



## Factores reproductivos y el riesgo de demencia : un estudio de cohorte de participantes del Biobanco del Reino Unido

Maria Forslund, Johanna Schmidt, Mats Brännström, Kerstin Landin-Wilhelmsen, Eva Dahlgren  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Apr;271:195-203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.020.

### COMENTARIOS FLASCYM

#### MARCIO ALEXANDRE HIPÓLITO RODRIGUES

Prof. Adjunto, Ginecología. Univ. Federal de Minas Gerais.  
Doctorado en Ginecología. Univ. Estadual Paulista. Brasil.  
Postdoctorado Ginecología Endocrina, Hospital Cochin, Univ. Paris.  
Director Ejecutivo Colegio de Ginecólogos y Obstetras. Minas Gerais.  
Comité de Ética. Soc. Brasileña de Climaterio y Menopausia.  
Comité Nacional, Fed. Brasileña de Ginecología-FEBRASGO.  
Associate editor. Women and Health.



Año 3, N°6. Junio 2022

### Resumen

**Antecedentes.** Los factores reproductivos de la mujer se han asociado con el riesgo de demencia; sin embargo, estos hallazgos siguen siendo inciertos. Este estudio tuvo como objetivo examinar el riesgo de demencias asociado con factores reproductivos, número de hijos en ambos sexos y si las asociaciones variaban según la edad, nivel socioeconómico, tabaquismo e índice de masa corporal en el Biobanco del Reino Unido.

**Métodos y hallazgos:** Se incluyeron un total de 273.240 mujeres y 228.957 hombres sin demencia.. Los riesgos proporcionales de Cox para demencias (HR) se calcularon para los factores reproductivos. Los modelos ajustados incluyeron edad al ingreso al estudio, nivel socioeconómico, origen étnico, tabaquismo, presión arterial sistólica, IMC, antecedentes de diabetes, colesterol total, antihipertensivos y medicamentos para los lípidos. Durante una mediana de seguimiento de 11,8 años, se registraron 1.866 casos de demencia en mujeres y 2.202 en hombres. Los HR ajustados para la demencia fueron 1,20 (1,08-1,34) para la menarquia <12 años y 1,19 (1,07-1,34) para menarquia >14 años en comparación con 13 años; 0,85 (0,74-0,98) para alguna vez embarazada; 1,43 (1,26-1,62) para la edad del primer nacido vivo <21 en comparación con 25 a 26 años; 0,82 (0,71-0,94) por cada aborto; 1,32 (1,15-1,51) para la menopausia natural en <47

en comparación con 50 años; 1,12 (1,01-1,25) para histerectomía; 2,35 (1,06-5,23) para histerectomía con ovariectomía previa; y 0,80 (0,72-0,88) para el uso de anticonceptivos orales. Las asociaciones en forma de U entre el número de hijos y el riesgo de demencia fueron similares para ambos sexos: en comparación con los que tenían 2 hijos, para los que no tenían hijos, el HR ajustado fue 1,18 (1,04- 1,33) para mujeres y 1,10 (0,98-1,23) para hombres, y la razón de HR de mujeres a hombres fue de 1,09 (0,92-1,28); para aquellos con 4 o más hijos, el HR fue 1.14 (0.98-1.33) para mujeres y 1.26 (1.10-1.45) para hombres, y la HR de mujeres a hombres fue 0,93 (0,76-1,14). Hubo evidencia de que la histerectomía (HR, 1,31 (1,09-1,59) y la ooforectomía HR, 1,39 (1,08-1,78) se asociaron con mayor riesgo de demencia sólo entre las mujeres más pobres. Las limitaciones del estudio incluyen posibles factores de confusión residuales y datos autoinformados de factores reproductivos, así como la representatividad limitada de la población del Biobanco.

**Conclusiones:** En este estudio, observamos que algunos eventos reproductivos relacionados con una exposición acumulada más corta de estrógenos endógenos en mujeres se asociaron con un mayor riesgo de demencia, y hubo una asociación similar entre el número de hijos y el riesgo de demencia entre mujeres y hombres.

El deterioro cognitivo subjetivo es una de las quejas más frecuentes de las mujeres en la transición a la menopausia, con una prevalencia del 44%-62% estimada en estudios de base poblacional [1,2]. La incidencia de deterioro cognitivo leve (DCL) se estimó en 4,5% de 6.376 mujeres que se encuentran en la posmenopausia, evaluadas durante 5,4 años en el Estudio WHIMS [3]. Se han descrito déficits cognitivos en mujeres durante la transición a la menopausia, en la memoria de trabajo, la atención, la velocidad de procesamiento reducida y la memoria verbal reducida [4]. En el presente estudio [5], la tasa bruta de incidencia de demencia fue de 5,88 (IC del 95% (5,62-6,16)) para mujeres y de 8,42 (8,07-8,78) para hombres por 10.000 personas-año. La prevalencia de demencia detectada en este estudio está de acuerdo con la incidencia del 8,5% encontrada en un estudio en América Latina [6]. Las tasas ajustadas múltiples de demencia por 10.000 años-persona fueron más altas entre aquellas con un período reproductivo más corto (< 33 años: 8,15 [6,87-9,42]) y una edad más temprana de la menopausia natural (<47 años: 8,85 [7,66-10,04]) [5]. Otros factores reproductivos, como la menopausia precoz y la ooforectomía bilateral, se asocian con trastornos cognitivos [7]. En el presente estudio [5], los autores observaron que las mujeres con menopausia natural antes de los 47 años, en comparación con las de 50 años, tenían un riesgo de demencia de 1,32 (IC 95%, 1,15-1,51) y las mujeres con ooforectomía bilateral también presentaron mayor riesgo de demencia, con RR: 1,39 (IC 95% 1,08-1,78). Estos hallazgos de la asociación entre los factores reproductivos, los niveles de estrógenos endógenos y la asociación con la demencia pueden estar relacionados con el concepto de “eu-estrogenemia” que comenté recientemente en “Estrogen in female health: friend or foe?” [8]. Argumento que el concepto de “eu-estrogenemia” podría aplicarse en situaciones donde los estrógenos demuestran un efecto neuroprotector, la terapia con estrógenos pudo proteger el sistema nervioso de ratas ooforectomizadas a través de acciones antiinflamatorias y efectos en el sistema colinérgico del SNC, un área en la base del cerebro involucrada en la memoria y el

aprendizaje. Los estudios de los efectos cognitivos del estradiol han sugerido fuertemente que los niveles de estradiol son directamente relevantes para la función cognitiva y que algunas tareas cognitivas disminuyen a un ritmo más rápido inmediatamente después de la menopausia, donde hay una caída en los niveles de estradiol [9].

Sin embargo, existen discrepancias en la literatura entre los hallazgos de estudios observacionales y los aleatorizados en cuanto al impacto de la THM en las de enfermedades neurodegenerativas. Una revisión de varios estudios indica que la terapia con estrógenos utilizada antes de los 60 años muestra un efecto neuroprotector [10]. No obstante, el estudio WHIMS mostró que las mujeres que usaron THM después de los 65 años experimentaron un riesgo aumentado de demencia [11]. En un estudio reciente realizado por el grupo REDLINC se observó que la prevalencia de DCL era mayor en mujeres ooforectomizadas sin THM (45,2%) en comparación con las que utilizaban esta terapia (12,8%), con un OR: 0,18; IC 95% (0,10-0,32). Concluyeron que la THM fue considerada un factor protector, mientras que la ooforectomía bilateral era un factor de riesgo de DCL [12]. Las evidencias acumuladas sugieren que la capacidad que el estradiol mejore el rendimiento cognitivo se atenúa si hay un retraso en el inicio de la THM [9]. En el presente estudio los autores no observaron una asociación entre THM y riesgo de demencia, ni tampoco la posibilidad de la teoría de la “ventana de oportunidad” en el uso de THM.

Es innegable la acción neuroprotectora de los estrógenos sobre el sistema nervioso central. También sabemos cuánto afecta el período de transición a la menopausia y la caída de los niveles de estrógeno en la capacidad cognitiva de las mujeres. Sin embargo, a pesar de la discrepancia entre los resultados de THM en la cognición de las mujeres posmenopáusicas, no se puede dejar de enfatizar la importancia de una elección adecuada de la hormona a utilizar, su vía de administración, el período ideal para iniciar la terapia (“ventana de oportunidad”) y una adecuada evaluación clínica de las pacientes, lo que redundará en un mejor resultado terapéutico.

## REFERENCIAS

1. Sullivan ME. J Womens Health Gend Based Med 2001;10:351-62
2. El Khoudary SR. Menopause. 2019; 26:1213-1227.
3. Goveas JS. J Am Geriatr Soc. 2011;59:57-66.
4. Genazzani AR. Hum Reprod Update 2007;13(2):175-87.
5. Gong J. PLoS Med. 2022 Apr 5;19(4):e1003955.
6. Prince M. Alzheimers Dement 2013; 9:63-75.
7. Ryan J1. BJOG 2014; 121:1729-39.
8. Hipólito Rodrigues MA Women Health. 2022; (2):95-97.
9. Newhouse P. Horm Behav. 2015 Aug;74:173-85.
10. Rocca WA. Mol Cell Endocrinol 2014; 389:7-12.
11. Shumaker SA. JAMA 2003; 289:2651-62.
12. Blümel JE. Climacteric. 2022 Apr;25(2):195-202.