

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios *cross sectional* e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

Estado cognitivo, estradiol y proximidad de la menopausia han sido examinados de nuevo. Los resultados no encuentran cambios en relación con los niveles de estradiol y facetas de estado cognitivo basados en el tiempo de la menopausia

Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(50):20290-20295.

HENDERSON VW, ST JOHN JA, HODIS HN, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Los investigadores examinaron 643 mujeres posmenopáusicas sanas, divididas en grupos de temprana (menos de seis años después de la menopausia) y tardía (diez o más años después de la menopausia). Ellos encontraron que los niveles endógenos de esteroides sexuales no se asociaron con compuestos cognitivos, pero la globulina transportadora de hormonas sexuales se asoció positivamente con la memoria verbal. El estado de ánimo no se relacionó significativamente con la concentración hormonal. Estos resultados no apoyan la idea de que los cambios del tiempo de menopausia cambien la relación de los niveles endógenos en suero de estradiol y las facetas del estado cognitivo.

Comentario. Los disturbios cognitivos son un síntoma importante y estresante para las mujeres en la transición menopáusica y la posmenopausia temprana.

Aunque muchos estudios no han observado disminución del desempeño cognitivo en la menopausia, algunos han notado una reducción transitoria del aprendizaje verbal durante la perimenopausia.¹ Basados en modelos animales de desempeño cognitivo², pero no en estudios en humanos,³ se ha determinado que la

variación de los niveles de estrógenos endógenos y otras hormonas reproductivas está detrás de los cambios cognitivos asociados con la menopausia. En este análisis basal del estudio Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), Henderson y sus colegas examinan la memoria verbal y la función ejecutiva en relación con los niveles endógenos de estrógenos (estradiol y estrona), testosterona, progesterona y globulina ligadora de hormona sexual (SHBG) en 643 mujeres posmenopáusicas que estaban más o menos cerca de su último periodo menstrual (FUM; seis o más meses a menos de seis años versus diez o más años).

La correlación hormonal con síntomas depresivos se analizó utilizando el mismo método.

La fase de intervención del ELITE se dirigirá a la hipótesis de la ventana crítica para respuesta cognitiva a la terapia estrogénica; principalmente la que puede existir en la menopausia, un periodo de vulnerabilidad a las secuelas cognitivas y afectivas, y de este modo una ventana de oportunidad para mujeres cercanas a su FUM con una respuesta más vigorosa a los estrógenos exógenos.⁴

El análisis actual de los estudios basales de esta investigación ayuda a apoyar la hipótesis que correlaciona el desempeño cognitivo y los

síntomas depresivos con los niveles endógenos de estrógenos.

Al fallar en la demostración de alguna diferencia entre las cohortes (posmenopausia temprana versus tardía) en la asociación entre niveles endógenos de estrógenos y desempeño cognitivo o estado de ánimo, los resultados del presente estudio no respaldan la hipótesis de la ventana crítica.

Hallazgos anexos de ese análisis de base garantizan la exploración posterior que incluye mejor memoria verbal correlacionada con altos niveles globales de SHBG y dentro del grupo de posmenopausia temprana, específicamente, mejor memoria verbal y desempeño cognitivo global correlacionado con niveles elevados de progesterona.

El estudio ELITE incluyó una población de estudio grande y bien caracterizada que tuvo una batería estandarizada de test de desempeño cognitivo concurrente de test en suero de esteroides sexuales clave.

La estratificación en grupos de menopausia temprana y tardía mostró un importante contraste en cuanto a proximidad a la exposición a estrógenos endógenos. No obstante la restricción del grupo de menopausia temprana a seis o más meses de amenorrea y niveles de estradiol por debajo de 25 pg-ml de estradiol como propósito del estudio, este grupo consecuentemente tenía poca variabilidad en estradiol y otras hormonas reproductivas, minimizando, por lo tanto, las oportunidades de correlacionar los niveles de las hormonas endógenas con el desempeño cognitivo o el estado de ánimo basal en el grupo de menopausia temprana. Por ejemplo, el rango de intercuartil de este grupo fue 11.4 pg-ml para estradiol y 0.3ng-ml para progesterona. Similar y consistentemente, el grupo de posmenopausia tardía incluyó mujeres con bajos niveles endógenos de estradiol y progesterona.

En ambos grupos hubo más de lo esperado del rango de niveles de testosterona.

Además, los estudios de sección transversal usando solo puntos de tiempo para medir los niveles de hormonas reproductivas raramente han observado correlaciones de hormonas con cualquier síntoma relacionado con menopausia.

Tomados juntos, no es sorprendente que los niveles de estrógenos no estuvieran asociados con síntomas cognitivos o de estado de ánimo.

Los resultados de este análisis de referencia establecen un importante contexto para los ansiosamente esperados resultados del estudio ELITE.

Los resultados de este estudio van a dar datos empíricos acerca de la hipótesis de la ventana crítica para los efectos de la terapia hormonal en puntos críticos de resultados tanto cardiovasculares como de desempeño cognitivo y síntomas afectivos.

Geena Athappilly, MD
Geriatric and Women's Mental Health Psychiatrist
Brigham and Women's Hospital
Instructor, Harvard Medical School
Boston, MA
Hadine Joffe, MD, MSc
Chief, Division of Women's Mental Health and
Director of Research Development
Department of Psychiatry
Director, Women's Hormone and Aging
Research Program
Brigham and Women's Hospital
Director, Psycho-Oncology Research
Department of Psychosocial Oncology and
Palliative Care
Dana Farber Cancer Institute
Associate Professor, Harvard Medical School
Boston, MA

Referencias

1. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72(21):1850-1857.
2. Rodgers SP, Bohacek J, Daniel JM. Transient estradiol exposure during middle age in ovariectomized rats exerts lasting effects on cognitive function and the hippocampus. *Endocrinology*. 2010;151(3):1194-1203.
3. Luetters C, Huang MH, Seeman T, et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and folliclestimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Women's Health (Larchmt)*. 2007;16(3):331-344.
4. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38(3):519-535.