



asociación argentina para
el estudio del climaterio
*Información y Formación en la
Medicina del Climaterio*

5 Curso Postgrado de Formación en Climaterio AAPEC 2019 Presencial -
Anual

POR QUÉ LA THM NO MEJORA LA PERFORMANCE COGNITIVA?

Dra Sandra Shayo

25 Octubre 2019

FUNCIONES COGNITIVAS

- Conciencia
 - « Juicio
- Orientación
 - « Pensamiento abstracto
- Percepción
 - « Concentración
- Atención
 - « Función Ejecutiva
 - planificación
 - inhibición de respuesta
 - resolución de problemas
- Memoria
 - anterógrada
 - retrógrada

Mecanismo de acción de los estrógenos en SNC

1- Activación de receptores hormonales SNC

- receptores específicos intranucleares
- receptores de membrana

2- Efectos en la neurotransmisión

- Los E2 modulan la síntesis, liberación y catabolismo de los NT
- Optimizan la biodisponibilidad al estimular la síntesis y reducir el catabolismo regulando el proceso enzimático
- Modulan la concentración y la expresión de receptores para NT

3- Acción neurotrófica

Actuando sobre la viabilidad neuronal, promoción del crecimiento y diferenciación de neuronas

Mecanismo de acción de los estrógenos en SNC

4- Efecto sobre la plasticidad neuronal

- E2 modulan la densidad de espinas dendríticas en las cél. piramidales en la región CA-1 del hipocampo

Estudios experimentales: ↓ 25% de las espinas dendríticas luego de 3 días de una ooforectomía. La densidad de las espinas dendríticas se restituye después de 12 sem. de administración de Estrógenos

5- Efectos directos sobre el flujo cerebral

- Acción mediada por receptores
- Acciones endotelio dependientes
- Inhibición de factores constrictores
- Acciones antagonistas del calcio
- Acciones modulatorias sobre el SNA

Mecanismo de acción de los estrógenos en SNC

6- Acciones antioxidantes

7- Modulación de la actividad neuronal por
esteroides producidos en el cerebro: Neuroesteroides

Acción Neuroprotectora de los Estrógenos

- Los estrógenos tienen un rol neuroprotector y se postula que las mujeres postmenopáusicas presentan mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis

M.T. Weber, et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2013)

- Las mujeres posmenopáusicas tuvieron un desempeño significativamente peor que mujeres pre y perimenopáusicas en las tareas de **memoria verbal diferida**, y significativamente peor que las mujeres perimenopáusicas en las tareas de **fluidez verbal**. Mujeres peri y posmenopáusicas estaban en riesgo significativamente mayor de **depresión**, medida por inventarios de síntomas estándar y entrevistas clínicas estructuradas, que las mujeres premenopáusicas.
- La transición a la menopausia es una época de **mayor vulnerabilidad** a las disminuciones cognitivas y **mayor riesgo** de síntomas depresivos y de trastornos depresivos. Sin embargo, estos resultados no pueden ser generalizados más allá de los estudios incluidos en esta revisión.

Estudios en mujeres ooforectomizadas

- ▶ Estudios que comparan mujeres a la que se les practicó ooforectomía bilateral vs. mujeres control, señalaron que los estrógenos tienen un rol neuroprotector antes de los 50 años.

Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging

- ▶ Aumento de riesgo de casi el doble en la aparición a largo plazo de deterioro cognitivo o demencia en mujeres ooforectomizadas antes de la menopausia.
- ▶ Cuanto más jóvenes eran las mujeres al momento de la cirugía, mayor riesgo de demencia o deterioro cognitivo tenían.
- ▶ Sin embargo, las que luego de la cirugía recibieron terapia hormonal hasta los 50 años, no experimentaron este aumento de riesgo. Esto indica que la falta de estrógenos podría ser la causa del efecto perjudicial de la ooforectomía.

(Rocca et al., 2007)

THM y Cognición

- Previo a la publicación del WHI, se pensaba que la TH disminuía el riesgo de demencia y mejoraba la performance en los tests cognitivos
- Fundamentado por las ciencias básicas y evidencias epidemiológicas, estudios observacionales (LeBlanc 2001, Maki 2001, Hogervorst 2000)

WHIMS

Women's Health Initiative Memory Study

- **Objetivo**: evaluar los efectos de la TH en el riesgo y progresión de demencia, y en las funciones cognitivas globales
- 4381 pacientes
 - 2145 EEC + MAP
 - 2236 placebo
- 2808 pac + EEC
 - + placebo
- Edad : 65-79 años
- Seguimiento: 4.2 años
- **Resultados** : La TH no redujo la incidencia de demencia ni de déficit cognitivo leve. Por el contrario, se halló un incremento en el riesgo de demencia (rama 1 HR 2.05 rama 2 HR 1.51)
- **Conclusión**: En mujeres mayores de 65 años, la TH tiene un efecto adverso en la cognición, siendo mayor en las mujeres que tenían disminuída la función cognitiva al inicio del tratamiento

WHISCA

Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging

- 2302 mujeres posmenopáusicas
- Edad: 66-84 años (promedio 73.9 a)
- Sin criterios de demencia
- 3 ramas
 - EEC + MAP
 - EEC
 - Placebo

WHISCA

Objetivo: evaluación de

- Memoria
- Lenguaje
- Atención
- Animo
- Funciones motoras
- Memoria viso-espacial

Resultados :

EEC+MAP empeoran memoria verbal

EEC no influye en la cognición

Resnick S Clin Trial 2004;1 (5):440-50

Pauline M.Maki Climacteric. 2012 June 15(3):256-262

THM y Cognición

- Ensayos clínicos demostraron que la terapia hormonal menopausia (THM) no es efectiva en la prevención secundaria de la demencia en **mujeres mayores de 65 años**, mientras que otros afirman que la THM temprana reduce o demora el inicio de la enfermedad de Alzheimer

THM y Cognición

Se plantean varias dudas:

- Estradiol vs estrona
- Vía de administración (rel estrona/estradiol)
- PNM vs MAP
- Hipótesis de ventana de oportunidad

Estudios Observacionales

- Cache County Study: 1768 mujeres posmenopáusicas recibieron THM en los primeros 5 años se asoció con reducción en riesgo de EA (HR 0.3) especialmente si recibieron TH más de 10 años, no así las que iniciaron tardíamente, donde se observó aumento del riesgo (TH combinada) Huibo Shao Neurology. 2012 Oct 30; 79(18): 1846–1852
- Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. Menopause. 2006;13:139–147
 - Población similar al KEEPS
 - Disminución del 30% del riesgo de Alzheimer

Efectos de la terapia hormonal sobre la cognición y el estado de ánimo

- Objetivo:
- Los resultados del WHI y del WHIMS sugirieron que la terapia hormonal (TH) puede ser perjudicial para la salud cognitiva. Este artículo revisa los estudios clínicos que se ocupan de cuestiones relacionadas con esos resultados.
- Diseño: Revisión de la literatura.

Fischer B, Gleason C, Asthana S. Effects of hormone therapy on cognition and mood. *Fertil Steril*. 2014;101:898-904.

Efectos de la terapia hormonal sobre la cognición y el estado de ánimo

Resultados:

- Los estudios observacionales y clínicos muestran resultados contradictorios
- La formulación y la dosis de la TH, vía de administración, el momento de la iniciación, duración del tratamiento, y la salud de los participantes, contribuyen a las inconsistencias en los resultados.
- El estradiol transdérmico y la progesterona micronizada, administrados en el momento de la menopausia se asocian generalmente con beneficio cognitivo y afectivo.

Efectos de la terapia hormonal sobre la cognición y el estado de ánimo

Conclusión:

- En la actualidad, los resultados de los estudios existentes son contradictorios con respecto a los beneficios de la TH en la cognición y el estado de ánimo.
- Los estudios futuros, tales como el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) y el subestudio cognitivo deberían abordar las inconsistencias metodológicas para dar respuestas claras a esta importante cuestión.

Fischer B, Gleason C, Asthana S. Effects of hormone therapy on cognition and mood. Fertil Steril. 2014;101:898-904.

KEEPS Cognitive and Affective Sub Study (KEEPS Cog)

- **Hipótesis:** comparado con EEC oral, el estradiol **transdérmico** mejora la función cognitiva en **mujeres sanas , perimenopáusicas o menopausia reciente**
- **Propósito:**
 - Evaluar si la THM dada en el «período crítico» beneficia o no las funciones cognitivas
 - Evaluar si existen distintos efectos en la cognición según el tipo de estrógeno utilizado y vía de administración
 - Evaluar si la progesterona micronizada en forma cíclica se asocia con beneficios cognitivos
 - Evaluar cuáles son las medidas psicométricas más sensibles para estudiar los efectos de los estrógenos en cognición y estado de ánimo
- **Diseño:** Ensayo clínico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, 4 años
 - 693 mujeres sanas, 42 a 58 años (edad media 52.6 años), con <3 años de inicio de la menopausia (prom 1.4años)
 - Brazo 1 vía Oral: EEC 0,45mg/día continuo + PNM 200mg/día x 12 días
 - Brazo 2 vía Transdérmica: parche estradiol 50 mcg/sem + PNM 200mg/día x 12 días
 - Brazo 3 Placebo
- Se utilizó el MMSE (cognición) y POMS (estado afectivo) basal, meses 18,36 y 48

Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study

Resultados:

- No hubo diferencias en los grupos tratados en **cognición global** ni en los **factores cognitivos evaluados individualmente** (aprendizaje verbal y memoria, atención auditiva , atención visual funciones ejecutivas, fluidez en el lenguaje y flexibilidad mental)
- Estado de ánimo: - grupo EEC o demostró mejoría en tensión/ansiedad y depresión/cansancio
 - grupo E2 transd no mostró cambios

Conclusión: La THM iniciada en menopausia reciente, no produce ni riesgos ni beneficios en la cognición.

- Bajas dosis de EEC oral durante 4 años, mejoran la ansiedad y depresión, no así el E2 transdérmico.

WHIMS-Y

Women's Health Initiative Memory Study Younger

- **Objetivo**: evaluar efecto de la TH (EEC, EEC+MAP) vs placebo , en función cognitiva en mujeres posmenopáusicas jóvenes
- 1326 muj posmenopáusicas, 50 a 55 años, 7 años de TH, seguimiento posterior de 7.2 años
- **Resultados**: no hubo diferencia entre TH y placebo en función cognitiva global ni en funciones individuales (memoria verbal, atención, funciones ejecutivas)
Peores resultados en fluidez verbal en muj HT o con uso previo de TH
- **Conclusión**: la TH no produce ni riesgos ni beneficios en la función cognitiva cuando se administra en mujeres de 50-55 años

Por qué la THM no mejora la performance cognitiva?

- Hipótesis: como la TH aumenta el riesgo de stroke y TEV, la TH podría producir lesiones isquémicas cerebrales
- WHIMS MRI: efectos potenciales de la TH en el volumen cerebral total y regional (hipocampo, reg frontal)
- 1403 mujeres del WHIMS, 3 ramas (EEC+MAP, EEC, placebo)
- Resultados:
 - no diferencias en lesiones isquémicas
 - disminución volumen cerebro total y ambas áreas en las que recibieron TH

Por qué la THM no mejora la performance cognitiva?

- WHIMS: a menor score en Minimal Test antes del inicio de la TH, mayor fue el efecto deletéreo en la cognición
- WHIMS MRI: efecto deletéreo en el volumen cerebral fue $>$ en las muj con $<$ score
- Estos datos sugieren que una peor salud cognitiva al inicio de la TH podría aumentar la vulnerabilidad del cerebro a los efectos adversos de los estrógenos.

Por qué la THM no mejora la función cognitiva?

- Brinton : mediante modelos animales, propone la acción diferente de los estrógenos según el estado de «salud» neuronal
- La exposición de las neuronas sanas a los estrógenos produce una respuesta neuroprotectora que promueve una mejor función neurológica y cognitiva.
- En cambio en neuronas ya comprometidas (por patología, edad), los estrógenos exacerbarían la neurodegeneración.

Revisión Cochrane 2017

- Se seleccionaron RCT de THM versus placebo en mujeres postmenopáusicas, que recibieron estrógenos, estrógeno y gestágeno, e incluyeron todas las vías de administración
- Se incluyeron 22 estudios, con 43637 mujeres, la mayoría con algún grado de comorbilidad leve, y con 60 años de edad promedio
- Ningún estudio se centró en la perimenopausia

Revisión Cochrane 2017

- Resultados: Las mujeres > 65 años con buen estado de salud y que recibieron THM combinada mostraron un aumento en la incidencia de demencia (luego de 4 años de uso, de 9 por 1000 a 11 a 30 por 1000).
- Conclusión: Conclusión: La THM no está indicada para prevención primaria ni secundaria de demencia ni deterioro de las funciones cognitivas en mujeres postmenopáusicas



ELSEVIER

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



Position statement

Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy

[T.J. de Villiers](#); [M.L.S. Gass](#); [C.J. Haines](#); [J.E. Hall](#); [R.A. Lobo](#); [D.D. Pierroz](#); [M. Rees](#)

The following Consensus Statement is endorsed by The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society

Maturitas 2013; 74: 391-392

Climacteric 2013;16:203-4

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers^a, J. E. Hall^b, J. V. Pinkerton^c, S. Cerdas Pérez^d, M. Rees^e, C. Yang^f and D. D. Pierroz^g

^aMedicinic Panorama and Department of Gynecology, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; ^bNational Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina, USA; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, The University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; ^dEndocrinology Department, Hospital Cima, San José, Costa Rica; ^eReader Emeritus, University of Oxford, UK; ^fMount Alvernia Hospital, Singapore; ^gUniversity of Geneva, Switzerland

The following Consensus Statement is endorsed by The International Menopause Society, The North American Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The Asia Pacific Menopause Federation, The International Osteoporosis Foundation and The Federation of Latin American Menopause Societies.

Revised Global Consensus Statement

- La THM iniciada en la menopausia temprana, no tiene efecto sustancial en la cognición, pero, basado en **estudios observacionales**, podría prevenir la enfermedad de Alzheimer en edades más avanzadas.
- En los **estudios randomizados**, la THM por vía oral en mujeres mayores de 65 años, no tiene efecto sobre la cognición e incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer

Revised Global Consensus Statement

- La THM podría ser beneficiosa en mejorar el ánimo en mujeres con menopausia temprana con síntomas depresivos y/o de ansiedad
- La THM podría también ser beneficiosa en mujeres perimenopáusicas con depresión mayor, pero en estos casos, la terapia con antidepresivos sigue siendo el tratamiento de 1era línea.

CONSENSO DE CLIMATERIO SOGIBA 2018

“ROL ACTUAL DE LA THM Y ESTRATEGIAS DE PREVENCION EN LA MEDICINA DEL CLIMATERIO”

Coordinador: Dra. Claudia Rey

Secretario: Dra. Malena Cavanna

Expertos:

Dra. Belardo, María Alejandra

Dra. Campostrini, Blanca

Dra. Caro, Rita

Dra. Moggia, María Susana

Dra. Shayo, Sandra

Existe una ventana de oportunidad para el inicio de THM, para las funciones cognitivas?

- ❖ Las **Funciones Cognitivas** están representadas por la **conciencia**, la **orientación**, la **percepción**, la **atención** y la **memoria anterógrada y retrógrada**. Las **funciones más complejas** incluyen: juicio, pensamiento abstracto, concentración y funciones ejecutivas, que permiten la planificación, la inhibición de respuesta y la resolución de problemas
- ❖ Los **Estrógenos actúan en el SNC** a través de RH, x sus **acciones sobre la NT, acciones neurotrófica, antioxidante y efectos directos** sobre la **plasticidad neuronal** y el **flujo cerebral**. Por lo tanto, los **Estrógenos** tienen un **Rol Neuroprotector**, se postula q las **♀ PMP presentan > R de Enfermedades Neurodegenerativas**

Qué sucedió con los estudios randomizados?

- ❖ Tanto el **WHIMS** como el **WHISCA**, ramas auxiliares del WHI, concluyeron q en **♀ > de 65 años**, la **THM tiene un efecto adverso en la cognición**, siendo > en **♀** con función cognitiva disminuida al inicio del Tto
- ❖ **KEEPS Cog** y el **WHIMS Younger**: ERC q evaluaron la función cognitiva y el estado de ánimo en la ventana de oportunidad.
Ambos sugieren que la THM en posmenopausia temprana, NO tiene Ni riesgos, NI efectos beneficiosos en función cognitiva global, ni en funciones individuales (memoria verbal, atención, funciones ejecutivas) cuando se administra en mujeres de 50 - 55 años
- ❖ Se requieren más estudios randomizados en **♀ jóvenes** para evaluar hipótesis de la ventana de oportunidad, formulaciones, dosis y vías de administración

CONCLUSIONES

- La THM iniciada después de los 65 años incrementa el riesgo de demencia
- Estudios observacionales asocian el uso temprano de TH en mujeres jóvenes, con disminución del riesgo de EA
- Estudios randomizados (KEEPS Cog, WHIMS Y) sugieren que la TH en posmenopausia temprana no tiene riesgos ni efectos beneficiosos en la cognición

CONCLUSIONES

- **KEEPS Cog demostró que bajas dosis de EEC vía oral mejoraron estado de ánimo (ansiedad y depresión)**
- **Se esperan nuevos estudios , realizando un seguimiento de esta cohorte durante 20-25 años , para determinar si la TH dada en forma temprana retrasaría o prevendría el desarrollo futuro de enfermedades neurodegenerativas**
- **Se requieren más estudios randomizados en mujeres jóvenes para evaluar hipótesis de ventana de oportunidad, formulaciones, dosis y vías de administración.**

MUCHAS GRACIAS