
Estrógenos, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

FRANCISCO LOPERA,
FABIO SÁNCHEZ

RESUMEN

El posible papel protector que ejercen los estrógenos en el envejecimiento y en la prevención de la enfermedad de Alzheimer es un tema de mucho interés y de investigación hoy en día. Existen evidencias de que la merma en la producción de estrógenos después de la menopausia está asociada con deterioro cognitivo que puede subsanarse o prevenirse con el uso de terapia de sustitución hormonal. Algunos estudios han concluido, además, que la terapia de sustitución hormonal con estrógenos se relaciona con disminución del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer o, por lo menos, con un retardo en su inicio. Otros estudios clínicos evidencian, aunque de manera preliminar, que los estrógenos pueden mejorar las funciones cognitivas en mujeres con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, estas evidencias no son suficientes aún para recomendar el uso indiscriminado de estrógenos en todas las mujeres postmenopáusicas ni en las afectadas por demencia. Habrá que esperar los resultados del estudio prospectivo WHI-MS que analizará los efectos de la terapia de sustitución hormonal sobre el desarrollo de la demencia en una gran población femenina. Este estudio los definirá a más tardar en unos 7 años. Ante una enfermedad incurable como la de Alzheimer, cual-

quier terapia que ofrezca un retardo en la edad de aparición, que reduzca su severidad o la velocidad de progresión o produzca mejoría en la calidad de vida, se convierte de hecho en asunto de interés para todos los afectados y para la comunidad científica que estudia este trastorno.

PALABRAS CLAVE

*ESTRÓGENOS
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
TERAPIA DE SUSTITUCIÓN HORMONAL
MENOPAUSIA
ENVEJECIMIENTO*

ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

La vida humana tiene un límite. Aunque el hombre ha logrado incrementar considerablemente su expectativa de vida no logrará evitar la muerte. El envejecimiento se acompaña de un deterioro pau-

DOCTOR FRANCISCO LOPERA R. Grupo de Neurociencias (Biogénesis), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. **DOCTOR FABIO SÁNCHEZ E.** Grupo de Reproducción, Universidad de Antioquia (Biogénesis), Unidad de Osteoporosis y Climaterio, Clínica del Prado, Medellín, Colombia.

latino de las funciones físicas y mentales que no afecta de manera importante la vida social, familiar y laboral. Sin embargo, durante ese proceso se pueden presentar anomalías que se traducen en un deterioro acelerado o severo, mayor que el esperado para el envejecimiento normal y que altera la vida cotidiana de la persona afectada. La enfermedad de Alzheimer, la más común de todas las demencias, se manifiesta por un deterioro progresivo de la memoria y de otras habilidades mentales superiores. Desde el punto de vista neuropatológico se caracteriza por la presencia exagerada de los mismos marcadores del envejecimiento normal: placas seniles y degeneración neurofibrilar en la corteza cerebral. En cierto sentido, el mal de Alzheimer se podría interpretar como un envejecimiento precoz y maligno.

El aumento de la expectativa de vida y el incremento progresivo de la franja de población anciana han traído consigo una mayor prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo: en los EEUU la población vieja aumentará en un 105% para el año 2025. Por otro lado, se estima que el 5% de las personas mayores de 65 años y cerca del 20% de las mayores de 75 años tienen algún grado de deterioro cognitivo funcional detectable clínicamente (1). En el caso de la demencia, que es una enfermedad dependiente de la edad, su prevalencia se duplica cada cinco años después de los 60. Más del 50% de las demencias corresponden a la enfermedad de Alzheimer (EA) y se espera que para mediados del próximo siglo de 12 a 14 millones de estadounidenses estarán afectados por este mal. En los Estados Unidos, la EA es la cuarta causa de muerte en los adultos superada solamente por el infarto cardíaco, el cáncer y la enfermedad cerebrovascular. Tiene un costo social muy alto por su prolongada duración, que es en promedio de 10 años (rango de 4-18). Las mujeres tienen dos a tres veces más probabilidad de sufrirla que los hombres. El 50% de las mujeres mayores de 80 años están afectadas; las que tienen una his-

toria de infarto de miocardio tienen 5 veces más riesgo de desarrollar demencia que las que no lo han tenido (RR: 2,3); las mujeres que han sufrido una fractura y las que han sido sometidas a histerectomía tienen igualmente mayor riesgo de padecer la enfermedad. Hay un bajo riesgo de EA en las personas con artritis (OR: 0,54) así como en las que usan antiinflamatorios no esteroideos (2). No hay cura para el deterioro cognitivo del Alzheimer. Sin embargo, hay tratamientos que pueden retardar la edad de aparición o la progresión de los síntomas asociados con la demencia. La terapia de sustitución hormonal promete ser uno de ellos.

ESTRÓGENOS Y CEREBRO

El cerebro es uno de los órganos blanco más importantes de las hormonas durante toda la vida. Los estrógenos en particular tienen una acción crítica y decisiva sobre el cerebro en proceso de desarrollo hasta el punto de que su presencia o ausencia es responsable de la feminización o masculinización cerebral. Un cerebro estrogenizado tiene una manera diferente de interpretar el mundo que uno androgenizado. Este es un hecho cultural y biológico reconocido hace muy poco por la comunidad científica (3). El cerebro de los hombres produce localmente estrógenos por la actividad de la aromatasas sobre los andrógenos. Ésta parece ser una fuente importante de estrógenos en ellos. La neurobiología del hombre está influenciada de hecho por los andrógenos y los estrógenos mientras que el cerebro femenino está metabólicamente controlado por los estrógenos. La deficiencia de estrógenos durante la menopausia origina en la mujer una inestabilidad emocional drástica y la sustitución de estrógenos se ha usado por muchos años para inducir estabilidad emocional (4).

La administración de estrógenos después de la menopausia tiene muchos beneficios para la salud:

reducción de la mortalidad, prevención de enfermedades cardiovasculares y de la osteoporosis y mejoría en la depresión; ahora se sugiere que puede también ser útil para prevenir la enfermedad de Alzheimer o al menos para aminorar la declinación cognitiva en la vejez. Este concepto ha sido apoyado por algunas investigaciones clínicas en las que se ha demostrado que ciertas pruebas neuropsicológicas son ejecutadas con mejores puntajes por las mujeres que han recibido terapia de sustitución hormonal que por aquéllas con menopausia quirúrgica no tratadas. En mujeres con menopausia quirúrgica la privación hormonal va a la par con un cierto grado de declinación cognitiva. Phillips y Shervin (5) reportaron que las mujeres con menopausia quirúrgica que recibían un placebo mostraban una disminución en la evocación inmediata y diferida en una prueba de memoria asociativa, en comparación con las que recibían terapia de sustitución hormonal, que no se presentaban cambios en esa subprueba. Las que recibieron dicha terapia ejecutaron mejor las subpruebas de memoria lógica. En otro estudio, Robinson y col. (6) encontraron que la evocación de nombres propios fue significativamente mejor en 72 mujeres sanas que recibieron estrógenos que en el grupo de 72 mujeres control pareadas por edad y educación que no recibieron ninguna terapia de sustitución hormonal. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar un efecto positivo de los estrógenos sobre las funciones cognitivas. Por ejemplo: en un estudio de seguimiento prospectivo a 15 años no se encontraron diferencias significativas en 12 pruebas de funciones cognitivas entre las mujeres que recibieron terapia de sustitución hormonal y las que no la recibieron (7). La controversia sigue abierta porque la mayoría de los diversos estudios sobre cognición y estrógenos son retrospectivos; son difíciles de comparar porque utilizan diferentes metodologías, tests neuropsicológicos, tipos y dosis de estrógenos; las edades de las evaluadas no son equiparables y en la mayoría de los casos no se sabe si las pacientes que no recibían terapia de sustitución hormonal estaban recibiendo

o no medicamentos que pudiesen afectar el rendimiento cognitivo o si eran portadoras o no del gen de la ApoE 4, que es un factor de riesgo para sufrir EA.

Estudios experimentales en animales, de otro lado, han evidenciado efectos importantes sobre el cerebro. Tanto en los animales como en el hombre el hipocampo es una estructura fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria. Dichos procesos, a largo plazo, pueden producir modificaciones estructurales incrementando el número de espinas dendríticas y la densidad sináptica. La disminución en la densidad sináptica de las neuronas de las ratas, que ocurre normalmente con el envejecimiento, se puede revertir con estrógenos (8). Parece haber una relación directa entre estrógenos, densidad sináptica y aprendizaje. En ratas, el aprendizaje es más eficiente bajo tratamiento con estrógenos (9) y la privación hormonal conduce a la alteración de ciertos procesos de aprendizaje. Por ejemplo: el aprendizaje visoespacial se altera en ratas jóvenes ovariectomizadas. Este trastorno se corrige cuando el estradiol se restablece a los niveles normales. Por otro lado, se sabe que en las ratas hembras la densidad sináptica en la región CA1 del hipocampo fluctúa en forma natural con el ciclo del estro: una alta densidad sináptica coincide con los mayores niveles de estradiol (10). Estas neuronas cultivadas *in vitro* en un medio rico en estradiol producen un aumento de la densidad de espinas dendríticas (11). Parece que los estrógenos podrían actuar como sustancias reparadoras de las prolongaciones axodendríticas de las neuronas.

ALZHEIMER VS ESTRÓGENOS

Uno de los diseños utilizados para investigar el efecto de los estrógenos en la EA ha sido el de tomar un grupo de mujeres con demencia tipo Alzheimer (casos) y otro de mujeres sin demencia (controles) y averiguar en forma retrospectiva la

historia de consumo de estrógenos como terapia de sustitución hormonal. Por ejemplo: Paganini y col. (12) revisaron los certificados de defunción de 138 mujeres que murieron de enfermedad de Alzheimer y compararon cada una con cuatro controles pareadas por años de nacimiento y muerte e historia de terapia de sustitución hormonal; se encontró que las mujeres sin Alzheimer habían recibido más estrógenos (OR 0,69; 95% CI = 0,46-1,03).

La enfermedad de Alzheimer es más frecuente en mujeres que en hombres. Es posible que la supresión de estrógenos durante la menopausia tenga que ver con esta diferencia en el sexo. El riesgo relativo de sufrir EA es mayor en las mujeres que no han recibido estrógenos después de la menopausia. En un estudio de seguimiento de 1 a 5 años a 1.124 mujeres postmenopáusicas que inicialmente estaban libres de trastornos cognitivos, se encontró que la EA se había desarrollado en 5,8% de las que tomaban estrógenos como terapia de sustitución en comparación con 16,3% de las que no los usaban (P = 0.0001); ver tabla N° 1 (13).

TABLA N° 1

RIESGO RELATIVO DE SUFRIR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SEGÚN EL USO DE ESTRÓGENOS DURANTE EL PERÍODO POSTMENOPÁUSICO

Consumo de estrógenos	Población	Alzheimer	Sanas	Riesgo Relativo (95% CI)
NO	968	158 (16,3%)	810	1.0
SI	156	9 (5,8%)	147	0.4 (0,22-0,85)
Total	1.124	167 (14,9%)	957	

Tang MX, et al. Lancet 1996; 348: 429-432 (Referencia N° 13).

Por otro lado, en el mismo estudio se encontró que el riesgo relativo de sufrir EA es menor mientras más prolongado sea el tiempo de consumo de estrógenos (ver tabla N° 2). Al finalizar el estudio,

ninguna de las 23 mujeres que seguían tomando estrógenos había sufrido EA.

TABLA N° 2

TIEMPO DE USO DE ESTRÓGENOS Y RIESGO RELATIVO DE EA

Uso de estrógenos	Población	Alzheimer	Sanas	Riesgo Relativo (95% CI)
NO	968	158 (16,3%)	810	1,0
Desconocido	31	3 (9,7%)	28	1,3
Menos 1 año	67	5 (7,5%)	62	0,47
Más de 1 año	58	1 (1,7%)	57	0,13

Tang MX, et al. Lancet 1996; 348: 429-432 (Referencia N° 13).

Igualmente, Paganini-Hill y Henderson (12) en un estudio cuidadoso de casos y controles encontraron que el riesgo de EA puede reducirse en 0,69 con terapia de sustitución estrogénica a largo plazo. Parece que los estrógenos por sí mismos tienen una acción protectora de órganos que reduce por igual el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer.

Varios ensayos clínicos han demostrado una modesta mejoría cognitiva en sujetos con EA tratados con taurina, el primer medicamento específico para esta enfermedad. La adición de estrógenos a dicho tratamiento puede potenciar sus efectos.

Schneider y col. (14) demostraron que después de 30 semanas de tratamiento las mujeres con EA que recibían terapia de sustitución hormonal y taurina estaban clínica y cognitivamente mejor que las tratadas con taurina sola o placebo. Dado que el ser portador del Alelo E4 de la Apolipoproteína E es un reconocido factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer, estos investigadores, en un análisis subsiguiente, clasificaron las 276 pacientes según el genotipo de ApoE (ApoE 4 vs No

ApoE 4) y el estatus de terapia de sustitución hormonal; encontraron que las mujeres que recibieron taurina y terapia de sustitución hormonal mejoraron cognitivamente pero, además, las que recibieron este tratamiento y no eran portadoras de ApoE 4 ejecutaron mejor las pruebas que las portadoras. La terapia de sustitución hormonal puede ser más útil si no se porta el genotipo ApoE 4.

En el estudio de Tang y col (13) el genotipo de ApoE se conocía para 604 (53,7%) de las 1.124 mujeres. El riesgo de EA fue más alto en las mujeres con ApoE 4 que en las que tenían cualquier otro genotipo. El riesgo relativo de EA entre las mujeres que tenían un alelo E4 y habían consumido estrógenos fue reducido (0,13) similar al que ocurrió en las mujeres con otros genotipos de ApoE, pero los autores no pudieron evaluar el efecto de los estrógenos en las mujeres homocigóticas para ApoE 4.

En el estudio longitudinal de envejecimiento de Baltimore (15) se hizo seguimiento durante 16 años a 472 mujeres; de las 212 (45%) que habían tomado estrógenos orales o se los habían aplicado en parches en la piel, sólo 9 sufrieron Alzheimer (4,2%), mientras que 25 de las 260 que no recibieron estrógenos (9,6%) desarrollaron la enfermedad. La terapia de sustitución hormonal redujo en un 54 % el riesgo relativo de sufrir EA.

En algunos estudios no se ha encontrado protección contra la enfermedad de Alzheimer en quienes han recibido estrógenos. Por ejemplo: Brenner y col. (16) encontraron en igual proporción la historia de consumo de estrógenos en un grupo de mujeres con Alzheimer y en un grupo control. Igualmente, en otro estudio de casos y controles que incluyó 130 mujeres con demencia pareadas con 130 controles, el consumo previo de estrógenos no se correlacionó con un riesgo relativo inferior de sufrir EA (17).

ALZHEIMER VS ANTIINFLAMATORIOS

Existen muchas evidencias de que en la neurodegeneración del Alzheimer hay un componente importante de inflamación. Se ha detectado un amplio rango de marcadores inflamatorios en el cerebro de los individuos afectados. Los depósitos de β -amiloide estimulan directamente reacciones inflamatorias las que a su vez incrementan la toxicidad de tales depósitos. La presencia de proteínas asociadas con el sistema inmune en las lesiones de la EA implica que existe en parte un proceso autodestructivo (18). En estudios de factores de riesgo se ha visto que hay una baja incidencia de EA en los pacientes con artritis reumatoidea. Además, en un estudio epidemiológico que comparó la prevalencia de EA en la población general (2,7%) con la de pacientes con artritis reumatoidea (0,39 %) se encontró una baja inexplicable de la prevalencia en el grupo con artritis (19). Se piensa que la explicación para esta relación inversa de enfermedad con artritis reumatoidea es la terapia antiinflamatoria.

Otra evidencia de la hipótesis inflamatoria se obtuvo en un estudio japonés en pacientes con lepra. Quienes tomaron dapsone (medicamento con propiedades antiinflamatorias) tenían una prevalencia de demencia de 2,9% comparados con la de 6,25% en el grupo que no había tomado la medicación por 5 años (20). El inicio de la enfermedad de Alzheimer puede retardarse con el uso de antiinflamatorios convencionales (19). En 1994 Breitner y col. (21) hicieron un estudio de casos y controles con pares de mellizos para calcular el riesgo de sufrir EA. Uno de los mellizos de cada par tomó agentes antiinflamatorios para la artritis y el otro no. Los sujetos que tomaron antiinflamatorios tenían 10 veces menos riesgo que sus pares de sufrir esta enfermedad. Otros estudios retrospectivos y prospectivos sugieren que los antiinflamatorios no

esteroideos convencionales como la fenilbutazona y la indometacina, pueden hacer más lenta la progresión de la enfermedad de Alzheimer (22). Sin embargo, el uso de aspirina o acetaminofén no se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de sufrir esta enfermedad aunque hay la tendencia a demostrar una baja incidencia de la enfermedad en los consumidores de aspirina. Por último, en un metaanálisis de 17 estudios epidemiológicos de 9 países diferentes, McGeer y col. (23) concluyeron que las drogas antiinflamatorias pueden tener un efecto protector contra la enfermedad de Alzheimer. A pesar de todo, las evidencias no permiten recomendar el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento del Alzheimer, ya que pueden tener efectos secundarios negativos como la úlcera y otros problemas gastrointestinales serios. Además, no se sabe qué tan larga deba ser la exposición a los antiinflamatorios para tener resultados clínicamente detectables ni cuál de ellos es más útil. Si se llega a confirmar que son recomendables, eventualmente los estrógenos pueden tener un papel en el manejo de este problema pues también ejercen una acción antiinflamatoria.

ALZHEIMER Y ESTRÓGENOS COMO ANTIOXIDANTES

En la literatura se siguen acumulando evidencias de la relación entre el estrés oxidativo, las enfermedades degenerativas del SNC como la de Alzheimer y el envejecimiento normal. Las células del organismo permanecen en un balance entre eventos oxidativos y antioxidantes. Si en un momento determinado los mecanismos antioxidantes son sobrepasados por los eventos oxidativos, el tejido o las células ingresan a un estado de estrés oxidativo. Se ha prestado especial atención al papel deletéreo que ejercen los radicales libres en los procesos de oxidación en la patología neural. Eventos celulares en los que participa el estrés oxidativo pueden proveer un medio

fundamental, en el cual pueden interactuar otros factores primarios y secundarios para iniciar la cascada neurodegenerativa hacia la muerte celular. Algunas de las sustancias antioxidantes se han usado como opción terapéutica en varias de las enfermedades degenerativas del SNC: ácido ascórbico (vitamina C), alfa tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, melatonina. Las hormonas esteroideas, particularmente los estrógenos, se han considerado también como antioxidantes en las enfermedades neurodegenerativas. En un estudio hecho por Behl y col. en Alemania (24) se demostró que el 17 β estradiol previene el estrés oxidativo que conduce a la muerte celular *in vitro*, por medio del bloqueo en la degradación del DNA. Goodman y col. (25) también apoyan la idea de un factor protector de los estrógenos vía antiestrés oxidativo. En cultivos de neuronas del hipocampo, los estrógenos las protegen del estrés oxidativo. Los autores sugieren que los estrógenos y la progesterona ofrecen protección significativa a las neuronas del hipocampo contra la toxicidad del β -amiloide. La reducción de los estrógenos en el período postmenopáusico puede contribuir a estropear las defensas antioxidantes y llevar a una cascada neurodegenerativa que conduce a la muerte celular.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS SOBRE EL SNC

Se han propuesto varios mecanismos de acción de los estrógenos sobre el sistema nervioso central que explicarían la declinación cognitiva asociada con la reducción de los niveles de estrógenos y el efecto protector de éstos sobre el envejecimiento, la neurodegeneración y la EA.

1. Uno de los marcadores histopatológicos del envejecimiento normal y de la enfermedad de Alzheimer son las placas seniles que están compuestas principalmente de acúmulos de β -amiloide, proteína de 40-42 AA que es una frac-

ción de otra mayor llamada proteína precursora de amiloide, que sufre clivaje anormal durante esta enfermedad. Los estrógenos regulan la producción de la proteína precursora de amiloide estimulando el metabolismo de sus secretasas y reduciendo la acumulación de la fracción beta-amiloide (26).

2. Los estrógenos pueden interactuar con la ApoE reduciendo los niveles de ApoE4, una proteína que al parecer hace insoluble el b-amiloide y facilita su acumulación. La ApoE 4 conocida como factor de riesgo para enfermedad de Alzheimer y para enfermedad cardiovascular se puede encontrar acumulada en las placas seniles (27).
3. Los estrógenos tienen propiedades antiinflamatorias, al parecer por supresión de leucocitos en la médula ósea y redistribución de los neutrófilos en la sangre periférica (28).
4. Los estrógenos estimulan la producción de conexiones sinápticas y el crecimiento de las neuronas colinérgicas, que constituyen un sistema muy alterado en la enfermedad de Alzheimer y que es crítico en los procesos de aprendizaje y memoria. Esto puede estar mediado por las neurotrofinas y el factor de crecimiento neural. Las neuronas adultas en presencia de estrógenos pueden ser menos vulnerables a los procesos de envejecimiento (29).
5. Los estrógenos aumentan la densidad sináptica en el hipocampo y tienen un efecto modulador de la sinaptogénesis y de la conectividad de la arquitectura neuronal (30).
6. Los estrógenos tienen efectos sobre la vasculatura, mejorando la perfusión cerebral. El flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente luego de la menopausia y esto se puede mejorar con la terapia de sustitución hormonal. Los estrógenos tienen una acción protectora sobre la enfermedad cerebrovascular oclusiva aunque no hay datos que apoyen una relación directa entre estrógenos y demencia vascular (31).
7. Hay una influencia mutua de las neurotrofinas y los estrógenos en la síntesis de las proteínas necesarias para la diferenciación neuronal. Toran-Allerand y col. (32) encontraron que los estrógenos influyen sobre la síntesis y liberación de factores de crecimiento nervioso o, alternativamente, promueven la supervivencia, diferenciación, regeneración y plasticidad neuronales.
8. Los estrógenos tienen propiedades antioxidantes y modulan la secreción de hormonas hipotalámicas.
9. Los estrógenos tienen un efecto positivo en varios sistemas de neurotransmisores que están comprometidos en la regulación del afecto, la conducta y las funciones cognitivas (33). En la menopausia existe una reducción en la actividad serotoninérgica que influye en la vulnerabilidad de las mujeres a los trastornos afectivos y de ansiedad. La terapia de sustitución con estrógenos disminuye esta vulnerabilidad y potencia la eficacia de los antidepresivos serotoninérgicos (34). Igualmente, modifica la actividad de la monoamino-oxidasa (MAO) que está comprometida en la regulación de los estados afectivos (35). Por otro lado, los estrógenos parecen regular la actividad de la colin-acetil-transferasa (ChAT) que tiene que ver con procesos cognitivos mnésicos (36).

El cerebro es un órgano blanco de los estrógenos tan importante como los sistemas cardiovascular y óseo. Estas hormonas actúan como factores protectores contra las enfermedades cardíacas y las fracturas así como contra el envejecimiento y el Alzheimer mejorando la calidad y duración de la vida de las mujeres. Pero debe tenerse en cuenta que el uso de estrógenos también implica riesgos. Las mujeres que los utilizan tienen mayor probabilidad de sufrir cáncer del seno o del útero si hay historia familiar de estas enfermedades, por lo que se requiere una administración cuidadosa y controlada de este tipo de tratamiento (37).

PERSPECTIVAS HACIA EL FUTURO: ESTUDIO DE SALUD Y MEMORIA EN MUJERES (WHI-MS)

La acumulación de evidencias en animales y en humanos, que sugiere un posible beneficio de la terapia de sustitución hormonal postmenopáusica como factor protector de la demencia, estimuló el desarrollo de un estudio multicéntrico prospectivo a largo plazo, controlado y aleatorizado que se inició en junio de 1996 para evaluar los efectos de la terapia de sustitución hormonal en mujeres. Se trata de reunir aproximadamente 8.311 mujeres entre 65 y 79 años de edad, que acepten participar en el subproyecto de terapia de sustitución hormonal. Se espera que más de 4.800 de ellas tengan 70 años de edad o más. Las participantes serán seguidas por un mínimo de 6 años y un máximo de 9. El estudio de WHI-MS está diseñado para evaluar la hipótesis de que el inicio de los síntomas asociados con la enfermedad de Alzheimer y de todas las causas de demencia es más retardado en las mujeres que reciben terapia de sustitución hormonal. En segundo lugar, se evaluará la hipótesis de que dicha terapia hace más lenta la progresión de los síntomas asociados con demencia. Otro objetivo del estudio es cuantificar la eficacia de la terapia de sustitución hormonal en mujeres con y sin histerectomía.

El subgrupo de mujeres WHI-MS de 65-79 años será seguido anualmente con evaluaciones cognitivas. La evaluación inicial de funcionamiento cognitivo en todas las participantes WHI-MS (fase 1) se realiza usando el test minimental modificado. Las mujeres cuyo puntaje esté por debajo de cierto nivel de corte pasan a la fase 2 donde completan una batería de tests neuropsicológicos más específicos que incluyen la escala de depresión geriátrica (38) y el CERAD modificado (39). Adicionalmente, se hace una entrevista sobre el funcionamiento físico con un familiar o conocido.

En la fase 3 se someten las pacientes a una evaluación neuropsiquiátrica. Con base en los anteriores datos se hace el diagnóstico de probable demencia, trastornos cognitivos leves o no demencia. Las mujeres diagnosticadas con probable demencia pasan a la fase 4 para realizar exámenes de laboratorio y descartar diferentes causas de demencia o clasificarla si se confirma. Las participantes que tienen probable demencia repiten cada año las fases 1 y 2 por el resto de la duración del estudio. Todas las demás mujeres vuelven cada año para reanudar su estudio con la fase 1. El WHI-MS es el único ensayo de esta clase que se está llevando a cabo. Los resultados se conocerán entre el 2005 y el 2007 y sólo entonces se tendrán recomendaciones para incluir o no los estrógenos en el arsenal de medicamentos que tienen un efecto protector o terapéutico sobre el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

POSIBLE LUGAR QUE OCUPARÍAN LOS ESTRÓGENOS EN EL TRATA- MIENTO O LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En el momento actual la enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo irreversible e incurable. Existen en el mercado diferentes productos que inhiben la acetilcolinesterasa, enzima que normalmente destruye la acetilcolina. De esta manera se logra mantener altos los niveles de acetilcolina (principal neurotransmisor de los sistemas neurales de la memoria) en la sinapsis. Pero este tratamiento sólo es útil en las etapas iniciales de la enfermedad cuando existe aún buen número de neuronas sanas que son las únicas que responden a la medicación. Otros medicamentos con acción antiinflamatoria y antioxidante supuestamente tienen un papel que cumplir en el tratamiento o en la prevención del Alzheimer y entre ellos podrían incluirse los estrógenos. Si éstos logran posicionarse como un coadyuvante para la terapia

o la prevención del Alzheimer lo seguro es que lo harán al lado de los otros productos, gracias, entre otras funciones, a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

COSTOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El costo aproximado de la EA en los EEUU es de cien mil millones de dólares cada año. La Asociación Americana de Alzheimer predice que aproximadamente 12 millones de estadounidenses tendrán la enfermedad en los próximos 40-50 años. Un tratamiento que retardara en 5 años la edad de comienzo podría rebajar a la mitad el número de pacientes y ahorrar miles de millones de dólares. En esto radica el interés en productos farmacológicos que aunque no curen la enfermedad retarden la edad de inicio, disminuyan la severidad o hagan más lento el proceso de neurodegeneración. En el arsenal terapéutico con alguna función que cumplir como paliativo del Alzheimer se ubican, en primer lugar, los inhibidores de la acetilcolinesterasa seguidos de otros productos como el factor de crecimiento nervioso, los inhibidores de las proteasas, los antioxidantes como la vitamina E, los bloqueadores del calcio, los barredores de radicales libres, los antiinflamatorios, los inhibidores de la monoamino-oxidasa y los estrógenos. En estos productos paliativos están centradas las esperanzas terapéuticas o profilácticas de la enfermedad de Alzheimer mientras el desarrollo de la ciencia y la tecnología permita descubrir tratamientos más efectivos para este mal que amenaza con ser la peste del próximo siglo.

AGRADECIMIENTOS

A Colciencias y la Universidad de Antioquia cuya financiación al proyecto:
1115-115-04-409-98 (Factores Modificadores de la edad de Inicio del Alzheimer Familiar en Antioquia

por la mutación E280A), facilitó la elaboración de este trabajo.

A la Asociación Colombiana de Menopausia, capítulo de Antioquia en cuyas tertulias científicas interdisciplinarias se gestó este escrito.

SUMMARY

ESTROGENS, AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE

The possible protective role of estrogens in aging and Alzheimer's disease, is presently a subject of considerable interest and research. There are evidences that decreased estrogen production after menopause is associated with cognitive deterioration that can be prevented or corrected with hormonal substitution therapy (HST).

Some studies have concluded that HST with estrogens is related with a decreased risk of developing Alzheimer's disease or, at least, with a delay in its onset. Other clinical studies show, though preliminarily, that estrogens can improve cognitive functions in women with Alzheimer's disease.

Nevertheless, these evidences are not yet sufficient to recommend indiscriminate use of estrogens either in all postmenopausal women or in those affected by dementia. It will be necessary to wait for the results of the prospective WH1-MS study, that will analyze the effects of HST on the development of dementia in a large female population. Faced with an incurable illness, like Alzheimer's disease, any therapy that offers a delay in the age of onset, reduces its severity or the speed of progression, or produces an improvement in the quality of life, becomes a matter of interest for those affected and for the scientific community that studies this disorder.

BIBLIOGRAFÍA

1. WENDY L, MCBEE MA, MARGARET E, ET AL. Hormone replacement therapy and other potential treatments for dementias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 329-345.
2. Canadian study of health and aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44: 2.073-2.080.
3. KIMURA D. Sex differences in the brain. *Scientific American* 1992; 267: 81- 87.
4. HESCH RD. The potencial influence of estrogen on brain biology and the development of Alzheimer's disease. In: European consensus development conference. Mbirkauser, H Rozenbaum. Edit Esku 1996 Pg 69-72.
5. PHILLIPS S, SHERWIN BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinol* 1992; 17: 485-495.
6. ROBINSON D, FRIEDMAN L, MARCUS R, ET AL. Estrogen replacement therapy and memory in older women. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 919-922.
7. BARRETT-CONNOR E, KRITZ-SILVERSTEIN D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 269: 2.637-2.641.
8. MATSUMOTO A, ARAI Y, OSANAI M. Estrogen stimulates neuronal plasticity in the deafferented hypothalamic arcuate nucleus in aged female rats. *Neurosci Res* 1985; 2: 412-418.
9. MURPHY DD, SEGAL M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *J Neurosci* 1996; 16: 4.059-4.068.
10. SINGH M, MEYER EM, MILLARD WJ, ET AL. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1994; 644: 305.
11. WOOLLEY CS, MCEWEN BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992; 12: 2.549-2.554.
12. PAGANINI-HILL A, HENDERSON VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-261.
13. TANG MX, JACOBS D, STERN Y, ET AL. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
14. SCHNEIDER LS, FARLOW MR, HENDERSON VW, ET AL. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 1.580-1.584.
15. KAWAS C, ROSNICK S, MORRISON A, ET AL. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease in the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 1997; 48: 1.517-1.521.
16. BRENNER DE, KUKULL WA, STERGACHIS A, ET AL. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 262-267.
17. GRAVES AB, WHITE E, KOEPEL TD, ET AL. A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 766-774.
18. MCGEER PL, ROGERS J, MCGEER EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994; 8: 149-165.
19. MCGEER PL, MCGEER EG, ROGERS J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *Lancet* 1990; 335: 1.037.
20. MCGEER PL, HAREADA N, KIMURA H, ET AL. Prevalence of dementia amongst elderly Japanese with leprosy: Apparent effect of chronic drug therapy. *Dementia* 1992; 3: 146-149.
21. BREITNER JC, GAU BA, WELCH KA, ET AL. Inverse association of antiinflammatory treatments and Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 227-232.
22. RICH JB, RASMUSSEN DX, FOLSTEIN MF, ET AL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 51-55.
23. MCGEER PL, SCHULZER M, MCGEER EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425-432.
24. BEHL C, WIDMANN M, TRAPP T, ET AL. 17-beta-estradiol protects neurons from oxidative stress-induced cell death in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 473-482.
25. GOODMAN Y, BRUCE AJ, CHENG B, ET AL. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid B peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1996; 66: 1.836-1.844.
26. JAFFE AB, TORAN-ALLERAND CD, GREENGARD P, ET AL. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid B-precursor protein. *J Biol Chem* 1994; 269: 13.065-13.068.
27. HONJO H, TNAKA K, KASHIWAGI T, ET AL. Senile dementia Alzheimer's type and estrogen. *Horm Metab Res* 1995; 27: 204-207.
28. JOSEFSSON E, TARKOWSKI A, CARLSTEN H. Anti-inflammatory properties of estrogen: In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. *Cell Immunol* 1992; 142: 67-78.
29. SIMPKINS JW, SINGH M, BISHOP J. The potential role for estrogen replacement therapy in the treatment of cognitive decline and neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1994; 15 (suppl 2): S195-S197.
30. ARAI Y, MATSUMOTO A. Synapse formation of the hypothalamus arcuate nucleus during postnatal development in the female rat and its modification by neonatal estrogen treatment. *Psychoneuroendocrinol* 1978; 3: 31.
31. FUNK JL, MORTEL KF, MEYER JS. Effects of estrogen replacement therapy on cerebral perfusion and cognition among postmenopausal women. *Dementia* 1991; 2: 268-272.
32. TORAN-ALLERAND CD, MIRANDA RC, BENTHAM WDL, ET AL. Estrogen receptors colocalize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4.668-4.672.
33. RODRIGUEZ MM, GROSSBERG GT. Estrogen as a psychotherapeutic agent. *Clin Geriatr Med* 1998; 14: 177-189.
34. HALBREICH U, ROJANSKY N, PALTER S, ET AL. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 434-441.
35. CHAKRAVORTY SG, HALBREICH U. The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 229-233.
36. SINGH M, MEYER EM, MILLARD WJ, ET AL. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 1994; 644: 305.
37. HUNTER-MYRA S. Mental changes: are they due to oestrogen deficiency? In: European consensus development conference. Mbirkauser, H Rozenbaum. Edit Esku 1996 Pg 73-77.
38. YESAVAGE JA. Geriatric depression scale. *Psychopharm Bull* 1988; 24: 709-711.
39. MORRIS JC, HEYMAN A, MOHS RC, ET AL. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part I: Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1.159-1.165.