Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2018 mayo;86(5):289-296.

Tiempo trascurrido a partir de la menopausia y su repercusión en el deterioro cognitivo

Time since menopause and its effect on cognitive deterioration.

Sebastián Carranza-Lira[1], Paulina Carpio-Bárcenas[2]

Resumen

OBJETIVO: Determinar si el tiempo trascurrido a partir de la menopausia repercute en el deterioro cognitivo y si la terapia hormonal tiene alguna influencia en éste.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, prospectivo, comparativo y abierto en el que se estudiaron mujeres posmenopáusicas a quienes se aplicó el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y la *Menopause Rating Scale* (MRS). Se analizaron las diferencias según el tiempo trascurrido a partir de la menopausia entre quienes recibían o no terapia hormonal. Se realizó prueba t de Student y análisis de correlación de Pearson.

RESULTADOS: Se estudiaron 94 mujeres que se dividieron en dos grupos; en el grupo I las que recibieron terapia hormonal (n = 46) y en el II, sin ésta (n = 48). La puntuación del MMSE fue mayor en el grupo I; la puntuación en orientación espacial, recuerdo diferido y lenguaje fue mayor en el grupo con 10 o menos años después del inicio de la menopausia, que quienes tenían más de ese tiempo y hasta 20 años; lo mismo ocurrió con la puntación de la MRS. En el grupo II la puntuación en orientación temporal fue mayor en el grupo con 10 o menos años de posmenopausia al compararlo con el de más de 10 y hasta 20 años y con el de más de 20 años. Lo mismo sucedió para fijación-recuerdo, cálculo, lenguaje y puntuación del MMSE. En el grupo I hubo correlación entre la puntuación del MMSE y la edad -0.746, $p < 0.001$ y el tiempo trascurrido a partir de la menopausia -0.722, $p < 0.001$. En el grupo II la hubo entre la puntuación en el MMSE y la edad -0.863, $p < 0.001$ y el tiempo desde la menopausia -0.873, $p < 0.001$.

CONCLUSIÓN: La edad es un factor que influye negativamente en la función cognitiva pero con menor afectación en las mujeres que recibieron terapia hormonal.

PALABRAS CLAVE: Menopausia; función cognitiva; orientación espacial; memoria; lenguaje; terapia hormonal.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if the time since menopause has effect on cognitive status and if hormone therapy (HT) influences it.

MATERIALS AND METHODS: Observational, cross-sectional, prospective, comparative, open study in which postmenopausal women were evaluated with the Mental Mini State Examination (MMSE) and the Menopause Rating Scale (MRS). The differences were analyzed according to time since menopause among those that received or non-HT. Student t test and Pearson's correlation analysis were done.

RESULTS: Ninety-four women were studied and divided in two groups: Group I, with HT (n =46) and Group II, without HT (n =48). The MMSE score was greater in group I, also space orientation, differed memory and language scores were greater in the group with 10 or less years since menopause when comparing it with those with more than 10 and up to 20 years and similar happened with the MRS score. In group II, the score in temporary orientation was greater in the group with 10 or less years, when compared with that with more than 10 and up to 20 years group; and with the group with more than 20 years similar happened for fixation-memory, calculation, language and MMSE

[1] Jefe de la División de Investigación en Salud.
[2] Residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2017
Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Sebastián Carranza Lira
drsebastiancarranza@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Carranza-Lira S, Carpio-Bárcenas P. Tiempo trascurrido a partir de la menopausia y su repercusión en el deterioro cognitivo. Ginecol Obstet Mex. 2018 mayo;86(5):289-296.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.1820

score. In group I correlation was found between MMSE score and age -0.746, p < 0.001 and time since menopause -0.722, p < 0.001. In group II it was between MMSE score and age -0.863, p < 0.001 and time since menopause -0.873, p < 0.001.

CONCLUSION: Age negatively influenced the cognitive function, but this was greater in the group without HT.

KEYWORDS: Menopause; Cognitive function; Space orientation; Memory; Language; Hormonal therapy.

ANTECEDENTES

La transición menopáusica se inicia, en promedio, cuatro años antes del último periodo menstrual e incluye: cambios fisiológicos caracterizados por fluctuaciones hormonales, ciclos menstruales irregulares, bochornos, trastornos del sueño, cambios en el estado de ánimo (depresión) y sequedad vaginal, que repercuten en la calidad de vida.[1,2]

Existen diversas escalas para evaluar la calidad de vida durante la menopausia, centradas en los síntomas psicológicos y biológicos. Una de ellas es la *Menopause Rating Scale* (MRS), que evalúa 11 síntomas que comprenden 3 dominios: psicológico, somato-vegetativo y urogenital, con una sensibilidad de 70.8% y especificidad de 73.5%.[3,4]

Está reportado que los cambios cognitivos que ocurren durante la mitad de la vida se relacionan con el envejecimiento y la transición a la menopausia. Los estudios sugieren que el tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia puede tener repercusiones en el estado cognitivo. En mujeres peri y posmenopáusicas se ha observado disminución de la memoria en 41 *vs* 31% de las premenopáusicas.[5]

A la disminución de las concentraciones de estrógeno se le han atribuido problemas con la memoria porque el estrógeno tiene efectos neuroprotectores y neurotróficos. También se ha observado que después de la menopausia la atrofia cerebral se acelera.[6]

En el sistema colinérgico los receptores de estrógeno intervienen en la regulación de la memoria y el aprendizaje. En el hipocampo, que media la función cognitiva, el estradiol modula los procesos de atención primaria y viso-espacial, la memoria episódica verbal, la de evocación y la reciente.[7,8] De igual manera, el sistema glutamato, un segundo sistema neurotrasmisor que participa en el aprendizaje y la memoria, está influido por el estrógeno. Éste estimula las neuronas y su capacidad para comunicarse entre sí y puede contribuir a la regulación de genes que influyen en la supervivencia, diferenciación, regeneración y plasticidad de éstas. El estrógeno puede proteger a las células nerviosas de las excitotoxinas y del daño por radicales libres al actuar como un antioxidante.[9]

Posterior a la abrupta disminución de las concentraciones de estrógeno después de la menopausia quirúrgica se observa un decremento significativo del rendimiento cognitivo.[10] La edad a la menopausia quirúrgica se ha correlacionado, indirectamente, con el desempeño de la memoria verbal,[11] y se ha encontrado un deterioro más rápido de la función cognitiva.[12]

Para el diagnóstico de deterioro cognitivo se ha utilizado el *Mini Mental State Examination* (MMSE), que es un instrumento que permite evaluar rápidamente el estado mental (5-10 minutos), e investigar cuatro dominios cognitivos: orientación temporo-espacial, memoria diferida, atención y cálculo, lenguaje y capacidad visoconstructiva de dibujo, y cuya puntuación total es de 30 puntos.[13] En el ámbito neurológico, la principal utilidad del MMSE es la cuantificación del rendimiento cognitivo global, que permite estadificar las demencias. Se considera demencia cuando la puntuación está por debajo de 12 puntos, entre 12 y 24 deterioro cognitivo, dudoso cuando es de 25 o 26 y normal de 27 o mayor. Se ha considerado una sensibilidad y especificidad de 88.3% (IC95%: 81.3-92.9%) y 86.2% (IC95%: 81.8-89.7%), respectivamente.

A pesar de su popularidad tiene una serie de limitaciones; por ejemplo, tiempo de aplicación e influencia de variables sociodemográficas, que han puesto en tela de juicio su utilidad, sobre todo en la detección de las demencias en estadios tempranos y personas con deterioro cognitivo leve.[14]

Con base en lo anterior, el objetivo primario de este estudio consistió en determinar si el tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia repercute en el deterioro cognitivo y el secundario si la terapia hormonal influye en éste.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo observacional, transversal, prospectivo, comparativo y abierto en el que se estudiaron mujeres posmenopáusicas que acudieron a la consulta externa de Ginecología o se encontraban hospitalizadas, sin antecedente personal de diabetes mellitus ni hipertensión arterial sistémica. En todas se investigó: edad (años), edad al inicio de la menopausia (años), escolaridad y uso o no de terapia hormonal. A todas se les aplicó el MMSE y se consideró demencia cuando la puntuación fue inferior a 12 puntos, con deterioro cognitivo cuando estuvo entre 12 y 24, deterioro cognitivo dudoso cuando fue de 25 o 26 y normal cuando fue igual o mayor de 27.[13]

También se aplicó la *Menopause Rating Scale* (MRS) con el siguiente valor de las puntuaciones: sin síntomas = 0, leve = 1, moderado = 2, severo = 3, muy severo = 4, para cada uno de los 11 ítems y sumando la puntuación de todas se dividieron en: 1-12, leve, 12-22, moderada, 23-33 severa y 34-44 muy severa.[3]

Se realizó un análisis estratificando por grupos según el tiempo trascurrido desde el inicio de la menopausia (10 o menos años, más de 10 y hasta 20 años y más de 20 años). Se dividieron entre quienes recibían y no recibían terapia hormonal. Para esto se utilizó la prueba t de Student y se efectuó análisis de correlación de Pearson y la diferencia entre las correlaciones se calculó por medio de la prueba de transformación de Fisher.[15]

Para evaluar la influencia de la escolaridad en el estado cognitivo se utilizó χ^2 en el grupo completo y exacta de Fisher cuando la muestra se dividió según recibieran o no terapia hormonal.

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró un intervalo de confianza de 90%, con una potencia de 80% y una posibilidad de deterioro cognitivo en quienes tenían menos de 10 años a partir de la menopausia de 3% y de 25% en quienes tenían más de 20 años; quedaron 38 pacientes por grupo.

RESULTADOS

Se estudiaron 94 mujeres posmenopáusicas que para el análisis se dividieron según hubieran o no recibido terapia hormonal. Grupo I con terapia hormonal (n = 46) y el Grupo II sin terapia hor-

monal (n = 48). Con respecto a la escolaridad, en el primer grupo 6.7% tenía primaria, 33.3% secundaria, 40% bachillerato y 20% licenciatura. En el segundo grupo 35.4% tenía primaria, 37.5% secundaria, 20.8% bachillerato y 6.2% licenciatura ($p < 0.002$).

Al comparar ambos grupos se encontró que la edad y el tiempo trascurrido desde la menopausia fueron mayores en el grupo II. En cuanto al *Mini Mental State Examination* (MMSE), las puntuaciones de la orientación temporal y la espacial, así como de la memoria diferida, el lenguaje y la puntuación de esta escala fueron significativamente mayores en el grupo I. En la *Menopause Rating Scale* (MRS) sólo el dominio de síntomas somato-vegetativos fue significativamente mayor en el grupo I y la puntuación total no mostró cambios. **Cuadro 1**

Después de estratificar por tiempo trascurrido a partir de la menopausia se compararon los grupos I y II, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Enseguida se analizó cada uno de los grupos por separado para comparar los subgrupos según el tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia y en el grupo I se encontró que la puntuación en orientación espacial, cálculo y lenguaje fue mayor en el grupo con 10 o menos años de posmenopausia al compararlo con el de 10 y 20 años trascurridos a partir del inicio de la menopausia; lo mismo ocurrió con la puntación del MMSE.

En la MRS la puntuación solo fue mayor en la subescala de síntomas somato-vegetativos en el grupo con 10 o menos años trascurridos desde el inicio de la menopausia. **Cuadro 2**

En el grupo sin terapia hormonal se encontró que la puntuación en orientación temporal fue mayor en el grupo con 10 o menos años al compararlo

Cuadro 1. Comparación entre los grupos con y sin terapia hormonal

	Con terapia hormonal (n = 46)	Sin terapia hormonal (n = 48)	p
Edad	56.9 ± 4.7	66.8 ± 10.2	< 0.001
Edad a la menopausia	50.7 ± 1.2	51.3 ± 1.7	NS
Tiempo trascurrido a partir de la menopausia	6.15 ± 4.3	15.5 ± 9.4	< 0.001
Orientación temporal	5.0 ± 0.0	4.7 ± 0.4	< 0.001
Orientación espacial	4.7 ± 0.5	4.1 ± 0.8	< 0.001
Fijación-recuerdo	3.0 ± 0.0	2.8 ± 0.3	< 0.007
Cálculo	4.2 ± 0.8	3.2 ± 1.2	< 0.001
Memoria diferida	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.8	NS
Lenguaje	7.9 ± 1.0	7.1 ± 1,1	< 0.001
MMSE	27.6 ± 1.9	24.6 ± 3.6	< 0.001
Psicológico	3.7 ± 1.9	3.7 ± 2.1	NS
Somato-vegetativos	8.7 ± 2.5	7.0 ± 3.2	< 0.007
Urogenitales	4.5 ± 1.9	4.5 ± 1.9	NS
MRS	16.8 ± 4.7	15.2 ± 5.5	NS

MMSE: Mini Mental State Examination. MRS: Menopause Rating Scale; NS: no significativo.

Cuadro 2. Comparación entre los grupos según el tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia en mujeres que recibieron terapia hormonal

	≤ 10 años (n = 37)	Más de 10 hasta 20 años (n = 9)	p
Edad	54.9 ± 2.5	65.1 ± 1.4	< 0.001
Edad a la menopausia	50.6 ± 1.2	51.3 ± 1.3	NS
Tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia	4.3 ± 2.2	13.8 ± 1.6	< 0.000
Orientación temporal	5.0 ± 0	5.0 ± 0	NS
Orientación espacial	4.8 ± 0.4	4.0 ± 0.5	< 0.001
Fijación-recuerdo	3.0 ± 0	3.0 ± 0	NS
Cálculo	4.4 ± 0.7	3.4 ± 0.7	< 0.005
Recuerdo diferido	2.9 ± 0.3	2.8 ± 0.4	NS
Lenguaje	8.1 ± 0.9	7.1 ± 0.8	< 0.007
MMSE	28.2 ± 1.6	25.3 ± 1.5	< 0.001
Psicológico	3.8 ± 2.0	3.1 ± 1.6	NS
Somato-vegetativos	9.1 ± 2.5	6.8 ± 1.5	< 0.001
Urogenitales	4.5 ± 2.0	4.7 ± 1.8	NS
MRS	17.4 ± 4.9	14.6 ± 3.1	NS

MMSE: Mini Mental State Examination. MRS: Menopause Rating Scale; NS: no significativo.

con el de más de 10 y hasta 20 años; lo mismo sucedió para orientación espacial, recuerdo diferido, lenguaje y puntuación del MMSE. Al comparar el grupo con 10 o menos años con el de más de 20 años la puntuación fue mayor en el primero en orientación temporal, orientación espacial, fijación-recuerdo, cálculo, lenguaje y la puntuación del MMSE, y fue mayor en el grupo con más de 10 y hasta 20 años al compararlo con el de más de 20 años, lo mismo ocurrió con la puntuación de la MRS.

La puntuación en memoria diferida fue mayor en el grupo con 10 o menos años al compararlo con el de más de 10 y hasta 20 años. La puntuación en lenguaje fue mayor en el grupo con 10 o menos años al compararlo con los otros dos grupos.

En la MRS la puntuación en el dominio psicológico fue mayor en el grupo con 10 o menos años al compararlo con los otros dos y el dominio somato vegetativo fue significativamente menor en las pacientes con más de 20 años al compararlo con los otros dos grupos. **Cuadro 3**

En el grupo con terapia hormonal no se encontró diferencia en la proporción de los grados del estado cognitivo y la magnitud de los síntomas. Tampoco hubo diferencia en la proporción de mujeres según la magnitud de los síntomas y los grados de deterioro cognitivo. Con respecto a la proporción de mujeres con 10 o menos años y más de 10 y hasta 20 años y la puntuación normal en el MMSE, ésta fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en el primer grupo (94.3%; n = 33 *vs* 5.7, n = 2, respectivamente). La proporción de mujeres con síntomas fue mayor, aunque no significativa, en las que tenían 10 o menos años (80.4%). La magnitud más común de los síntomas en ambos grupos fue la moderada (73.0%, n = 27 y 77.8, n = 7, respectivamente).

En las pacientes sin terapia hormonal los síntomas moderados fueron más comunes en

Cuadro 3. Comparación entre los grupos según el tiempo trascurrido a partir de la menopausia en mujeres que no recibieron terapia hormonal

	≤ 10 años (n = 16)	> 10 hasta 20 años (n = 20)	> 20 años (n = 12)
Edad	56.1 ± 5.1 [a,A]	67.3 ± 3.5 [a,a]	80.2 ± 4.7 [A,a]
Edad a la menopausia	50.2 ± 1.9 [b,e]	51.8 ± 1.1 [b]	52.0 ± 1.3 [e]
Tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia	5.9 ± 3.7 [a,A]	15.5 ± 3.4 [a,a]	28.2 ± 5.3 [A,a]
Orientación temporal	5.0 ± 0.0 [a]	4.8 ± 0.4 [A]	4.25 ± 0.4 [a,A]
Orientación espacial	4.7 ± 0.5 [a,A]	4.0 ± 0.6 [a,g]	3.4 ± 0.7 [A,g]
Fijación-recuerdo	2.9 ± 0.2 [d]	2.9 ± 0.2 [e]	2.6 ± 0.5 [d,e]
Cálculo	4.4 ± 0.7 [a]	3.15 ± 0.8 [a]	1.9 ± 0.9 [a,a]
Memoria diferida	2.9 ± 0.2 [c]	2.6 ± 0.5 [c]	2.7 ± 1.5
Lenguaje	8.2 ± 0.7 [a,A]	6.6 ± 0.8 [a]	6.3 ± 1.1 [A]
MMSE	28.1 ± 1.7 [a,A]	24.1 ± 2.2 [a,a]	20.6 ± 3.0 [A,a]
Psicológico	4.7 ± 2.3 [d,f]	3.3 ± 1.7 [d]	2.9 ± 2.0 [f]
Somato-vegetativos	8.3 ± 2.7 [a]	7.8 ± 3.2 [A]	4.1 ± 1.6 [a,A]
Urogenitales	3.8 ± 2.0	4.5 ± 1.7	5.3 ± 2.1
MRS	16.8 ± 6.0 [f]	15.6 ± 5.6	12.4 ± 3.9 [f]

a: $p < 0.001$, A: $p < 0.001$, b: $p < 0.004$, c: $p < 0.014$, d: $p < 0.04$, e: $p < 0.009$ f: $p < 0.037$, g: $p < 0.02$
MMSE: Mini Mental State Examination. MRS: Menopause Rating Scale

Cuadro 4. Estado mental según el grado de síntomas en mujeres sin terapia hormonal

		MMSE		
		Normal	Dudoso	Deterioro
MRS	Leve	33.4 (4)	32.3 (10)	20.1 (1)
	Moderado	16.7 (2)	19.4 (6)	80.0 (4)
	Severo	50.0 (6)	40.4 (15)	0 (0)

Los resultados representan % (número de casos).
$p < 0.05$
MMSE: Mini Mental State Examination. MRS: Menopause Rating Scale

quienes tenían deterioro en 80% ($p < 0.05$). **Cuadro 4**

Por lo que se refiere al tiempo trascurrido a partir de la menopausia, las mujeres con más de 20 años tuvieron mayor proporción de casos con deterioro en el MMSE que en las con 10 o menos años (57.1% n = 12 y 0, respectivamente) ($p < 0.001$). En las pacientes con 10 o menos años trascurridos a partir de la menopausia predominó el MMSE normal mientras que en las que tenían más de 10 y hasta 20 y más de 20 años predominaron los resultados anormales ($p < 0.001$). **Cuadro 5**

Con respecto al tiempo trascurrido a partir de la menopausia no hubo diferencia significativa en la magnitud de los síntomas.

En el análisis de correlación en el grupo completo la hubo entre la edad y la puntuación del

Cuadro 5. Distribución del estado cognitivo según el tiempo trascurrido desde el inicio de la menopausia en mujeres sin terapia hormonal

	MMSE		
	Normal	Dudoso	Deterioro
≤ 10 años	81.2 (13)	18.8 (3)	0 (0)
> 10 y hasta 20 años	10 (2)	45 (9)	45 (9)
> 20 años	0 (0)	0 (0)	100 (12)

Los resultados representan % (número de casos).
$p < 0.001$
MMSE: Mini Mental State Examination.

MMSE -0.877, $p < 0.001$ y entre la edad y la puntuación de la MRS -0.258, $p < 0.012$. También la hubo entre el tiempo trascurrido a partir de la menopausia con la puntuación del MMSE -0.879, $p < 0.001$ y con la MRS -0.265, $p < 0.01$.

En el grupo con terapia hormonal la hubo entre puntuación del MMSE y la edad -0.746, $p < 0.001$ y el tiempo trascurrido a partir de la menopausia -0.722, $p < 0.001$. En el grupo sin terapia hormonal la hubo entre la puntuación del MMSE y la edad -0.863, $p < 0.001$ y el tiempo trascurrido a partir del comienzo de la menopausia -0.873, $p < 0.001$. Al comparar las correlaciones entre el grupo con y sin terapia hormonal éstas fueron significativamente mayores en el grupo sin terapia hormonal.

Al dividir por tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia y tratamiento con terapia hormonal, sólo hubo correlación significativa en el grupo con menos de 10 años en la menopausia y que no recibía terapia hormonal entre la puntuación del MMSE y la de la MRS -0.575, $p < 0.02$.

Por lo que hace a los síntomas no se encontró relación de ellos con el deterioro cognitivo en ninguno de los grupos con y sin terapia hormonal.

Para el análisis de la influencia de la escolaridad en la puntuación del MMSE se compararon quienes habían cursado primaria, secundaria, bachillerato y estudios profesionales, pero solo se analizaron las que habían cursado la primaria y las que tenían estudios profesionales y se encontró que en el grupo completo 88% de las con solo primaria tuvieron puntuación ≤ 24, $p < 0.001$.

Al dividir según si recibían o no terapia hormonal no se encontraron diferencias por efecto de la escolaridad en las usuarias de terapia hormonal mientras que en las no usuarias las que solo cursaron primaria 95.2% tuvo puntuación ≤ 24, $p < 0.003$.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el deterioro cognitivo en mujeres posmenopáusicas según el tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia, considerando además si habían o no recibido terapia hormonal.

Se observó que a mayores edad y tiempo trascurrido desde el inicio de la menopausia hubo mayor afectación de la función cognitiva, hecho ya reportado.[16,17] Esta diferencia, según el tiempo, parece ser más importante, pero queda la duda si es por el simple hecho del envejecimiento o por la carencia hormonal prolongada. Todo parece apuntar al envejecimiento, aunque al parecer la terapia hormonal aminora este efecto como ya ha sido reportado[8,9,18] y esto depende, quizá, del momento en el que se inicie la terapia hormonal.[17] Sin embargo, el cálculo y el lenguaje se ven más afectados por la edad. La fijación-recuerdo sólo se vio afectada en el grupo sin terapia hormonal, lo que también está reportado.[16]

Al analizar el efecto de los síntomas en el desempeño cognitivo, no se encontró relación de estos con el deterioro cognitivo en ninguno de los grupos (con y sin TH), contrario a otros reportes en que la velocidad de procesamiento y la memoria se vieron afectados en las mujeres con síntomas del climaterio.[19,20]

Este estudio tiene como debilidades que no se documentaron ni el tipo de terapia hormonal recibida, ni la vía de administración, ni el tiempo de uso, todo esto debido a que el objetivo primario del estudio era ver el efecto del tiempo trascurrido a partir del inicio de la menopausia y no el del tratamiento hormonal. Sin embargo, tiene la fortaleza de haber utilizado un instrumento

validado (MMSE) y, a pesar del pequeño tamaño de muestra, se lograron identificar diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIÓN

La edad es un factor que influye negativamente en la función cognitiva pero con menor afectación en las mujeres que recibieron terapia hormonal.

Agradecimientos

Al Dr. Enrique Villarreal Ríos por su ayuda en parte del análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Am J Med 2005;118 Suppl 12B:14-24.
2. Blumel JE1, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, Cumsille MA, Sanjuan A.Quality of life after the menopause: a population study. Maturitas. 2000;34(1):17-23.
3. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health Qual Life Outcomes 2003;1: 28.
4. Heinemann LAJ, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HPG. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. Health Qual Life Outcomes 2004;2:67.
5. Koebele SV, Mennenga SE, Hiroi R, Quihuis AM, Hewitt LT, Poisson ML, et al. Cognitive changes across the menopause transition: A longitudinal evaluation of the impact of age and ovarian status on spatial memory. Horm Behav 2017;87:96-114.
6. Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. BJOG 2014;121:1729-1739.
7. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. Obstet Gynecol Clin North Am 2011;38:519-535.
8. Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. Physiol Rev 2015;95:785-807.
9. Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. Am J Med 1997;103(3A):11S-18S.
10. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Hysterectomy, oophorectomy, and cognitive function in older women. J Am Geriatr Soc 2002;50(1):55-61.
11. Nappi RE, Sinforiani E, Mauri M, Bono G, Polatti F, Nappi G. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. Gynecol Obstet Invest 1999;47:29-36.
12. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. Neurology 2014;82:222-229.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98.
14. Llamas-Velasco S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F. Versiones en español del *Minimental State Examination* (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. Rev Neurol 2015;61:363-371.
15. Pacheco LV, Correa JC. Comparación de intervalos de confianza para el coeficiente de correlación. Comunicaciones en estadística 2013;6:157-174.
16. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3829-3838.
17. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: Unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging Womens Health (Lond Engl) 2009;5:39-48.
18. Aveleyra E, Carranza-Lira S, Ulloa-Aguirre A, Ostrosky-Solís F. Cognitive effects of hormone therapy in early postmenopausal women. Int J Psychol 2005;40:314-323.
19. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, Avis N, Gold EB, Joffe H, et al. Menopause-associated Symptoms and Cognitive Performance: Results From the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol 2010;171:1214-1224.
20. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective Cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause 2013;20(12): 10.1097/GME.0b013e318291f5a6. doi: 10.1097/GME.0b013e318291f5a6.