

La menopausia y el Alzheimer: una predilección hormonal.

Menopause and Alzheimer's: a hormonal predilection.

Frans Allinson Leiva-Cabrera ^{1,a}, Emil Alejandro Moisupe-Agapito ^{1,b}, Renzo Josue Nicolas-Montañez ^{1,b}, Fernando José Lizardo Nuñez-Tapia ^{1,b}, Mirtha Irene Oruna Rondo ^{1,b}, Angello D'sthefano Oyola Azañero ^{1,b}, Fabrizio Ricardo Paredes-Ragas ^{1,b}, Marcos Josue Paulino-Osorio ^{1,b}.

RESUMEN

La enfermedad del alzheimer (EA) es un síndrome relacionado con el deterioro de funciones cognitivas como el lenguaje, el pensamiento, la atención, la memoria y el cálculo; debido a la pérdida de neuronas, de las conexiones de sinapsis, de la presencia de placas seniles y de una degeneración neurofibrilar. Por su parte, la menopausia se define como el cese permanente de la menstruación involucrando lo encontrado en la respectiva revisión, las dos terceras partes de la población con la enfermedad de Alzheimer son de sexo femenino y de estas, el 60% son postmenopáusicas y mayores de 60 años, pues los principales elementos de riesgo para el desarrollo del EA está el gen APOE ϵ 4, ubicado en el SNC encargado de producir astrocitos y microglías. La ApoE, proteína codificada por el gen, afecta la captación y oligomerización de A β , haciendo menos eficaz la eliminación de A β y acelera el envejecimiento, expresado en la reducción de células T, especialmente en mujeres menopáusicas portadoras de APOE ϵ 4, las cuales son más susceptibles para desarrollar EA. El artículo tiene como objetivo vincular la enfermedad del alzheimer con la menopausia.

Palabras Clave: Alzheimer, menopausia, estrógenos, sistema nervioso. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is a syndrome related to the deterioration of cognitive functions such as language, thinking, attention, memory and calculation; due to the loss of neurons, synapse connections, the presence of senile plaques and neurofibrillary degeneration. For its part, menopause is defined as the permanent cessation of menstruation involving what was found in the respective review, two thirds of the population with Alzheimer's disease are female and of these, 60% are postmenopausal and over 60 years, since the main risk elements for the development of AD is the APOE ϵ 4 gene, located in the CNS responsible for producing astrocytes and microglia. ApoE, a protein encoded by the gene, affects the uptake and oligomerization of A β , making the elimination of A β less effective and accelerating aging, expressed in the reduction of T cells, especially in menopausal women carrying APOE ϵ 4, who are more susceptible to developing AD. The article aims to link Alzheimer's disease to menopause.

Key words: Alzheimer's, menopause, estrogen, nervous system. (Source: MeSH).

¹ Universidad Nacional de Trujillo - Perú.

^a Biólogo, Doctor en Ciencias Biológicas.

^b Estudiante de Medicina.

Correspondencia: Frans Allinson Leiva Cabrera.

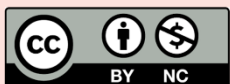
✉ fleiva@unitru.edu.pe

Recibido: 09/10/2022

Aceptado: 31/01/2023

Citar como: Leiva-Cabrera F, Moisupe-Agapito E, Nicolas-Montañez R, Nuñez-Tapia F, Oruna-Rondo M, Oyola-Azañero A, Paredes-Ragas F, Paulino-Osorio M. La menopausia y el Alzheimer: una predilección hormonal. Rev méd Trujillo.2023;18(1):016-20.

doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2023.v18i1.5257>



© 2023. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome relacionado con el deterioro de habilidades cognitivas como el lenguaje, la atención, la memoria, el cálculo y el pensamiento. Con falta de control de las emociones, modificaciones en la personalidad y en la habilidad de realizar actividades diarias, entre otras complicaciones [1].

Aproximadamente 55 millones de personas alrededor del mundo viven con esta enfermedad cuya cifra aumenta diariamente, con pronósticos de hasta 78 millones para el 2030 [2].

El 75% de los casos de Alzheimer en el mundo no son diagnosticados, esta cifra aumenta a 90% en países con bajos recursos. Este es uno de los datos obtenidos del informe mundial sobre Alzheimer 2021, realizado por ADI (Alzheimer's Disease International) [2].

Los datos muestran que aproximadamente las dos terceras partes de la población con la enfermedad de Alzheimer son de sexo femenino y de estas, el 60% son postmenopáusicas y mayores de 60 años. Estos hallazgos son en gran medida independientes de la mayor longevidad de las mujeres en relación con los hombres [2,3]. Aunque las diferencias en los indicadores de riesgo de esta enfermedad varían según el país, el riesgo de demencia a lo largo de la vida es mayor en las mujeres [2].

En Latinoamérica de igual manera se manifiesta más habitual en mujeres que en varones. En el sexo masculino, la enfermedad osciló entre el 1,16 y el 11,6%, con una prevalencia general del 4% y en el sexo femenino bordeó alrededor del 0,67 y el 19,5%, con una prevalencia general del 6% [1].

Al llegar al climaterio, gran parte de las mujeres, padecen de dolencias que perjudican su vida diaria. Dichas dolencias han sido asociadas a la deficiencia de estrógeno, al inducir trastornos neuroquímicos, debido a que el estrógeno tiene efectos neuroprotectores y neurotróficos [4,5]. Investigaciones proponen que el periodo transcurrido desde el inicio de la menopausia puede influir en el estado mental, en mujeres pos y perimenopáusicas se ha encontrado una disminución de la memoria en 41% a diferencia de las premenopáusicas que se observó en un 31%. También se halló que pasada la menopausia se acelera la atrofia del cerebro [5].

Los depósitos de β -amiloides superan su cantidad en mujeres que en hombres pudiendo deberse a que la caída después de la menopausia de los esteroides ováricos impide que se manifiesten algunos efectos anti Alzheimer en el cerebro femenino, tales como una menor muerte de neuronas, mejoras en la neurotransmisión, en la conectividad sináptica y menor acumulación de beta amiloides [4].

Los estudios de neuroimagen han brindado evidencia más clara de que la transición a la menopausia aumenta el riesgo de cambios cerebrales relacionados con el Alzheimer en mujeres. Otros estudios transversales previos han demostrado que las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas presentan un endofenotipo de EA (APOE-4) caracterizado por un aumento del depósito de beta-amiloides ($A\beta$) en el cerebro (algo característico de EA), hipometabolismo y pérdida de volumen neuronal en contraste con las mujeres premenopáusicas y varones del mismo rango de edad. Además, las mujeres en edad menopáusica revelaron una reducción de materia gris en las

regiones parietal y temporal, incluida la corteza temporal medial, en comparación con los hombres [6,7].

Ante lo expuesto, en la presente investigación se revisa el riesgo de Alzheimer en el sexo femenino y su conexión con la menopausia.

METODOLOGÍA

Para realizar la presente investigación, se hizo una búsqueda bibliográfica en 5 bases de datos: Pubmed, Science Direct, Lilacs, Medline y Google académico; y fuentes externas, como el informe mundial sobre Alzheimer del 2021. Se empleó los siguientes términos de búsqueda: "Alzheimer", "Menopausia", "Placas beta amiloide", "Tratamiento hormonal del Alzheimer", "demencia", "Climaterio". Se emplearon artículos en inglés y español y se procuró que hayan sido realizados en los últimos 5 años (2017-2022); sin embargo la enfermedad de Alzheimer ha sido motivo de investigación desde hace décadas, por lo que fue necesario emplear 4 artículos no recientes y un libro de fisiología y anatomía.

Se recopiló un conjunto de 28 artículos de los repositorios anteriormente mencionados, a partir de los cuales se realizó un análisis exhaustivo con la finalidad de obtener datos e información relevante para realizar el presente artículo de revisión.

ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es una de las principales causas de demencia en los ancianos, a excepción de los ancianos en Japón, donde se trata de demencia vascular [8]. Principales factores de riesgo asociados a la patología de la enfermedad de Alzheimer [9]. Uno de los factores de riesgo más importantes a considerar es la edad de una persona, el riesgo se duplica cada 5 años. A los 65 años, hasta un 10% de las personas pueden desarrollar la enfermedad, y esto suele aumentar hasta los 85 años, cuando la probabilidad es del 50%. La influencia genética también es uno de los factores más importantes a considerar, ya que varios genes se ven afectados, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, y si los parientes cercanos tienen o padecen la enfermedad, su descendencia también puede desarrollarla entre 2 y 4 años más. El género es un factor que se tiene en cuenta, ya que el mayor número de casos notificados son mujeres, pero esto puede estar relacionado con su mortalidad. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran 3 anomalías características en la autopsia: Placas de β -amiloides: Son gránulos alterados de depósitos extraneuronales de proteínas [10]. Pérdida de neuronas liberadoras de acetilcolina: los ganglios basales de Meynert se encuentran debajo del globo pálido, que es el centro principal de las neuronas colinérgicas. Los axones de este núcleo se extienden ampliamente a través del sistema límbico y la corteza cerebral [10]. El deterioro de este complejo caracteriza la enfermedad de Alzheimer.

MENOPAUSIA

Este término tiene muchas concepciones, pero una definición que proporciona la OMS es "cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas" [12]. Esta enfermedad es natural, debido a que forma parte de un proceso fisiológico natural. Sin embargo, se convierte en anormal cuando se produce de manera precoz, es decir, antes de la edad promedio en que se presenta, anterior a los 40 años de edad [13]. La menopausia aparece aproximadamente a los 50 años (14). Nos referimos como perimenopausia al periodo en el que transcurren los

rasgos finales de fertilidad en una fémina, y como postmenopausia a los años posteriores a la menopausia [14].

En la fisiología de las mujeres, se llega a una edad donde los ovarios envejecen, es el comienzo de la menopausia. Se presenta una baja en los niveles de inhibina, que es la hormona que regula la baja la síntesis de FSH. En el caso de los ovarios, la respuesta a la FSH y LH de la hipófisis se torna ineficiente. Estos primeros cambios hormonales producen [15]. La ascendente prevalencia de enfermedades crónicas relacionadas con la menopausia tornará primordiales a los requerimientos de atención primaria para el género femenino [20]. Tomar en cuenta que el aumento de esperanza de vida aunque pueda ser privilegiado, puede convertirse en una carga a nivel poblacional y en el caso de las mujeres posmenopáusicas, un problema más grave, debido a que estadísticas muestran que estas mujeres que padecen esta enfermedad crecerían en 1,100 millones además del número de personas mayores de cincuenta años en todo el mundo [20].

Un cúmulo de investigaciones manifiestan que las 3/4 partes de mujeres presentan sintomatologías problemáticas y estas serían el factor principal para que las mujeres pidan atención relacionada los efectos fisis-psicológicos de esta enfermedad, los cuales ya fueron descritos en el cuadro clínico, pero se destaca la baja de concentración y producción de hormonas sexuales en la vejez, que se relaciona con el incremento de múltiples riesgos a largo plazo, pero una que deslumbra es la enfermedad de Alzheimer, el cual se tomará para ahondar en su relación con la menopausia, al ser una de las enfermedades de alto costo en la sociedad actual [20].

ALZHEIMER Y MENOPAUSIA

Gen APOE ϵ 4 y proteína

El principal factor de riesgo en el inicio tardío del Alzheimer es el gen APOE ϵ 4. Codificando una apolipoproteína E (ApoE) funciona como un regulador de la homeostasis lipídica y como transportador de moléculas lipídicas de astrocitos y microglía a las neuronas. Lo encontramos tanto en el sistema nervioso central, donde produce astrocitos y microglías; como también lo encontramos en la periferia, aquí se expresa en macrófagos e hígados [21].

Dentro de las funciones que cumple la ApoE vemos que también afecta a la captación y oligomerización de A β , participando en su recambio. Se observó que los pacientes con Alzheimer que tenían el alelo APOE ϵ 4 tenían niveles más altos de A β oligomérico en sus cerebros comparado con los portadores de APOE ϵ 3 [21].

También acelera el envejecimiento; este envejecimiento acelerado es evidente en la reducción del número de células T. Durante la menopausia, podemos observar una reducción más intensa e incluso muy pronunciada si la mujer es portadora de APOE ϵ 4 [21].

La proteína APOE ϵ 4 es menos eficaz en la eliminación de A β y contribuye a una menor respuesta a la lesión neuronal en comparación con las proteínas APOE2 y APOE3 [21].

En un análisis de 58 000 participantes se mostró diferencias sexuales en el riesgo de demencia por Alzheimer según el genotipo APOE. Las mujeres portadoras de APOE ϵ 4 son más susceptibles a desarrollar EA que los hombres. En personas de 65 a 75 años con APOE ϵ 3/ ϵ 4 genotipo, el riesgo por

enfermedad de Alzheimer es cuatro veces mayor en las mujeres que en los hombres [22].

Estrógeno 17 β -estradiol (E2)

El estrógeno se produce en los ovarios principalmente, pero también se sintetiza en el cerebro una cantidad significativa, específicamente la hormona femenina primaria estrógeno 17 β -estradiol (E2), asociados con el inicio, progresión y previamente sus cambios durante la vida son riesgos de EA. El agotamiento de estrógenos involucrados con mujeres de edad y los andrógenos en varones, lo que resulta en una pérdida de los efectos hormonales neuroprotectores, siendo factor de riesgo potencial para desencadenar EA, atrayendo la mayor atención en estudios preclínicos y clínicos obtuvieron como resultado que E2 puede regular la plasticidad sináptica, promover la supervivencia neuronal y mediar comportamientos específicos del sexo. Por lo que, se propuso el agotamiento de niveles endógenos de estrógeno en edad de menopausia como desencadenante del desarrollo de EA en las mujeres. De acuerdo, algunas investigaciones mostraron que las reducciones de estrógeno en la edad adulta en las mujeres están relacionadas con un mayor riesgo de EA [22,24].

La transición a la menopausia (MT) está organizada por hormonas esteroides sexuales gonadales, que son reguladores conocidos de la función reproductiva y neuronal. Durante la MT, las hormonas sexuales, especialmente el 17 β -estradiol, disminuyen sustancialmente en el cuerpo y el cerebro. Además, el agotamiento del estrógeno se ha relacionado con la acumulación de placa beta amiloide (A β), un sello distintivo de la enfermedad de EA [25,26].

Terapia hormonal

En las mujeres mayores de 60 años, la disminución de los esteroides ováricos desencadena una cascada de efectos anti-Alzheimer en el cerebro debido a los receptores de estrógeno en el cerebro que desaparecen en ausencia de estrógeno, lo que lleva a la demencia. Existe un mayor riesgo de menopausia que fluctúa solo con el reemplazo temprano de estrógenos en el período posmenopáusico temprano para retener el 5-9% de los receptores. (22, 27) Para este propósito, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) se utilizó en la menopausia temprana y mostró un efecto beneficioso que se prolongó durante 10 años [28]. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos y progesterona mejora el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas portadoras de apolipoproteína E (APOE). Sin embargo, la TRH puede causar efectos secundarios y, por otro lado, los compuestos estrogénicos de las hierbas deberían mejorar la cognición sin efectos secundarios en las mujeres afectadas por la menopausia y la neurodegeneración. Además, previene la aparición y progresión de enfermedades neurodegenerativas [29].

CONCLUSIONES

Entre los principales elementos de riesgo para el desarrollo del EA está el gen APOE ϵ 4, ubicado en el SNC encargado de producir astrocitos y microglías. La ApoE, proteína codificada por el gen, afecta la captación y oligomerización de A β , haciendo menos eficaz la eliminación de A β y acelera el envejecimiento, expresado en la reducción de células T, especialmente en mujeres menopáusicas portadoras de APOE ϵ 4, las cuales son más susceptibles para desarrollar EA. Además se reconoce al Estrógeno17 β -estradiol (E2) como

una hormona involucrada en el riesgo potencial de desarrollo de EA, debido a sus efectos hormonales neuroprotectores que se ven suprimidos cuando sus niveles son reducidos en mujeres en edad adulta con menopausia.

Estos factores presentan algo en común, que se relacionan con la acumulación de placa beta amiloide ($A\beta$), elemento importante considerado en el desarrollo de la EA.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se presenta como una solución a la problemática, pero debido a los efectos secundarios que presenta, se adecúa el uso de estrógenos a partir de plantas medicinales. Esta terapia tiene el efecto de conservar los receptores de estrógeno previniendo el riesgo de demencia y la neurodegeneración ante la caída de esteroides ováricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2019;54(6):346–55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X19300113>
- [2] Alzheimer's Disease International, McGill University. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. 2021 [citado el 15 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>
- [3] Carranza-Lira Sebastián, Carpio-Bárceñas Paulina. Tiempo transcurrido a partir de la menopausia y su repercusión en el deterioro cognitivo. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en Internet]. 2018 [citado 2022 Ago 15]; 86(5): 289-296. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000500289&lng=es. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.1820>
- [4] Vallejo Maldonado S. Terapia hormonal de la menopausia, ¿por qué prescribirla? *Rev peru ginecol obstet* [Internet]. 2018 [citado el 15 de agosto de 2022];64(1):51–9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322018000100008&script=sci_arttext&tlng=en
- [5] Rahman A, Schelbaum E, Hoffman K, Diaz I, Hristov H, Andrews R, et al. Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: A multimodality brain imaging study: A multimodality brain imaging study. *Neurology* [Internet]. 2020;95(2):e166–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009781>
- [6] Mosconi L, Rahman A, Diaz I, Wu X, Scheyer O, Hristov HW, et al. Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(12):e0207885. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0207885&type=printable>
- [7] Jett S, Malviya N, Schelbaum E, Jang G, Jahan E, Clancy K, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: How women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 [citado el 24 de agosto de 2022];14:831807. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.831807>
- [8] Boller F, Duyckaerts Ch. Alzheimer disease: clinical and anatomical aspects. En: Feinberg TE, Farah MJ (eds). *Behavioral neurology and neuropsychology*. New York, McGraw-Hill; 2014.
- [9] Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev chil neuro-psiquiatr* [Internet]. 2003 [citado el 15 de agosto de 2022];41:13–22. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272003041200003&script=sci_arttext&tlng=pt
- [10] Tortora. Anatomía y fisiología. Capítulo 12. 7a ed. Elsevier España; 2014.
- [11] Romano MF, Nissen MD, Del NM, Paredes H, Alberto C. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER [Internet]. Edu.ar. [citado el 15 de agosto de 2022]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf
- [12] Torres Jiménez AP, Torres Rincón JM. Regreso por las sendas ya visitadas: Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Marzo de 2018; 51–58. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n2/2448-4865-facmed-61-02-51.pdf>
- [13] Baffet H, Robin G, Letombe B. Menopausia. *EMC – Ginecología - Obstetricia* [Internet]. 2015; 51(3):1–18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X15728328>
- [14] Arley Hernández R. Menopausia. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. Diciembre 2017; 2:7–10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms1712b.pdf>
- [15] Pinkerton JV. Menopausia [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/menopausia/menopausia>.
- [16] Pacheco J. Falla ovárica precoz. *An Fac Med (Lima Peru)*: 1990 [Internet]. 2011; 71(3):191. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000300009
- [17] Ismary M, Sarduy T, Colomé González T, Fuentes Guirola E, Palmas S. ARTÍCULO DE REVISIÓN Síntomas y enfermedades asociadas al climaterio y la menopausia [Internet]. 2019; 23(2): 116-124. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v23n2/1029-3043-mdc-23-02-116.pdf>
- [18] Vázquez López MJ. Repercusión de la menopausia en la sexualidad de la mujer. [España]: Universidad de Jaén; 2016. Disponible en: https://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/2788/1/Trabajo_Fin_de_Grado_Mara_Jos_Vzquez_Lpez.pdf
- [19] Kaunitz AM, Manson JE. Manejo de Síntomas de la Menopausia. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2015;126:859–76. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Oct2015_Translation_Kaunitz.pdf
- [20] González León FM, Baabel Zambrano NS, Romero Sacoto LA, Faican Rocano PF. Calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Revista Vive* [Internet]. 2021; 4(10):35–43. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-32432021000100035&lang=es
- [21] Mishra A, Brinton RD. Inflammation: Bridging Age, Menopause and APOE ϵ 4 Genotype to Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 9;10:312. doi: 10.3389/fnagi.2018.00312. PMID: 30356809; PMCID: PMC6189518.
- [22] Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Comprender el impacto del sexo y el género en la enfermedad de Alzheimer: un llamado a la acción. *Demencia de Alzheimer* [Internet]. 2018;14(9):1171–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.008>
- [23] Zhu D, Montagne A, Zhao Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Jun;78(11):4907–4920. doi: 10.1007/s00018-021-03830-w. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844047; PMCID: PMC8720296.
- [24] Lucio CJ. El sexo y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *J Neurosci Res*. 2017 2 de enero; 95 (1-2): 671-680. doi: 10.1002/jnr.23827. PMID: 27870425; IDPM: PMC5120614.
- [25] Mosconi L, Berti V, Dyke J, Schelbaum E, Jett S, Loughlin L, et al. La menopausia afecta la estructura del cerebro humano, la conectividad, el metabolismo energético y la deposición de beta-amiloide. *Representante científico* [Internet]. 2021;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-90084-y>.
- [26] Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, Mosconi L. Sexo femenino y riesgo de Alzheimer: la conexión de la menopausia. *J Prev Enfermedad de Alzheimer*. 2018;5(4):225-230. doi: 10.14283/jpad.2018.34. PMID: 30298180; PMCID: PMC6198681.
- [27] Blümel JE, Arteaga E. La terapia hormonal de la menopausia ¿disminuye el riesgo de enfermedades crónicas? *Rev Med Chil* [Internet]. 2018;146(10):1170–4. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v146n10/0034-9887-rmc-146-10-01170.pdf>

[28] Vásquez-Awad David, Neyro José Luis. Papel de la terapia hormonal de la menopausia en la prevención de la depresión y la demencia tipo Alzheimer. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en la Internet]. 2018 ; 86(1).Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000100001&lng=es.
<https://doi.org/10.24245/gom.v86i1.1962>.

[29] Echeverria V, Echeverria F, Barreto GE, Echeverría J, Mendoza C. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Menopause. *Front Pharmacol.* 2021 May 20;12:644103. doi: 10.3389/fphar.2021.644103. PMID: 34093183; PMCID: PMC8172769