cuenta para resolver la controversia generada por la literatura, y se sugiere la necesidad de contar con investigaciones controladas que estudien estos cambios en etapas tempranas de la postmenopausia en donde el deterioro no se ha generalizado.

Palabras clave: terapia hormonal, funciones cognitivas, demencia, neuropsicología, potenciales relacionados a eventos

Abstract: Age-related cognitive deterioration has been associated with changes in brain structure and function. It has been suggested that estrogen may have neuroprotective effects, possibly by influencing the production of neuronal growth factors and increasing synaptic plasticity. In the postmenopausal stage, the decrease in the production of estrogen has been related to both cognitive and affective disorders and an increased risk of dementia. Clinical studies suggest that hormone therapy (HT) may reduce the risk of cognitive decline and dementia, but results have been controversial. Some studies have found estrogen to be associated with higher verbal fluency, reduced reaction time and better performance in test verbal memory. Other studies did not find positive effects on cognitive functions, while still others have reported a negative effect. The objective of this study was to review and evaluate studies of HT for preventing cognitive decline and dementia in healthy postmenopausal women. The neuropsychological and electrophysiological effects associated to the type of therapy were evaluated. Discussion of factors and variables that have contributed to the discrepancy in results across studies is presented, and it is pointed out that future studies should examine cognitive changes in the early stages of the postmenopausal period, when there are still estrogen receptors that could respond to the HRT and thereby affect positively cognitive performance.

Key words: hormone therapy, cognitive functions, dementia, neuropsychology, event-related potentials

Estimaciones mundiales revelan que la esperanza de vida se ha incrementado y con ella las alteraciones asociadas a la vejez. Se ha calculado que para el año 2030 la población entre 65 y 75 años constituirá cerca del 18%, pero si se suma la población mayor de 75 años, entonces se esti-

ma que esta población alcanzará un 33% (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

¹ Agradecemos el apoyo recibido por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt- 38570-H).

pública ya que más de 600 millones de la población mundial son mujeres mayores de 50 años, y más de 80%, un alto porcentaje, reporta deterioro en la calidad de vida (Organización Panamericana de la Salud, 1994).

Diversas investigaciones han documentado que en el envejecimiento se presentan cambios en los procesos cognoscitivos (Fillit et al., 2002; Silver et al., 1998). El diagnóstico diferencial entre el envejecimiento normal y el envejecimiento patológico es difícil ya que en ambas condiciones los procesos cognoscitivos (atención, memoria, habilidades viso-espaciales, funciones ejecutivas) se modifican de manera cualitativa, primordialmente por la edad, el sexo y el nivel educativo (Mortensen & Gade, 1993; Ostrosky-Solís, Ardila & Roselli, 1999). En la mujer el envejecimiento se encuentra matizado por la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva, conocida como menopausia.

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 50 años de edad. Las características clínicas de la menopausia incluyen por lo menos un periodo de 12 meses sin menstruación, síntomas vasomotores recurrentes (bochornos y sudación nocturna), niveles superiores a los 30 U/L en las gonadotropinas, como la hormona folículo estimulante (FSH), y una disminución en los esteroides sexuales, particularmente en los estrógenos (niveles de estradiol de 30 pg/ml) y la progesterona (niveles menores de 0.4 ng/ml). Una vez que se presentan estos síntomas se establece el periodo de la postmenopausia (Prior, 1998).

Durante la menopausia se ha observado una serie de cambios neuroendócrinos en diferentes áreas del cerebro, entre las cuales se encuentran el hipotálamo, el área preóptica, la amígdala y el hipocampo (Díaz, 2001; Gruber, Tshugguel & Scheeberger, 2002; Smith & Zubieta, 2001).

Estudios experimentales realizados en animales de laboratorio han demostrado que los estrógenos atraviesan la barrera hematoencefálica, que pueden interactuar con receptores de membrana y con sus receptores citoplasmáticos en el tejido cerebral, y que influyen en la síntesis de proteínas y factores de crecimiento (Friedrich, 2002; Gruber, 2002; Nilsen & Brinton, 2003).

En cultivos neuronales se ha encontrado que los estrógenos disminuyen la conversión del precursor

amiloide en la proteína amiloide b-4 reduciendo los efectos tóxicos que desencadenan la muerte neuronal. Asimismo, en estudios con roedores se muestra que los estrógenos modulan la expresión de la Apolipoproteína E alelo 4 (Apo-E4); la cual se encuentra en altas concentraciones en el tejido cerebral de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) (Díaz, 2001; Cunningham et al., 2001; Czlonkowska, Ciesielska & Joniec, 2003; Mensah-Nyagan et al., 1999; Yaffe, Li-Yung, Deborah, Cauley, Kramer & Cummings, 2000; Smith & Zubieta, 2001; Zec & Trivedi, 2002).

En el caso de la progesterona, estudios experimentales han reportado que este esteroide tiene efectos anestésicos, analgésicos y de hipnosis (Fernández-Guasti & Picazo, 1999; Mortola, 1996).

Otros estudios han demostrado que los estrógenos y la progesterona mejoran la excitabilidad de grandes poblaciones neuronales (McEwen & Woolley, 1994; Stanczyk, 1996). Asimismo, 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, Martínez-Mota, Saavedra & Molina, 1998).

Con el objetivo de aminorar o evitar las consecuencias propias del climaterio y de tratar de restablecer el ambiente hormonal, que ha disminuido o se ha perdido, en 1906 se inició el uso de la Terapia Hormonal u Hemoterapia (TH) a través del suministro de extractos ováricos (Carranza, 2000). Sin embargo, los resultados de los estudios sobre la eficacia de dicha terapia han sido controvertidos. Las implicaciones del uso de la TH son importantes debido a que la pérdida de la capacidad reproductiva característica de la menopausia enfrenta a la mujer a importantes cambios no sólo fisiológicos, sino también psicológicos, sociales y cognitivos que limitan su vida familiar, laboral y social (Aveleyra, 2002; Obermeyer, 2000). La mujer vive relativamente más tiempo después de la menopausia que otros mamíferos femeninos. Dado que la menopausia se presenta entre los 48 y 50 años, la mujer trascurre un 33% de su vida en la fase postmenopáusica, es decir, entre 25 y 30 años (Eskin, 1994). El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura que ha analizado los efectos neuropsicológicos y psicofisiológicos que tiene la TH en la mujer postmenopáusica.

FUNCIONES COGNOSCITIVAS Y TERAPIA HORMONAL

Las evidencias clínicas de estudios que han evaluado los efectos de la TH en la cognición muestran resultados controversiales. Esta controversia se debe a la diversidad de metodologías empleadas. Por tal motivo, algunos estudios no han encontrado beneficios en el funcionamiento cognoscitivo global (Barrett-Connor & Kritz-Silverstein, 1993; File, Heard & Rymer, 2002; Fillenbaum, Hanlon, Landerman & Schmader, 2001; Mathews, Cauley, Yaffe & Zmuda, 1999; Polo-Kantola et al., 1998). Otros estudios han revelado efectos benéficos en funciones cognoscitivas específicas, particularmente en memoria verbal, habilidades viso-espaciales, memoria semántica, memoria de trabajo, atención y razonamiento (Berman, Schmidt, Rubinow, Danaceau & Van Horn, 1997; Fluck, File, Rymer & Franzcog, 2002; Maki, Zonderman & Resnick, 2001; Rice et al., 2000; Resnick, Metter & Zonderman, 1997; Rudolph et al., 2000; Shaywitz et al., 1999; Smith, Giordani, Lajiness-O'Neill & Zubieta, 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 han reportado que la TH tiene efectos negativos en la cognición (Rapp et al., 2003).

De igual forma, hay controversia en los estudios que analizan los efectos de la TH en la demencia. Diversas investigaciones han reportado que el uso de la TH disminuye el riesgo de demencia, primordialmente de la EA (Asthana et al., 2001; Hogervorst, Yaffe, Richards & Huppert, 2002; Kawas et al., 1997; Leblanc, Jawnosky, Chan & Heidi, 2001; Tang et al., 1996; Yaffe, Sawaya, Lieberburg & Grady, 1998; Zandi & Breitner, 2002); mientras que otros estudios han mostrado que la TH 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 en la demencia y el riesgo de padecer un cuadro demencial (Shumaker et al., 2003). A continuación se presentan los resultados de los diferentes estudios que han analizado los efectos de la TH en la cognición.

En las tablas 1, 2 y 3 se presenta un resumen de los estudios publicados, clasificados de acuerdo a si repor-

tan efectos en el funcionamiento cognoscitivo global (tabla 1), en funciones cognoscitivas específicas (tabla 2), y en la incidencia de la demencia (tabla 3).

Estudios que no reportan beneficios 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, el Mini Mental State Examination (MMSE, por sus siglas en inglés) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975), 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.

Resultados similares se han informado en investigaciones realizadas mediante diferentes pruebas que evalúan el funcionamiento cognoscitivo global (File et al., 2002, Mathews et al., 1999; Polo-Kantola et al., 1998). Un grupo de investigadores (Polo-Kantola et al., 1998) estudió el desempeño cognoscitivo de 62 mujeres postmenopáusicas jóvenes con un promedio de edad de 56 años que recibieron por un periodo de ocho meses TH (estrógenos conjugados más progesterona). Estas mujeres fueron evaluadas a través del MMSE, una prueba de retención de dígitos, una prueba de rastreo visual (Benton BVTR, por sus siglas en inglés) y la prueba de memoria de Weschler. No encontraron efectos de la TH en las funciones cognoscitivas.

Otros investigadores evaluaron a mujeres postmenopáusicas entre 65 y de 70 años que habían tomado por un periodo breve una TH. En un estudio realizado por Mathews et al. (1999) la muestra estudiada fue evaluada por medio del Minimental State Examination Modificado (3MSE, por sus siglas en inglés). En otros estudios se analizó el desempeño cognoscitivo de las mujeres postmenopáusicas a través del Cuestionario Breve del Estado Mental (SPMSQ, por sus siglas en inglés), encontrando que los estrógenos no protegen del deterioro cognoscitivo.

Estos resultados concuerdan con los reportados en un estudio (File et al., 2002) donde al estudiar con la Batería Neuropsicológica Automatizada de Cambridge (CANTAB, por sus siglas en inglés) los efectos de la TH durante 10 años de tratamiento sobre las funciones cognoscitivas de

TABLA 1. Estudios que reportan efectos del uso de la TH en el funcionamiento cognoscitivo global. Número de mujeres estudiadas (n), edad (media o rango), grupo, pruebas neuropsicológicas aplicadas, tipo de efecto (positivo o 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)	3 737	M=70	Antes y después de TH	3MSE	Sin efecto
Fillenbaum et al. (2001)	1 097	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 había tomado TH	KFCT	Positivo
Steffins et al. (1999)	802, con TH 1 076, sin TH	<70	1 grupo había tomado TH combinada 1 grupo que no había tomado TH	3MSE	Positivo
Yaffe et al. (2000)	2 716	<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 3MSE	Positivo Negativo
Rapp et al. (2003)	4381	<65	1 grupo había tomado TH combinada 1 grupo tomó un placebo		

21 mujeres de 51 a 72 años con menopausia quirúrgica no encontraron beneficios en el funcionamiento cognoscitivo después del uso prolongado de tratamiento hormonal con estradiol.

Beneficios en el funcionamiento cognoscitivo global

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

En algunas investigaciones se aplicó la prueba del MMSE a dos grupos de mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años, un grupo no tomó TH y otro grupo sí tomó una TH. Se concluyó que las mujeres que tomaron TH obtuvieron mejores puntajes en su funcionamiento cognoscitivo global (Steffins et al, 1999; Yaffe et al., 2000). De manera particular, Yaffe et al. (2000) correlacionaron el puntaje obtenido en la prueba del MMSE, las concentraciones de estradiol y el deterioro cognoscitivo de estas mujeres. Los resultados mostraron que altas concentraciones de estrógenos pueden prevenir el deterioro cognoscitivo global.

En otro estudio donde se comparó el funcionamiento cognoscitivo de 40 mujeres posmenopáusicas que recibieron durante seis meses TH, 23 de ellas tomaron

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

	n	Edad	Grupos	Funciones cognitivas
Berman et al. (1997)	11	M=35	1 grupo, antes y después de TH con acetato de leuproline	Procesos atencionales
Resnick et al. (1997)	116, con TH 172, sin TH	M=65	1 grupo después de 6 meses de TH combinada	Memoria visual
Shaywitz et al. (1999)	46	M=51	1 grupo que no habían tomado TH 1 grupo, antes y después de TH combinada	Memoria verbal y memoria de trabajo
Wolf et al. (1999)	38	M=69	1 grupo, antes y después de un placebo 1 grupo, antes y después de TH combinada	Memoria verbal
Rice et al. (2000)	837	M=65	1 grupo, antes y después de un placebo 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 de 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
Fluck et al. (2002)	50	M=61	1 grupo, antes y después de 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 o rango), grupo, riesgo (disminuye o 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	1 grupo tomó TH combinada 1 grupo tomó un placebo	Incrementa
Henderson et al. (2005)	971	M=51	Después de 6 meses de TH	Disminuye

estrógenos conjugados y 17 tomaron tibolona (un SERM) (Pan et al., 2003). Se encontró que ambos grupos mostraron mayores puntajes en las pruebas del Instrumento de Rastreo de Habilidades Cognoscitivas (CASI, por sus siglas en inglés) y en el MMSE después de la TH.

Efectos negativos en el funcionamiento global

En un estudio realizado por Rapp et al. (2003) se determinaron los efectos de la TH combinada (estrógenos conjugados y progesterona) en el funcionamiento global y deterioro cognoscitivo a través del 3MSE. Estos investigadores evaluaron el desempeño cognoscitivo de 4 381 mujeres mayores de 65 años antes y después de cuatro años del uso de TH. Un subgrupo de mujeres tomó TH combinada y otro 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 tomó TH combinada (6.7%) que el que tomó un placebo (4.8%). Concluyeron que el uso de la TH combinada tiene efectos negativos en las funciones cognoscitivas, ya que incrementa el riesgo de deterioro cognoscitivo global.

Efectos en funciones cognoscitivas específicas

Diversas investigaciones han reportado efectos benéficos de la TH en funciones cognoscitivas específicas, así como en el funcionamiento cerebral. Rice et al. (2000) estudiaron el funcionamiento cognoscitivo con el CASI y el 3MSE, después de dos años de TH a 837 mujeres con una edad promedio de 65 años. En el estudio participaron dos grupos: uno tomó estrógenos solos y el otro estrógenos y progesterona. Encontraron que el uso de los estrógenos solos o combinados con progesterona puede producir cierta mejoría al funcionamiento cognoscitivo global. Sin embargo, esta mejoría tiene mayores efectos en la fluidez semántica.

Otros estudios controlados, como los realizados por Resnick et al. (1997) y Rudolph et al. (2000), compararon las funciones cognoscitivas de dos grupos de mujeres: un grupo de mujeres perimenopáusicas y otro postmenopáusicas entre 42 y 67 años que recibieron por corto tiempo (dos a seis meses) una TH. Encontraron mejores puntajes

después de la TH en memoria visoespacial, rastreo visual y dígitos.

En otro estudio se examinó los efectos de la TH en la memoria verbal, memoria visual, rotación mental, memoria de trabajo y atención, en 184 mujeres de entre 50 y 89 años, divididas en dos grupos: uno con TH y otro sin tratamiento. Se encontraron efectos benéficos en la memoria verbal en el grupo que recibió TH (Maki et al., 2001). De igual forma, Wolf et al. (1999) evaluaron dos grupos de 38 postmenopáusicas con una edad promedio de 69 años. Un grupo tomó por 15 días TH combinada y otro tomó un placebo. Reportaron que el grupo que tomó TH incrementó sus puntajes en pruebas que evalúan memoria verbal con la escala de memoria de Weschler.

Por su parte, Smith et al. (2001) realizaron un estudio a 32 mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años divididas en tres grupos que tomaron diferentes tipos de tratamiento hormonal: estrógenos conjugados solos, una terapia 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 incrementa los puntajes en pruebas de memoria no verbal y atención.

En otro estudio se examinaron los efectos de la TH durante 10 años con tibolona, un SERM, en 50 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 61 años (Fluck et al., 2002). Se reportó que la TH tiene efectos positivos en la memoria semántica. Sin embargo, esta mejoría se asoció también con una peor ejecución en tareas de atención y planeación, tareas asociadas con funciones frontales.

Por su parte, 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 en 11 mujeres con una edad promedio de 35 años que recibieron entre cuatro y cinco meses diferentes TH con lupron (acetato de leuproline). Reportaron que después del uso de la TH se presentó un incremento en la actividad cerebral en regiones prefrontales, que son regiones relacionadas con funciones cognoscitivas como atención y memoria de trabajo.

De igual forma, 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, uno que tomó estrógenos conjugados y otro sólo un placebo. Ambos grupos fueron evaluados con la técnica

de Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMF) 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 entre ambos grupos en regiones parietales y frontales después de la administración de una terapia estrogénica. Sólo en el grupo de las mujeres que tomaron estrógenos conjugados se incrementó la activación del lóbulo parietal inferior durante la codificación de material verbal. 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.

Disminuye el riesgo de demencia

La mayoría de los estudios que han evaluado los efectos de la TH en mujeres en edades postmenopáusicas que presentan demencia o tienen el riesgo de desarrollarla se han centrado a investigar estos efectos en la EA.

En mujeres con una edad promedio de 74 años que en el pasado habían usado por un año TH se analizó el genotipo de ApoE-4 como factor de riesgo de EA; los resultados mostraron que el uso de la TH retrasó y disminuyó la presencia de EA con presencia de ApoE-4 (Tang et al., 1996).

Por su parte, Zandi y Trivedi (2002) realizaron un estudio prospectivo-observacional sobre la incidencia de la EA en 1 889 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 74.5 años que usaron aproximadamente por 10 años TH. Las mujeres postmenopáusicas fueron divididas en dos grupos: uno con TH y otro que no recibió TH. Encontraron que el número de mujeres que presentaron EA fue menor en el grupo que tomó TH (26 casos de 1 066 mujeres) que en el grupo que no tomó TH (58 casos de 800). De igual forma, 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 presentó una disminución en el riesgo de padecer EA.

En un reporte reciente, Henderson, Benke, Green, Cupples & Farrer (2005) analizaron a través de un estudio prospectivo-observacional los efectos de la TH en la EA de inicio temprano en 971 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 63 años a quienes se les administró durante seis meses una TH. Encontraron una interacción signifi-

cativa ($p = 0.03$) entre la edad de inicio de la EA y el uso de la TH. Las pacientes con EA de inicio temprano más jóvenes que tomaron TH presentaron menores alteraciones en los procesos de memoria y atención, alteraciones propias de este tipo de demencia.

Diferentes estudios de metanálisis que evalúan los efectos de la TH en la EA han planteado que el uso de la TH reduce aproximadamente en 30% la presencia de EA (Hovergost et al., 2002; Leblanc et al., 2001; Yaffe et al., 1998).

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.

Por otro lado, Shumaker et al. (2003) estudiaron los efectos de la TH en el riesgo de desarrollar demencia. El estudio incluyó a 4 381 mujeres mayores de 65 años, a quienes se les hizo una evaluación de seguimiento después de cuatro años. Fueron divididas en dos grupos: uno tomó TH y otro sólo un placebo. Del total de las mujeres estudiadas 61 fueron diagnosticadas con demencia, y de ellas 40 fueron del grupo que tomó TH y 21 del grupo placebo. A pesar del reducido número de mujeres que desarrolló demencia, los autores concluyeron que sus resultados sugieren que la TH incrementa el riesgo de todo tipo de demencia.

Terapia hormonal y potenciales relacionados a eventos

Otra fuente de información acerca del procesamiento cognoscitivo se puede obtener por medio 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 pro-

ducidas por el cerebro y brindan información sobre los procesos neuronales que ocurren entre un estímulo y una respuesta.

Se han detectado diferentes componentes de los PRE que se presentan en forma muy característica ante determinadas funciones cognitivas (Polich, 1996).

Entre los componentes tardíos que han sido ampliamente estudiados se encuentran el P300 (Fabiani, Friedman & Ching, 1998; García de la Cadena et al., 1997; Hirasayu, Samura, Ohta & Ogura, 2000; Martín-Loeches, Muñoz, Hinojosa, Molina & Pozo, 2001; Polich, 1996) y el N400 (Aveleyra, Ostrosky-Solís, Gómez, Guevara & Alonso, 2000; Guillem, N'Kaoua, Rougier & Claverie, 1995; Federmeier & Kutas, 2002; Iragui et al., 1996; Kutas & Hillyard, 1984; Kutas & Iragui, 1998; McPherson & Holcomb, 1999; Ostrosky-Solís, Castañeda, Pérez, Castillo & Bobes, 1998).

Componente P300

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

El componente P300 se ha relacionado con procesos de atención (Polich, 1996), de memoria de trabajo (Emmerson, Dustman, Shearer & Turner, 1990) y velocidad de procesamiento (Polich, Brock & Geisler, 1991).

Estudios realizados en poblaciones que atraviesan por algún proceso demencial, como la EA, de Huntington y de Parkinson han reportado cambios significativos en la latencia del P300 (Fein & Turetsky, 1989; García de la Cadena et al., 1997; Hirayasu, 2000) caracterizados por una mayor latencia y una menor amplitud que sujetos sanos.

Componente N400

El componente N400 fue descrito por Kutas e 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 con una distribución principalmente en zonas centro-parietales y con mayor amplitud en el 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, así como también es un reflejo de la capacidad del sistema cerebral para comprender similitudes complejas y relaciones entre estímulos. El N400 aparece ante cualquier modalidad de presentación del estímulo lingüístico (auditivo o visual), 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 & Iragui, 1998; Ostrosky-Solís et al., 1998). Algunos autores han propuesto que el componente N400 es el resultado de la participación de las diversas estructuras cerebrales que desempeñan un rol importante en el proceso de memoria, de manera particular las estructuras del giro temporal medio, giro hipocampal, posiblemente corteza entorrinal y las áreas parietales inferiores (Guillem et al., 1995).

Algunas investigaciones han explorado por medio de los PRE visuales la acción de algunas terapias sustitutivas, como levotiroxina (L-T4), en la deficiencia de la hormona tiroidea (Avramides, Papamargaritis, Mavromatis, Saddic, Vyzatioadis & Milonas, 1992; De Longs & Adams, 1991; Tamburini, Tacconi, Ferrigno, Cannas, Massa & Mastinu, 1998). Los resultados de estos estudios han revelado 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. Resultados similares reportó un estudio donde se analizó a través del componente P300 de los PRE la acción de las hormonas adrenocorticotrofina (ACTH) y corticotrofina (CRH) en el sistema nervioso. Se reporta que la administración intravenosa de las hormonas ACTH y CRH reduce la latencia de los PRE (Born, Seidel, Pietrwsky & Fehr, 1991). Born et al. (1991) han planteado 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 en la postmenopausia han utilizado dos tipos de PRE: los potenciales de tallo cerebral (potenciales de latencia corta) y los visuales. Los resultados

indican que después del 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, Cianci, Grasso, Agnello, Galvani & Maiolino, 2000; Farrag, Khedr, Abel-Aleem & Rageh, 2002; Yilmaz, Erkin, Mavioglu & Lacin, 2000).

Yilmaz et al. (2000) evaluaron a través de los PRE visuales (patrón invertido de ajedrez) los efectos de la TH con tibolona, en un grupo de 54 mujeres postmenopáusicas y en un grupo de 30 mujeres postmenopáusicas que tomaron placebo. Los resultados mostraron que después de haber tomado por más de seis meses el tratamiento hormonal las mujeres postmenopáusicas tuvieron una disminución de la latencia y un aumento de la amplitud de los PRE.

Farrag et al. (2002) realizaron un estudio prospectivo sobre los efectos de la deficiencia de estrógenos en las funciones cognoscitivas de mujeres con menopausia quirúrgica que no habían sido sometidas a TH. Encontraron que las mujeres menopáusicas que tenían entre tres y seis meses de cirugía presentaban una correlación positiva entre los niveles de estradiol, las pruebas de control mental y la latencia del P300.

A la fecha, los estudios con PRE y hormonas son escasos, sin embargo, los resultados obtenidos señalan que los PRE podrían ser una técnica útil para analizar procesos fisiológicos que subyacen a las funciones cognoscitivas que pueden alterarse por los cambios hormonales asociados a la menopausia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los estudios observacionales, por ejemplo los realizados por Barrett-Connor y 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 el mezclar diferentes tipos, vías y tiempo de administración de la TH, además no cuentan con los niveles basales de estrógenos y gonadotropinas y acusan falta de control de antecedentes de enfermedades vasculares y metabólicas en la muestra de estudio.

Los estudios experimentales han aportado valiosa información acerca de los efectos a corto plazo de la administración de la TH (tres a 12 meses), y por su naturaleza experimental han controlado diversas variables que pueden influir en el funcionamiento cognoscitivo. No obstante, algunos estudios como los de Barrett-Connor y Kritz-Silverstein (1993), File et al. (2002), Mathews et al. (1999), Steffins et al. (1999), Polo-Kantola et al. (1998) y Rapp et al. (2003), sólo reportan el efecto de la TH en el funcionamiento cognoscitivo global de las mujeres postmenopáusicas con instrumentos de tamizaje, como el MMSE y el 3MSE. Este tipo de perspectivas para explicar el funcionamiento cognoscitivo son limitadas, pues si partimos del hecho de que el funcionamiento cerebral depende de la participación de diferentes estructuras y sistemas funcionales, difícilmente el cerebro, y por ende las funciones cognoscitivas, se puede dañar en conjunto o de manera global. En la mayoría de las alteraciones en el funcionamiento cerebral –incluso en los procesos degenerativos por el envejecimiento– las alteraciones tienden a presentarse de forma específica (Fillit et al., 2002).

Otros estudios, como los realizados por Jacobs et al. (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 evaluado a mujeres postmenopáusicas que tomaron la TH después de los 65 años; periodo de edad donde el funcionamiento cognoscitivo se modifica por el proceso normal de envejecimiento.

Alrededor de los 60 años se presentan los cambios más evidentes en el cerebro del ser humano y por ende en las funciones cognoscitivas (Salhouse, 1996). Algunos de los procesos que se requieren para el adecuado funcionamiento neuronal se modifican con la edad, causando daño neuronal (Stern & Cartensen, 2000). Un marcador neurofisiológico del proceso de envejecimiento es la aparente pérdida de la plasticidad cerebral. Esta pérdida de neuronas cerebrales que participan junto con otros sistemas neuroquímicos y neuroendócrinos en los procesos cognoscitivos suelen sufrir cambios neurofisiológicos en el envejecimiento, repercutiendo en la capacidad de las funciones cognoscitivas (Paus, Zijdenbos, Worsley, Collins & Blumnethal, 1999; Selkoe, 1992).

Los efectos positivos a corto plazo de la TH en mujeres postmenopáusicas jóvenes (entre 50 y 63 años) con

EA de inicio temprano observados en el estudio realizado por Henderson et al. (2005) –donde han señalado que la TH combinada puede reducir la presencia de alteraciones en las funciones cognoscitivas (memoria y atención) propias de la EA, así como el riesgo de este proceso demencial, si se administra a mujeres postmenopáusicas jóvenes (menores de 60 años)– proporciona nuevos datos de la importancia de utilizar la TH combinada en mujeres postmenopáusicas jóvenes.

Los cambios neuroendócrinos particularmente de los estrógenos y la progesterona están implicados en los procesos cognoscitivos. Se ha sugerido que los estrógenos, en el cerebro, tienen una función de crecimiento y reparación neuronal y aumentan los receptores del factor de crecimiento neuronal, promoviendo la proliferación y diferenciación de neuronas, particularmente en neuronas colinérgicas de la corteza frontal, del hipotálamo y del hipocampo (Fink et al., 1996; Kritzer & Kohama, 1999; Díaz, 2001). La progesterona tiene receptores en la región CA1 del hipocampo (Hagihara et al., 1992), en la corteza frontal (Blaustein & Wade, 1978) y en la actividad electroencefalográfica de mujeres en edades reproductivas (Solís-Ortiz, Guevara & Corsi-Cabrera, 2004).

Se ha planteado que los estrógenos se relacionan con tareas de memoria de trabajo (Bimonte & Dennenberg, 1999; Kennan et al., 2001; O'Neal et al., 1996) y con la activación cerebral de regiones frontales (Shaywitz et al., 1999). A nivel experimental pueden regular tanto la generación como la toxicidad de la proteína Beta-amiloide. Asimismo, pueden regular la expresión de genes que previenen la muerte neuronal (Díaz, 2001). Estos efectos pueden estar redundando en una disminución de riesgo de desarrollar un proceso degenerativo como la EA donde el incremento en la producción de Beta-amiloide acelera el proceso natural de muerte neuronal en el cerebro adulto.

Respecto a la progesterona, algunos estudios han sugerido que puede ayudar a tareas de memoria de trabajo y a las tareas que demandan concentración y atención interna (Blaustein & Wade, 1978; Solís-Ortiz, Guevara & Corsi-Cabrera, 2004), lo cual podría explicar los efectos positivos que se obtienen en los estudios donde se administró a las mujeres postmenopáusicas la TH combinada con estrógenos y progesterona.

En conclusión, la diversidad de resultados generados por los numerosos estudios que evalúan los efectos de la

TH en las funciones cognoscitivas y en la incidencia de demencia revela que las discrepancias en los resultados que se han reportado en diversas investigaciones pueden deberse a diversos 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 el nivel educativo de los participantes; *d)* la vía y el tiempo de administración; *e)* el tipo de fármaco y las diferentes dosis usadas; *f)* los niveles basales de los estrógenos y las gonadotrofinas; *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; y *j)* el control de factores de riesgo vascular, los niveles altos de lípidos sanguíneos y el riesgo de hipertensión y diabetes.

Lo anterior subraya la necesidad de realizar estudios donde se controlen todas o la mayoría de estas variables, lo cual permitiría obtener datos objetivos y confiables sobre el impacto que tiene la TH sobre la postmenopausia en el funcionamiento cognoscitivo de la mujer. Asimismo, se enfatiza la importancia de efectuar investigaciones longitudinales sobre la interacción entre los cambios cognoscitivos y los hormonales, pues ayudarían a detectar de manera temprana y objetiva la presencia de alteraciones cognoscitivas en mujeres postmenopáusicas “jóvenes”, para así desarrollar intervenciones hormonales en etapas preclínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asthana, S., Cfart, 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, 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.
- Aveleyra, E. (2002). Alteraciones psicossociales en el climaterio. En S. L. Carranza (ed). *Atención Integral al Climaterio* (pp. 117-124), México: Masson Doyma.
- 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.

- Barrett-Connor, E. & Kritz-Silverstein, D. (1993). Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *Journal of the American Medical Association*, 269(20), 2637-40.
- 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.
- Bimonte, H. A. & Dennenberg, V. H. (1999). Estradiol facilitates performance as working load increases. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 179-187.
- 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.
- Born, J., Seidel, E., Pietrowsky, R. & Fehr, H. L. (1991). Evoked Responses: a bioassay for central actions of adeno-corticotropin (ACTH 1-39) and corticotropin releasing hormone (CRH) in humans. *Hormone Metabolism Research*, 23(3), 126-30.
- Carranza, L. S. (2000). *Terapia hormonal de reemplazo*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Caruso, S., Cianci, A., Grasso, D., Agnello, C., Galvani, F. & Maiolino, L. (2000). Auditory brainstem response in post-menopausal women treated with hormone replacement therapy: a pilot study. *Menopause*, 7: 3178-3183.
- Contreras, C. M., Martínez-Mota, L., Saavedra, M. & Molina, M. (1998). Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Progress Neuropsychopharmacology Biological and Psychiatry*, 22:1121-1128.
- 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.
- Czlonkowska, A., Ciesielska, A. & Joniec, I. (2003). Influence of estrogens on neurodegenerative processes. *Medical Science Monitor*, 9(10), RA247-256.
- De Longis, G. R. & Adams, R. D. (1991). The neuromuscular system and brain in hypothyroidism. En L. E. Braverman & R. D. Utiger (eds.). *The Thyroid* (pp. 1027-1039). Philadelphia: Lippincott.
- 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. *Learnig and Memory*, 8, 121-133.
- 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.
- Eskin, B. A. (1994). The menopause and Aging. En B. A. Eskin. *The Menopause. Comprehensive Management* (pp. 1-26). Nueva York: McGraw-Hill.
- Fabiani, M., Friedman, D. & Ching, J. (1998). Individual differences in P3 scale distribution in older adults and their relationship to frontal lobe function. *Psychophysiology*, 35, 698-708.
- Farrag, A. K., Khedr, E. M., Abel-Aleem, H. & Rageh, T. A. (2002). Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 13(3), 193-198.
- Federmeir, K. D. & Kutas, M. (2002). Picture the difference: Electrophysiological investigations of picture processing in the cerebral hemispheres. *Neurophysiologia*, 40, 730-747.
- 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. & Picazo, O. (1999). Sexual differentiation modifies the allopregnanolone anxiolytic actions in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 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.
- 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.
- Folstein, M., Folstein, S. & McHugh, P. R. (1975). Minimal state: a practical method for grading cognitive state of the patients for the clinican. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-98.
- Friedrich, M. J. (2002). Teasing out effects of estrogen on the brain. *Journal of American Medical Association*, 287(1), 29-30.
- García de la Cadena, C., Ostrosky-Solís, F., Rodríguez, Y., Jaime, R. M., Váldez, A. M. & Guevara, M. A. (1997). Correlatos cognoscitivos y potenciales relacionados a eventos (P300) en el envejecimiento. *Salud Mental*, 20(3), 15-22.
- Gruber, C. J., Tschugguel, W., Scheeberger, C. & Huber, J. C. (2002). Production and actions of estrogens. *The New England Journal of Medicine*, 346(5), 340-352.
- Guillem, F., NeKaoua, 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 m

- RNA 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.
- 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.
- 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.
- 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. B., Baccall, C., Lingle, 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.
- Kennan, P. A., Stern, R. A., Janowsky, D. S. & Pedersen, C. A. (1992). Psychological aspects of premenstrual syndrome I: Cognition and memory. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 179-187.
- 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 b-hydroxylase, choline acetyltransferase and serotonin in the dorsolateral prefrontal cortex of adult rhesus monkeys. *Journal Compendium of Neurology*, 409, 438-451.
- Kutas, M. & Hillyard, M. (1984). Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature*, 30, 161-163.
- Kutas, M. & Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108, 456-71.
- LeBlanc, E., Janowsky, J., Chan, B. & Heidi, N. (2001). Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 258 (11), 1489-1499.
- Maki, P. M., Zonderman, A. B. & Resnick, S. (2001). Enhanced verbal memory in non-demented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *American Journal Psychiatry*, 227-233.
- 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.
- 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, 431-36.
- McPherson W. B. & Holcomb, P. J. (1999). An electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects. *Psychophysiology*, 36, 53-65.
- Mensah-Nyagan, A. G., Do-Rego, J. L., Beaujean, D., Luu-The, V., Pelletier, G. & Vaudry H. (1999). Neurosteroids: expression of steroidogenic enzymes and regulation of steroid biosynthesis in the central nervous system. *Pharmacology Review*, 51(1), 63-81.
- Mortensen, E. L. & Gade, A. (1993). On the relation between demographic variables and neuropsychological test performance. *Scandinavian Journal Psychology*, 34, 305-7.
- Mortola, J. F. (1996). The role of progestin therapy in postmenopausal women. *Menopausal Medical*, 4(2), 4-8.
- 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. *Journal of the American Medical Association*, 283 (8), 1007-1015.
- Nilsen, J. & Brinton, R. D. (2003). Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: Synergy by progesterone and 19-Norprogesterone and antagonism by effects of estrogen plus progestin on risk of dementia. *Endocrinology*, 143:205-212.
- Obermeyer, C. M. (2000). Menopause across cultures: review of the evidence. *Menopause*, 7 (3), 184-192.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1994). Las condiciones de salud en las Américas. Washington, 1(549), 5-12.
- O'Neal, M., Means, 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.
- Ostrosky-Solís, F., Castañeda, M., Pérez, M., Castillo, G. & Bobes, M. A. (1998). Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: Electrophysiological response during picture semantic categorization. *Journal International of Neuropsychology Society*, 4, 415-425.
- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A. & Roselli M. (1999). NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal International of Neuropsychology Society*, 5, 413-433.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Prior, J. C. (1998). Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrinology Review*, 19, 397-328.
- 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. *Journal of the American Medical Association*, 289, 2663-2672.
- 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.
- Resnick, S. M., Metter, E. J. & Zonderman, A. B. (1997). Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory: A possible protective effect? *Neurology*, 149, 1491-1497.
- Rugg, M. & Coles, M. (1996). The ERP and Cognitive Psychology: Conceptual Issues. En M. Rugg & M. Coles (eds.). *Electrophysiology of Mind. Event-Related Brain Potentials and Cognition* (pp. 27-39). Nueva York: Oxford University Press.
- 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.
- Selkoe, J. D. (1992). Envejecimiento cerebral y mental. *Scientific American*, edición en español, 194, 97-103.
- 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. *Journal of American Medical Association*, 281 (13), 1197-202.
- 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. *Journal of the American Medical Association*, 289 (20), 2651-2662.
- Silver, M., Newell, K., Hyman, B., Growdon, J., Hedley-Whyte, E. T. & Perls, T. (1998). On revealing the mystery of cognitive changes in old age: correlation of neuropsychological evaluation with neuropathological findings in the extreme old. *International Psychogeriatrics*, 10, 25-41.
- Smith, Y. R., Giordani, B., Lajiness-O'Neill, R. & Zubieta, J. (2001). Long-term estrogen replacement is associated with improved non-verbal memory and attentional measures in postmenopausal women. *Fertil and Steril*, 76, 1101-107.
- Smith, Y. R. & Zubieta, J. (2001). Neuroimaging of aging and effects on central nervous system physiology. *Fertil and Steril*, 76 (4), 651-59.
- Stanczyk, F. Z. (1996). Introduction: Structure-function relationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins. *Drugs of Today*, 32, 1-14.
- 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 non-demented community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatric Society*, 47, 1171-1175.
- 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.
- 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, 4201-4205.
- Tang, M., Jacobs, D., Stern, Y., Marder, K., Shofield, 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 (9025):429-432.
- Yaffe, K., Sawaya, G., Lieberburg, I. & Grady, D. (1998). Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *Journal of the American Medical Association*, 279 (9), 688-695.
- Yaffe, K., Li-Yung, L., Deborah, G., Cauley, J., Kramer, J. & Cummings, S. R. (2000). Cognitive decline in women in relation to non-proteinbound oestradiol concentrations. *Lancet*, 356, 708-712.
- 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.
- Wolf, O. T., Kudielka, 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.
- Zandi, P. P. & Breitner, J. C. (2003). Estrogen replacement and risk of Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 289, 1100-1102.
- 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.