



PERIODO REPRODUCTIVO Y RIESGO DE DEMENCIA EN UNA COHORTE DE MIEMBROS DE UN SISTEMA DE SALUD

Paola Gilsanz, Catherine Lee, Maria M. Corrada, Claudia H Kawas, Charles P. Quesenberry, Jr. and Rachel A Whitmer. Neurology 2019;92(17):e1-e10.

COMENTARIOS FLASYM

Nº 1. Mayo 2019

Dr. Eugenio Arteaga

Profesor Titular
Departamento de Endocrinología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.



Resumen

Objetivo

Las mujeres tienen un riesgo de desarrollar demencia durante la vida más de 50% superior al de los hombres, pero el papel del ambiente endocrino específico de la mujer no ha sido bien entendido. Este estudio evalúa la asociación entre indicadores de exposición a estrógenos endógenos en el periodo reproductivo de la mujer y el riesgo de desarrollar demencia en una larga y diversa población.

Métodos

Se evaluó a 15.764 mujeres (29.9% no blancas) del Kaiser Permanente con los datos de examen clínico y chequeo de salud desde 1964 a 1973 y que eran miembros del sistema hasta el 1 de enero de 1996. A la edad promedio de 51,1 años, las mujeres reportaron la edad de menarquia y menopausia y si habían sido hysterectomizadas. Se calculó el lapso reproductivo como la edad de la menopausia menos la edad de la menarquia. El diagnóstico de demencia fue obtenido entre el 1 Enero 1996 al 30 de septiembre de 1997 de los registros médicos (la edad media al inicio de seguimiento de la demencia fue de 76.5 años). Se evaluó la asociación entre el lapso reproductivo y el riesgo de demencia mediante el modelo de ajuste proporcional Cox, ajustado por indicadores demográficos y de salud a lo largo de la vida.

Resultados

48% de las mujeres desarrollaron demencia. Comparadas con las que tuvieron su menarquia a los 13 años (edad promedio de la menarquia), las que la tuvieron mayor o igual a 16 años se asociaron con un 23% de mayor riesgo de demencia (HR 1.23; 95% CI 1.01-1.50) ajustado por indicadores demográficos y de salud a lo largo de la vida. La menopausia natural antes de los 47.4 años (edad promedio de la menopausia) se asoció con un mayor riesgo de demencia de 19% (HR 1.19; 95% CI 1.07-1.31). El lapso reproductivo menor a 34.4 años (duración promedio) se asoció con un aumento de 20% del riesgo de demencia (HR 1.20; 95% CI 1.08-1.32). Las hysterectomías se asociaron a un incremento del 8% en el riesgo de demencia (HR 1.08; 95% CI 1.01-1.16).

Conclusión

En este gran estudio de cohorte prospectivo, los eventos endocrinos que señalizan menor exposición a estradiol (es decir menarquia a edad más tardía, edad de menopausia mas temprana, menor lapso reproductivo e hysterectomías) se asociaron a mayor riesgo de demencia.



COMENTARIO

Este es un gran estudio de cohorte prospectivo desde 1960 que demuestra que la menor exposición a estrógenos endógenos durante la vida reproductiva se asocia a un aumento del riesgo de demencia.

Respecto a que al factor retraso de la menarquia pudiera asociarse a mayor riesgo de demencia, hay datos a favor (Hong X, Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2001;22:379) y en contra (Geerlings MI, JAMA 2001;285:1475; Prince MJ, PloS One 2018;13:e0192889).

La misma controversia existe respecto a la relación entre edad de menopausia y riesgo de demencia. Un gran metaanálisis que estudió a mujeres que tenían al menos 5 años de diferencia en su menopausia demostró que las que la presentaban en forma más tardía tenían menos riesgo de demencia (Georgakis MK. Psychoneuroendocrinology 2016;73:224). Sin embargo, hay otros estudios que demuestran justo lo contrario.

El estudio de Rotterdam, por ejemplo, muestra que la edad de menopausia más tardía se asocia a mayor riesgo de demencia (Geerlings MI, JAMA 2001;285:1475) y otros no muestran impacto alguno de este factor (Bove R, Neurology 2014;82:222).

Respecto al impacto de la histerectomía sobre el riesgo de demencia, este es un dato poco confiable pues se ignora si la cirugía se asoció a ooforectomía o si hubo terapia hormonal asociada.

Los autores analizan estas controversias y finalmente plantean que el efecto protector de la mayor exposición a estrógenos sobre el riesgo de demencia que encontraron podría atribuirse no solo a la mayor exposición a estrógenos endógenos, sino también a la secreción cíclica de progesterona en las mujeres con ciclos aun presentes, esteroide que podría también aportar beneficios neuro protectores (Singh M. Endocrine 2006;29:271).

En conclusión, el presente trabajo sugiere que la menor exposición a estrógenos endógenos (y quizás a progesterona) a lo largo de la vida reproductiva (menarquia tardía, menopausia más temprana) sería un factor de riesgo para desarrollar demencia.

Si bien éstos son factores de riesgo no modificables, al menos apuntarían al grupo más vulnerable al que se debiera intervenir con medidas de protección adecuadas tales como el tratamiento activo de los factores de riesgo cardiovascular, la promoción del ejercicio y estilo de vida saludable y la continuidad de la actividad cognitiva y social por el resto de la vida (Davey DA. Neurodegener Dis Manag 2017;7:85).

Como podemos ver, aun la controversia continúa en este y otros aspectos de la influencia de las hormonas sexuales sobre el tejido cerebral.

Sin embargo, en un modelo más extremo, como es la ooforectomía previa a la menopausia se ha demostrado que los estrógenos administrados hasta la edad de 60 años sí tienen un efecto protector en contra del aumento del riesgo de demencia que se ve en aquellas mujeres que no son sustituidas después de la cirugía (Rocca WA. Mol. Cell. Endocrinol. 2014: 389).

A modo de hipótesis podríamos postular que la THM más indicada con este propósito sería la transdérmica, dado que no se asocia a fenómeno trombótico ni proinflamatorio, asociada a un progestágeno natural en las mujeres con útero intacto.

Dr. Eugenio Arteaga
Profesor Titular Departamento de Endocrinología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.