



# Asociación entre testosterona y rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas: una revisión sistemática de estudios observacionales

F. Sultana, SR Davis, RJ Bell, S. Taylor y RM Islam

**Para citar este artículo:** F. Sultana, SR Davis, RJ Bell, S. Taylor y RM Islam (2023) Asociación entre testosterona y rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas: una revisión sistemática de estudios observacionales, *Climacteric*, 26:1, 5-14, DOI: [10.1080/13697137.2022.2139600](https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2139600)

**Para vincular a este artículo:** <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2139600>

 Ver material complementario 

 Publicado en línea: 11 de noviembre de 2022.

 Envíe su artículo a esta revista. 

 Vistas del artículo: 133

 Ver artículos relacionados 

 Ver datos de Crossmark 

# Asociación entre testosterona y rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas: una revisión sistemática de estudios observacionales

F. Sultana<sup>a,b</sup> , SR Davis<sup>a,c</sup> , RJ Bella , S. Taylor<sup>a</sup>  y RM Islama 

<sup>a</sup>Programa de Investigación sobre la Salud de la Mujer, Facultad de Salud Pública y Medicina Preventiva, Universidad de Monash, Melbourne, VIC, Australia; <sup>b</sup>Unidad de Intervenciones Ambientales, División de Enfermedades Infecciosas, icddr, Dhaka, Bangladesh; <sup>c</sup>Departamento de Endocrinología y Diabetes, Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia

## ABSTRACTO

Esta revisión se realizó para explorar la asociación entre las concentraciones sanguíneas de testosterona endógena y el rendimiento cognitivo entre mujeres posmenopáusicas que viven en comunidades. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO y Web of Science de estudios observacionales con al menos 100 participantes posmenopáusicas. Los resultados se clasificaron según el diseño del estudio, el informe de testosterona total o libre y las evaluaciones de riesgo de sesgo, de forma narrativa. Diez de los 26 artículos recuperados para la revisión del texto completo cumplieron los criterios de inclusión, seis proporcionaron datos transversales, siete proporcionaron datos longitudinales y uno proporcionó datos de casos y controles. Las pruebas de rendimiento cognitivo difirieron entre los estudios. Ocho estudios midieron la testosterona mediante inmunoensayo, uno mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) y uno no especificó su metodología. Se probaron once dominios cognitivos diferentes mediante 37 instrumentos diferentes. Independientemente del diseño del estudio, los hallazgos fueron inconsistentes y no concluyentes. Se informaron asociaciones tanto positivas como inversas para cada uno de los aspectos de cognición global y recuerdo verbal inmediato y retardado. La mayoría de los estudios no informaron asociación entre la testosterona total o libre y el rendimiento cognitivo. Aunque esta revisión no demostró una asociación entre la testosterona y el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas, los hallazgos no deben considerarse concluyentes debido a la imprecisión de la medición de la testosterona y la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos.

## HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de agosto de 2022  
Aceptado el 15 de octubre de 2022  
Publicado en línea el 11 de noviembre de 2022

## PALABRAS CLAVE

Post menopausia;  
testosterona; andrógeno;  
demencia; función cognitiva;  
rendimiento cognitivo

## Introducción

La demencia es un importante contribuyente a la mortalidad a nivel mundial, con una estimación de 1,62 millones de muertes en 2019 [1]. No se conoce ninguna intervención para prevenir la demencia y los tratamientos disponibles tienen un efecto modesto sobre la progresión de la enfermedad una vez que se establece el diagnóstico [2]. La demencia tiene un impacto desproporcionado en las mujeres, en parte debido a su mayor esperanza de vida. Sin embargo, las tasas específicas por edad de demencia debida a la enfermedad de Alzheimer (EA) son un 43% mayores en las mujeres que en los hombres, lo que indica que las mujeres tienen una mayor vulnerabilidad a esta enfermedad [3].

Existe evidencia biológica de que la testosterona ejerce un efecto protector contra la neurodegeneración y puede proteger contra el deterioro cognitivo, que precede a la demencia [3]. Los estudios clínicos y de laboratorio han demostrado que la testosterona endógena exhibe acciones neuroprotectoras y antiinflamatorias en el cerebro [4,5]. Se cree que la producción excesiva y/o la eliminación reducida del péptido beta amiloide son un evento clave en la patogénesis de la EA [6]. La testosterona endógena reduce la deposición de beta amiloide en el cerebro en modelos animales, posiblemente mediante un mecanismo dependiente del receptor de andrógenos [7]. Ya sea que tenga mayor

Las concentraciones endógenas de testosterona en mujeres posmenopáusicas protegen contra el deterioro cognitivo, es incierto [5,8-14].

Para determinar lo que se sabe de los estudios observacionales, hemos revisado sistemáticamente la literatura publicada para explorar la evidencia de una asociación entre las concentraciones endógenas de testosterona en sangre y el rendimiento cognitivo en muestras comunitarias de mujeres posmenopáusicas.

## Materiales y métodos

Realizamos esta revisión sistemática basada en la declaración de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) [15].

## Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO y Web of Science Core Collection en busca de estudios publicados y 'previos a la impresión' que informaran asociaciones entre la testosterona endógena y el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas. Para garantizar una búsqueda exhaustiva, se incluyeron todos los términos relacionados con los andrógenos. El MeSH (médico

Encabezados de temas) Los términos y palabras clave incluidos en el análisis con y sin transformación de la estrategia de búsqueda hormonal val para Ovid en MEDLINE se proporcionan en términos de uso, medidas de rendimiento cognitivo y demencia utilizadas. [Tabla complementaria 1](#). Se excluyeron los estudios con animales y la búsqueda de artículos de diferentes idiomas para el presente análisis. La fecha de la última búsqueda fue el 26 de abril de 2022. La aplicación de diferentes idiomas para el presente análisis cognitivo impidió la realización de un metanálisis.

#### Selección de estudios

Los estudios elegibles para esta revisión debían ser estudios observacionales de una muestra de residentes comunitarios, con un tamaño de muestra mínimo de 100 mujeres posmenopáusicas. Además, las concentraciones sanguíneas de testosterona total podrían haberse medido mediante cromatografía de gases o líquidos-espectrometría de masas en tándem (GC o LC-MS/MS) o inmunoensayo y los valores de testosterona libre debían calcularse o medirse mediante diálisis de equilibrio. El rendimiento cognitivo debía haber sido evaluado mediante un instrumento validado.

#### Extracción de datos

Después de eliminar los duplicados, dos autores (FS y SRD) revisaron los títulos y resúmenes de los artículos y se identificaron los artículos relevantes para su posible inclusión en la revisión. Se recuperaron todos los artículos relevantes para obtener el texto completo y todos los autores los evaluaron adicionalmente para su inclusión, excepto ST. El primer autor extrajo los datos en un formato prediseñado que incluía el nombre del autor, el año, el país, la población de estudio y el reclutamiento, el tamaño de la muestra, el rango de edad o media ( $\pm$  desviación estándar), resultado, herramientas y puntos de corte utilizados, enfoque estadístico, variables ajustadas, hallazgos y asociación. Todos los autores revisaron y verificaron los datos extraídos.

#### Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó mediante una herramienta Hoy modificada [[diaciséis](#)] para los estudios transversales, y una versión modificada de la Lista de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs (JBI) para estudios de cohortes y de casos y controles ([Tabla complementaria 2](#)) [[17](#)].

La herramienta Hoy consta de 10 ítems que evalúan la validez externa (ítems 1 a 4) e interna (ítems 5 a 10). El ítem 9 (la duración del período de prevalencia más corto) y el ítem 10 (apropiación del numerador y denominador del parámetro) no fueron relevantes para los artículos incluidos en esta revisión y fueron reemplazados por "exposición medida en un método válido" y "factores de confusión relevantes excluidos individuos con deterioro cognitivo grave y controlados/ajustados en el diseño y/o análisis", respectivamente.

La Lista de verificación de evaluación crítica del JBI para estudios de casos y controles incluye 10 elementos y para estudios de cohortes incluye 11 elementos. Sin embargo, se utilizó un ajuste menor en el ítem 8 (con "el seguimiento fue apropiado") para los datos longitudinales de los estudios de cohortes incluidos. Dos autores (FS y ST) realizaron de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgo.

#### análisis estadístico

Sintetizamos y resumimos los datos de forma descriptiva. La diversidad de las muestras de estudio, los diferentes enfoques de la estadística.

#### Resultados

##### Características de los estudios incluidos.

Después de la identificación de 6513 artículos y la eliminación de duplicados, quedaron 3962 artículos ([Figura 1](#)). Tras la revisión de los títulos y, si fuera necesario, de los resúmenes, se excluyeron otros 3.936 artículos. De los 26 artículos restantes, cuatro eran resúmenes de congresos. Se recuperaron veintidós artículos para revisión del texto completo. La revisión completa excluyó 12 artículos más, dejando 10 artículos para su inclusión final. Los detalles de los 12 artículos excluidos tras la revisión del texto completo se proporcionan en [Tabla complementaria 3](#). De los 10 artículos seleccionados, cinco eran de EE.UU. [[18–22](#)]. El resto eran de Australia [[23](#)], Polonia [[24](#)], Japón [[25](#)], el Reino Unido [[26](#)] e

Irlanda [[27](#)]. Se utilizó una variedad de herramientas para evaluar el rendimiento cognitivo. Tres estudios utilizaron el Mini-Mental Status Examination (MMSE) o una versión modificada o telefónica del MMSE, mientras que otros utilizaron una serie de pruebas con y sin el MMSE ([Tablas 1–5](#)). Ocho estudios midieron la testosterona total mediante inmunoensayo, uno utilizó LC-MS/MS [[18](#)] y en un estudio no se especificó el método [[21](#)], aunque Yaffe et al. resultados informados para el inmunoensayo después de la purificación cromatográfica [[19](#)]. La testosterona libre se calculó a partir de la testosterona total en tres estudios y un estudio midió la testosterona libre mediante diálisis de equilibrio después de la purificación cromatográfica. [19](#)].

##### Asociación transversal de testosterona total y rendimiento cognitivo.

Los seis estudios que proporcionaron datos sobre asociaciones transversales entre la testosterona total y el rendimiento cognitivo incluyeron un total de 2688 participantes (rango 100-1347) ([tabla 1](#)). Los estudios incluidos aplicaron una variedad de exclusiones de participantes y pruebas cognitivas.

Tres de los estudios encontraron asociaciones estadísticamente significativas, una positiva y dos inversas, entre la testosterona total y el rendimiento cognitivo, con hallazgos específicos mixtos. [23,24,26](#)]. El estudio que mostró una asociación positiva informaron que la testosterona sérica estaba por debajo del límite de detección del ensayo en el 52% de las mujeres incluidas [[26](#)]. Otro estudio que limitó el análisis a mujeres sin deterioro cognitivo informó que el 21% de las mujeres incluidas tenían un mayor riesgo de demencia ya que eran apomí4 portadores de alelos [[24](#)]. Ryan y cols. realizó una batería de pruebas completa, pero se observó una asociación inversa estadísticamente significativa sólo para la testosterona y el recuerdo inmediato. [23](#)].

Los otros tres estudios transversales no encontraron asociación significativa entre la testosterona y cualquier evaluación de la cognición. [18,19,25](#)]. De estos, Dong et al. testosterona medida por LC-MS/MS, usuarios excluidos de medicamentos

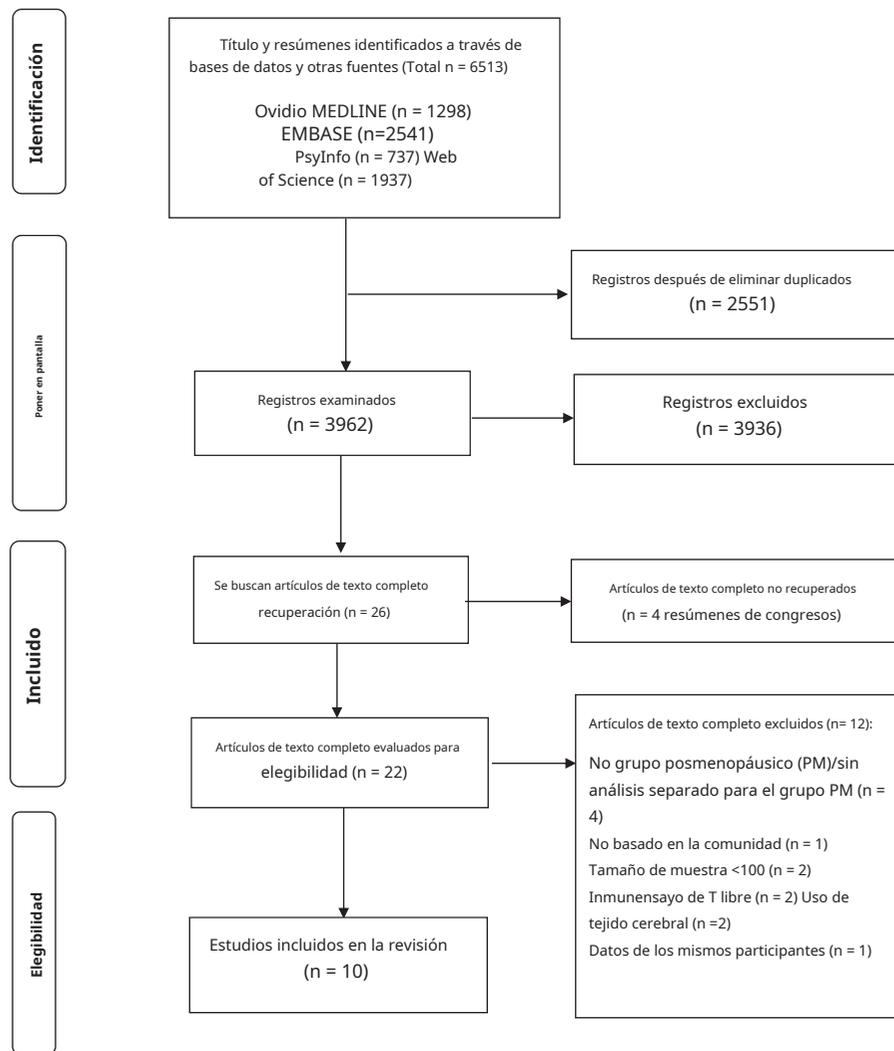


Figura 1. Selección de estudios incluidos de acuerdo con los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA).

Se sabe que influye en las concentraciones de testosterona (testosterona, glucocorticoides e inhibidores de la aromataasa), utilizó una batería completa de pruebas cognitivas y ajustó para múltiples factores de confusión.<sup>18]</sup> Los otros dos estudios limitaron la evaluación a una única prueba global de función cognitiva.

En general, hubo hallazgos no concluyentes en términos de una asociación entre la testosterona total y el rendimiento cognitivo.

### Asociación longitudinal de testosterona total y rendimiento cognitivo.

Los cinco estudios longitudinales incluyeron un total de 3243 participantes (rango 108-2053 ) (Tabla 2) seguido durante un promedio de entre 2 años y una media de 9,5 (desviación estándar  $\pm 1,4$ ) años.

Tres estudios midieron la testosterona y el rendimiento cognitivo al inicio y luego examinaron la asociación entre la testosterona inicial y el cambio en la cognición durante el período de seguimiento.<sup>19,23,26]</sup> Los dos estudios restantes informaron que midieron la testosterona y evaluaron el rendimiento cognitivo durante 4 años [22] y 9,5 años [21] más tarde.

Barrett-Connor y Goodman-Gruen informaron una asociación positiva entre la testosterona y la cognición global

(MMSE), ajustado por edad y educación, pero sin asociación con otras pruebas específicas de rendimiento cognitivo [22]. Ryan y cols. informaron una asociación inversa para dos de las 13 pruebas cognitivas, a saber, el recuerdo inmediato y el retardado.<sup>23]</sup>

Tres estudios no encontraron asociación. De estos, uno sólo utilizó múltiples pruebas cognitivas [21], no se proporcionó ninguna estimación del efecto nupag-valores [26] y uno informó que el MMSE modificado promedio disminuyó en 0,5 puntos durante 6 s, con puntuaciones similares en todos los terciles de testosterona [19].

En consecuencia, los estudios longitudinales proporcionan datos contradictorios y no concluyentes sobre una asociación entre la testosterona total y el rendimiento cognitivo.

### Asociación entre testosterona total y rendimiento cognitivo en estudios de casos y controles

Un estudio retrospectivo de casos y controles de mujeres con EA establecida no encontró asociación entre la testosterona y la EA después de excluir el uso de preparaciones de estrógenos y corticosteroides, y ajustar por posibles factores de confusión.<sup>Tabla 3) [27].</sup>



Tabla 1. Asociación transversal de testosterona total y rendimiento cognitivo.

Autores (año); país	Población de estudio y reclutamiento	Muestra tamaño	Rango de edad (años)	Resultado	Herramientas y cortes utilizados	Estadístico acercarse	variables equilibrado	Hallazgos y/o asociación
Bójar, I., et al. (2017); Polonia	posmenopáusica, comunidad muestra Exclusión de leve, moderada, y cognitivo severo deterioro, 21% conocido apomida portadores de alelos	402	50-65	Cognitivo funciones	CNS-VS (versión polaca)	Pearson correlación	Ninguno	Memoria (r¼ -0,132, pag¼0,008) Velocidad psicomotora (r¼ -0,213, pag¼ <0,001) Memoria visual (r¼ -0,096, pag¼0,054) Asociación inversa con dos de nueve pruebas cognitivas No hay hallazgos significativos y asociación
Dong, X., y col. (2021); EE.UU	Posmenopáusica, comunidad basado en aleatorio muestra (NHANES) Excluido si testosterona suplemento, aromatasa inhibidor o uso de glucocorticoides	1349	> 60	Cognitivo actuación	CERAD subprueba de aprendizaje de palabras Prueba de fluidez en animales, DSST Límite: percentil 25 para todos las pruebas	Logístico regresión	Edad de la menopausia, raza, educación, vida arreglos, CCI, IMC, empleo, alcohol, fumar, trabajar y actividad recreacional, ingresos, depresivo síntomas, hemoglobina, histerectomía, ooforectomía	b¼ -0.110 Ninguna asociación significativa
Fukai et al. (2009); Japón	posmenopáusica, asistiendo salud de la persona mayor instalaciones de servicio Exclusión de mujeres con desnutrición o enfermedad endocrina	100	70-93	Funcional/cognitivo función	HDS-Revisado (escala de 30 puntos)	Lineal regresión	Edad e IMC	
Hogenvorst, E., et al. (2010); Reino Unido	Aleatorio basado en la comunidad muestra Exclusión de graves deterioro cognitivo	264	64-94	Cognitivo global función	MMSE, memoria lógica, Escala de memoria de Wechsler revisada (Inmediata y recuerdo retrasado actuación)	Regresión lineal (poco claro/insuficiente detalles)	Edad, educación, tabaquismo, diabetes, IMC, SHBG, FT4, niveles de TSH	MMSE Niveles totales de T (en cuartiles) y MMSE (pag¼0,07) Los niveles totales de T en el tercer trimestre tuvieron puntuación MMSE más alta Asociación significativa entre los niveles terciles TT y MMSE (pag¼0,02) Asociación positiva entre T total y puntuación MMSE más alta Recuperación inmediata CVLT (b¼ -0,35; SE¼0,18, pag¼0,05) Asociación inversa con uno de 13 pruebas cognitivas (CVLT inmediata recordar sólo)
Ryan, J., y otros. (2012); Australia	Posmenopáusica, comunidad muestra basada Sin sexo exógeno Terapia hormonal	148	45-55 años	Función cognitiva: verbal, visual episódico y memoria semántica, Función ejecutiva, habilidades visoespaciales	CVLT, lista de palabras no relacionadas (Inmediato y diferido) recuerdo), rostros (reconocimiento inmediato y diferido), prueba de denominación de Boston, categoría en fluidez, prueba de trazabilidad, prueba de modalidades símbolo-dígito, secuenciación de letras y números, juicio de línea orientación, diseño de bloque	Lineal regresión	Edad, edad de la menopausia, educación, depresivo síntomas	
Yaffe, K., et al. (2000); EE.UU	Población posmenopáusica reclutamiento basado en listados Exclusión si es mujer negra, incapaz de caminar reemplazo de cadera bilateral	425	> 65	Deterioro cognitivo	mMMSE, rango 0-26	Logístico regresión	Edad, educación, IMC, actual uso de estrógenos, quirúrgico historia de la menopausia	Las puntuaciones iniciales no difirieron por tercil (p > 0.1) (datos no proporcionados) Ninguna asociación reportada

IMC, índice de masa corporal; ICC, índice de comorbilidad de Charlson; CERAD, El Consorcio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer; IC: intervalo de confianza; CNS-VS, Sistema Nervioso Central - Signos Vitales; Prueba de Aprendizaje Verbal; DSST, Prueba de sustitución de símbolos de dígitos; FT4, tiroxina libre; HDS: Escala de Demencia de Hasegawa; mMMSE, Mini-Examen del Estado Mental modificado; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; NHANES, Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición; O, odds ratio; EE: error estándar; SEM: error estándar de la media; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

CVLT, California

Tabla 2. Evaluación longitudinal de la asociación entre testosterona total y función cognitiva.

Autores (año); país	Población de estudio y reclutamiento	Muestra tamaño	Rango de edad (años)	Resultado	Herramientas y cortes utilizados.	Estadístico acercarse	VARIABLES AJUSTADAS	Hallazgos y/o asociación
Barrett-Connor, E., et al. (1999); EE.UU	posmenopáusica, basado en la comunidad muestra Sin estrógenos de reemplazo	393	55-89	Función cognitiva	BIMC, Buschke-Fuld selectivo recordatorio (-13), reconocimiento de palabras Buschke (-13), fluidez de categoría (-13), prueba de reproducción visual (-8 recuperación inmediata, -3 recuperación retrasada), MMSE (-23), World Backwards, Serial Sevens, prueba de trazado de senderos (parte B, -132) MMSE	Lineal regresión (poco claro/insuficiente detalles)	edad, educación	MMSE - 23 (0.36, EEM 0.09, pag-0.02) MMSE 23 (0.61, SEM 0.01, pag-0.009) Asociación positiva con puntuación MMSE
Hogeworst, E., et al. (2010); Reino Unido	posmenopáusica, basado en la comunidad muestra a aleatoria Excluido si es grave deterioro cognitivo	264	64-94	Función cognitiva	Corte: una caída de al menos 4 puntos o más en el MMSE durante 2 años (puntuación máxima 24)	Logístico regresión	Edad, IMC, educación, fumar, vascular enfermedad, diabetes, función tiroidea y Niveles de SHBG, FT4 y TSH, y MMSE de referencia	Ninguna asociación significativa entre la memoria o caída promedio en MMSE (datos no proporcionados) No significativo asociación reportada
Koyama, Alaska, et al. (2016); EE.UU	posmenopáusica, basado en la comunidad enfermeras registradas	2053	70	Función cognitiva	Entrevista telefónica de cognitivo, estado (versión telefónica MMSE), prueba de memoria de East Boston, prueba de fluidez de categoría, intervalo de dígitos hacia atrás, SCC	Lineal regresión Logístico regresión	Edad, educación/ocupación, IMC, alcohol, físico actividad, edad en menopausia, depresión, uso de antidepressivos	No hay hallazgos significativos o asociaciones reportadas
Ryan, J., y otros. (2012); Australia	posmenopáusica, basado en la comunidad muestra No exógeno terapias hormonales	108	45-55	Función cognitiva (dominios/factores incluido verbal y visuales episódico y semántico memoria, ejecutivo función y visuoespacial <sup>habladas</sup> )	CVI, lista de palabras no relacionadas (recuerdo inmediato y retardado), rostros (reconocimiento inmediato y retardado), prueba de denominación de Boston, categoría de fluidez, prueba de trazabilidad, prueba de modalidades símbolo-dígito, secuenciación de letras y números, juicio de orientación de líneas, diseño de bloques	Lineal regresión	Edad, edad de la menopausia, educación, depresivo síntomas y línea de base puntuación cognitiva	Lista de palabras no relacionadas recuerdo inmediato (b <sup>1/4</sup> - 0.57, SE 0.21, pag/40,008) recuperación retrasada (b <sup>1/4</sup> - 0.59, SE 0.21, pag/40,005) Asociación inversa con lista de palabras no relacionadas
Yaffe, K., et al. (2000); EE.UU	posmenopáusica, reclutamiento de listado basado en la población Exclusión de participantes quienes eran negros mujeres, incapaces de caminar y sometidas a reemplazo bilateral de cadera	425	> 65	Deterioro cognitivo	mMMSE, rango 0-26 (deterioro disminución definida de 3 puntos en el mMMSE inicial)	Lineal regresión Logístico regresión	Edad, educación, IMC, uso actual de estrógenos, historia de la cirugía menopausia, y puntuación cognitiva inicial	mMMSE disminuyó 0.5 puntos (DE 2.0) en 6 años Puntuación similar para baja, media y terciles altos (-0.4 [2.3], -0.2 [1.9], -0.7 [1.9]) pag para tendencia 0.34 Medio (OR: 0.9; IC: 0.4-2.3) Alto (OR: 1.5; IC: 0.6-3.5) Ninguna asociación significativa

BIMC, prueba Bendita Información-Memoria-Concentración; IMC, índice de masa corporal; CVI, T, Prueba de aprendizaje verbal de California; FT4, tiroxina libre; HDS, escala de demencia de Hasegawa revisada; mMMSE, Mini-Examen del Estado Mental modificado; MMSE, Mini Examen del Estado Mental; O, odds ratio; SCC, Preocupaciones Cognitivas Subjetivas; EE, error estándar; SEM, error estándar de la media; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Tabla 3. Evaluación de casos y controles de la asociación entre la testosterona total y la función cognitiva.

Autores (año); país	Población de estudio y reclutamiento	Muestra tamaño	Media $\pm$ DE años de edad)	Resultado	Herramientas y corte apagado usado	Estadístico acercarse	Variables ajustadas	Hallazgos y/o asociación
Cunningham, CJ, et al. (2001); Irlanda	posmenopáusica, Ejemplo conveniente Sin estrógeno preparaciones (orales, parenteral o tópico) o corticosteroides	112	Casos: 77,1 $\pm$ 6,0, controles 69,8 $\pm$ 6,3	hormona sexual/testosterona	MMSE	Lineal regresión	Edad, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, tiempo de la muestra, uso de medicamentos, y suero nivel de cortisol	Controles (media 27,8, DE 1,7) vs. casos (media 20,8, DE: 3,2), pag $\frac{1}{4}$ <0.0001 (b $\frac{1}{4}$ 0,072, SE 0,041, pag $\frac{1}{4}$ 0,086) Sin asociación

IMC, índice de masa corporal; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; DE: desviación estándar; EE, error estándar.

## Testosterona libre y rendimiento cognitivo

Dos estudios evaluaron transversalmente [18,20] y dos evaluaron las asociaciones tanto transversales como longitudinales entre la testosterona libre y el rendimiento cognitivo utilizando una variedad de herramientas [19,23] (Tabla 4).

Un estudio de mujeres sanas, con una edad media de 60 años, en promedio 7 años después de la menopausia, que excluyó a las usuarias de terapia hormonal, informó una asociación longitudinal inversa entre la testosterona libre y la mejora en el recuerdo inmediato y diferido durante 2 años, como parte de un estudio integral. batería de prueba [23].

Ninguno de los otros estudios encontró asociaciones transversales o longitudinales significativas con el uso de pruebas múltiples, ajustadas por diferentes factores de confusión. Dos usuarios excluidos de terapia hormonal [20,23] y Dong et al., excluyeron a los usuarios de medicamentos que se sabe que influyen en los niveles de testosterona libre como ya se describió. Dong et al. testosterona libre calculada a partir de la testosterona total medida por LC-MS/MS [18] y Yaffe et al. testosterona libre medida mediante diálisis de equilibrio [19].

En consecuencia, estos estudios transversales y longitudinales no respaldan una asociación entre la testosterona libre y el rendimiento cognitivo.

### Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo para los estudios transversales que informaron testosterona total y libre reveló una falta de representación de la población nacional en todos los estudios, excepto en Dong et al. [18], una probabilidad de sesgo de falta de respuesta en cinco estudios y la ausencia de selección aleatoria de participantes en cuatro estudios (Tabla 5). Tres estudios no tenían un marco muestral que representara a la población objetivo. Dado que los inmunoensayos carecen de precisión para medir la testosterona, no hubo una medición de la exposición válida y confiable en todos los estudios transversales, excepto en Dong et al. [18]. Un estudio informó testosterona medida mediante diálisis de equilibrio después de la purificación cromatográfica de las muestras [19]. No se observó riesgo de sesgo con respecto a otros ítems.

Para los estudios longitudinales, hubo una ausencia de medición de la exposición válida y confiable en cuatro estudios, y uno no especificó la medición de la exposición [21]. Los motivos de las pérdidas durante el seguimiento no se describieron en tres estudios y los participantes no estuvieron libres del resultado al inicio del estudio en dos estudios.

Para los datos de casos y controles, los grupos de estudio no fueron comparables en términos de características sociodemográficas y

la exposición no se evaluó de forma válida y fiable.

## Discusión

Esta revisión sistemática revela que la asociación entre la testosterona total y libre y el rendimiento cognitivo entre las mujeres posmenopáusicas sigue siendo incierta.

La mayoría de los estudios transversales, longitudinales y de casos y controles incluidos no encontraron asociación entre las concentraciones totales de testosterona y el rendimiento cognitivo. [18,19,21,23,25-27], sin embargo, tres estudios encontraron asociaciones inversas [23,24] y dos encontraron asociaciones positivas [22,26]. En un análisis longitudinal, la asociación entre la testosterona libre y el rendimiento cognitivo se limitó a dos pruebas de una batería completa de pruebas cognitivas entre mujeres sanas, en promedio 7 años después de la menopausia. [23]. Los hallazgos estadísticamente significativos se limitaron a las pruebas globales de cognición y recuerdo inmediato o retardado, y se informaron asociaciones tanto positivas como inversas para cada uno de estos resultados.

Una limitación importante de la mayoría de los estudios incluidos fue la falta de precisión para la discriminación de diferentes concentraciones de testosterona en concentraciones bajas en mujeres, en comparación con hombres. Dong et al. utilizó LC-MS/MS, que se considera la metodología estándar de oro para la medición de esteroides sexuales [18], mientras que Yaffe et al. midió la testosterona total mediante inmunoensayo después de un paso de purificación para mejorar la precisión de la medición [19]. El resto se basó en inmunoensayos que son inadecuados para estudios de esta naturaleza [28]. Esto se ejemplifica en un estudio en el que el 52% de la muestra incluida tenía concentraciones de testosterona total por debajo del límite de detección del ensayo. [26]. En consecuencia, la incapacidad de casi todos los estudios para diferenciar las concentraciones de testosterona total en suero con una precisión aceptable hace que sus hallazgos no sean interpretables. Esta limitación metodológica se extiende a los estudios que informan la testosterona libre estimada a partir de la testosterona total medida mediante inmunoensayo.

Rendimiento cognitivo es un término integral para funciones y procesos cognitivos e intelectuales relacionados con la percepción, la memoria, el aprendizaje, la capacidad visuoespacial, la atención, la resolución de problemas, la toma de decisiones y las habilidades lingüísticas. [29]. Se refieren a habilidades cognitivas y constan de una serie de dominios funcionales como la función ejecutiva, la memoria verbal, visual y semántica, la velocidad de procesamiento y otros. [29]. No pudimos comparar directamente los hallazgos de la mayoría de los estudios incluidos, ya que aproximadamente 11 funciones cognitivas diferentes

Tabla 4. Evaluación transversal y longitudinal de la asociación entre testosterona libre y función cognitiva.

Autores (año); país	Población de estudio y reclutamiento	Muestra (años)	Rango de edad (años)	Resultado	Herramientas y cortes usados.	Estadístico	Variables ajustadas	Hallazgos y/o asociación
Dong, X., y col. (2021); EE.UU	Posmenopáusica, comunidad- muestra basada Sin suplemento de testosterona, inhibidores de la aromatasa o glucocorticoides	1349	> 60	Rendimiento cognitivo	Subprueba de aprendizaje de palabras CERAD, prueba de fluidez en animales, DSST Límite: percentil 25 para todas las pruebas	Logístico regresión	Raza, educación, vida, arreglos, empleo, CCI, IMC, alcohol, tabaquismo, actividad laboral, actividad recreativa, ingresos, síntomas depresivos, hemoglobina, histerectomía, ooforectomía y edad de la menopausia	No hay hallazgos significativos y asociaciones
Henderson, V. W., et al. (2013); EE.UU	Posmenopáusica, aleatoria muestra Sin terapia hormonal	643	41-84	Cognición	Integral batería neuropsicológica (derivada de ponderada puntuaciones estandarizadas)	Lineal regresión Logístico regresión	Edad, raza/etnia, tabaquismo, alcohol y apolipoproteína mi genotipo	Memoria episódica verbal (b¼/40,11, SE 0,10, pag¼0,28) Funciones ejecutivas (b¼ - 0,03, SE 0,09, pag¼0,75) Cognición global (b¼/40,02, SE 0,12, pag¼0,57) Sin asociación significativa
Ryan, J., y otros. (2012); Australia	Posmenopáusica, comunidad- muestra basada No exógeno terapias hormonales	148	45-55	Función cognitiva (dominios/factores incluido verbal y episódico visual, y memoria semántica, Función ejecutiva y visuoespacial <small>habilidad</small> )	C.V.L.T. lista de palabras no relacionadas (recuerdo inmediato y retardado), caras (reconocimiento inmediato y retardado), prueba de denominación de Boston, categoría de fluidez, prueba de trazabilidad, prueba de modalidades símbolo-dígito, secuenciación de letras y números, juicio de orientación de líneas y diseño de bloques	Lineal regresión	Edad, edad de la menopausia, educación, depresivo síntomas	Memoria episódica verbal (b¼ - 0,21, SE¼0,13, pag¼0,12) Memoria episódica visual (b¼ - 0,19, SE¼0,16, pag¼0,24) Memoria semántica (b¼/40,07, SE¼0,14, pag¼0,64) Función ejecutiva Visoespacial habilidades (b¼/40,04, SE¼0,12, pag¼0,73) Ninguna asociación significativa Las puntuaciones iniciales no difirieron por tercil (p>0,1) (datos no proporcionados) Ninguna asociación reportada
Yaffe, K., et al. (2000); EE.UU	Posmenopáusica, población- reclutamiento basado en listados Exclusión de participantes que eran mujeres de raza negra, no podían caminar y tenían reemplazo de cadera bilateral	425	> 65	Deterioro cognitivo	mMMSE, rango 0-26	Logístico regresión	Edad, educación, IMC, actual uso de estrógenos, antecedentes de menopausia quirúrgica	Ninguna asociación significativa Las puntuaciones iniciales no difirieron por tercil (p>0,1) (datos no proporcionados) Ninguna asociación reportada
Evaluación longitudinal de la asociación entre testosterona libre y cognición. Ryan, J., y otros. (2012); Australia	Posmenopáusica, comunidad- muestra aleatoria basada No exógeno terapias hormonales	108	45-55	Función cognitiva (dominios/factores incluido verbal y episódico visual, y memoria semántica, Función ejecutiva y visuoespacial <small>habilidad</small> )	C.V.L.T. lista de palabras no relacionadas (recuerdo inmediato y retardado), caras (reconocimiento inmediato y retardado), prueba de denominación de Boston, categoría de fluidez, prueba de trazabilidad, prueba de modalidades símbolo-dígito, secuenciación de letras y números, juicio de orientación de líneas y diseño de bloques	Lineal regresión	Edad, edad de la menopausia, educación, depresivo síntomas y línea de base puntuación cognitiva	Memoria episódica verbal (b¼ - 0,27, SE¼0,13, pag¼0,04) Lista de palabras no relacionadas inmediata recordar (b¼ -0,50, SE¼ 0,20, pag¼0,01) recordar (b¼/40,60, SE¼0,19, pag¼0,003) Asociación inversa con dos de 13 pruebas cognitivas mMMSE disminuyó 0,5 puntos (DE 2,0) durante 6 años Puntuación similar para niveles bajos, medios y terciles altos (-0,6 [2,1], -0,2 [2,1], -0,6 [1,9]) pag para tendencia 0,96 Medio (O 1,0 (IC: 0,4-2,5) Alta (OR: 1,2, IC: 0,5-2,8) Sin asociación
Yaffe, K., et al. (2000); EE.UU	Posmenopáusica, comunidad- reclutamiento basado en listados Exclusión de participantes que eran mujeres de raza negra, no podían caminar y tenían reemplazo de cadera bilateral	425	> 65	Deterioro cognitivo	mMMSE, escala entre 0 y 26 (deterioro definido como una disminución de 3 en mMMSE desde el inicio)	Lineal regresión Logístico regresión	Edad, años de educación, IMC, uso actual de estrógenos, historia de la cirugía menopausia y puntuación cognitiva inicial (para cambios)	Medio (O 1,0 (IC: 0,4-2,5) Alta (OR: 1,2, IC: 0,5-2,8) Sin asociación

IMC, índice de masa corporal; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; CERAD, El Consorcio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer; IC: intervalo de confianza; CVLT, Prueba de aprendizaje verbal de California; DSST, Prueba de sustitución de símbolos de dígitos; mMMSE, Mini-Examen del Estado Mental modificado; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; O, odds ratio; DE, desviación estándar; EE, error estándar.

Tabla 5. Tabla de riesgo de sesgo para estudios con datos transversales.

Indicador	Artículo 1	Artículo 2	Artículo 3	Artículo 4	Artículo 5	Artículo 6	Artículo 7	Artículo 8	Artículo 9	Artículo 10	Artículo 11
Estudios transversales – herramienta Hoy modificada <sup>a, b</sup>											
Bójar, I., et al. (2017) Dong, X., et al. (2021) Fukai, S., et al. (2009) Henderson, VW, et al. (2013) Hogervorst, E., et al. (2010) Ryan, J., et al. (2012)	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	–
Yaffe, K., et al. (2000)	No	Sí	Sí	No	Sí	N/A	Sí	Sí	No	Sí	–
Por testosterona gratis											
Dong, X., y col. (2021)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	–
Henderson, VW, et al. (2013)	No	No	No	No	Sí	N/A	Sí	Sí	No	Sí	–
Yaffe, K., et al. (2000)	No	Sí	Sí	No	Sí	N/A	Sí	Sí	Sí	Sí	–
Estudios longitudinales – herramienta JBI <sup>a</sup>											
Barrett-Connor, E., et al. (1999)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
Hogervorst, E., et al. (2010)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Koyama, AK, et al. (2016) Ryan, J., et al. (2012)	Sí	Sí	Poco claro	Sí	Sí	N/A	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí
Yaffe, K., et al. (2000)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	N/A	Sí	Sí	No	No	Sí
Gratis testosterona											
Ryan, J., y otros. (2012) Yaffe, K., et al. (2000)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	N/A	Sí	Sí	No	No	Sí
Estudio retrospectivo (casos y controles):	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí
herramienta JBI											
Cunningham, CJ y col. (2001)	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí	–

JBI, Instituto Joanna Briggs; NA, no aplicable.

<sup>a</sup>La herramienta Hoy modificada y la herramienta JBI, y la interpretación asociada de cada ítem, se incluyen en tablas complementarias.

<sup>b</sup>Los elementos 1 a 4 de la herramienta Hoy modificada indican validez externa, los elementos 5 a 10, validez interna.

Los dominios fueron probados por 37 instrumentos diferentes en los 10 estudios incluidos. El MMSE, que es una prueba de detección global del rendimiento cognitivo [30], fue la única medida común utilizada con ambos [22,26] y no significativo [19,21,27]

asociaciones informaron. El MMSE no se recomienda como criterio único para diagnosticar el deterioro cognitivo y la demencia, y una puntuación baja requiere una mayor evaluación y consideración de la influencia de la edad, la educación y los antecedentes culturales. [31]. La exclusión del componente de orientación del MMSE modificado en un estudio [19] podría haber influido en los hallazgos, ya que se sabe que los trastornos cognitivos como la EA afectan negativamente a la orientación en el tiempo y el lugar [32–34].

También contribuyeron a los hallazgos inciertos las diferencias en el diseño del estudio, el ajuste por posibles factores de confusión y los enfoques estadísticos. Restringir las muestras a mujeres con función cognitiva intacta habría reducido la probabilidad de identificar una verdadera asociación entre la testosterona total y el rendimiento cognitivo. [26,35]. De manera similar, el

la inclusión en un estudio de un número relativamente alto de portadores de condiciones lógicas y patológicas requiere más de la Apomi 4, un factor de riesgo conocido para la demencia, también puede haber influido en los hallazgos [36].

Algunos estudios informaron datos que no eran consistentes con el análisis realizado, o no proporcionaron estimaciones del efecto ni ajustaron los factores de confusión. [19,22,25,26,35]. La mitad de los estudios no consideraron las características de los participantes que podrían influir en las concentraciones de testosterona en sangre, la función cognitiva o ambas, como la terapia con hormonas sexuales, el uso de glucocorticosteroides o la terapia endocrina para el cáncer de mama. Ninguno de los estudios excluyó a las mujeres que toman antiandrogénos, que con frecuencia se recetan para la alopecia androgénica posmenopáusica.

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que examina la asociación entre la testosterona endógena y la función cognitiva entre las mujeres posmenopáusicas.

solo. Otras revisiones han incluido adultos masculinos y femeninos, múltiples hormonas, participantes con enfermedades concurrentes y estudios combinados de diferentes diseños de estudio [37–41]. Nuestros hallazgos no difieren de la revisión sistemática de Boss et al., que incluyó estudios con un tamaño de muestra más pequeño [37]. Sin embargo, Boss et al. no identificó la precisión de la medición de testosterona como importante [37].

Esta revisión sistemática tiene una serie de fortalezas que incluyen el uso de muestras comunitarias con más de 100 mujeres posmenopáusicas y la presentación de resultados de datos transversales, longitudinales y de casos y controles por separado.

Una limitación de esta revisión fue que pocos estudios cumplieron con los criterios de inclusión y la heterogeneidad de los estudios disponibles impidió la realización de un metanálisis. Se excluyeron los estudios que informaron la medición de testosterona en saliva mediante inmunoensayo porque este enfoque carece de confiabilidad y validez. [42]. Si bien la medición de testosterona en saliva mediante LC-MS/MS está recientemente disponible, la interpretación de la importancia clínica de la testosterona salival en fisioterapia

requiere más de la Apomi estudiar. [42].

En resumen, aún no se ha determinado si las concentraciones de testosterona en sangre están asociadas significativamente con el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas. Las investigaciones futuras que aborden este tema deben emplear métodos precisos para la medición de la testosterona, pruebas integrales de la función cognitiva y una consideración cuidadosa de la muestra del estudio en términos de representatividad y tamaño.

**Possible conflicto de intereses** FS recibió la beca de posgrado Monash y la beca de matrícula internacional Monash. SRD informa apoyo no relacionado, incluidas subvenciones del NHMRC Australia; honorarios por actividades educativas de Besins Healthcare, Abbott, BioFemme, Biosyent, Theramex y Mayne Pharma; honorarios de consultoría/junta asesora personal de Theramex, Gedeon Richter Abbott, Astellas, Mayne Pharma, Roche Diagnostics, Lawley Pharmaceuticals y

Que Oncología; y ha recibido subvenciones institucionales de Que Oncology y Ovoca Research. RMI ha recibido apoyo de Lawley Pharmaceuticals para asistir a la conferencia. Todos los demás autores no tienen posibles conflictos de intereses que declarar.

**Fuente de financiación** Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro. FS posee una beca de investigación para graduados de la Universidad de Monash; SRD es investigador principal senior del NHMRC [Subvención n.º 1135843].

## ORCIDO

F. Sultana  <http://orcid.org/0000-0002-0714-7262>  
 SR Davis  <http://orcid.org/0000-0002-2955-0415>  
 campana  <http://orcid.org/0000-0003-1935-7627>  
 s. taylor  <http://orcid.org/0000-0002-4703-7885>  
 RM Islam  <http://orcid.org/0000-0002-0889-8658>

## Referencias

- [1] Nichols E, Abd-Allah F, Abdoli A, et al. Mortalidad global por demencia: aplicación de un nuevo método y resultados del Estudio de carga global de enfermedad 2019. *Alzheimers Dement (NY)*. 2021;7(1):e12200.
- [2] Tisher A, Salardini A. Una actualización integral sobre el tratamiento de la demencia. *Semin Neurol*. 2019;39(2):167–178.
- [3] Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, et al. Tasas de incidencia de la enfermedad de Alzheimer específicas por edad: el estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. *Neurología*. 2000;54(11):2072–2077.
- [4] Zonderman AB. Predicción de la enfermedad de Alzheimer en el estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. *J Geriatr Psiquiatría Neurol*. 2005;18(4):192–195.
- [5] Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, et al. Acciones protectoras de las hormonas esteroides sexuales en la enfermedad de Alzheimer. *Frente Neuroendocrinol*. 2009;30(2):239–258.
- [6] Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. El precursor de la proteína amiloide A4 de la enfermedad de Alzheimer se asemeja a un receptor de la superficie celular. *Naturaleza*. 1987;325(6106):733–736.
- [7] Yao M, Nguyen TV, Rosario ER, et al. Los andrógenos regulan la expresión de nepriliasina: papel en la reducción de los niveles de beta-amiloide. *J Neuroquímica*. 2008;105(6): 2477–2488 .
- [8] Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, et al. Asociaciones entre las hormonas esteroides sexuales circulantes y la cognición en mujeres ancianas normales [Apoyo a la investigación, Gobierno de EE. UU., PHS]. *Neurología*. 2000;54(3):599–603.
- [9] Wolf OT, Kirschbaum C. Los niveles endógenos de estradiol y testosterona están asociados con el rendimiento cognitivo en mujeres y hombres mayores. *Comportamiento hormonal*. 2002;41(3):259–266.
- [10] Lv W, Du N, Liu Y, et al. Nivel bajo de testosterona y riesgo de enfermedad de Alzheimer en hombres de edad avanzada: una revisión sistemática y un metanálisis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4): 2679–2684 .
- [11] Davis SR, Jane F, Robinson PJ, et al. La testosterona transdérmica mejora el aprendizaje verbal y la memoria en mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia con estrógenos. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(4):621–628.
- [12] Shah S, Bell RJ, Savage G, et al. Aromatización y cognición de testosterona en mujeres: un ensayo aleatorio controlado con placebo. *Menopausia*. 2006;13(4):600–608.
- [13] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Seguridad y eficacia de la testosterona para mujeres: una revisión sistemática y metanálisis de datos de ensayos controlados aleatorios. *Lanceta Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10):754–766.
- [14] Davis SR, Bell RJ, Robinson PJ, et al. La testosterona y la estrona aumentan a partir de los 70 años: resultados del estudio sobre las hormonas sexuales en mujeres mayores. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(12): 6291–6300 .
- [15] Página MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *Syst Rev*. 2021;10(1):1–11.
- [16] Hoy D, Brooks P, Woolf A, et al. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios de prevalencia: modificación de una herramienta existente y evidencia de acuerdo entre evaluadores. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):934–939.
- [17] Aromataris E, Fernández RS, Godfrey C, et al. Metodología para las revisiones generales del JBI. Manual de revisores del Instituto Joanna Briggs: edición de 2014 / Suplemento (págs. 1–34). Australia: Instituto Joanna Briggs; 2014.
- [18] Dong X, Jiang H, Li S, et al. Las concentraciones bajas de testosterona sérica se asocian con un rendimiento cognitivo deficiente en los hombres mayores, pero no en las mujeres. *Neurociencias del envejecimiento frontal*. 2021;13:712237.
- [19] Yaffe K, Lui LY, Grady D, et al. Disminución cognitiva en mujeres en relación con las concentraciones de estradiol no unido a proteínas. *Lanceta*. 2000;356(9231):708–712.
- [20] Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, et al. Cognición, estado de ánimo y concentraciones fisiológicas de hormonas sexuales en la posmenopausia temprana y tardía. *Proc Natl Acad Sci EE.UU. A*. 2013;110(50): 20290–20295 .
- [21] Koyama AK, Tworoger SS, Eliassen AH, et al. Hormonas sexuales endógenas y función cognitiva en mujeres mayores [Research Support, NIH, Extramural]. *Demencia de Alzheimer*. 2016;12(7): 758–765.
- [22] Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Función cognitiva y hormonas sexuales endógenas en mujeres mayores [Research Support, Gobierno de Estados Unidos, PHS]. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(11):1289–1293.
- [23] Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, et al. Niveles hormonales y función cognitiva en mujeres posmenopáusicas de mediana edad. *Envejecimiento neurobiol*. 2012;33(7):1138–1147.
- [24] Bojar I, Pinkas J, Gujski M, et al. Cambios cognitivos posmenopáusicos y niveles de andrógenos en el contexto del polimorfismo de la apolipoproteína E. *Ciencia médica del arco*. 2017;13(5):1148–1159.
- [25] Fukai S, Akishita M, Yamada S, et al. Asociación de los niveles plasmáticos de hormonas sexuales con el deterioro funcional en hombres y mujeres de edad avanzada [Research Support, Non-US Gov't]. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9(3):282–289.
- [26] Hogervorst E, Matthews FE, Brayne C. ¿Están los niveles óptimos de testosterona asociados con una mejor función cognitiva en mujeres y hombres mayores sanos? *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(10): 1145–1152.
- [27] Cunningham CJ, Sinnott M, Denihan A, et al. Niveles endógenos de hormonas sexuales en mujeres posmenopáusicas con enfermedad de Alzheimer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1099–1103.
- [28] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Declaración de posición: utilidad, limitaciones y dificultades en la medición de la testosterona: una declaración de posición de la Sociedad Endocrina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2): 405–413.
- [29] Kiely KM. Función cognitiva. En: Michalos AC, editor. *Enciclopedia de investigaciones sobre calidad de vida y bienestar*. Dordrecht: Springer Países Bajos; 2014. pág. 974–978.
- [30] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Miniestado mental": un método práctico para calificar el estado cognitivo de los pacientes para el médico. *J Psiquiatra Res*. 1975;12(3):189–198.
- [31] Tombaugh TN, McIntyre Nueva Jersey. El minixamen del estado mental: una revisión exhaustiva. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(9):922–935.
- [32] Palmqvist S, Hansson O, Minthon L, et al. Sugerencias prácticas sobre cómo diferenciar la demencia con cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer con pruebas cognitivas comunes. *Int J Geriatr Psiquiatría*. 2009;24(12):1405–1412.
- [33] Jefferson AL, Cosentino SA, Ball SK, et al. Errores producidos en el minixamen del estado mental y en la realización de pruebas neuropsicológicas en la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular isquémica y la enfermedad de Parkinson. *J Neuropsiquiatría Clin Neurosci*. 2002;14(3): 311–320.
- [34] Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, et al. El examen Mini-Mental State puede ayudar en la diferenciación de la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Alzheimer. *Int J Geriatr Psiquiatría*. 2002; 17(6):503–509.

- [35] Bojar I, Owoc J, Raczkiwicz D, et al. Déficit cognitivo posmenopáusico en relación con el nivel de andrógenos y la apolipoproteína e polimorfismo. *Soy J Geriatr Psiquiatría*. 2016;24(3):S143-S144.
- [36] Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, et al. Valor predictivo de APOE- $\epsilon$ 4 alelo para la progresión de DCL a demencia tipo AD: un metanálisis. *J Neurol Neurocirugía Psiquiatría*. 2011;82(10):1149-1156.
- [37] Boss L, Kang DH, Marcus M, et al. Hormonas sexuales endógenas y Función cognitiva en adultos mayores: una revisión sistemática. *oeste j Res. de Enfermería*. 2014;36(3):388-426.
- [38] Hogervorst E, Bandelow S, Moffat S. Aumento de testosterona Niveles y efectos sobre las funciones cognitivas en hombres y mujeres de edad avanzada: una revisión. *El fármaco Curr se dirige al trastorno neurológico del SNC*. 2005; 4(5):531-540.
- [39] Ma LH, Lin GZ, Wang M. Asociación entre el estrógeno y las pacientes femeninas con enfermedad de Alzheimer: un metanálisis. *Intj Clínica Exp Med*. 2017;10(1):135-141.
- [40] Xu J, Xia LL, Song N, et al. Testosterona, estradiol y globulina transportadora de hormonas sexuales en la enfermedad de Alzheimer: un metanálisis. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(3):215-222.
- [41] Somboonporn W, Davis S, Seif MW, et al. Testosterona para mujeres peri y posmenopáusicas. *Sistema de base de datos Cochrane Rev*. 2005; (4):CD004509.
- [42] Mezzullo M, Fazzini A, Gambineri A, et al. Fluctuación diurna paralela de testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona y 17OHprogesterona evaluada en suero y saliva: validación de un nuevo método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem para el perfilado de esteroides salivales. *Laboratorio Clin Chem Med*. 2017;55(9):1315-1323.