

La terapia con estradiol después de la menopausia protege la cognición y la memoria contra el estrés: ELITE

Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ, Mather M. *Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4457-4466.

Resumen. El tratamiento posmenopáusico con estradiol (TE) puede reducir la respuesta al estrés; sin embargo, no estaba claro si tales reducciones pueden mitigar los efectos del estrés sobre la cognición.

Los investigadores estudiaron los efectos de la TE sobre la respuesta del cortisol a un factor de estrés físico, la prueba de presión fría (PPF) y si la TE atenúa los efectos del estrés sobre la memoria de trabajo. Las participantes fueron reclutadas del ensayo de intervención temprana versus tardía con estradiol (ELITE). Dichas participantes de ELITE (edad media, 66 años; desviación estándar, 6,8 años) en este estudio no sufrieron ninguna enfermedad crónica importante ni utilizaron medicamentos que se sabe que afectan la respuesta al estrés o la cognición. Ellas habían recibido una mediana aleatoria de 4,7 años de tratamiento con estradiol ($n = 21$) o placebo ($n = 21$) al momento del estudio. Las mujeres completaron el PPF o condición de control en dos sesiones y posteriormente completaron una tarea de lapso de oración. Las mujeres asignadas al estradiol exhibieron respuestas de cortisol atenuadas al PPF en comparación con el placebo ($P = 0,017$) y menores efectos negativos del estrés en la memoria de trabajo ($P = 0,048$). La evidencia sugiere que la TE puede proteger ciertos tipos de cognición en presencia de estrés. Tal protección estrogénica contra la exposición a la hormona del estrés puede ser beneficiosa tanto para la cognición como para el circuito neuronal que mantiene y propaga las facultades cognitivas.

Comentario

El estrés es uno de los factores clave que influyen en nuestro funcionamiento cognitivo

diario. Aunque es común centrarse en los efectos negativos que el estrés puede tener en la cognición, múltiples aspectos de la cognición se mejoran después de factores estresantes agudos.

Desde una perspectiva evolutiva, la idea es que es más importante recordar dónde viste al tigre dientes de sable, un evento relacionado con el estrés, que recordar dónde viste una manada de bisontes. Es cuando los niveles de estrés son altos y crónicos y se perciben como negativos, que pueden tener un efecto negativo en la función cognitiva.

Debido a que no es ético inducir estrés crónico con fines de investigación, las investigaciones sobre el estrés y su influencia en la cognición comúnmente se centran en el estrés agudo inducido por estímulos dolorosos, como el PPF o el estrés social como el Trier Social Stress Test, una prueba de conversación pública no anticipada frente a un panel no tan amigable de "expertos".

En este estudio Herrera y sus colegas examinaron si la TE influía en la respuesta hormonal (es decir, cortisol) y cognitiva (es decir, la memoria de trabajo) a un estresante PPF doloroso. La memoria de trabajo, una habilidad que no es uniformemente peor durante condiciones de estrés, se midió en este estudio. La memoria de trabajo es la capacidad de mantener la información en mente y manipularla. Su capacidad para comprender y seguir este comentario depende de su capacidad para retener lo que acaba de leer y actualizar continuamente su memoria con esa información.

Los investigadores anidaron este estudio con el ensayo de intervención temprana y tardía de estrógeno (ELITE) por lo que, sobre la base de

una investigación neuropsicológica rigurosa, se sabía que el régimen no influía en el rendimiento cognitivo.¹ Por lo tanto, este estudio investigó una pregunta estrecha pero claramente relevante de si la TE puede amortiguar contra los efectos negativos del estrés.

Este estudio es nuevo, pero debe verse como una generación de hipótesis por varias razones. En primer lugar, la conclusión de que la TE amortigua frente a los efectos negativos del PPF debe ser calificada, porque ese efecto solo fue cierto para ensayos más fáciles pero no para ensayos más difíciles. Lo que esto significa en la práctica es que la TE no confiere beneficio a los desafíos cognitivos difíciles.

En segundo lugar, los autores señalan que la TE atenuó la respuesta al cortisol en comparación con el placebo, pero nuevamente este hallazgo debe ser calificado porque solo fue respaldado por un subanálisis anidado limitado a la condición del PPF y una medida de cortisol. La evidencia habría sido más convincente si la TE atenuaba la respuesta del cortisol a la PPF en general (es decir, en comparación con la condición de control). También es deseable realizar múltiples evaluaciones de cortisol a lo largo del tiempo para evaluar la fiabilidad y el transcurso del tiempo de la respuesta al cortisol; pero este estudio midió el cortisol solo una vez.

En tercer lugar, el análisis se complica por la falta de control de las variaciones diurnas en las respuestas de cortisol al PPF, con mayores respuestas en la tarde.²

En cuarto lugar, hubo un efecto indeseable de la TE en comparación con el placebo: la TE aumentó significativamente las calificaciones de estrés subjetivo después de la PPF. Se han encontrado efectos similares en los estudios que implican hablar en público como el factor estresante en el cual la TE agrava la respuesta emocional al estrés en mujeres posmenopáusicas³.

A pesar de estas preocupaciones, este estudio es importante porque aborda directamente la necesidad de comprender los efectos del

estrógeno en la función cognitiva en el rango de condiciones relevantes para la vida diaria. Especialmente importante es el efecto de la TE sobre el estrés crónico. Se sabe que los factores estresantes crónicos, como el cuidado de un cónyuge enfermo, la discordia política y el estrés marital, tienen efectos negativos sobre la función cognitiva, y existen diferencias sexuales en el efecto del cortisol sobre la cognición, con mayores repercusiones en las mujeres a medida que envejecen.⁴ Los efectos de la TE sobre esos dichos factores están mal caracterizados y son clínicamente relevantes.

Referencias

1. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699-708.
2. O'Donnell K, Kammerer M, O'Reilly R, Taylor A, Glover V. Salivary alpha-amylase stability, diurnal profile and lack of response to the cold hand test in young women. *Stress*. 2009;12(6):549-554.
3. Newhouse PA, Dumas J, Hancur-Bucci C, et al. Estrogen administration negatively alters mood following monoaminergic depletion and psychosocial stress in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1514-1527.
4. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2458-2465.

Pauline Maki, PhD
Professor of Psychiatry and Psychology
Director, Women's Mental
Health Research
Research Director, UIC Center
for Research in Women
and Gender
University of Illinois at Chicago

Conflicto de intereses:

El Dr. Maki reporta ser conferencista de Mylan.