

## El efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas: un RCT.

Moradi F, Jahanian Sadatmahalleh S, Ziaei S. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2019;16(12). pii: ijrm.v16i12.3682. doi: 10.18502/ijrm.v16i12.3682.

### COMENTARIOS FLASCYM

Nº6. Octubre 2019

#### Dr. Carlos Escalante Gómez

Gineco-obstetra  
Profesor Asociado Universidad de Costa Rica  
Máster en Ciencias Biomédicas  
Clinical Fellow, Royal Free Hospital, Londres, UK  
Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia



#### Resumen

**Antecedentes:** Durante la edad reproductiva, el cerebro humano se convierte en un “blanco” para las hormonas esteroideas gonadales. Los estrógenos influyen en la función neuronal a través de los efectos sobre las neuronas mismas y afectan indirectamente los niveles de estrés oxidativo, inflamación, sistema vascular cerebral y también sobre el sistema inmunitario.

**Objetivo:** evaluar el efecto de la terapia convencional de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas.

**Material y métodos:** en este ensayo clínico aleatorizado, se incluyeron 140 mujeres posmenopáusicas, evaluadas entre noviembre de 2014 y febrero de 2015. Las mujeres fueron divididas al azar en dos grupos. Cada mujer del grupo de “casos” tomó TRH tradicional (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados + 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día) más una tableta de Ca + D (500 mg de calcio + 200 UI de vitamina D) diariamente durante cuatro meses. Las mujeres en el grupo “control” recibieron solo una

tableta de Cal + D (500 mg de calcio + 200 UI de vitamina D) diariamente durante un período de cuatro meses. Los cuestionarios de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y Green Climacteric Scale (GCS) se realizaron antes y después de la intervención y se compararon los dos grupos.

**Resultados:** Los puntajes promedios de MoCA después de la intervención indican que todos los dominios de MoCA, excepto la orientación, mejoraron en el grupo de “casos”. Hubo una diferencia significativa en el dominio de la memoria después del tratamiento entre los dos grupos. Los dominios MoCA y GCS se correlacionaron negativamente después de la intervención ( $r = -0.235$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusión:** La TRH afecta algunos de los dominios de MoCA. Los efectos de la TRH sobre la función cognitiva deben estudiarse en un gran estudio prospectivo en un grupo de mujeres en edad menopáusica temprana y en menopausia tardía con una evaluación periódica de su función cognitiva durante los años de seguimiento.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función cognitiva de un grupo de mujeres menopáusicas. Como objetivo secundario se plantean si existe alguna asociación entre el nivel de deterioro cognitivo de la mujer menopáusica y el nivel de sintomatología climatérica de la mujer. Es un estudio realizado entre los años 2014 y 2015, en donde se randomizaron 140 mujeres postmenopáusicas en dos grupos, el primer grupo recibió TRH a base de estrógenos equinos conjugados 0.625mg vía oral + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg vía oral cada día además de una dosis de 500mg de Calcio con 200 UI de vitamina D por día; el segundo grupo recibió sólo el calcio con la vitamina D. El estado cognitivo fue evaluado utilizando la valoración cognitiva de Montreal, llamado MoCA por sus siglas en inglés y el nivel de síntomas climatéricos fue valorado usando la escala climatérica de Green. Todas las pacientes realizaron las evaluaciones al inicio del estudio, luego la fase de intervención medicamentosa fue de 4 meses, y luego se repitieron las evaluaciones para definir el impacto de la TRH. Los resultados no mostraron una diferencia significativa en el resultado global de MoCA, sin embargo, al realizar un sub análisis de los 5 ítems que componen el MoCA, se observó que sí hubo una mejoría estadísticamente significativa en la memoria visual. Además, se observó una relación inversa entre la sintomatología climatérica y el nivel cognitivo, de manera que a menor severidad de síntomas se observó mejor nivel cognitivo.

La menopausia es un proceso fisiológico que ha mostrado ser clave en el inicio del deterioro cognitivo de la mujer relacionado propiamente con el envejecimiento. Independientemente de la edad a la cual se presenta la menopausia, se ha mostrado que hay una disminución en el nivel cognitivo si se compara el antes y después de esta etapa. Aunque hay muchas teorías acerca del porqué de esta disminución cognitiva, la mayoría de los autores mencionan procesos "multifactoriales", dentro de los cuales algunos de los más comunes son los cambios en la vasculatura y riego cerebral, el acúmulo de

toxinas a nivel del sistema nervioso central y el daño acumulativo del estrés oxidativo 1,2. Debe aclararse que el deterioro cognitivo postmenopáusico se refiere al cambio propiamente atribuido al proceso climatérico y de envejecimiento y no debe incluirse otras patologías como lo son la Enfermedad de Alzheimer, por ejemplo. El presente estudio no logró mostrar una mejoría significativa del nivel cognitivo luego de un período corto de cuatro meses con terapia de reemplazo hormonal, sin embargo, cabe destacar que la tendencia (aunque no significativa) fue de mejorar levemente en las evaluaciones. Considero que una de las limitaciones principales del estudio fue su corta duración, dado que hubiera sido interesante analizar si la TRH previene el deterioro cognitivo a mediano y largo plazo observado de manera natural en esta etapa. Estudios fisiológicos han mostrado como la concentración de estrógenos puede modificar la densidad de sinapsis de las neuronas piramidales del hipocampo, las mismas encargadas del aprendizaje y la memoria, observándose la mayor concentración de sinapsis durante el período de ovulación<sup>3</sup>. ¿Será este uno de los mecanismos implicados en el deterioro cognitivo?

El otro punto analizado es la relación entre la severidad de los síntomas climatéricos y el deterioro cognitivo. Durante años ya se ha conocido que la severidad de los bochornos tiene una relación con la respecto a la incidencia de patología cardiovascular de la mujer, sin embargo, esta relación no esta tan clara a nivel cerebral<sup>4</sup>. Otros grupos incluso han planteado que la mejoría cognitiva observada en mujeres al disminuir sus síntomas puede ser simplemente por la mejor calidad de sueño y el impacto que éste tiene sobre la memoria<sup>5</sup>. Aún hay mucho por avanzar en este punto.

Como conclusión, creo que hay que rescatar que, aunque no hubo mejoría franca en el estado cognitivo a corto plazo con el uso de TRH, tampoco hubo deterioro, lo cual sirve para proyectar seguridad en el uso de la TRH e incluso se podría ver como un efecto protector inicial si consideramos que el estado cognitivo tiende a disminuir luego de la menopausia.