

REVISION

Niebla cerebral en la menopausia: una guía para el profesional de cuidado de la salud para tomar decisiones y el asesoramiento sobre cognición

P. M. Maki^a and N. G. Jaff^b

^aDepartamento de Psiquiatría, Psicología y OB/GIN, Universidad de Illinois Colegio de Medicina, Chicago, Illinois, EEUU; ^b Departamento de Patología Química, Servicio Nacional de servicio de Laboratorio y Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sud África

CONTACTO

Pauline M. Maki, Departamento de Psiquiatría, Psicología y OB/GIN, Universidad de Illinois Colegio de Medicina, 912 S. Wood St., Chicago, Illinois, EEUU; pmaki1@uic.edu

Resumen

Las mujeres de mediana edad comúnmente experimentan cambios en su función cognitiva a medida que pasan por la menopausia y expresan su preocupación acerca de si estos cambios representan las etapas iniciales de un trastorno cognitivo más grave. Los profesionales de la salud juegan un papel importante en el asesoramiento de las mujeres sobre los cambios cognitivos en la mediana edad y la normalización de la experiencia de las mujeres. El objetivo de este documento sobre cognición encargado por la Sociedad Internacional de Menopausia es proporcionar a los profesionales una descripción general de los datos que informan la atención clínica de las mujeres menopáusicas y un marco para el asesoramiento clínico y la toma de decisiones. Entre los temas presentados se encuentran los cambios cognitivos específicos que ocurren en la menopausia, la duración de dichos cambios y su gravedad. Se revisa el papel del estrógeno y los síntomas de la menopausia. Presentamos puntos de discusión para el asesoramiento clínico sobre los efectos de la terapia hormonal en la cognición y el riesgo de demencia en las mujeres, incluida la discusión del riesgo absoluto. Por último, se presenta una breve revisión de los factores de riesgo modificables para el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia, con orientación para asesorar a los pacientes sobre cómo optimizar su salud cerebral en la mediana edad y más allá.

Palabras clave: Menopausia; perimenopausia; cognición, memoria, terapia hormonal de la menopausia; demencia

Introducción

Las quejas cognitivas son frecuentes en mujeres de mediana edad y se asocian con una disminución de la calidad de vida¹. Estas quejas cognitivas se validan y documentan de manera confiable a lo largo de la transición a la menopausia (TM). Los estudios básicos y clínicos muestran un papel del estradiol en la mediación de los cambios cognitivos relacionados con la menopausia². Además, los síntomas de la menopausia, incluidos los síntomas vasomotores (SVM), los trastornos del sueño y los cambios de humor, contribuyen a las dificultades cognitivas en la mediana edad³, pero existen lagunas críticas en los datos sobre si este período de disfunción cognitiva predice el riesgo de demencia y si la terapia hormonal de la menopáusicas (THM) protege contra la demencia de inicio tardío o aumenta el riesgo. El tema del Día Mundial de la Menopausia 2022 es Cognición y Estado de Ánimo, y el objetivo de este documento sobre cognición encargado por la Sociedad Internacional de Menopausia es proporcionar a los profesionales de la menopausia una descripción general de los datos que informan la atención clínica de las mujeres menopáusicas y un marco para el asesoramiento clínico y toma de decisiones para sus pacientes.

Las secciones clave se enfocan en preguntas comúnmente planteadas en la atención clínica e incluyen:

- ¿Qué entendemos por función cognitiva y confusión mental?
- ¿Cómo cambia la función cognitiva en la menopausia?
- ¿Qué factores relacionados con la menopausia parecen influir en la cognición?
- ¿Qué papel juega THM?
- ¿Qué otros factores de riesgo modificables influyen en la cognición en la mediana edad?
- ¿Cuáles son las recomendaciones generalmente acordadas para optimizar la salud del cerebro que los médicos puedan compartir con sus pacientes?

Definición de la cognición y la niebla mental de la menopausia

La cognición se define como “todas las formas de conocimiento y conciencia, tales como percibir, concebir, recordar, razonar, juzgar, imaginar y resolver problemas”⁴. Las quejas cognitivas en la menopausia incluyen dificultad para recordar palabras y números, alteraciones en la vida diaria (extraviar elementos como llaves), problemas para concentrarse (distracción mental, pérdida del hilo del pensamiento, distracción más fácil) y olvido de citas y eventos⁵. Otra manifestación de las dificultades cognitivas son los síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad⁶. La constelación de cambios cognitivos en la menopausia a menudo se denomina "niebla mental" (consulte la Figura 1 para ver la definición). La gravedad de estos síntomas difiere considerablemente entre las mujeres y, con mayor frecuencia, se encuentra en el rango leve¹.

Algunas investigaciones, basadas en gran medida en estudios de ciencia básica, sugieren que los problemas cognitivos en la TM están relacionados con cambios cerebrales que persisten hasta la vejez y, en última instancia, pueden conducir a la demencia⁷⁻⁹. Pero, ¿implica eso que la menopausia 'causa' la demencia, y que las mujeres están en camino hacia la demencia una vez que pasan por la menopausia? Todas las mujeres pasan por la menopausia, pero la mayoría de las mujeres no desarrollarán demencia. En los EE. UU., por ejemplo, el riesgo de por vida de padecer demencia por la enfermedad de Alzheimer (EA) es del 19.5% a los 45 años y del 21.1% a los 65 años¹⁰. La prevalencia de la EA depende del sexo biológico y la ubicación geográfica, con tasas más altas entre las mujeres que entre los hombres y en Europa y Norteamérica que en Asia, África y Sudamérica¹¹. Sin embargo, se debe asegurar a las mujeres que, a menos que tengan antecedentes familiares de EA de inicio temprano, la demencia en la mediana edad es muy rara y afecta a 293.1 de cada 100,000 mujeres en todo el mundo^{11,12}.

Se define a la niebla mental de la menopausia como la constelación de síntomas cognitivos que experimentan las mujeres alrededor de la menopausia, que se manifiestan con mayor frecuencia en dificultades de la memoria y atención e involucran síntomas tales como dificultad para codificar y recordar palabras, nombres, historias o números, dificultad para mantener un hilo de pensamiento, distracción, olvido de intenciones (motivo para entrar en una habitación específica) y dificultad para cambiar de tareas

Figura 1. Definición de niebla cerebral de la menopausia.

Mensajes para llevar a casa para guiar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- La niebla mental de la menopausia se refiere a la constelación de síntomas cognitivos experimentados por las mujeres alrededor de la menopausia, que frecuentemente se manifiestan en dificultades de memoria y atención.
- Los cambios cognitivos en la menopausia no deben confundirse con la demencia; la demencia antes de los 64 años es rara.
- A pesar de que algunas investigaciones sugieren que los problemas cognitivos relacionados con la menopausia pueden conducir a la demencia más adelante en la vida, es importante tener en cuenta que los problemas cognitivos son comunes y, aunque todas las mujeres pasan por la menopausia, la gran mayoría no desarrollará demencia.

Dominios cognitivos afectados por la menopausia

Para comprender qué dominios cognitivos se ven afectados en la TM, es necesario realizar evaluaciones neuropsicológicas en una gran cohorte de mujeres longitudinalmente desde una línea de base previa a la menopausia hasta la postmenopáusia. Los dominios cognitivos que cambian de forma más fiable en la TM son el aprendizaje verbal y la memoria, con efectos más modestos o menos fiables sobre la velocidad psicomotora y la memoria/atención de trabajo¹³⁻¹⁸. La memoria de trabajo se refiere a la capacidad de retener y manipular elementos en la memoria a corto plazo, como recordar una nueva dirección de correo electrónico mientras se escribe el asunto del correo electrónico. El aprendizaje verbal y la memoria se refieren, respectivamente, a la codificación y recuerdo de palabras, pares de palabras, cuentos u otro material verbal. Hay diferencias ligadas al sexo biológico fiables en el aprendizaje verbal y la memoria a favor de las mujeres a lo largo de la vida^{19,20}. Las quejas de olvido de las mujeres de mediana edad están validadas por estudios

que muestran que la gravedad de la queja se correlaciona con el desempeño en las pruebas de memoria verbal^{21,22}. En estudios longitudinales, las funciones cognitivas de orden superior, como las funciones ejecutivas (por ejemplo: pensamiento estratégico, planificación) no cambian en la TM¹⁸.

A pesar de evidencia confiable del deterioro cognitivo relacionado con la menopausia en estos estudios longitudinales, el nivel promedio de rendimiento cognitivo se mantuvo dentro de los límites normales^{13-17,23}. El único estudio longitudinal que abordó la frecuencia del deterioro cognitivo de nueva aparición durante la TM involucró a mujeres de color de bajos ingresos, la mitad de las cuales tenía el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁶. Allí, entre el 11 y el 13% de las mujeres mostraron un inicio nuevo de deterioro cognitivo, una tasa que no difirió según el estado serológico del VIH. Se desconocen los factores que distinguen a las mujeres que son vulnerables a una nueva aparición de deterioro cognitivo en la TM. Algunas personas son vulnerables al deterioro cognitivo y la demencia debido a experiencias de vida como un bajo nivel de educación y ocupaciones y actividades de ocio que imponen exigencias limitadas a la cognición²⁴. Se dice que estos individuos tienen una baja reserva cognitiva²⁴. También puede ser que los síntomas menopáusicos persistentes, en particular la alteración del sueño, contribuyan a esta vulnerabilidad, entre otros factores, como la vulnerabilidad genética, la salud física, la salud mental y los factores estresantes de la vida.

Otra pregunta clínica clave es si estos cambios cognitivos se resuelven. Los hallazgos del Estudio de las Mujeres en todo el País sugieren que cualquier cambio cognitivo se limita a la perimenopausia¹³. Los hallazgos del estudio Penn Ovarian Aging indican que las dificultades en el aprendizaje verbal persisten en la postmenopausia, mientras que las dificultades en la memoria verbal se resuelven en la postmenopausia¹⁴. Críticamente, estos participantes no fueron seguidos hasta bien entrada la postmenopausia. Las mujeres de color de bajos ingresos mostraron cambios en el aprendizaje verbal y la memoria, así como cambios más sutiles en la atención/memoria de trabajo que persistieron hasta la posmenopausia¹⁶. Juntos, estos hallazgos sugieren que las dificultades de memoria se resuelven para muchas mujeres, pero persisten en algunas hasta la postmenopausia. Las dificultades en el aprendizaje verbal generalmente pueden persistir en la postmenopausia.

En términos más generales, estos hallazgos ayudan a aliviar las preocupaciones de las mujeres de que sus dificultades cognitivas son el signo de un trastorno cognitivo inminente como la EA. Estos cambios comienzan en la perimenopausia y normalmente se normalizan en la postmenopausia. En general, la historia natural de los cambios cognitivos en la menopausia sugiere una etiología relacionada con los cambios en las hormonas esteroides sexuales y la aparición de los síntomas de la menopausia, y no una fase temprana de un trastorno demencial.

Mensajes para llevar a casa para guiar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- Los estudios de investigación validan las quejas cognitivas del paciente en la menopausia.
- Las dificultades en el aprendizaje y la memoria verbal son especialmente comunes.
- Estas dificultades surgen en la perimenopausia cuando los ciclos menstruales se vuelven irregulares y se saltan ciclos.
- Si bien estas dolencias son problemáticas para las mujeres, por lo general se mantiene el rango normal de función; alrededor del 11 al 13% de las mujeres muestran un deterioro clínicamente significativo.
- El momento que aparecen estos cambios sugiere una etiología relacionada con las hormonas y los síntomas de la menopausia en lugar de la EA, que es rara en este momento.

¿Qué factores relacionados con la menopausia parecen influir en la cognición?

Los receptores de estrógeno están repletos en las áreas del cerebro que se ocupan de la memoria y otras funciones cognitivas, incluidos el hipocampo y la corteza prefrontal²⁵. Se muestra un papel causal del estradiol (E2) en los cambios en la memoria relacionados con la menopausia en estudios en los que la extirpación de los ovarios o la supresión de E2 con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina conduce a disminuciones en el aprendizaje verbal y la memoria que se revierten con el tratamiento con estrógenos²⁶⁻²⁸. Por lo tanto, es probable que las disminuciones de E2 contribuyan a los cambios en la memoria verbal y la memoria de trabajo observados en los estudios longitudinales.

Los síntomas de la menopausia, particularmente cuando se miden objetivamente con dispositivos portátiles, también parecen contribuir a las dificultades de memoria en la mediana edad. En dichos estudios, los SVM se relacionan fuertemente con las dificultades de memoria que persisten cuando se controlan las dificultades del sueño auto-informadas y el sueño objetivo^{29,30}. Los estudios de imágenes cerebrales relacionan los SVM

con cambios adversos en la estructura y función del cerebro³¹⁻³³. La evidencia inicial sugiere que estos cambios pueden revertirse incluso si la intervención no se basa en estrógenos³⁴. Las dificultades para dormir y el bajo estado de ánimo también se asocian con dificultades cognitivas en la menopausia^{21,35}. Aunque aún no se ha establecido un papel causal de la alteración del sueño en las dificultades cognitivas en la menopausia, existe evidencia sólida de los estudios de privación del sueño de un papel causal de la alteración del sueño en el aprendizaje verbal y las dificultades de memoria³⁶. Los síntomas depresivos y de ansiedad también están relacionados con síntomas cognitivos en la menopausia, aunque aún no se sabe si el tratamiento de esos síntomas provoca una afectación de la memoria²¹. La Figura 2 muestra un esquema general para comprender el papel de E2 y los síntomas de la menopausia en las dificultades de memoria en la mediana edad.

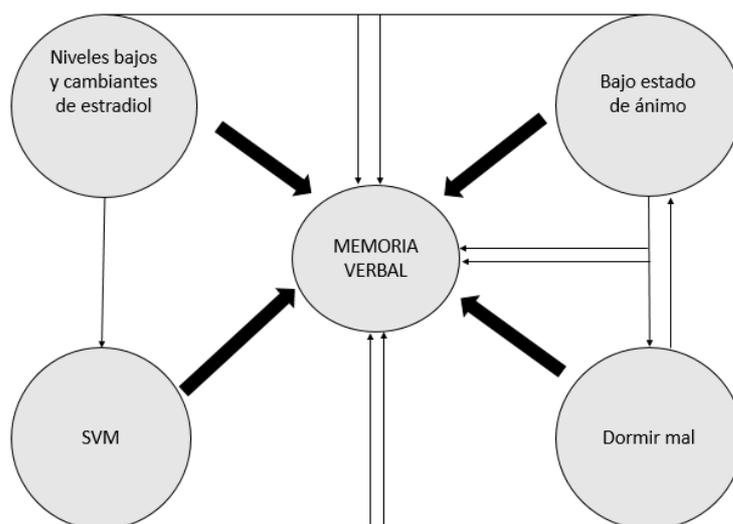


Figura 2. Modelo que relaciona el estradiol y los factores menopáusicos con la disfunción de la memoria verbal. VMS, síntomas vasomotores.

Mensajes para llevar a casa para guiar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- Las dificultades cognitivas en la mediana edad están relacionadas con cambios en el E2, SVM, el sueño y el estado de ánimo.
- El tratamiento de estos síntomas puede beneficiar la cognición.

¿Qué papel juega la THM?

THM y cognición

Puede ser evidente, a partir de la evidencia anterior, que la THM podría conferir beneficios en la perimenopausia cuando surgen dificultades cognitivas y en mujeres con SVM molestos. Lamentablemente, se desconoce el efecto de la THM en esos dos entornos, ya que no existen ensayos clínicos aleatorizados de THM o anticonceptivos orales sobre la cognición en mujeres perimenopáusicas, y no hay ensayos clínicos de THM sobre la cognición en mujeres con VMS de grado moderado a grave³. Lo que se ha estudiado es el efecto de la THM sobre la cognición en mujeres postmenopáusicas tempranas y tardías. En cuatro grandes ensayos clínicos, la THM tuvo efectos neutrales sobre la cognición en mujeres postmenopáusicas tempranas³⁷⁻⁴⁰. Los estudios arrojaron hallazgos similares en una variedad de regímenes de THM: E2 oral, E2 transdérmico, estrógeno equino conjugado más acetato de medroxiprogesterona (EEC/AMP) y EEC solo. Los efectos de la THM combinada sobre la cognición en mujeres postmenopáusicas tardías pueden depender del régimen; EEC/AMP parece tener efectos negativos en mujeres de 65 años o más⁴¹, mientras que E2 oral más progesterona vaginal tiene efectos neutrales en mujeres más de 10 años después de la menopausia natural o quirúrgica³⁹. Pequeños ensayos en mujeres con menopausia quirúrgica sugieren que la terapia con estrógenos (TE) beneficia la memoria⁴². En mujeres mayores, la TE tiene efectos neutrales sobre la cognición⁴³⁻⁴⁷.

THM y demencia

Muchas mujeres temen que, si toman THM, aumentarán su riesgo personal de demencia. Los datos de 5 años de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI) establecieron un riesgo dos veces mayor de *demencia por todas las causas* con EEC/AMP⁴⁸. La terapia solo con EEC no tuvo efecto sobre el riesgo de demencia por todas las causas⁴⁹. Se informaron hallazgos contrastantes en los datos de seguimiento de 18 años del WHI, donde el EEC condujo a una disminución del 26% en el riesgo de *muerte por EA* y el esquema EEC/AMP no produjo ningún efecto sobre la muerte por EA⁵⁰. Las razones de la discrepancia en los hallazgos de los datos de seguimiento de 5 y 18 años de la WHI no se entienden completamente. Si ambos hallazgos representan la verdad, pueden sugerir un riesgo temprano de la THM en la demencia para mujeres vulnerables (quizás aquellas con bajo rendimiento cognitivo inicial⁵¹ o aquellas con diabetes^{52,53}) seguido de un beneficio a largo plazo.

No existe un estudio a gran escala para informar la elección de la formulación de THM para los criterios de valoración cognitivos. Por lo tanto, debemos asirnos en grandes estudios basados en la población, y esos estudios, como el WHI, presentan hallazgos contradictorios. Dos de estos estudios destacan el conflicto. El primero, un gran estudio finlandés de casos y controles (> 84 000 mujeres), encontró que el uso sistémico de THM (TE sola o TE+P) se relacionó con un mayor riesgo de EA, independientemente de la particular formulación; incluso el EEC se asoció con un mayor riesgo de EA⁵⁴. Por el contrario, el segundo estudio, un estudio anidado de casos y controles de prácticas clínicas en todo el Reino Unido (118,501 mujeres de 55 años o más) encontró que, en general, la THM no se asoció con un aumento o disminución del riesgo de demencia o EA⁵⁵. El uso a largo plazo de TE durante 10 años o más se asoció con una probabilidad reducida de desarrollar demencia, mientras que el uso de THM durante 5 a 9 años se asoció con un aumento del 10% en el riesgo de demencia y el uso durante más de 10 años se asoció con un aumento del 20%⁵⁵. Con respecto a la formulación, el estradiol durante 1 a 5 años, pero no por más tiempo, se asoció con un riesgo reducido de EA⁵⁵. En general, la formulación de progesterona no influyó en los resultados, aunque el riesgo de demencia con didrogestrona fue ligeramente menor en comparación con otros progestágenos. Por lo tanto, no hay hallazgos consistentes en la literatura sobre la formulación de estrógenos y el riesgo de demencia.

Para las mujeres ooforectomizadas, se puede recomendar la TE al menos hasta la edad típica de presentación de la menopausia. Las mujeres ooforectomizadas que no fueron tratadas con TE tenían un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia 30 años después de la cirugía en comparación con las mujeres tratadas con TE inmediatamente después de la cirugía y que permanecieron con TE hasta al menos los 50 años, cuando se habría producido la menopausia natural⁵⁶. Este estudio y otros proporcionan pruebas convincentes de que la ovariectomía bilateral se debe realizar con precaución, se deben considerar los beneficios y los riesgos a largo plazo y se deben implementar estrategias adecuadas de seguimiento y tratamiento^{57,58}.

Asesoramiento sobre THM y demencia: riesgo y beneficio potencial

Al aconsejar a las pacientes sobre la THM y la demencia, puede ser útil transmitir el riesgo de demencia por todas las causas observado en el Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) en términos de riesgo absoluto y el número necesario para causar daño. La Tabla 1 muestra el riesgo de demencia por todas las causas basado en los resultados del brazo EEC/AMP del WHIMS⁵⁹. En ese escenario, el número de mujeres que es necesario tratar con EEC/AMP para causar un caso de demencia por todas las causas es de 436 mujeres. Estos datos pueden tranquilizar a las mujeres que desean utilizar la THM para aliviar los SVM. Las mujeres pueden ser conscientes de los datos contradictorios sobre el riesgo de demencia y la THM y pueden expresar interés en tomar THM para la prevención de la demencia. Los médicos desempeñan un papel importante a la hora de contextualizar cualquier beneficio percibido del uso de la THM para la prevención de la demencia. Utilizando los datos de seguimiento de 18 años del WHI, que encontraron una disminución del 26% del riesgo de muerte por demencia con el uso de EEC, como escenario del mejor caso posible⁶⁰, el número de mujeres necesarias a tratar para prevenir una muerte por EA es de 2,004. En otras palabras, en el mejor de los casos, sólo 1 de cada 2,004 mujeres tratadas con THM disminuiría su riesgo de muerte por EA. Tales estadísticas pueden ser útiles para transmitir que no es probable que una mujer individual disminuya su riesgo personal de muerte por EA utilizando THM. En su lugar, se recomiendan otras intervenciones descritas a continuación para reducir el riesgo de EA.

Tabla 1. Riesgo absoluto de demencia incidental y muerte por enfermedad de Alzheimer con terapia hormonal menopáusica basada en hallazgos de la Iniciativa de la Salud de la Mujer.

Resultado	Tasa en el brazo EEC/AMP, eventos por 10,000 mujeres-años	Tasa en el brazo placebo, eventos por 10,000 mujeres-años	Diferencia en la tasa, eventos por 10,000 mujeres-años	Número necesario para causar daño	Hazard ratio (Intervalo de confianza del 95%)
Demencia incidental por toda causa ^a	45 casos	22 casos	23 más casos	436	2.05 (1.21–3.48)
Muerte por Enfermedad de Alzheimer ^b	15 casos	20 casos	5 menos casos	2004	0.74 (0.59–0.94)

^a Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(20):2651–2662.

^b Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2017;318(10):927–938.
EEC, estrógeno equinos conjugados; AMP, acetate de medroxiprogesterona.

Mensajes para orientar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- Según las directrices actuales, no se recomienda la THM a ninguna edad para tratar los problemas cognitivos en la menopausia ni para prevenir el deterioro cognitivo o la demencia.
- Existen dos grandes lagunas clínicamente relevantes en la literatura científica: si la THM mejora la cognición en mujeres con SVM molestos y si la THM o los anticonceptivos orales mejoran la cognición en la perimenopausia.
- El uso de THM al principio de la postmenopausia parece ser seguro para la función cognitiva.
- El uso de TE en mujeres con menopausia precoz puede ser útil para mantener la función cognitiva y disminuir el riesgo de demencia.
- El uso de TE incluso en la postmenopausia tardía parece ser seguro para la función cognitiva.
- El uso de THM en la postmenopausia tardía es arriesgado si la formulación es EEC/AMP, pero parece ser neutro si la formulación es E2 oral más progesterona vaginal.
- La magnitud del efecto de la THM sobre la demencia, ya sea beneficioso o adverso, en la literatura es pequeña.
- No hay ningún hallazgo fiable en la literatura para guiar las decisiones de tratamiento sobre la formulación de la THM o la duración de su uso sobre el riesgo de demencia.

Factores de riesgo modificables para la demencia

Las pacientes con problemas cognitivos en la menopausia suelen preocuparse por el riesgo de demencia en el futuro. Un mensaje importante que hay que transmitir a estas pacientes es que la demencia puede posponerse o prevenirse abordando ciertos problemas de salud. Ciertos factores de riesgo de demencia como la edad y el género no son modificables, pero se estima que alrededor del 40% de las demencias en el mundo se deben a factores de riesgo modificables⁶¹. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión Lancet 2020^{61,62} coinciden en factores de riesgo modificables específicos, incluyendo la actividad física, el tabaquismo, la actividad cognitiva, la interacción social, la obesidad, la hipertensión, la diabetes, la discapacidad auditiva y la depresión. La Comisión Lancet también incluyó las lesiones cerebrales traumáticas y la contaminación atmosférica como factores de riesgo potencialmente modificables⁶¹.

La mediana edad es un momento ideal para intervenir sobre los factores de riesgo modificables para la demencia, ya que un meta-análisis reciente reveló cinco factores en la mediana edad que aumentaban el riesgo de demencia entre un 41% y un 78%, incluyendo la obesidad, la diabetes mellitus, el tabaquismo actual, la hipercolesterolemia y la hipertensión (presión arterial límite)⁶³. Una revisión sistemática complementaria encontró que otros tres factores - hiperhomocisteinemia, estrés psicológico y consumo excesivo de alcohol - estaban asociados con un elevado riesgo de demencia⁶³. La figura 3 ofrece a los clínicos

consejos para los pacientes sobre estrategias para optimizar la salud cognitiva basadas en factores de riesgo modificables para la demencia.

Se recomienda un enfoque múltiple para reducir el riesgo de demencia, ya que el riesgo de demencia aumenta un 20% con un factor de riesgo, un 65% con dos y un 200% con tres⁶⁴. Un gran ensayo clínico aleatorizado en individuos con riesgo de demencia encontró una mejora en la cognición con una intervención multidominio en el estilo de vida, incluyendo dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y monitorización del riesgo vascular⁶⁵.

Es especialmente importante intervenir sobre la hipertensión en la mediana edad como factor de riesgo para la demencia⁶⁶. La evidencia de un ensayo clínico en adultos de 50 años o más demostró que reducir la presión arterial (PA) a un objetivo de 120 mmHg prevenía el deterioro cognitivo leve, la fase preclínica de la demencia⁶⁷. Una PA sistólica superior a 130 mmHg en la mediana edad está relacionada con un aumento del 34% del riesgo de disfunción cognitiva y demencia, mientras que la relación entre la PA diastólica y el riesgo de demencia tenía forma de U, con una PA diastólica entre 90 y 100 mmHg se asociaba a un menor riesgo de EA⁶⁶.

Involucrar a los pacientes de mediana edad en estrategias de actividad física y control del peso es importante para la salud cognitiva. Las mujeres parecen estar especialmente motivadas para reducir el riesgo de demencia a través de la actividad física⁶⁸. En un estudio longitudinal basado en la población de mujeres de mediana edad, los altos niveles de condición física cardiovascular estaban relacionados con un menor riesgo de demencia⁶⁹. La OMS recomienda que los adultos mayores realicen un mínimo de 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada a la semana, o 75 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa comparable a lo largo de la semana, o una combinación equivalente de ambas⁶².

Las relaciones y los compromisos sociales son determinantes esenciales del bienestar a lo largo de la vida, mientras que el aislamiento social, la soledad, la escasa actividad social y un apoyo social deficiente aumentan el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en los adultos mayores⁷⁰. El compromiso social y la conectividad se han identificado como intervenciones útiles en la prevención de la degeneración cognitiva, sobre todo porque existe un riesgo añadido de demencia si la depresión se combina con un compromiso social inadecuado^{61,62,70}.

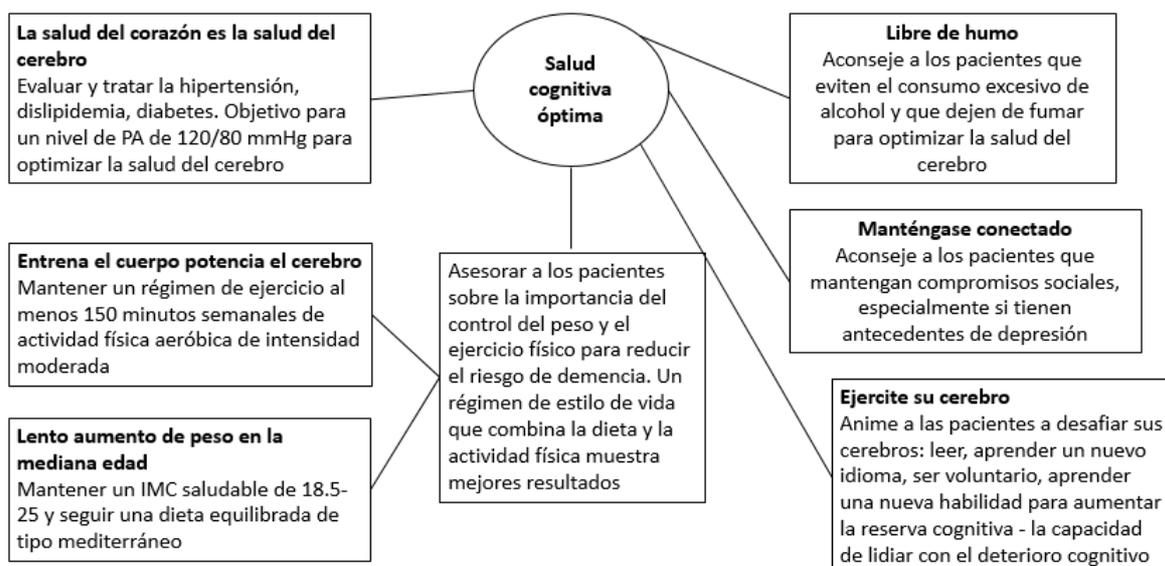


Figura 3. Consejos para pacientes para optimizar la salud cerebral basados en factores de riesgo modificables para la demencia. Fuente a partir de los factores de riesgo modificables para la prevención de la demencia de las directrices de la OMS de 2019 y de la Comisión Lancet de 2020^{61,62}.

Mensajes para orientar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- Algunos factores de riesgo modificables están relacionados con una mejor salud cognitiva, como la obesidad, la hipertensión, la diabetes, la actividad física, el tabaquismo, la actividad cognitiva, la interacción social, la discapacidad auditiva y la depresión.
- Se recomienda un enfoque múltiple para la prevención de la demencia, ya que los factores de riesgo modificables para la demencia son aditivos.
- La salud del corazón es la salud del cerebro. Evalúe y trate la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, buscando un nivel de PA $\geq 120/80$ mmHg para optimizar la salud cerebral.
- Aconsejar a los pacientes sobre la importancia del control del peso y el ejercicio físico para reducir el riesgo de demencia. Las mujeres deben mantener un régimen de ejercicio de al menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de intensidad moderada.
- Aconsejar a los pacientes que mantengan su compromiso social, especialmente si tienen antecedentes de depresión.
- Aconsejar a los pacientes que eviten el consumo excesivo de alcohol y que dejen de fumar para optimizar la salud cerebral.

Diferencias culturales y étnicas

De los seis millones de mujeres de todo el mundo que entran en la menopausia anualmente, el 76% vivirá en países en vías de desarrollo⁷¹. Los estudios sobre la menopausia realizados en países de renta alta no pueden aplicarse de forma acrítica a las mujeres de países de renta baja y media (PRBM)^{61,64}. Las mujeres estadounidenses de color con rentas bajas, que presentan similitudes con las mujeres de los PRBM, mostraron una mayor vulnerabilidad a los cambios cognitivos relacionados con la menopausia que las mujeres estadounidenses con rentas más altas, incluyendo descensos duraderos en la memoria/atención de trabajo y el recuerdo verbal⁷². Hay pocos datos sobre el efecto de la menopausia o de los factores de riesgo modificables en el rendimiento de las pruebas cognitivas de las mujeres de los PRBM^{61,64}. Su rendimiento cognitivo a lo largo de la TM puede diferir del de las mujeres de países de ingresos más altos debido a vulnerabilidades cognitivas relacionadas con un bajo nivel educativo, traumas en la primera infancia, mala nutrición, problemas de salud mental, trastornos de salud física, acontecimientos vitales estresantes y otros factores que difieren sustancialmente entre países. Las enfermedades transmisibles como el VIH también son más comunes en los PRBM y los resultados de los estudios sobre el VIH en EE.UU. no pueden generalizarse a los de los PRBM, donde el uso de la terapia antirretroviral no está tan extendido. El rendimiento cognitivo en la menopausia depende de factores como la gravedad del SVM, las alteraciones del sueño, los síntomas psicológicos, la edad de la menopausia y la menopausia quirúrgica, que pueden diferir entre culturas. Por último, la falta de opciones de tratamiento farmacológico para los síntomas menopáusicos en muchos países hace necesario un enfoque centrado en el estilo de vida para mantener la salud cerebral, reconociendo que las opciones para mejorar el estilo de vida pueden ser limitadas^{73,74}.

Mensajes para orientar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- En general, las pruebas sobre la cognición y la menopausia se basan en los hallazgos en las sociedades occidentales y pueden no ser generalizables a las mujeres de otras sociedades.
- El rendimiento cognitivo depende de muchos factores que difieren entre culturas, como el nivel educativo, la nutrición, los traumas en la primera infancia, la salud mental, la salud física, los acontecimientos vitales estresantes, la gravedad de los síntomas menopáusicos, la edad de la menopausia y la menopausia quirúrgica.
- En los PRBM, se puede orientar a las mujeres que experimentan cambios cognitivos en la menopausia para que consideren intervenciones sobre el estilo de vida centradas en la salud cardiometabólica, la dieta, las relaciones sociales y la actividad física.

COVID prolongado, niebla cerebral, problemas de memoria y falta de concentración

Se observan dificultades cognitivas persistentes tras la infección por el SARS-CoV-2, una afección que parece afectar de forma desproporcionada a las mujeres⁷⁵. Aunque se han descrito déficits de memoria y atención tras la infección por SARS-CoV-2^{76,77}, quizá la asociación más fuerte sea con la disfunción ejecutiva, como se puso de manifiesto en un estudio pre/post infección por SARS-CoV-2 de participantes en el estudio del biobanco del Reino Unido⁷⁸. Aunque la disfunción ejecutiva puede ser un síntoma de la TM, los estudios longitudinales no muestran un cambio fiable en ese dominio cognitivo a lo largo de la TM. Lamentablemente, la consideración de otros síntomas y quizá incluso la irregularidad del ciclo menstrual, pueden no ser especialmente útiles para distinguir las dificultades cognitivas debidas a la menopausia de las debidas a la infección por SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes del COVID de larga duración son la

disnea, la fatiga o el agotamiento y los trastornos del sueño o el insomnio⁷⁹. También se han descrito sudores nocturnos y desregulación de la temperatura. Las irregularidades del ciclo menstrual se asocian a la infección aguda por SARS-CoV-2 y a la vacunación⁸⁰, lo que puede explicarse por una interrupción a corto plazo de la función de las hormonas esteroideas sexuales, y que a su vez puede empeorar agudamente los síntomas peri- y postmenopáusicos⁸¹. No hay datos suficientes para orientar la identificación de los problemas cognitivos y las intervenciones relacionados con la menopausia frente al SARS-CoV-2.

Mensajes para orientar el asesoramiento clínico y la toma de decisiones

- Los síntomas de la menopausia y de la COVID prolongada son muy similares y pueden llevar a un diagnóstico erróneo.
- No hay datos suficientes para distinguir los problemas cognitivos debidos a la menopausia de los debidos al SARS-CoV-2, aunque la disfunción ejecutiva parece ser una característica destacada del SARS-CoV-2 y no de la menopausia.

Conclusión

Las quejas cognitivas en la menopausia son frecuentes y se asocian a ansiedad en muchas mujeres, que temen que estos cambios predigan una demencia en etapas posteriores de la vida. Los profesionales de la menopausia desempeñan un papel importante a la hora de normalizar esas quejas y proporcionar orientación basada en la evidencia para optimizar la salud cognitiva de sus pacientes. Las capacidades cognitivas más afectadas por la menopausia son el aprendizaje y el recuerdo de material verbal y, en menor medida, la memoria/atención de trabajo. El rendimiento cognitivo se mantiene dentro de los límites normales durante la TM para la gran mayoría de las mujeres. Las dificultades de memoria se resuelven para muchas mujeres tras la menopausia, pero pueden continuar en mujeres con vulnerabilidades cognitivas debidas a un bajo nivel educativo, disparidades sociales y otros factores. La disminución del E2 y los síntomas de la menopausia - VMS, trastornos del sueño y problemas de humor- influyen en la cognición de las mujeres de mediana edad. El tratamiento de estos problemas puede ayudar a mejorar la cognición, aunque todavía no se dispone de datos de ensayos clínicos para recomendar definitivamente este enfoque. Los problemas de memoria en la menopausia no deben confundirse con la demencia, que es poco frecuente antes de los 64 años. Algunas investigaciones sugieren que los problemas cognitivos perimenopáusicos pueden influir en el riesgo de demencia en etapas posteriores de la vida, pero ese trabajo se encuentra en sus primeras fases. La MHT no se recomienda a ninguna edad para tratar los problemas cognitivos de la menopausia ni para prevenir el deterioro cognitivo o la demencia en etapas posteriores de la vida. En las notas que vienen en los paquetes de la THM se señala el aumento del riesgo de demencia observado en el WHIMS; este riesgo se traduce en la necesidad de tratar a 436 mujeres para provocar un nuevo caso de demencia. Los datos de seguimiento a largo plazo del WHI contradicen los datos del WHIMS y sugieren una reducción del riesgo de muerte por EA. Sin embargo, incluso en el mejor de los casos, los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la muerte por EA se traducen en la necesidad de tratar a 2,004 mujeres para reducir el riesgo de muerte por EA, una tasa que desaconseja que las mujeres utilicen la THM para prevenir la demencia. No existen hallazgos fiables en la literatura para guiar las decisiones terapéuticas en cuanto a la formulación o duración del tratamiento. El asesoramiento clínico debería centrarse en un enfoque múltiple para reducir la demencia a través de factores de riesgo modificables como la obesidad, la hipertensión, la diabetes, la actividad física, el tabaquismo, la actividad cognitiva, la interacción social, la discapacidad auditiva y la depresión.

Potenciales conflictos de interés Pauline Maki ha recibido honorario por consultoría de AbbVie, Astellas, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer, y Mithra y tiene acciones en Alloy, MidiHealth, y Estrigenix. Nicole Jaff no tiene conflictos de interés. Los autores son los únicos responsables por el contenido y escritura de este documento.

Fuente de financiación Ninguno.

Referencias

1. Greendale G, Karlamangla AS, Maki PM. The menopause transition and cognition. *JAMA Insights*. 2020;323(15)
2. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
3. Maki P, Thurston R. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(562275).
4. APA Dictionary of Psychology. In *APA Dictionary of Psychology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2022.
5. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(4):351–362.
6. Epperson C, Shanmugan S, Kim D, et al. New onset executive function difficulties at menopause: a possible role for lisdexamfetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3091–3100.
7. Rettberg J, Yao J, Brinton R. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):8–30.
8. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, et al. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention. *Front Aging Neurosci*. 2022;16(83):1807.
9. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230.
10. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2013;11(3):310–320.
11. Cao Q, Tan C, Xu W, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–1166.
12. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1080–1090.
13. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72(21):1850–1857.
14. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3829–3838.
15. Kilpi F, Soares ALG, Fraser A, et al. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):177.
16. Maki PM, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.
17. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: Hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
18. Maki P, Weber M. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric*. 2021;24(4):382–388.
19. Kramer J, Yaffe K, Lengsfelder J, Delis D. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(1):97–102.
20. Kramer J, Delis D, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol*. 1988;44:907–915.
21. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013;20(12):1236–1242.
22. Weber M, Mapstone M. Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(4):694–700.
23. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*. 2006;53(4):447–453.
24. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015–2028.
25. Osterlund M, Keller E, Hurd Y. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*. 2000;95(2):333–342.
26. Sherwin B. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
27. Georgakis M, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou E. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:9–19.
28. Grigorova M, Sherwin B. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*. 2006;9(3):181–194.
29. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856.

30. Fogel J, Rubin LH, Kilic E, Walega DR, Maki PM. Physiologic vasomotor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020;27(11):1209–1219.
31. Maki PM, Wu M, Rubin LH, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause*. 2020;27(3):269–277.
32. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23(1):27–32.
33. Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. Menopausal hot flashes and the default mode network. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1572–1578 e1571.
34. Maki PM, Rubin LH, Savarese A, et al. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: Evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016;92:123–129.
35. Weber MT, Rubin LH, Schroeder R, Steffenella T, Maki PM. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric*. 2021;24(4):401–407.
36. Newbury CR, Crowley R, Rastle K, Tamminen J. Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*. 2021;147(11):1215–1240.
37. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*. 2007;69(13):1322–1330.
38. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.
39. 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.
40. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 Years. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1429–1436.
41. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1802–1810.
42. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.
43. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688–695.
44. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):387–393.
45. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141–149.
46. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):426–431.
47. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4152–4161.
48. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651–2662.
49. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947–2958.
50. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.
51. Espeland M, Rapp S, Shumaker S, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–2968.
52. Resnick S, Espeland M, Jaramillo S, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009;72(2):135–142.
53. Espeland M, Brinton R, Hugenschmidt C, et al. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316–2324.
54. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364(1665).
55. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374(n2182).
56. Rocca W, Bower J, Maraganore D, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083.
57. Georgakis M, Petridou E. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? . *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).

58. Rocca W, Mielke M, Gazzuola RL, Stewart E. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric*. 2021;24(5):466–473.
59. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(20):2651–2662.
60. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;18(10):927–938.
61. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446.
62. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization. 2019.
63. Li X, Zhang M, Xu W, et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(14):1254–1268.
64. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey K. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
65. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263.
66. Ou Y, Tan C, Shen X, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225.
67. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson J, Pajewski N, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;321(6):553–561.
68. Oliveira D, Knight H, Jones K, Ogollah R, Orrell M. Motivation and willingness to increase physical activity for dementia risk reduction: Cross-sectional UK survey with people aged 50 and over. *Aging Ment Health*. 2022;26(9):1899–1908.
69. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298–e1305.
70. Penninkilampi R, Casey A, Singh M, Brodaty H. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1619–1633.
71. OlaOlorun F, Shen W. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. 2020.
72. Maki P, Springer G, Anastos K, et al. Cognitive changes during the menopausal transition: a longitudinal study in women with and without HIV. *Menopause*. 2021;28(4):360–368.
73. Drew S, Khutsoane K, Buwu N, et al. Improving experiences of the menopause for women in Zimbabwe and South Africa: co-producing an Information resource. *Soc Sci*. 2022;11(143).
74. Jaff N, Crowther N. The association of reproductive aging with cognitive function in sub-Saharan African women. *Methods Mol Biol*. 2022;2343:71–91.
75. Thompson E, Williams D, Walker A, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. 2022;13(1):3528.
76. Vanderlind W, Rabinovitz B, Miao I, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(4):420–433.
77. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara M, et al. Characteristics and impact of long Covid: findings from an online survey. *PLoS One*. 2022;17(3).
78. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707.
79. Nasserie T, Hittle M, Goodman S. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
80. Muhaidat N, Alshrouf M, Azzam M, Karam A, Al-Nazer M, Al-Ani A. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: a cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health*. 2022;14:395–404.
81. Stewart S, Newson L, Briggs T, Grammatopoulos D, Young L, Gill P. Long COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11(100242).