

Graciela Jiménez-Rubio¹
José J. Herrera-Pérez¹
Olivia T. Hernández-Hernández²
Lucía Martínez-Mota¹

La deficiencia de andrógenos y su relación con el deterioro en la memoria en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer

¹Laboratorio de Farmacología Conductual. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. México

²Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Comisionada al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

El envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer (EA) se asocian con una declinación de la cognición y la memoria, cuya gravedad aumenta en la EA. Varias investigaciones apuntan a una mayor participación de los ovillos neurofibrilares respecto a las placas seniles, como responsables del deterioro cognitivo en la EA y en el envejecimiento normal. Por otro lado, el envejecimiento se relaciona con una reducción en los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S), así como de testosterona (T); algunas evidencias básicas y clínicas indican que esta condición se asocia con deterioro en la memoria. Varios estudios en animales revelan que la administración de DHEA, DHEA-S y T mejoran la ejecución de tareas cognitivas. Sin embargo, el efecto de estas hormonas en el ámbito clínico no es claro, en parte por el balance entre los beneficios y los riesgos de una terapia hormonal en pacientes ancianos, así como por el desconocimiento de los mecanismos celulares que subyacen a sus efectos sobre la memoria en la vejez y en patologías relacionadas. El objetivo de esta revisión narrativa es analizar el papel de los esteroides DHEA, DHEA-S y T en la memoria en el envejecimiento normal y en la EA, así como la modulación en la hiperfosforilación de la proteína tau, un marcador molecular de la patología de la EA, por estas hormonas. El método empleado en esta revisión fue una búsqueda en la base de datos de Pubmed con los siguientes términos: DHEA, DHEA-S, T, memoria, terapia de privación de andrógenos, proteína tau, envejecimiento y EA. Finalmente, se analizará el empleo de estos esteroides como un coadyuvante en el tratamiento de las alteraciones de memoria en sujetos envejecidos y en pacientes con EA.

Palabras clave: Memoria, Testosterona, Dehidroepiandrosterona, Terapia de privación de andrógenos, Proteína tau, Envejecimiento, Enfermedad de Alzheimer

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(5):227-47

Correspondencia:

Graciela Jiménez-Rubio
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Calzada México Xochimilco, 101
Tlalpan, Huipulco
C.P. 14370 Ciudad de México, México
Correo electrónico: graylin@imp.edu.mx

Relationship between androgen deficiency and memory impairment in aging and Alzheimer's disease

Aging and Alzheimer's disease (AD) are associated with a declination of cognition and memory, whose severity increases in AD. Recent investigations point to a greater participation of neurofibrillary tangles (NFTs) than that of senile plaques, as responsible for cognitive impairment in AD and normal aging. On the other hand, aging is related with reduced levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S) as well as testosterone (T). Basic and clinical studies give evidence that hypoandrogenism is associated with memory impairment. Accordingly, some animal studies show that the administration of these hormones improves the performance of cognitive tasks. However, effects of DHEA, DHEA-S, and T in the clinical setting, are not clear in part because of the balance between the benefits and risks of hormone therapy in aging subjects and because the cellular mechanism underlying its effects on memory in old age and related pathologies are unknown. The objective of this review is to analyze the role of DHEA, DHEA-S, and T, on memory in normal aging and in AD, and to determine whether these hormones modulate the hyperphosphorylation of tau protein, a molecular marker in AD pathology. The method used in the review included articles from the PubMed database, using the following search terms: DHEA, DHEA-S, T, memory, androgen deprivation therapy, tau protein, aging, and AD. Finally, we analyze the use of these steroids as an adjunct in the treatment of memory deficits in aging subjects and AD patients.

Keywords: Memory, Testosterone, Dehydroepiandrosterone, Androgen deprivation therapy, Tau protein, Aging, Alzheimer's disease

INTRODUCCIÓN

La población de ancianos ha aumentado drásticamente en los últimos 100 años debido a los avances de la medicina y la salud pública¹. En el mundo, el porcentaje de individuos mayores de 60 años incrementó de 9.2% en 1990 a 11.7% en 2013 y se estima que alcanzará el 21.1% para el 2050. Este incremento de individuos ancianos elevará las demandas en la salud pública y los servicios médicos y sociales, por lo cual es importante crear alternativas de prevención y tratamiento para reducir el impacto del envejecimiento en la salud y mejorar la calidad de vida en esta población.

El envejecimiento se asocia a una declinación gradual de la memoria y se estima que la tasa de prevalencia de la demencia (principalmente tipo Alzheimer) se eleva de manera importante en sujetos mayores de 65 años. Entre los factores de riesgo para padecer demencia en la vejez, se encuentran un estilo de vida poco saludable, depresión a lo largo de la vida y enfermedades cardiovasculares. De forma interesante algunos autores proponen que la reducción de las hormonas esteroides que ocurre durante el envejecimiento podría tener un papel importante en el inicio y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas². Estudios en varones y en modelos animales con sujetos del sexo masculino sugieren que existe una relación entre la disminución de andrógenos y las alteraciones de la memoria durante la vejez³⁻⁸. Por lo que se ha planteado la posibilidad de que la restitución con andrógenos prevenga o retrase algunos aspectos del deterioro cognitivo y sus correlatos moleculares en el envejecimiento normal y en la demencia tipo Alzheimer.

En la presente revisión se describe la relación entre la disminución de la testosterona (T) y la dehidroepiandrosterona (DHEA) con el déficit en la memoria asociado al envejecimiento. Se revisan estudios sobre el efecto de terapias antiandrogénicas sobre la memoria y otras funciones cognitivas en varones en la transición a la vejez. Se incluyen estudios clínicos y básicos del efecto de tratamientos de restitución con estos andrógenos en la memoria. Asimismo, se plantea una posible asociación entre una mejora en la memoria, el efecto de los andrógenos y la disminución en la fosforilación de la proteína tau, un marcador neuropatológico presente en la EA.

MÉTODOS

Los artículos analizados en la presente revisión narrativa se encontraron en la base de datos de PubMed. La búsqueda de la información se realizó el 11 de noviembre del 2016, abarca un periodo de entre 10 a 28 años y se emplearon varias rutas de búsqueda utilizando términos MeSH. La selección de los artículos se realizó en principio sólo con los títulos y el resumen tomando en consideración los criterios

de inclusión y exclusión. Posteriormente, se realizó la evaluación del texto completo y se eligieron 60 artículos de un total de 188 (ver tabla 1).

REDUCCIÓN DE ANDRÓGENOS DEPENDIENTE DEL ENVEJECIMIENTO

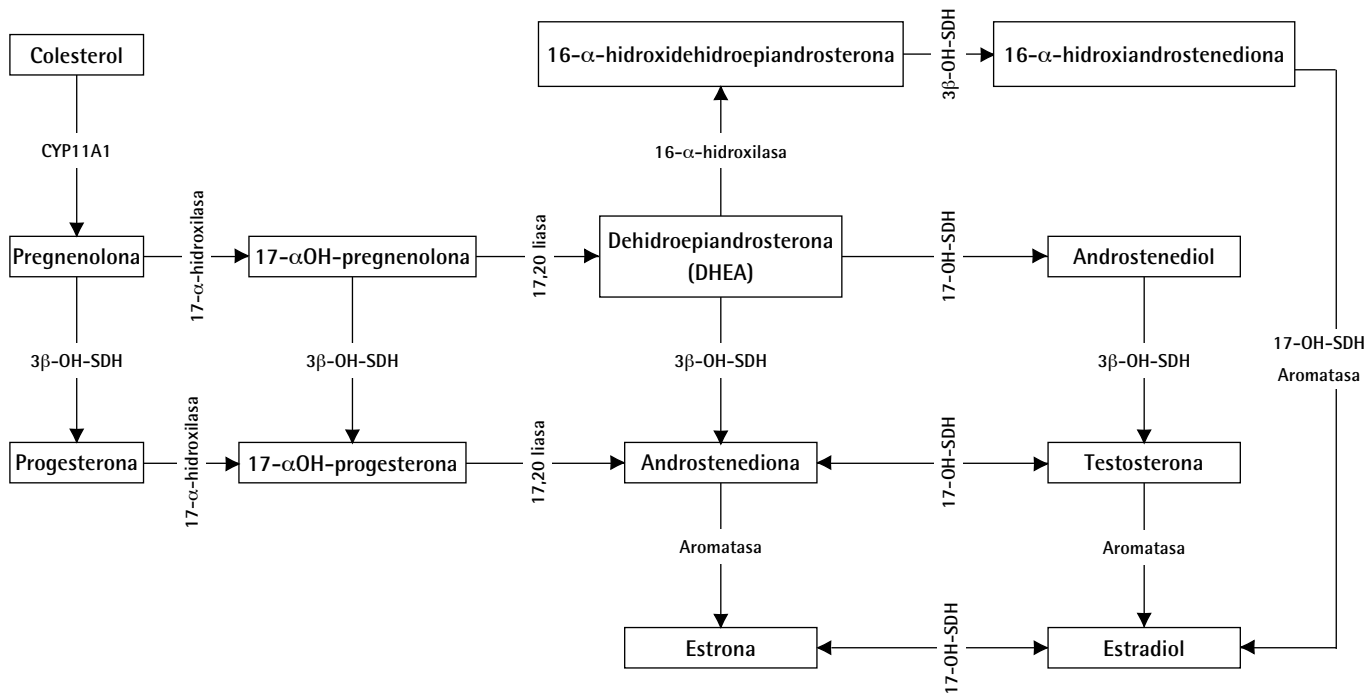
Los andrógenos y sus metabolitos son esteroides derivados del colesterol (Figura 1). En los seres humanos, la DHEA y su sulfato (DHEA-S) representan los principales andrógenos secretados por la glándula suprarrenal, cuyos niveles incrementan durante la niñez y pubertad, alcanzan su nivel máximo a los veinte años y el nadir entre los 60 y 70 años^{9,10}. Por sus acciones en el SNC, DHEA y DHEA-S, al igual que T, han sido clasificados como esteroides neuroactivos ya que son secretados por glándulas, pero son capaces de regular la actividad neuronal¹¹. También son considerados neuroesteroides porque pueden ser sintetizados *de novo* en el tejido nervioso, de manera independiente de las glándulas adrenales y de las gónadas¹². DHEA y DHEA-S actúan a través de varios mecanismos de acción para producir efectos biológicos en el eje del estrés, en el sistema inmune y cardiovascular. En el SNC, estos andrógenos favorecen la neuroprotección, el crecimiento de las neuritas, la neurogénesis y sobrevivencia neuronal, la síntesis y secreción de catecolaminas, además poseen efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antigluco-corticoides. Ambos andrógenos modulan funciones fisiológicas, tales como la conducta sexual, la alimentación, la emoción y la cognición¹³⁻¹⁸.

DHEA es precursora de la T, considerada el andrógeno predominante y biológicamente más importante en el hombre. La mayor parte de la T circulante en el varón proviene de los testículos, que secretan la hormona de manera circadiana, observándose los niveles más altos en la mañana y los más bajos en la noche¹⁹. Estudios longitudinales confirman que los niveles más altos de T ocurren en la segunda y tercera década de vida; en los años subsiguientes los niveles disminuyen a una tasa del 1 a 1.5% por año²⁰. Este declive se observa tanto en la fracción libre (fracción disponible, no unida a proteínas) como en los niveles séricos de T total (definida como la suma de T unida a proteínas en sangre y la T libre)²¹, y se origina por la disminución de la capacidad secretora testicular, así como por alteraciones en los pulsos de las neuronas que sintetizan y liberan a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)²¹. Como resultado más del 60% de los hombres ancianos sanos tienen aproximadamente el 50% de los niveles de T libre de un hombre entre 30 y 35 años (0.25 vs 0.55 ng/ml)²², efecto que se conoce como deficiencia parcial de andrógenos.

La deficiencia parcial de andrógenos provoca alteraciones físicas, emocionales y conductuales, tales como fatiga, disminución de la masa muscular, aumento de peso, irritabi-

| Tabla 1 | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodología utilizada para la selección de los artículos empleados en la revisión consultando la base de datos de PubMed | | | | | |
| Título | Periodo de búsqueda | Términos MeSH | Artículos encontrados | Artículos incluidos | Criterios de inclusión y exclusión |
| Participación de la DHEA y DHEA-S en la memoria de sujetos ancianos y pacientes con enfermedad de Alzheimer | 1988-2016 | ((("Aging"[Mesh]) and "Dehydroepiandrosterone" [Mesh]) and "Memory"[Mesh]) | 26 | 6 | Inclusión: Hombres ancianos; pacientes con enfermedad de Alzheimer; evaluación de la memoria espacial o memoria de trabajo; administración de DHEA, DHEA-S o medición de sus niveles Exclusión: Artículos de revisión, estudios en mujeres y en animales |
| Efecto de la testosterona en la memoria de sujetos ancianos y pacientes con enfermedad de Alzheimer | 1990-2016 | ((("Aging"[Mesh]) and "Testosterone" [Mesh]) and "Memory" [Mesh]) | 33 | 11 | Inclusión: Hombres ancianos; pacientes con enfermedad de Alzheimer; evaluación de la memoria espacial o memoria de trabajo; administración de testosterona o medición de sus niveles Exclusión: Artículos de revisión, estudios en mujeres y en animales |
| Evaluación de la DHEA y DHEA-S en modelos animales de memoria | 1987-2016 | ((("Dehydroepiandrosterone" [Mesh]) and "Memory"[Mesh]) not "Humans"[Mesh]) | 35 | 12 Se incluyó 1 artículo relacionado | Inclusión: Ratas jóvenes y viejas; evaluación de la memoria espacial, de trabajo o de referencia; administración de DHEA o DHEA-S Exclusión: Artículos de revisión, estudios en hembras, pruebas donde no se evalúa la memoria espacial |
| Estudio del efecto de la testosterona en modelos animales de memoria | 1983-2016 | ((("Testosterone"[Mesh]) and "rats"[Mesh]) and "Memory"[Mesh]) not "humans"[Mesh]) | 40 | 13 Se incluyó además 1 artículo relacionado | Inclusión: Ratas jóvenes y viejas; evaluación de la memoria espacial, de trabajo o de referencia; modelos animales de demencia; administración de testosterona Exclusión: Artículos de revisión, estudios en hembras, pruebas donde no se evalúa la memoria espacial |
| Evaluación del efecto de la DHEA, DHEA-S en la proteína tau | 2002-2016 | ((("Alzheimer disease"[Mesh]) and "Dehydroepiandrosterone" [Mesh]) and "tau proteins"[Mesh]) | 3 | 2 | Inclusión: Sujetos ancianos, pacientes con enfermedad de Alzheimer, estudios en modelos animales de Alzheimer; administración de DHEA, DHEA-S o medición de sus niveles; determinación de la proteína tau. Exclusión: Artículos de revisión |
| Efecto de la terapia de privación de andrógenos en la memoria | 2006-2016 | Androgen deprivation therapy and cognition (PubMed) | 43 | 8 Se incluyeron además 2 artículos relacionados | Inclusión: Diseños de casos y controles, longitudinales, y estudios retrospectivos. Exclusión: Artículos de revisión y estudios cualitativos |
| Estudio del efecto de la testosterona en la proteína tau | 1997-2016 | ((("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "Testosterone"[Mesh]) AND "tau Proteins"[Mesh]) | 4 | 2 Se incluyeron además 2 artículos relacionados | Inclusión: Sujetos ancianos, pacientes con enfermedad de Alzheimer, estudios en modelos animales de Alzheimer; administración de testosterona o medición de sus niveles; determinación de la proteína tau Exclusión: Evaluación en cultivos celulares |

PubMed: Public Medline; MeSH: Medical Subject Headings; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona



CYP11A1: Enzima que separa la cadena lateral del colesterol.
 3β-OH-SDH: Deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide.
 17-OH-SDH: Deshidrogenasa de 17-hidroxiesteroide

Figura 1 | Vías de síntesis de DHEA y Testosterona.

lidad, depresión y fallas en la cognición. Estas alteraciones se deben a la reducción del efecto de la T sobre la actividad de estructuras cerebrales como el área preóptica medial, el núcleo de la *estria terminalis*, la amígdala medial, los núcleos hipotalámicos, el septum lateral, y la capa celular piramidal del hipocampo^{23,24}, en estas neuronas la T produce efectos a través de mecanismos genómicos y no-genómicos²⁵. La mayoría de los efectos biológicos de los andrógenos están mediados por mecanismos genómicos a través del receptor a andrógenos (RA), que puede actuar como un activador de vías de señalización y como un factor de transcripción activado por su ligando regulando la expresión de genes blanco de los andrógenos²⁶. Además, los andrógenos pueden actuar por mecanismos no-genómicos que involucran la formación de segundos mensajeros, la activación de vías de señalización como la proteína cinasa A y C (PKA y PKC), proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) e incremento de calcio intracelular²⁷. Considerando la ubicación de los RA y estos mecanismos, los tratamientos de restitución con T han demostrado mejorar el estado de ánimo y algunos aspectos de la cognición^{28,29}, aunque el balance entre los riesgos y

beneficios pone en duda el uso de T como un tratamiento durante la vejez³⁰.

Por otro lado, el mecanismo de acción de DHEA y su sulfato es complejo. Su baja afinidad por los RA parece indicar que sus efectos sobre la plasticidad neuronal no son mediados por estos receptores. Sin embargo, se han descrito una gran variedad de mecanismos de acción de este andrógeno que involucran varios sistemas de neurotransmisión³¹⁻³⁹ (Tabla 2), entre ellos destaca su interacción con los receptores sigma a opioides y con receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), por lo cual tienen la capacidad de modificar la excitabilidad neuronal. Los estudios sugieren que la interacción con estos sistemas subyace a los cambios de largo plazo, como el incremento en la neurogénesis y la neuroprotección.

EL ENVEJECIMIENTO PRODUCE UNA DECLINACIÓN DE LA MEMORIA

El envejecimiento es un proceso de declinación funcional que involucra un déficit en las habilidades cognitivas⁴⁰.

| Tabla 2 Mecanismos de acción de DHEA y DHEA-S | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia | Mecanismo de acción | Respuesta biológica |
| Kurata et al. ³¹ | Inhibe la producción de óxido nítrico inducida por NMDA y la actividad de la sintasa de óxido nítrico sensible a calcio Receptor σ 1 | Neuroprotección. Protege en contra de la neurotoxicidad inducida por NMDA |
| Hajszan et al. ³² | Sus efectos son mediados a través de la aromatización a estradiol | Crecimiento de neuritas. Incrementa la densidad de espinas sinápticas en el área CA1 del hipocampo |
| Compagnone y Mellon ³³ | Participa el receptor NMDA | Crecimiento de neuritas. Produce cambios morfológicos en neuronas neocorticales incrementando la longitud axonal, la presencia de varicosidades y la formación de procesos en forma de canasta alrededor de los cuerpos celulares |
| Suzuki et al. ³⁴ | Señalización del receptor NMDA después de activación del receptor σ 1 | Neurogénesis. Incrementa la proliferación y el número de células madre neurales |
| Zhang et al. ³⁵ | Ruta de señalización serina-treonina proteína cinasa Akt | Apoptosis. Incrementa la actividad de la cinasa Akt en cultivos de precursores neurales y decrementa la apoptosis |
| Charalampopoulos et al. ³⁶ | Estimula la despolimerización de actina y el desensamble de los filamentos de actina | Síntesis y secreción de catecolaminas. Incrementa la secreción de norepinefrina y dopamina (DHEA-S más lento que DHEA) y estimula la producción de catecolaminas (DHEA-S) |
| Aragno et al. ³⁷ | Inhibe la activación del NF- κ B | Antioxidante. Decrementa el peróxido de hidrógeno y el 4-hidroxi-nonenal, incrementa el glutatión, la catalasa y la peroxidasa de glutatión; decrementa la activación de NF- κ B en el hipocampo de ratas diabéticas |
| Iwasaki et al. ³⁸ | Inhibe la activación de NF- κ B | Anti-inflamatorio. Inhibe la activación de NF- κ B estimulada por TNF α |
| Cardounel et al. ³⁹ | Decrementa la localización nuclear del receptor a glucocorticoides | Antiglucocorticoide. Protege de la muerte neuronal inducida por glutamato |
| DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; NMDA: N-metil-D-aspartato; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa | | |

Dos eventos comunes en el envejecimiento son las deficiencias en la memoria de trabajo, dependiente de la corteza prefrontal^{41,42} (ver tabla 3), y la memoria declarativa dependiente del hipocampo y otras regiones del lóbulo temporal medial (las cortezas peririnal, entorrinal y parahipocampal adyacentes al hipocampo)⁴³. La memoria de trabajo se refiere al procesamiento y almacenamiento temporal de la información durante la realización de una tarea cognitiva⁴⁴. La memoria declarativa, una memoria a largo plazo que se divide en episódica y semántica, es aquella que involucra información accesible conscientemente sobre hechos y eventos, y contextualiza a los sujetos en un lugar, en un tiempo y en una situación determinada⁴³.

La memoria episódica se refiere a la memoria de eventos personales que ocurren en un lugar y en un tiempo particular, es la memoria más afectada en personas ancianas,

las cuales manifiestan los eventos recientes de forma menos precisa o específica, por ejemplo, aunque pueden saber que un evento particular ocurrió, es poco probable que recuerden donde y cuando ocurrió⁴⁵. En los sujetos ancianos los problemas en la memoria episódica involucran deficiencias en los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de información^{45,46} (ver tabla 3); sin embargo, no presentan un deterioro significativo en la memoria semántica, que es el conocimiento general acerca del mundo, de las palabras y los conceptos. Aunque el acceso a la información puede ser más lento (particularmente para palabras y nombres), la organización del conocimiento no cambia con la edad⁴⁷.

Otras funciones cognitivas que se deterioran en el envejecimiento son la atención y el control ejecutivo. Los sujetos ancianos muestran un daño significativo en tareas que re-

| Tabla 3 | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Déficits en la memoria de trabajo, en la memoria episódica y en la memoria semántica en ancianos y en pacientes con Enfermedad de Alzheimer | | | |
| Referencia | Participantes | Prueba realizada | Resultado |
| Gick et al. ⁴² | 18 sujetos jóvenes (22 años) y 18 ancianos (68 años) | Tareas de memoria de trabajo | Los ancianos mostraron un decremento de la ejecución en la memoria de trabajo |
| Jennings y Jacoby ⁴⁶ | 24 sujetos jóvenes (18-21 años) y 24 ancianos (63-80 años) | Memoria episódica. Paradigma intervalo-repetición | En comparación con los jóvenes, los ancianos presentan un deterioro en la recolección de información, lo cual requiere de recuperación de detalles episódicos |
| Baddeley et al. ⁹⁰ | 28 pacientes con enfermedad de Alzheimer (65 años; 12 hombres y 16 mujeres). 18 sujetos controles ancianos (64 años; 8 hombres y 10 mujeres) | Memoria de trabajo. Tareas: seguimiento (el sujeto tiene que seguir un cuadro en movimiento), supresión articular (los sujetos pronuncian los números del 1 al 5 repetidamente); tiempo de reacción a tonos; memoria span (los sujetos memorizan una serie de números y los repiten en forma inversa) | Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan un déficit en el componente ejecutivo central de la memoria de trabajo ya que presentan problemas para coordinar dos tareas al mismo tiempo |
| Rémy et al. ⁸¹ | 11 sujetos controles sanos (65.9 años; 5 hombres-6 mujeres) y 8 pacientes con enfermedad de Alzheimer (72.2 años; 1 hombre-7 mujeres) | Memoria episódica verbal. Tareas de codificación y reconocimiento | Los pacientes con enfermedad de Alzheimer mostraron déficits en la memoria episódica verbal |
| Hodges et al. ⁸³ | 52 sujetos controles (68.7 años; 30 hombres, 22 mujeres), 52 pacientes con enfermedad de Alzheimer (71.7 años; 34 hombres-18 mujeres) | Memoria semántica (nombrar objetos). Test de denominación de Boston | Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan alteraciones en el conocimiento semántico ya que ellos cometen más errores para nombrar objetos comparados con los ancianos normales |
| Aronoff et al. ⁸⁵ | 25 sujetos jóvenes (20.2 años); 24 ancianos (78 años) y 15 pacientes con enfermedad de Alzheimer (83.5 años) | Memoria y conocimiento semántico. Pruebas para nombres de fotografías y clasificar conceptos en un tablero | Los pacientes con enfermedad de Alzheimer mostraron un déficit en la prueba de nombrar fotografías. Asimismo, mostraron un menor conocimiento acerca de conceptos de una categoría determinada |
| Chen et al. ⁸⁷ | 483 sujetos controles (73 años; 63% mujeres); 68 sujetos con enfermedad de Alzheimer (77 años; 57% mujeres) | Pruebas de memoria (recuerdo y reconocimiento de una lista de palabras); recuerdo de historias Fluidez verbal; test de denominación de Boston; Praxias. Función ejecutiva: trail making test | Los pacientes con enfermedad de Alzheimer mostraron una declinación cognitiva en las pruebas de memoria y en la prueba de función ejecutiva |

quieren atención dividida o cambio de atención entre múltiples tareas⁴⁸. A su vez, la declinación cognitiva relacionada a la edad es en parte causada por un déficit en el control ejecutivo, es decir, de los procesos involucrados en planear, organizar, coordinar, implementar y evaluar actividades⁴⁹.

La formación de la memoria depende en su mayoría del hipocampo, estructura que pierde parte de su integridad y funcionalidad en el envejecimiento. Esto se hace evidente en estudios que muestran un desempeño deficiente de los sujetos ancianos en tareas de formación y utilización de mapas

cognitivos⁵⁰. Varios estudios en roedores viejos reportan que su ejecución en tareas de aprendizaje y memoria es inferior a la de los jóvenes⁵¹⁻⁵⁴. En línea con esta idea, experimentos donde se evaluó la memoria espacial utilizando el laberinto de Barnes y el laberinto en T, mostraron que las ratas viejas tienen un bajo desempeño en esta prueba⁵⁵⁻⁵⁷. Además, Small et al.^{58,59} y Moreno et al.⁶⁰ mostraron que en humanos, monos y ratones envejecidos hay una reducción del metabolismo en el giro dentado del hipocampo que se correlaciona con daño en la memoria. Igualmente, Shing et al.⁶¹ reportaron que la reducción en el volumen del giro dentado y de

CA3 en adultos viejos se correlaciona con una declinación en la memoria.

Los eventos neuropatológicos que caracterizan al envejecimiento y que participan en la disminución de las funciones de la corteza prefrontal, frontal y de las estructuras del lóbulo temporal medial incluyen: daño en los procesos electrofisiológicos;⁶² alteraciones en las sinapsis;⁶³ declinación de la neurogénesis;⁶⁴ atrofia en la materia blanca, particularmente en los lóbulos frontales;⁶⁵ una elevación de la proteína beta amiloide⁶⁶ e hiperfosforilación de la proteína tau⁶⁷, -estas dos últimas también son alteraciones presentes en la EA-.

Un desorden asociado al déficit en la memoria dependiente del envejecimiento es la EA cuya prevalencia incrementa exponencialmente después de la sexta década de vida⁶⁸.

DECLIVE COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA se caracteriza por una declinación progresiva de la cognición y representa entre el 50% y el 80% de todas las demencias⁶⁹. Esta enfermedad se diagnostica *postmortem* mediante la cuantificación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal medial y en áreas corticales cerebrales. Las placas seniles están compuestas por depósitos extracelulares del péptido beta-amiloide mientras que los ovillos neurofibrilares están constituidos por la proteína tau anormalmente fosforilada y están localizados en el citoplasma de las neuronas⁷⁰. La proteína tau pertenece a la familia de las proteínas asociadas a los microtúbulos, su función es estabilizarlos durante el transporte axonal y participar en el crecimiento de las neuritas⁷¹. Cuando la proteína tau se fosforila anormalmente tiende a agregarse en filamentos, por lo que induce la ruptura de las rutas microtubulares y después la muerte neuronal⁷².

La EA afecta inicialmente a regiones límbicas implicadas en la memoria episódica^{70,73-75}, después progresa a regiones neocorticales⁷⁶⁻⁷⁹, momento en el que emerge un déficit cognitivo adicional, en el área del lenguaje, la función ejecutiva, la toma de decisiones y el razonamiento abstracto⁸⁰, y se manifiesta el síndrome de la demencia.

Los pacientes con EA llevan a cabo de manera deficiente las pruebas de memoria episódica (libre recuerdo, reconocimiento, aprendizaje de pares asociados) en las modalidades auditivas, visuales y olfativas^{81,82} (ver tabla 3). Las evidencias indican que este déficit se debe en gran parte a la consolidación o almacenamiento ineficaces de nueva información. Además, los pacientes presentan deterioro del lenguaje y conocimiento semántico y manifiestan dificultades en prue-

bas para nombrar objetos⁸³, fluidez verbal⁸⁴ y categorización semántica⁸⁵ (ver tabla 3).

Al inicio de la EA, los pacientes presentan dificultades en las funciones de ejecución, responsables de la manipulación mental de información, formación de conceptos, resolución de problemas y conducta dirigida a un objetivo^{86,87} (Tabla 3). Estas alteraciones se asocian al incremento de ovillos neurofibrilares en la corteza prefrontal^{88,89}. También es común la presencia de un déficit en la memoria de trabajo, es decir, en lo referente a la memoria inmediata^{90,91} (Tabla 3). Además, los pacientes con EA con demencia moderada presentan un deterioro en las tareas de atención compleja o que requieren desconexión eficiente y cambio de atención^{86,92}. En contraste, la habilidad para concentrarse y mantener la atención se ve afectada sólo en las últimas etapas de la enfermedad. Asimismo, estos pacientes presentan un déficit en las habilidades visoespaciales (habilidad para percibir el espacio, y orientar y dirigir movimientos a través de él)⁹³.

Se ha establecido que los marcadores biológicos de la EA aparecen con años de anticipación a los síntomas cognitivos y conductuales, por lo que es prioridad de la salud pública reconocer la fase preclínica de la EA en los ancianos.

MARCADORES PATOLÓGICOS EN EL ENVEJECIMIENTO Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Existen reportes de que los ovillos neurofibrilares y las placas de proteína beta amiloide están presentes en los cerebros de individuos envejecidos, aún sin criterio clínico de EA⁹⁴⁻⁹⁶. Esto sugiere la existencia de un estado "preclínico" de la EA⁹⁷. En cerebros envejecidos sin demencia el patrón de formación de ovillos neurofibrilares es muy diferente al de las placas. Price y Morris⁹⁷ observaron que sujetos mayores de 60 años sin demencia o cambio cognitivo, presentaban ovillos neurofibrilares en áreas vulnerables (corteza entorrinal o perirrinal). El incremento de los ovillos relacionado a la edad en casos sin demencia es exponencial y es especialmente evidente después de los 70 años. Las placas, en contraste, se encontraron en sólo una fracción de casos sin demencia y estuvieron ausentes en algunos cerebros aún después de los 80 años. La presencia de ovillos ocurrió preferencialmente en el hipocampo, la corteza perirrinal y entorrinal y el área CA1, mientras que las placas se encontraron en áreas neocorticales. Estos autores además demostraron que la distribución de los ovillos neurofibrilares es similar en los casos de grupos jóvenes y grupos de sujetos de edad más avanzada o de sujetos con demencia media o severa. Sin embargo, se observaron incrementos en el número de ovillos en sujetos de mayor edad y en sujetos con demencia severa. Finalmente, estos autores concluyen que la aparición de los ovillos neurofibrilares se presenta antes de la deposición de

placas amiloides, sin embargo, el desarrollo e incremento de los ovillos neurofibrilares ocurre lentamente.

Braak y Braak⁷⁷, describieron la evolución de la neuropatología de la EA en 6 estados. Los estados I y II son caracterizados por la aparición de los ovillos neurofibrilares en la región transentorrinal, mientras que los estados III y IV estos ovillos son confinados en las regiones entorrinal y transentorrinal. En los estados V y VI, hay una severa destrucción de las áreas de asociación isocorticales, una atrofia detectable macroscópicamente de la corteza y una marcada pérdida de peso cerebral; la alta densidad de los cambios neurofibrilares ocurre en virtualmente todas las subdivisiones de la corteza cerebral. El estado V y VI corresponde al criterio convencional para la confirmación neuropatológica del diagnóstico clínico de EA.

Knopman et al.⁹⁸ evaluaron el cerebro de ancianos cognitivamente normales (rango de edad 74-95 años) y observaron que el 56% presentaban el estado I o II de Braak; el 28% presentaban el estado III de Braak mientras que en el 13% del cerebro de estos ancianos se observan ovillos neurofibrilares en el hipocampo, la isocorteza, en la corteza de asociación y en la corteza sensorial primaria (estado IV o más de Braak).

Se ha descrito que las lesiones en el hipocampo son el *sine qua non* de la EA⁹⁹. Estos pacientes presentan una pérdida de células piramidales en el área CA1 del hipocampo¹⁰⁰. Asimismo, se ha reportado que la EA induce la aparición de ovillos neurofibrilares y placas seniles en áreas específicas de la formación hipocampal (área CA1 y corteza entorrinal, entre otras). Estos cambios impiden la comunicación entre la formación hipocampal y la corteza y/o estructuras subcorticales específicas, lo que podría explicar el daño en la memoria presente en la EA¹⁰⁰.

Se ha planteado que la severidad de la demencia se relaciona mejor con la densidad de ovillos neurofibrilares que con la densidad de placas seniles^{77,101}. Berg et al.¹⁰² encontraron una relación significativa entre la severidad de la demencia y la densidad de ovillos neurofibrilares en la corteza y el hipocampo, aunque los ovillos son más densos en este último. Sin embargo, las placas seniles son más prevalentes en regiones neocorticales en comparación con el hipocampo y la corteza entorrinal. Además, observaron que las placas seniles incrementan de manera significativa hasta los estados severos de la EA.

PAPEL DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MEMORIA

Se ha planteado la hipótesis que la declinación en las concentraciones de DHEA y DHEA-S puede acelerar el proceso de envejecimiento en aspectos físicos y cognitivos¹⁰³. Sin embargo, los estudios en humanos acerca de esta rela-

ción muestran resultados contradictorios (ver tabla 4). En un estudio longitudinal, Kalmijn et al.¹⁰⁴ demostraron una relación inversa, aunque no significativa entre los niveles de DHEA-S y el deterioro cognitivo de sujetos sanos, hombres y mujeres con una media de edad de 67 años. Por el contrario, Carlson y Sherwin¹⁰⁵ observaron que la disminución en los niveles de DHEA-S en el plasma de hombres y mujeres >60 años no se asocia con su ejecución cognitiva. En línea con lo anterior, el tratamiento con DHEA (50 mg durante 13 semanas) a sujetos sanos de 60 a 80 años no mejoró la ejecución cognitiva; sin embargo, estos autores observaron que el cociente cortisol/DHEA alto se asoció con una menor ejecución en la memoria viso-espacial¹⁰⁶.

En pacientes con EA se observó que aquellos con niveles plasmáticos de DHEA-S más altos presentaron una mejor ejecución cognitiva¹⁰⁷, mientras que la administración de DHEA por 6 meses a este tipo de pacientes no mejoró la cognición respecto al placebo¹⁰⁸. Las discrepancias en estos estudios podrían estar asociadas a diferencias metodológicas como las escalas para evaluar la función cognitiva, la edad de los sujetos, la gravedad del padecimiento, el género y los niveles de esteroides alcanzados con el tratamiento.

Según Sorwell y Urbanski¹⁰⁹, una posible explicación para esta falta de eficacia de DHEA-S en la memoria, es una declinación relacionada a la edad en la conversión de DHEA a estradiol en regiones cerebrales asociadas a la memoria. En apoyo a esta idea, un estudio mostró que los macacos macho viejos tienen una expresión reducida de la enzima 3 β -dehidrogenasa dehidroesteroide en el hipocampo¹¹⁰ y en consecuencia son menos capaces de convertir centralmente DHEA a T, el cual es un precursor de estradiol, por lo que sugieren que el suplemento con DHEA y T a sujetos ancianos mejoraría los déficits en la memoria en el envejecimiento¹¹¹.

A diferencia de las investigaciones clínicas, estudios realizados en roedores jóvenes y viejos han establecido que la DHEA y la T mejoran la memoria en diversas tareas (ver tablas 5 y 6). Se ha demostrado en ratas que la administración de DHEA y su sulfato, atenúa los déficits en la memoria de trabajo, de referencia y espacial inducidos por dizocilpina (antagonista del receptor NMDA)¹¹²⁻¹¹⁴, por escopolamina¹¹⁵, por etanol¹¹⁶, por el envejecimiento¹¹⁷, en un modelo de senescencia inducida por D-galactosa¹⁰³, en un modelo de demencia vascular¹¹⁸, en ratones con daño cognitivo producido por la bulbectomía olfatoria¹¹⁹, en un modelo de degeneración hipocampal¹²⁰ y por la administración del péptido beta-amiloide en el cerebro¹²¹. En contraste con estos estudios, Bodensteiner et al.¹²² no observaron cambios en la memoria espacial en ratones jóvenes o viejos tratados con DHEA-S mientras que Bazin et al.¹²³ encontraron que DHEA y sus análogos no lograron revertir el déficit en la memoria de trabajo producido por escopolamina. En general, estos estudios revelan que la memoria dependiente del hipocampo se ve favorecida por el tra-

| Tabla 4 | | Efecto de la DHEA y DHEA-S sobre la memoria de ancianos o con enfermedad de Alzheimer | | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia | Sujetos | Hormona | Prueba | Resultado |
| Carlson y Sherwin ¹⁰⁵ | 31 hombres, 14 y 41 mujeres con y sin tratamiento de estrógenos respectivamente. Edad >60 años | Determinación de los niveles de DHEA-S en plasma (dos ocasiones separadas de 18 meses) | Evaluación de la memoria declarativa, fluidez en el lenguaje y concentración/atención | No se observó una correlación entre la disminución de los niveles de DHEA-S en el plasma y la ejecución cognitiva |
| Kalmijn et al. ¹⁰⁴ | 189 sujetos sanos hombres y mujeres. Edad: 55-80 años | Estudio de seguimiento durante 1.9 años. Determinación de DHEA-S en suero | Función cognitiva global | Relación inversa, aunque no significativa, entre los niveles de DHEA-S y daño cognitivo |
| Valenti et al. ¹⁶⁸ | 755 sujetos (345 mujeres, 410 hombres). Edad: ≥ 65 años | Estudio transversal, longitudinal (3 años). Determinación de DHEA-S, testosterona total y estradiol | La función cognitiva fue evaluada con el MMSE | Bajos niveles de DHEA-S se asocian con un pobre estado cognitivo y con la declinación acelerada en los puntajes del MMSE 3 años después |
| Van Niekerk et al. ¹⁰⁶ | 46 hombres sanos. Edad: 60-80 años | Diseño cross-over, aleatorizado, doble ciego. Administración de 50 mg de DHEA durante 13 semanas, seguido de 13 semanas con placebo | Evaluación cognitiva. Memoria de lista de palabras y memoria de localización de objetos | Relación inversa entre los niveles de DHEA y la edad. No se observó una correlación significativa entre los niveles de DHEA y la función cognitiva |
| Wolkowitz et al. ¹⁰⁸ | 58 sujetos (hombres y mujeres) diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Edad: ≥55 años | Tratamiento durante 6 meses con 50 mg/dos veces al día de DHEA | ADAS-Cog y CIBIC-plus. Además, se aplicó el MMSE y el ADAS-no Cog | En el grupo de DHEA no se observó una mejora significativa en los puntajes de ADAS-Cog en el mes 6. Sin embargo, en el tercer mes se observó una tendencia a mejorar en el grupo de DHEA en esta evaluación |
| Carlson et al. ¹⁰⁷ | 52 pacientes con enfermedad de Alzheimer (26 hombres y 26 mujeres). Media edad: 76.2 años | Determinación de los niveles de DHEA en plasma | Prueba de memoria conductual Rivermead (recordar un nombre, recordar una pertenencia, recordar una cita, reconocimiento de fotografías, reconocimiento de caras, recuerdo de una historia inmediata y con retraso, recordar mandar un mensaje, orientación y fecha) | Los pacientes con enfermedad de Alzheimer con altos niveles de DHEA-S obtuvieron un mejor puntaje en los subtest de recordar un nombre asociado con una foto, en la prueba de retención de dígitos y en el MMSE |

DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; MMSE: mini-examen del estado mental; ADAS-Cog: escala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer; CIBIC-plus: la impresión de cambio basada en la intervención del clínico con el cuidador; ADAS-no Cog: Escala de evaluación no cognitiva de la enfermedad de Alzheimer

tamiento de DHEA en modelos que producen neurotoxicidad o bloqueo de diversos sistemas de neurotransmisión implicados en la memoria. Asimismo, apoya su potencial terapéutico en el envejecimiento normal y patológico.

El papel de la T en la cognición ha sido estudiado tanto en humanos como en roedores. Estudios sugieren que los hombres presentan una ventaja en comparación con las

mujeres en la ejecución de tareas espaciales que involucran rotación mental y percepción y visualización espacial¹²⁴⁻¹²⁶. Al evaluar la función cognitiva en sujetos ancianos se ha encontrado que los niveles de T tienen una correlación negativa con el tiempo de reacción, mientras que la correlación es positiva con la ejecución de la memoria espacial, la memoria semántica, la memoria episódica verbal y la memoria de trabajo^{3,4,127-129}. Asimismo, la administración de T reduce

| Tabla 5 | | Efecto de la DHEA, DHEA-S sobre la memoria de roedores evaluados en diversas pruebas conductuales | | |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia | Animales | Hormona | Prueba | Resultado |
| Markowski et al. ¹¹⁷ | Ratones ambos sexos (18-20 meses) | DHEA-S oral (1.5 mg/día por 5 días) | Laberinto en Y | ↑ Memoria de trabajo |
| Zou et al. ¹¹² | Ratas macho jóvenes tratadas con dizocilpina | DHEA-S i.p. (25 mg/kg); dizocilpina (0.15 mg/kg) | Laberinto radial de 8 brazos | ↓ Déficits de memoria de trabajo y de referencia inducidos por dizocilpina |
| Chen et al. ¹⁰³ | Modelo de ratas senescentes inducidas por D-galactosa (ambos sexos) | DHEA i.p. (porcentaje final del 3%, durante 8 semanas) | Laberinto acuático de Morris | ↑ Memoria espacial |
| Maurice et al. ¹²¹ | Ratones machos a los cuales se les administró la proteína beta amiloide en el cerebro | DHEA y DHEA-S (20 mg/kg) s.c. | Laberinto en Y Evitación pasiva <i>stepdown</i> | ↓ Déficits en alternancia espontánea y sesión de retención |
| Sakr et al. ¹¹⁸ | Modelo de demencia vascular en ratas macho jóvenes | DHEA (250 mg/kg/día) administración oral por 7 días | Prueba de memoria <i>holeboard</i> | ↓ Déficits de memoria de trabajo y de referencia |
| Moriguchi et al. ¹¹⁹ | Ratones macho jóvenes a los cuales se les realizó la bulbectomía olfativa | DHEA (30 o 60 mg/kg; administración oral) 7-12 días | Laberinto en Y | ↑ Memoria de referencia espacial |
| Bazin et al. ¹²³ | Ratones macho jóvenes tratados con escopolamina | DHEA y análogos (0.300-1.350-6.075 μmol/kg) s.c. Escopolamina (1 mg/kg) i.p. | Laberinto en Y. DHEA, sus análogos y escopolamina fueron administrados 30 min antes de la prueba | DHEA o sus análogos no produjeron ningún cambio en el déficit en la memoria de trabajo producido por escopolamina |
| Bodensteiner et al. ¹²² | Ratones jóvenes (2-4 meses) y viejos (14-16 meses) | DHEA-S (20 mg/kg) s.c. | Laberinto acuático de Morris. Administración 30 min antes de cada sesión | DHEA-S no produce cambios en la memoria espacial |
| Maurice et al. ¹¹³ | Ratones machos jóvenes tratados con dizocilpina | DHEA-S (20 mg/kg) s.c.; dizocilpina (0.15 mg/kg) i.p. | Laberinto en Y. DHEA-S se administró 10 min antes de dizocilpina y ésta 20 min antes de la prueba | DHEA-S ↓ Déficits de memoria de trabajo espacial inducidos por dizocilpina |
| Maurice et al. ¹²⁰ | Ratones machos jóvenes expuestos a CO (modelo de neurodegeneración hipocampal) | DHEA (20 mg/kg) s.c. | Laberinto en Y. DHEA se administró 20 min antes de cada exposición de CO | DHEA ↓ Déficits de memoria de trabajo espacial producidos por la exposición de CO |
| Shi et al. ¹¹⁵ | Ratones jóvenes (1-2 meses) y viejos (22-23 meses) tratados con escopolamina | 7-oxo-DHEA-acetato (24 mg/kg) y DHEA (20 mg/kg) s.c. Escopolamina (1 mg/kg) s.c. | Laberinto acuático de Morris. Los tratamientos se administraron 2 y 45 min después del último ensayo de entrenamiento | 7-oxo-DHEA-acetato y DHEA ↓ Déficits de la memoria espacial inducidos por escopolamina |
| Reddy y Kulkarni ¹¹⁴ | Ratones jóvenes (3 meses) y viejos (16 meses) tratados con dizocilpina | DHEA-S (1, 5, 10 y 20 mg/kg) s.c.; Dizocilpina (0.1 mg/kg) i.p. | Laberinto elevado en cruz. DHEA-S se administró 45 min y dizocilpina 30 min antes del primer ensayo | DHEA-S ↓ Déficits de la memoria a largo plazo espacial producidos por dizocilpina |
| Melchior y Ritzmann ¹¹⁶ | Ratones jóvenes a los cuales se les administró etanol | DHEA y DHEA-S (0.05 mg/kg) i.p. Etanol (0.5 mg/kg) | Laberinto en T. DHEA y DHEA-S se administraron 30 min y etanol 10 min antes de la prueba | DHEA y DHEA-S ↓ Déficits en la memoria de trabajo espacial inducidos por el etanol |

↑ = mejora, aumenta o facilita, ↓ = Disminuye.
DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S; sulfato de dehidroepiandrosterona; CO: monóxido de carbono; i.p.: intraperitoneal; s.c.: subcutánea

| Tabla 6 | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efecto de la testosterona sobre la memoria de roedores evaluados en diversas pruebas conductuales | | | | |
| Referencia | Animales | Hormona | Prueba | Resultado |
| Spritzer et al. ¹⁴⁶ | Ratas jóvenes (2 meses de edad) orquidectomizadas | Testosterona (0.5 mg/rata/30 días) subcutánea | Laberinto radial de 8 brazos | ↑ Memoria de trabajo |
| Spritzer et al. ¹⁴⁶ | Ratas jóvenes (2 meses de edad) orquidectomizadas | Testosterona (0.06-1 mg/rata/14 días) subcutánea | Laberinto acuático de Morris | ↑ Aprendizaje espacial |
| Hawley et al. ⁷ | Ratas jóvenes (2 meses de edad) orquidectomizadas | Testosterona (implante) | Laberinto en Y. La prueba se realizó un mes después de la cirugía y/o colocación del implante | ↑ Memoria espacial |
| McConnell et al. ⁶ | Ratas jóvenes (1 mes de edad) orquidectomizadas | Testosterona (implante; se obtienen concentraciones de la hormona de 6.05±0.67 ng/ml) | Tarea de localización de objetos. La prueba se realizó 3 a 5 días después de la colocación del implante | ↑ Memoria espacial |
| Bimonte-Nelson et al. ⁵ | Ratas macho viejas (22 meses de edad) | Testosterona (implante; 50 mg/se libera en 60 días) | Laberinto acuático radial de 8 brazos. La prueba se realizó un mes después de la colocación del implante | ↑ Memoria de referencia |
| Locklear y Kritzer ⁸ | Ratas jóvenes orquidectomizadas | Propionato de Testosterona (implante; 3-4 ng/ml de sangre/día) 17β-estradiol (implante; 25 pg/ml de sangre/día) | Laberinto de Barnes. La prueba se realizó 28 días después de la cirugía y/o colocación del implante | ↑ Memoria espacial |
| Jacome et al. ¹⁴⁷ | Ratas macho jóvenes (2 meses de edad) orquidectomizadas | Testosterona (750 µg/kg), o estradiol (20 µg/kg), 1 administración subcutánea (inmediatamente después del ensayo de entrenamiento) | Tarea de localización de objetos | ↑ Memoria espacial |
| Moghadami et al. ¹⁴⁸ | Ratas macho jóvenes orquidectomizadas | Administración intracerebroventricular de testosterona (10, 40, o 120 µg/0.5 µl). Treinta min. antes de la prueba durante 5 días | Laberinto acuático de Morris | ↑ Memoria espacial |
| Narenji et al. ¹⁵⁰ | Ratas macho jóvenes | Microinyección de 3α-diol-metabolito de testosterona- (0.2, 1, 3 o 6 µg/0.5 µl/área CA1 del hipocampo) 25-35 min antes de la prueba durante 4 días consecutivos | Laberinto acuático de Morris | ↓ Adquisición de la memoria espacial |
| Gibbs y Johnson ¹⁵⁵ | Ratas macho jóvenes orquidectomizadas | Testosterona (implante; niveles alcanzados de la hormona: 2.9-4.9 ng/ml) | Laberinto radial de 12 brazos. La prueba se realizó 2 semanas después de la cirugía y/o colocación del implante | ↓ Memoria de trabajo en ratas orquidectomizadas. Testosterona no restableció este déficit ↓ Memoria de referencia en ratas orquidectomizadas tratadas con testosterona |

| Tabla 6 | | Continuación | | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia | Animales | Hormona | Prueba | Resultado |
| Sandstrom et al. ¹⁴⁹ | Ratas macho jóvenes orquidectomizadas | Testosterona (implante; alcanzaron niveles de 4.69 ± 0.42 ng/ml) | Laberinto acuático de Morris. Una semana después de la castración se llevó a cabo la prueba y el implante se colocó en el 4º día de prueba | ↑ Memoria de trabajo |
| Naghdi et al. ¹⁵¹ | Ratas macho jóvenes | Inyecciones intracerebrales (área CA1 del hipocampo) de enantato de testosterona (80 µg/0.5 µl; 30 min antes de la prueba) | Laberinto acuático de Morris | ↓ Memoria espacial |
| Naghdi et al. ¹⁵² | Ratas macho jóvenes | Inyecciones intracerebrales (núcleo basolateral de la amígdala) de enantato de testosterona (0, 20, 40, 80 y 120µg/0.5 µl; 30 min antes de la prueba) o flutamida –antagonista de los receptores a andrógenos-(0, 2, 5, 10, 20 y 40µg/0.5 µl; 30 min antes de la prueba) | Laberinto acuático de Morris | ↓ Memoria espacial y aprendizaje (120µg/0.5 µl de testosterona). Flutamida no produjo cambios en la memoria |
| Smith et al. ¹⁵⁴ | Ratas macho jóvenes | 17α-metiltestosterona (7.5 mg/kg); metandrostenolona (3.75 mg/kg); cipionato de testosterona (7.5 mg/kg). Administración subcutánea diaria durante 30 días | Laberinto radial de 8 brazos | Los tratamientos no modificaron la memoria de trabajo espacial |
| Goudsmit et al. ¹⁵³ | Ratas macho jóvenes (3 meses), de mediana edad (18 meses) y viejas (30 meses) | Testosterona (implante) | Laberinto acuático de Morris (la prueba comenzó un mes después de la colocación del implante) | ↓ Memoria espacial |

↑ = mejora, aumenta o facilita; ↓ = Disminuye

los déficits en la memoria de trabajo, la memoria espacial y la memoria verbal asociada al envejecimiento^{29,130,131}. Otros estudios, por el contrario, reportan que los niveles de T no se relacionan con la memoria espacial o la memoria semántica¹³² y que existe una correlación negativa entre los niveles de T y la memoria espacial¹³³ o entre la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva o la discriminación perceptual¹³⁴ (ver tabla 7). Las diferencias en estos estudios podrían explicarse por la diversidad de las evaluaciones cognitivas aplicadas a los sujetos, algunas de las cuales pueden ser más sensibles a los efectos de los cambios hormonales; el diseño del estudio, el análisis hormonal realizado, así como las diferencias metodológicas empleadas en cada uno de ellos.

En la vejez, los varones podrían sufrir déficits cognitivos subsecuentes a intervenciones como la farmacoterapia del cáncer de próstata dependiente de andrógenos. La terapia de privación de andrógenos (TPA) consiste en inactivar la interacción de estas hormonas con el tejido blanco o reducir

sus niveles; el resultado es un profundo decremento de los efectos de la T y sus derivados en órganos y tejidos. El análisis de estos estudios puede proporcionar evidencia valiosa de causalidad de las alteraciones en la memoria en sujetos en la madurez o la vejez y la supresión de los andrógenos. La primera revisión sistemática publicada en 2009 por Nelson et al.¹³⁵ refiere nueve estudios longitudinales (publicaciones de 2002–2006) con poblaciones de pacientes con cáncer de próstata bajo tratamiento con TPA por un periodo de seis meses a un año. Los resultados de la evaluación cognitiva de dichos pacientes fueron contrastados con grupos de pacientes bajo vigilancia médica, pero sin TPA (controles). De acuerdo con Nelson et al.¹³⁵, la disminución en los niveles de andrógenos subsecuente a la TPA produjo un deterioro moderado en la memoria visoespacial y las funciones ejecutivas en 47%–69% de los hombres. Los autores sugieren una interpretación cautelosa de los resultados debido a hallazgos opuestos reportados en dos estudios (la memoria visoespacial mejoró en un subgrupo de pacientes bajo tratamiento),

Tabla 7

Efecto de la testosterona sobre la memoria de sujetos ancianos o con enfermedad de Alzheimer

| Referencia | Sujetos | Hormona | Prueba | Resultado |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Janowsky y Chavez ¹³⁰ | 18 hombres jóvenes (edad 29 años), 19 hombres ancianos (edad 68 años), 30 mujeres jóvenes (edad 30 años), 13 mujeres postmenopáusicas (edad 69 años) | Estrógeno: 0.625 mg/día, vía oral para la mujer anciana. Testosterona: 150 mg de enantato de testosterona/semana para el hombre anciano | Prueba de memoria de trabajo. Se realizó antes y después del suplemento de los esteroides sexuales. En los hombres jóvenes se realizó 2 veces con un mes de separación y en el caso de las mujeres se hizo en la fase lútea de ciclo menstrual (6-10 días antes de la menstruación) | Los esteroides sexuales incrementaron la ejecución en el hombre anciano, pero no en la mujer anciana. En el hombre, la memoria de trabajo se asocia positivamente con los niveles de testosterona y negativamente con la edad y los niveles de estradiol |
| Wolf y Kirschbaum ¹³² | 38 mujeres postmenopáusicas (edad 68 años) y 30 hombres ancianos sanos (69 años) | Determinación de los niveles de testosterona y estradiol en sangre | Pruebas cognitivas: memoria semántica, memoria espacial, control ejecutivo, fluidez verbal y rotación mental | En la mujer anciana los niveles de estradiol y testosterona se asocian con una mejor ejecución en la memoria verbal. En el hombre anciano no se observaron asociaciones entre los niveles de esteroides sexuales y la función cognitiva |
| Fontani et al. ¹²⁷ | 68 voluntarios sanos (edad de 18 a 77 años) | Se determinaron los niveles de testosterona (testosterona total, libre, unida a albumina y globulina unida a la hormona sexual) | Pruebas atencionales: alerta, ir/no ir, atención dividida y memoria de trabajo | Asociación negativa entre el tiempo de reacción y los niveles de testosterona, TL y testosterona no unida; por lo que la reducción en los niveles de testosterona en sujetos ancianos afecta negativamente las actividades atencionales |
| Cherrier et al. ¹³¹ | 61 sujetos sanos (edad de 50 a 90 años) | Tratamiento de 6 semanas: 1) 100 mg de enantato de testosterona/semana. 2) 100 mg de testosterona + 1 mg de anastrozol (inhibidor de la aromatasa)/semana | Pruebas de memoria espacial, verbal, de trabajo, lenguaje y atención selectiva. Se realizaron en la línea base, en la semana 3 y 6 del tratamiento y después de 6 semanas después del lavado | La testosterona mejoró la memoria verbal y espacial. La testosterona + anastrozol mejoró la memoria espacial. Se concluye que la aromatización de testosterona a estradiol participa en la memoria verbal pero no la memoria espacial |
| Cherrier et al. ²⁹ | Pacientes con enfermedad de Alzheimer y sujetos con daño cognitivo moderado. Edad: 63 a 85 años | Enantato de testosterona: 100 mg/semana, durante seis semanas (seguidas de 6 semanas de lavado) | Mediciones de la memoria verbal y espacial, memoria de trabajo, lenguaje y atención selectiva. La evaluación cognitiva se realizó en la línea base, después de 3 y 6 semanas del tratamiento y a las 6 semanas de lavado | La testosterona mejoró la ejecución de la memoria espacial y verbal |
| Thilers et al. ³ | 1107 hombres y 1276 mujeres (edad de 35 a 90 años) | Determinación de testosterona en suero | Tareas de habilidad visoespacial, memoria episódica, memoria semántica y fluidez verbal | En el hombre, la testosterona se relacionó positivamente con la habilidad viso-espacial, memoria semántica y memoria episódica. En la mujer, la TL se asoció negativamente con la fluidez verbal |
| Yorker et al. ¹³³ | 450 hombres (edad de 35 a 80 años) | Determinación de TL | Tareas de visualización espacial, resolución de problemas, fluidez verbal, memoria episódica y semántica | La reducción en las tareas cognitivas relacionado a la edad es independiente de los niveles de TL. Relación negativa entre la TL y la ejecución en las tareas de visualización espacial y la prueba dibuja una figura del MMSE. |

| Tabla 7 | | Continuación | | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia | Sujetos | Hormona | Prueba | Resultado |
| Martin et al. ¹³⁴ | 1195 hombres con una edad entre 35 y 80 años | Determinación de testosterona en plasma, globulina unida a la hormona sexual y TL | Pruebas: de rotación mental tridimensional(Vandenberg and Kuse), de función ejecutiva, de velocidad de procesamiento, de tiempo de reacción, de memoria de trabajo y tareas de decisión perceptual/visualización de velocidad | Los niveles de TL no se asocian con la ejecución en la prueba de rotación mental en sujetos de mediana edad y ancianos; los niveles bajos de TL se asocian con una mayor velocidad de procesamiento, mejor función ejecutiva y discriminación perceptual |
| Matousek y Sherwin ⁴ | 54 hombres sanos (edad de 61 a 77 años) | Determinación de testosterona y estradiol total | MMSE; Evaluación de la habilidad espacial: prueba de rotación mental, de nivel del agua, del periódico doblado, diseño de bloques; Habilidad verbal: recuerdo de párrafos/memoria verbal, pares asociados verbal, escaneo visomotor; Memoria de trabajo: secuencia de números y letras | Asociación positiva entre la función en la memoria de trabajo y los niveles de testosterona biodisponible |
| Hyde et al. ¹²⁸ | 585 hombres. Edad ≥65 años | Se determinaron los niveles de testosterona total en suero (las muestras se obtuvieron a las 8 y 10:30 hrs) | MMSE: evalúa orientación en el tiempo y lugar, habilidad viso-espacial, recuerdo y la habilidad para comprender y seguir instrucciones; prueba de aprendizaje verbal California | Los niveles de TL se asocian con la función cognitiva global (MMSE) |
| Panizzon et al. ¹²⁹ | 1237 hombres con una media de edad de 55.4 años | Medición de testosterona en saliva al despertar, media hora después de despertar y en la noche | Batería neurocognitiva. Memoria episódica verbal (prueba de aprendizaje verbal de California); test de memoria lógica (recuerdo de historias-escala de memoria Wechsler-); memoria episódica visoespacial (test de reproducciones visuales, recuerdo de figuras –escala de memoria Wechsler-) | Asociación positiva entre el nivel de TL y la ejecución en la memoria episódica verbal |

TL: testosterona libre; MMSE: mini-examen del estado mental

así como considerar la heterogeneidad de los estudios, el bajo número de sujetos, y las diferencias en los instrumentos neuropsicológicos. Para la presente revisión, el objetivo fue actualizar la revisión del tema que comprendió el periodo de 2006 hasta abril de 2016 (Tabla 8). Los resultados sugieren que la TPA produce fallas en la memoria visoespacial, inmediata y de trabajo, así como en la atención, el procesamiento de información, y las funciones ejecutivas en varones ancianos o de mediana edad.¹³⁶⁻¹⁴⁵ De forma interesante, dos estudios enriquecen la información neuropsicológica mediante el análisis de imágenes cerebrales tomadas de pacientes mientras llevan a cabo una tarea específica, obteniendo de esta forma correlatos neurales para el deterioro cognitivo. Se encontró disminución de la materia gris en la

corteza motora primaria que correlaciona con peor memoria de trabajo¹⁴⁰, o menor actividad de la corteza prefrontal dorsolateral cuando los pacientes bajo tratamiento realizan una tarea de control cognitivo, así como peor ejecución en dicha tarea respecto a los controles sanos¹³⁹. Por otra parte, destaca el reporte retrospectivo de Shahinian et al.¹⁴⁵, con más de 50,000 pacientes con al menos cinco años de supervivencia de cáncer de próstata. Este estudio describe que 31% de los pacientes con TPA tuvieron diagnóstico de alteraciones cognitivas respecto a 23% de los controles sanos pareados por edad. Sin embargo, cuando los resultados se ajustaron por edad, etnicidad y grado del tumor, estas diferencias se cancelaron. La principal limitación del estudio es la asertividad del diagnóstico sobre cognición, el cual se tomó de

| Tabla 8 | | Estudios de los efectos de la terapia de privación de andrógenos (TPA) sobre la cognición en sobrevivientes de cáncer de próstata (CP) | |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia | Estudio | Sujetos | Resultado |
| Yang et al. ¹³⁶ | Casos y controles | Pacientes con CP y TPA (n=43), sin TPA (n=35) y sujetos sanos (n=40); evaluación de MPBE y MPBT | Pacientes con TPA sufren deterioro en la MPBE |
| Yang et al. ¹³⁷ | Casos y controles | Pacientes con CP y TPA (n=33), sin TPA (n=32) y sujetos sanos (n=35); diversas tareas cognitivas | Pacientes con TPA sufren deterioro en atención, y procesamiento de información |
| Wu et al. ¹³⁸ | Estudio piloto | 11 sujetos con TPA con entrevista semiestructurada por teléfono | 8/11 Participantes reportaron deterioro en concentración, fluidez verbal, funciones ejecutivas, procesamiento de información |
| Chao et al. ¹⁴⁰ | Casos y controles | 15 sujetos con goserelina y 15 controles. Evaluación IRM, materia gris y memoria de trabajo (línea base, 3 y 6 meses) | ↓ Materia gris en la CxMPrim, CxPrefDorLat y CxFrontp; ↓ CxMPrim correlaciona con Trx en una tarea de memoria de trabajo |
| Chao et al. ¹³⁹ | Prospectivo. Goserelina | 30 pacientes, 15 con TPA y 15 sin TPA. Evaluación IRMf mientras ejecuta una tarea de control cognitivo (paradigma "Go-Stop"). Tarea N-Back, para memoria de trabajo | ↓ Actividad de CxPrefMed en la tarea de control cognitivo |
| Alibhai et al. ¹⁴¹ | Ensayo clínico prospectivo | Hombres con CP y TPA (n=77) con CP y sin TPA (n=82) y sanos (n=82); evaluación en la línea base, 6 y 12 meses | ↓ Memoria visoespacial, memoria inmediata y de trabajo |
| Mohile et al. ¹⁴² | Prospectivo | 21 sujetos de 71 años (promedio con inicio de TPA), evaluación de línea base y a los 6 meses | La TPA no deterioró la función cognitiva. Detección de deterioro en la línea base |
| Jim et al. ¹⁴³ | Casos y controles | 48 con TPA y 48 controles sanos; pacientes con seis meses de tratamiento | ↓ Habilidad para ejecutar varias tareas cognitivas vs controles |
| Cherrier et al. ¹⁴⁴ | Prospectivo | 20 sujetos con antígeno prostático alto, TPA de inicio, vs controles sanos, evaluación línea base, 3 y 6 meses | ↓ Memoria de trabajo, razonamiento espacial y memoria espacial a los 3 meses vs línea base |
| Shahinian et al. ¹⁴⁵ | Retrospectivo y observacional | 50613 hombres con TPA con 5 años de supervivencia y hombres sanos | La incidencia de una alteración cognitiva (1 dominio) fue mayor en aquellos con TPA (31 % vs controles 23 %). El ajuste por edad, comorbilidad y características del tumor canceló las diferencias |

IRM: imagen de resonancia magnética; IRMf: imagen de resonancia magnética funcional; CxMPrim: corteza motora primaria; CxPrefDorLat: corteza prefrontal dorsolateral; CxFrontp: corteza frontopolar; CxPrefMed: corteza prefrontal medial; Trx: tiempo de reacción; MPBE: memoria prospectiva basada en eventos; MPBT: memoria prospectiva basada en tiempo

las fichas del sistema de salud, por lo que no se excluye que algunos pacientes que presentaron alteraciones de este tipo no sean de carácter clínico. Otros aspectos a considerar son la edad de los pacientes y la gravedad de la patología, que en sí misma podría tener una influencia en el desenlace. La conclusión es que la TPA podría deteriorar la memoria y en general la cognición en subgrupos de pacientes especialmente sensibles a cambios en los niveles de andrógenos.

La relación entre los andrógenos y la cognición puede ser compleja, lo que se suma a la diversidad en los diseños experimentales en la investigación con seres humanos y a las diferencias metodológicas usadas para evaluar esta relación. Algunos estudios en modelos animales muestran que los roedores viejos y los animales jóvenes castrados presentan

un déficit en la memoria espacial, la memoria de referencia y la memoria de trabajo en varias pruebas; estas alteraciones fueron revertidas mediante la restitución con T^{5-8,146-149} (ver tabla 6), indicando una relación positiva entre este andrógeno y la cognición. Contrario a esta idea, se ha reportado que inyecciones intracerebrales de T en el área CA1 del hipocampo^{150,151} o en el núcleo basolateral de la amígdala¹⁵² a ratas jóvenes intactas, o la colocación de un implante con testosterona a ratas jóvenes y de mediana edad¹⁵³ producen un déficit en la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris. Asimismo, la administración de T a ratas jóvenes intactas¹⁵⁴ u orquidectomizadas¹⁵⁵ no modifica la memoria de trabajo espacial en el laberinto radial de 8 brazos (ver tabla 6). Es posible que los resultados contradictorios ob-

tenidos en estos estudios se deban a las diferentes tareas cognitivas evaluadas, la edad de los animales, la dosis empleada, la duración del tratamiento, la vía de administración y finalmente si la evaluación se realizó en animales intactos u orquidectomizados.

Se ha sugerido que el riesgo de presentar la EA y la aparición/progresión de sus marcadores biológicos se asocia negativamente con los niveles de andrógenos en el envejecimiento.¹⁵⁶⁻¹⁶¹

LOS ANDRÓGENOS MODULAN LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA TAU

Existe muy poca información respecto al efecto de la DHEA o DHEA-S en la memoria y su relación con la hiperfosforilación de la proteína tau. Weill-Engerer et al.¹⁶² encontraron que los pacientes con EA presentaron niveles disminuidos de DHEA-S en el estriado, cerebelo e hipotálamo cuando se comparan con los sujetos control igualados en edad. Además, observaron una correlación negativa entre los niveles de DHEA-S y los niveles de tau fosforilada en el hipotálamo y la proteína beta amiloide en el estriado y cerebelo.

Asimismo, Dudas et al.¹⁶³ mostraron que la administración de 7 β -OH epiandrosterona (un derivado de la DHEA al cual se le atribuye su efecto neuroprotector) por 10 días previene el incremento en la inmunoreactividad de Tau-2 (tau total) en el hipocampo de la rata inducido por beta amiloide-25-35. También, el tratamiento con el esteroide por 10 días atenuó las lesiones gliales y colinérgicas en el septum inducidas por la colinotoxina AF64A.

Por otro lado, Papisozomenos¹⁶⁴ y Papisozomenos y Shanavas¹⁶⁵, observaron que la T, pero no su metabolito aromatizado 17 β -estradiol, reduce la hiperfosforilación de la proteína tau inducida por shock de calor, el cual es un modelo que reproduce las más importantes anomalías bioquímicas de la EA. Otras evidencias sugieren que los andrógenos regulan la ruptura proteolítica de tau¹⁶⁶, específicamente, la T bloquea la activación de calpaina y por lo tanto decreta la generación de fragmentos de tau tóxicos. La evidencia *in vivo* fue generada en una línea de ratones 3xTgAD, un modelo de ratón triple transgénico que expresa mutaciones en la proteína precursora amiloide, presenilina 1 y tau. En este modelo se encontró que en ratones gonadectomizados el tratamiento a largo plazo de T o 17 β -estradiol disminuyó la hiperfosforilación de tau en el área CA1 del hipocampo, mientras que la dihidrotestosterona no produjo cambios en este modelo¹⁶⁷. Los resultados sugieren que la conversión a estrógenos es un paso metabólico esencial para la neuroprotección que ejerce T en la expresión de la patología de la EA, y que tal paso involucra la disminución en los niveles de tau fosforilada. Esta evidencia también sugiere

que los cambios en los niveles de estrógenos (principalmente en el SNC) podrían tener un papel en la etiología de la enfermedad, y posiblemente en la neuroprotección para los déficits cognitivos asociados al envejecimiento normal y patológico. Sin embargo, aún no se han vinculado en un mismo estudio los cambios en los niveles de andrógenos en cerebro, las fallas en la cognición y los niveles de tau fosforilada en sujetos viejos y con patología tipo EA.

CONCLUSIONES

Se ha establecido que la disminución en los niveles de T podría asociarse con el desarrollo eventual de la EA y que la declinación en los niveles de DHEA, DHEA-S y T puede relacionarse con la función cognitiva y la demencia.

La evidencia mostrada en esta revisión sugiere un papel causal entre el decremento en los niveles de andrógenos y la declinación cognitiva relacionada a la edad. En particular, se ha propuesto que el mantenimiento de concentraciones normales de andrógenos podría prevenir o revertir las declinaciones relacionadas a la edad en la memoria y en la función cognitiva y retardar el desarrollo o progreso de la EA. Sin embargo, los beneficios de la administración de estos andrógenos para dicho fin aún están en consideración ya que se ha encontrado un efecto positivo de algunos andrógenos, como la DHEA, en la memoria usando modelos animales de degeneración, pero no en animales en proceso normal de envejecimiento. Al respecto, se ha planteado que la acción neuroprotectora de los andrógenos podría requerir un proceso o evento patológico para demostrar sus beneficios sobre la cognición, lo cual podría explicar las diferencias en estos resultados. También, es posible, que este efecto neuroprotector se observe después de tratamientos de largo plazo, ya que los resultados negativos obtenidos en estudios con seres humanos coinciden con periodos breves de tratamiento, cuya justificación es el posible incremento de efectos adversos de los andrógenos. Al respecto, aunque varios estudios multicéntricos reportan incremento de retención urinaria en pacientes con terapia de suplemento de T, otros reportes sugieren que no hay un riesgo apreciable clínicamente de adenocarcinoma prostático. Por lo anterior, es necesario que en el curso de los ensayos clínicos aleatorizados se reporten todos los eventos adversos del tratamiento con andrógenos a fin de conocer el correcto balance entre riesgos y beneficios. Otro punto a considerar en los estudios clínicos es que el tamaño de muestra es muy pequeño, por lo cual sus resultados presentan un bajo poder estadístico.

Es difícil comparar el efecto de la T sobre la cognición en animales y humanos ya que en el primer caso los experimentos se han conducido en completa privación de andrógenos (machos castrados), mientras que en humanos los estudios se realizan en sujetos envejecidos con niveles de

T bajos. Además, la mayoría de los estudios de reemplazo hormonal en animales se realizan en sujetos jóvenes o de mediana edad. Sin embargo, estos estudios permiten plantear la posibilidad de que la T podría tener un sutil papel neuromodulador en la adultez y un papel neuroprotector en el envejecimiento, cuando los niveles de T y la cognición declinan. Este papel neuroprotector de la T podría asimismo reflejarse en los marcadores neuropatológicos presentes en el envejecimiento y en la EA, principalmente en los ovillos neurofibrilares. Aunque son escasos los estudios que examinan la relación entre los andrógenos y la hiperfosforilación de la proteína tau, las evidencias indican que estos son protectores de la patología de tau presente en la EA.

Finalmente, se ha mostrado que la gonadectomía reduce la liberación de acetilcolina (un neurotransmisor que tiene un papel importante en la memoria y las funciones cognitivas) en algunas regiones del cerebro. Por lo que se sugiere realizar estudios prospectivos y a largo plazo que comprueben si esta relación afecta la cognición y si la combinación de terapia hormonal e inhibidores de la acetilcolinesterasa es útil para mejorarla. Esto plantearía la posibilidad de que la terapia hormonal pueda ser empleada como una alternativa en el tratamiento de los déficits en la cognición observados en sujetos ancianos y con EA.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el INPRFM, con el número de proyecto 17062.0.

BIBLIOGRAFÍA

- Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002;296(5570):1029-31.
- Blair JA, McGee H, Bhatta S, Palm R, Casadesus G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis involvement in learning and memory and Alzheimer's disease: more than "just" estrogen. *Front Endocrinol*. 2015;6(45):1-8.
- Thilers PP, Macdonald SW, Herlitz A. The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90 year-old men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(5):565-76.
- Matousek RH, Sherwin BB. Sex steroid hormones and cognitive functioning in healthy, older men. *Horm Behav*. 2010;57(3):352-9.
- Bimonte-Nelson HA, Singleton RS, Nelson ME, Eckman CB, Barber J, Scott TY, et al. Testosterone, but not nonaromatizable dihydrotestosterone, improves working memory and alters nerve growth factor levels in aged male rats. *Exp Neurol*. 2003;181(2):301-12.
- McConnell SE, Alla J, Wheat E, Romeo RD, McEwen B, Thornton JE. The role of testicular hormones and luteinizing hormone in spatial memory in adult male rats. *Horm Behav*. 2012;61(4):479-86.
- Hawley WR, Grissom EM, Martin RC, Halmos MB, Bart CL, Dohanich GP. Testosterone modulates spatial recognition memory in male rats. *Horm Behav*. 2013;63(4):559-65.
- Locklear MN, Kritzer MF. Assessment of the effects and sex hormones on spatial cognition in adult rats using the Barnes maze. *Horm Behav*. 2014;6(2):298-308.
- Racchi M, Govoni S, Solerte SB, Galli CL, Corsini E. Dehydroepiandrosterone and the relationship with aging and memory: a possible link with protein kinase C functional machinery. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;37(1-3):287-93.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3561-8.
- Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol*. 2009;89(2):134-52.
- Corpéchet C, Robel P, Axelson M, Sjövall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(8):4704-7.
- Melcangi RC, Mensah-Nyagan AG. Neurosteroids: measurement and pathophysiological relevance. *Neurochem Int*. 2008;52(4-5):503-5.
- Frye CA. The role of neurosteroids and non-genomic effects of progestins and androgens in mediating sexual receptivity of rodents. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;37(1-3):201-22.
- Serra M, Pisu MG, Littera M, Papi G, Sanna E, Tuveri F, et al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *J Neurochem*. 2000;72(2):732-40.
- Darnaudey M, Pallares M, Piazza PV, Le Moal M, Mayo W. The neurosteroid pregnenolone sulfate infused into the medial septum nucleus increases hippocampal acetylcholine and spatial memory in rats. *Brain Res*. 2002;951(2):237-42.
- Johansson IM, Birzniece V, Lindblad C, Olsson T, Bäckström T. Allopregnanolone inhibits learning in the Morris water maze. *Brain Res*. 2002;934(2):125-31.
- Vallée M, Mayo W, Darnaudey M, Corpéchet C, Young J, Koehl M, et al. Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(26):14865-70.
- Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(6):1278-81.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2737-45.
- Vermeulen A. Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(2):221-4.
- Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl*. 1989;10(5):366-71.
- Roselli CE, Handa RJ, Resko JA. Quantitative distribution of nuclear androgen receptors in microdissected areas of the rat brain. *Neuroendocrinology*. 1989;49(5):449-53.
- Sheridan PJ. Androgen receptors in the brain: what are we measuring? *Endocr Rev*. 1983;4(2):171-8.
- Vallée M, Purdy HR, Mayo W, Koob GF, Le Moal M. Neuroactive steroids: new biomarkers of cognitive aging. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;85(2-5):329-35.
- Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell*. 1989;56(3):335-44.
- Watson CS, Lange CA. Steadying the boat: integrating mechanisms of membrane and nuclear-steroid-receptor signaling. *EMBO Rep*. 2005;6(2):116-9.

28. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-24.
29. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana S, Bremner W, Peskind ER, et al. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;64(12):2063-8.
30. Bosland MC. Testosterone treatment is a potent tumor promoter for the rat prostate. *Endocrinology*. 2014;155(12):4629-33.
31. Kurata K, Takebayashi M, Morinobu S, Yamawaki S. beta-estradiol, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate protect against N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by different mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(1):237-45.
32. Hajszan T, MacLusky NJ, Leranth C. Dehydroepiandrosterone increases hippocampal spine synapse density in ovariectomized female rats. *Endocrinology*. 2004;145(3):1042-5.
33. Compagnone NA, Mellon SH. Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(8):4678-83.
34. Suzuki M, Wright LS, Marwah P, Lardy HA, Svendsen CN. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):3202-7.
35. Zhang L, Li Bs, Ma W, Barker JL, Chang YH, Zhao W, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated derivative (DHEAS) regulate apoptosis during neurogenesis by triggering the Akt signaling pathway in opposing ways. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;98(1-2):58-66.
36. Charalampopoulos I, Dermizaki E, Vardouli L, Tsatsanis C, Stournaras C, Margioris AN, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and allopregnanolone directly stimulate catecholamine production via induction of tyrosine hydroxylase and secretion by affecting actin polymerization. *Endocrinology*. 2005;146(8):3309-18.
37. Aragno M, Mastrocola R, Brignardello E, Catalano M, Robino G, Manti R, et al. Dehydroepiandrosterone modulates nuclear factor-kappaB activation in hippocampus of diabetic rats. *Endocrinology*. 2002;143(9):3250-8.
38. Iwasaki Y, Asai M, Yoshida M, Nigawara T, Kambayashi M, Nakashima N. Dehydroepiandrosterone-sulfate inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatocytes, possibly through antioxidant effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3449-54.
39. Cardounel A, Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(2):145-9.
40. Vallée M, Mayo W, Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;37(1-3):301-12.
41. Goldman-Rakic P, Friedman H. The circuitry of working memory revealed by anatomy and metabolic imaging. In: Levin H, Eisenberg H, Benton A, eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press; 1991. p. 72-91.
42. Gick ML, Craik FI, Morris RG. Task complexity and age differences in working memory. *Mem Cognit*. 1988;16(4):353-61.
43. Squire L, Zola S. Amnesia memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997;352(1362):1663-73.
44. Baddeley A. *Working memory*. Oxford: Oxford University Press; 1986.
45. Glisky EL, Rubin SR, Davidson PS. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2001;27(5):1131-46.
46. Jennings JM, Jacoby LL. An opposition procedure for detecting age-related deficits in recollection: telling effects of repetition. *Psychol Aging*. 1997;12(2):352-61.
47. Glisky EL. Changes in cognitive function in human aging. In: Riddle DR, ed. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. p. 1-13.
48. McDowd JM, Craik FI. Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1988;14(2):267-80.
49. West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*. 1996;120(2):272-92.
50. Samson RD, Barnes CA. Impact of aging brain circuits on cognition. *Eur J Neurosci*. 2013;37(12):1903-15.
51. Crady DD, Quinton EE. Dissociation of learning and performance deficits in aged mice. *Exp Aging Res*. 1989;15(3-4):143-50.
52. Dean RL, Scozzafava J, Goas JA, Regan B, Beer B, Bartus RT. Age-related differences in behavior across the life span of the C57BL/6J mouse. *Exp Aging Res*. 1981;7(4):427-51.
53. Ingram DK, London ED, Goodrick CL. Age and neurochemical correlates of radial maze performance in rats. *Neurobiol Aging*. 1981;2(1):41-7.
54. Pontecorvo MJ, Clissold DB, Conti LH. Age-related cognitive impairments as assessed with an automated repeated measures memory task: implications for the possible role of acetylcholine and norepinephrine in memory dysfunction. *Neurobiol Aging*. 1988;9(5-6):617-25.
55. Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol*. 1979;93(1):74-104.
56. Barnes CA, Nadel L, Honig WK. Spatial memory deficit in senescent rats. *Can J Psychol*. 1980;34(1):29-39.
57. McLay NR, Freeman MS, Harlan ER, Kastin AJ, Zadina JE. Tests used to assess the cognitive abilities of aged rats: Their relation to each other and to hippocampal morphology and neurotrophin expression. *Gerontology*. 1999;45(3):143-55.
58. Small SA, Tsai WY, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Ann Neurol*. 2002;51(3):290-5.
59. Small SA, Chawla MK, Buonocore M, Rapp PR, Barnes CA. Imaging correlates of brain function in monkeys and rats isolates a hippocampal subregion differentially vulnerable to aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(18):7181-6.
60. Moreno H, Wu WE, Lee T, Brickman A, Mayeux R, Brown TR, et al. Imaging the Abeta-related neurotoxicity of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64(10):1467-77.
61. Shing YL, Rodrigue KM, Kennedy KM, Fandakova Y, Bodammer N, Werkle-Bergner M, et al. Hippocampal subfield volumes: age, vascular risk, and correlation with associative memory. *Front Aging Neurosci*. 2011;3:2.
62. Barnes CA. Do synaptic markers provide a window on synaptic effectiveness in the aged hippocampus? *Neurobiol Aging*. 1999; 20(3):349-51.
63. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci*. 2004;27(10):607-13.
64. Bondolfi L, Ermini F, Long JM, Ingram DK, Jucker M. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):333-40.
65. Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJ, Hevelone ND, Zaleta AK, et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*. 2005;26(8):1215-27.

66. Sunderland T, Mirza N, Putman KT, Linker G, Bhupali D, Durham R, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol Psychiatry*. 2004;56(9):670-6.
67. Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Schneider JA. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2012;72(4):599-609.
68. Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, et al. Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge project for later life. *Br J Psychiatry*. 1995;167(2):255-62.
69. Knopman D. Clinical aspects of Alzheimer's Disease. In: Dickson D, ed. *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Basel: ISN Neuropath Press; 2003.
70. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-59.
71. Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow EM. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *J Cell Biol*. 2002;156(6):1051-63.
72. Augustinack JC, Schneider A, Mandelkow EM, Hyman BT. Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2002;103(1):26-35.
73. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997;49(3):786-94.
74. De Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, Wilson RS, Bennett DA. From healthy aging to early Alzheimer's disease: In vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Ann NY Acad Sci*. 2000;911:240-53.
75. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, ed. *Organization of memory*. New York: Academic Press; 1972.
76. Braak H, Braak E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996;92(2):197-201.
77. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996;165:3-12.
78. Braak E, Arai K, Braak H. Cerebellar involvement in Pick's disease: Affliction of mossy fibers, monodendritic brush cells, and dentate projection neurons. *Exp Neurol*. 1999;159(1):153-63.
79. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*. 2000;55(4):484-9.
80. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62(1):42-52.
81. Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*. 2005;25(1):253-66.
82. Salmon DP. Disorders of memory in Alzheimer's disease. In: Cermak LS, ed. *Handbook of neuropsychology*, vol. 2: Memory and its disorders. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.
83. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*. 1991;114(4):1547-8.
84. Butters N, Granholm E, Salmon DP, Grant I, Wolfe J. Episodic and semantic memory: A comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9(5):479-97.
85. Aronoff JM, Gonnerman LM, Almor A, Arunachalam S, Kempler D, Andersen ES. Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2006;44(1):21-35.
86. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*. 1999;122(Pt 3):383-404.
87. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):853-8.
88. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56(10):1233-9.
89. Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Boone KB, Back-Madruga C, McPherson S, et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2004;18(2):296-305.
90. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*. 1991;114:2521-42.
91. Collette F, Van der Linden M, Bechet S, Salmon E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 1999;37(8):905-18.
92. Parasuraman R, Haxby JV. Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology*. 1993;7(3):242-72.
93. Cronin-Golomb A, Amick M. Spatial abilities in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, eds. *Handbook of neuropsychology*, vol. 6: Aging and dementia, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2001.
94. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci*. 1968;7(2):331-56.
95. Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, et al. Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988;38(11):1682-7.
96. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138-44.
97. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45(3):358-68.
98. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(11):1087-95.
99. Terry RD. Some unanswered questions about the mechanisms and etiology of Alzheimer's disease. *Dan Med Bull*. 1985;32(Supl 1):22-4.
100. Van Hoesen GW, Hyman BT. Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 1990;83:445-57.
101. Dournaud P, Delaere P, Hauw JJ, Epelbaum J. Differential correlation between neurochemical deficits, neuropathology, and cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1995;16(5):817-23.
102. Berg L, McKeel DW Jr, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, et al. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*. 1998;55(3):326-35.
103. Chen C, Lang S, Zuo P, Yang N, Wang X. Treatment with dehydroepiandrosterone increases peripheral benzodiazepine receptors of mitochondria from cerebral cortex in D-galactose-induced aged rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103(6):493-501.

104. Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3487-92.
105. Carlson LE, Sherwin BB. Relationships among cortisol (CRT), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS), and memory in a longitudinal study of healthy elderly men and women. *Neurobiol Aging* 1999;20(3):315-24.
106. Van Niekerk JK, Huppert FA, Herbert J. Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(6):591-612.
107. Carlson LE, Sherwin BB, Chertkow HM. Relationships between dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and cortisol (CRT) plasma levels and everyday memory in Alzheimer's disease patients compared to healthy controls. *Horm Behav.* 1999;35(3):254-63.
108. Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, Costa MM, Yaffe K, Walton P, et al. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003; 60(7):1071-6.
109. Sorwell KG, Urbanski HF. Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *Age (Dordr).* 2010;32(1):61-7.
110. Sorwell KG, Kohama SG, Urbanski HF. Perimenopausal regulation of steroidogenesis in the nonhuman primate. *Neurobiol Aging.* 2012;33(7):1487.e1-13.
111. Sorwell KG, Garten J, Renner L, Weiss A, Garyfallou VT, Kohama SG, et al. Hormone supplementation during aging: how much and when? *Rejuvenation Res.* 2012;15(2):128-31.
112. Zou LB, Yamada K, Sasa M, Nakata Y, Nabeshima T. Effects of sigma (1) receptor agonist SA4503 and neuroactive steroids on performance in a radial arm maze task in rats. *Neuropharmacology.* 2000;39(9):1617-27.
113. Maurice T, Phan VL, Urani A, Guillemain I. Differential involvement of the sigma(1) (sigma(1)) receptor in the anti-amnesic effect of neuroactive steroids, as demonstrated using an in vivo antisense strategy in the mouse. *Br J Pharmacol.* 2001;134(8):1731-41.
114. Reddy DS, Kulkarni SK. Possible role of nitric oxide in the nootropic and anti-amnesic effects of neurosteroids on aging- and dizocilpine-induced learning impairment. *Brain Res.* 1998; 799(2):215-29.
115. Shi J, Schulze S, Lardy HA. The effect of 7-oxo-DHEA acetate on memory in young and old C57BL/6 mice. *Steroids.* 2000;65(3):124-9.
116. Melchior CL, Ritzmann RF. Neurosteroids block the memory-impairing effects of ethanol in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;53(1):51-6.
117. Markowski M, Ungeheuer M, Bitran D, Locurto C. Memory-enhancing effects of DHEA-S in aged mice on a win-shift water escape task. *Physiol Behav.* 2001;72(4):521-5.
118. Sakr HF, Khalil KI, Hussein AM, Zaki MS, Eid RA, Alkhateeb M. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on memory and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in a rat model of vascular dementia. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(1):41-53.
119. Moriguchi S, Yamamoto Y, Ikuno T, Fukunaga K. Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone ameliorates cognitive impairment through activation of CaM kinase II, protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase in olfactory bulbectomized mice. *J Neurochem.* 2011;117(5):879-91.
120. Maurice T, Phan V, Sandillon F, Urani A. Differential effect of dehydroepiandrosterone and its steroid precursor pregnenolone against the behavioural deficits in CO-exposed mice. *Eur J Pharmacol.* 2000;390(1-2):145-55.
121. Maurice T, Su TP, Privat A. Sigma1 (sigma 1) receptor agonists and neurosteroids attenuate B25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience.* 1998;83(2):413-28.
122. Bodensteiner KJ, Stone IJ, Ghiraldi LL. Effects of dehydroepiandrosterone sulfate and progesterone on spatial learning and memory in young and aged mice. *J Gen Psychol.* 2008;135(3):271-86.
123. Bazin MA, El Kihel L, Boulouard M, Bouët V, Rault S. The effects of DHEA, 3beta-hydroxy-5alpha-androstane-6,17-dione, and 7-amino-DHEA analogues on short term and long term memory in the mouse. *Steroids.* 2009;74(12):931-7.
124. Arceneaux JM, Cheramie GM, Smith CW. Gender differences in WAIS-R age-corrected scaled scores. *Perceptual and Motor Skills.* 1996;83:1211-5.
125. Crucian GP, Berenbaum SA. Sex differences in right hemisphere tasks. *Brain Cogn.* 1998;36(3):377-89.
126. Linn MC, Petersen AC. Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Dev.* 1985;56(6):1479-98.
127. Fontani G, Lodi L, Felici A, Corradeschi F, Lupo C. Attentional, emotional and hormonal data in subjects of different ages. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(4-5):452-61.
128. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, McCaul KA, Jamrozik K, Hankey GJ, Chubb SA, Yeap BB. Higher luteinizing hormone is associated with poor memory recall: the health in men study. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(3):943-51.
129. Panizzon MS, Hauger R, Xian H, Vuoksimaa E, Spoon KM, Mendoza SP, et al. Interaction of APOE genotype and testosterone on episodic memory in middle-aged men. *Neurobiol Aging.* 2014;35(7):1778.e1-8.
130. Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci.* 2000;12(3):407-14.
131. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Ahmed S, Bremner W, Peskind ER, et al. The role of aromatization in testosterone supplementation: effects on cognition in older men. *Neurology.* 2005;64(2):290-6.
132. Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav.* 2002;41(3):259-66.
133. Yonker JE, Eriksson E, Nilsson LG, Herlitz A. Negative association of testosterone on spatial visualization in 35 to 80 year old men. *Cortex.* 2006;42(3):376-86.
134. Martin DM, Wittert G, Burns NR, McPherson J. Endogenous testosterone levels, mental rotation performance, and constituent abilities in middle-to-older aged men. *Horm Behav.* 2008;53(3):431-41.
135. Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, Roth AJ. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer.* 2008;113(5):1097-106.
136. Yang J, Zhong F, Qiu J, Cheng H, Wang K. Dissociation of event-based prospective memory and time-based prospective memory in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a neuropsychological study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015;24(2):198-204.
137. Yang J, Zhong F, Qiu J, Wang K. Cognitive function in Chinese prostate cancer patients on androgen-deprivation therapy: A cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;11(4):277-81.
138. Wu LM, Diefenbach MA, Gordon WA, Cantor JB, Cherrier MM. Cognitive problems in patients on androgen deprivation therapy: a qualitative pilot study. *Urol Oncol.* 2013;31(8):1533-8.

139. Chao HH, Uchio E, Zhang S, Hu S, Bednarski SR, Luo X, et al. Effects of androgen deprivation on brain function in prostate cancer patients - a prospective observational cohort analysis. *BMC Cancer*. 2012;12:371.
140. Chao HH, Hu S, Ide JS, Uchio E, Zhang S, Rose M, et al. Effects of androgen deprivation on cerebral morphometry in prostate cancer patients--an exploratory study. *PLoS One*. 2013;8(8):e72032.
141. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Marzouk S, Stewart D, Tannock I, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5030-7.
142. Mohile SG, Lacy M, Rodin M, Bylow K, Dale W, Meager MR, et al. Cognitive effects of androgen deprivation therapy in an older cohort of men with prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(2):152-9.
143. Jim HS, Small BJ, Patterson S, Salup R, Jacobsen PB. Cognitive impairment in men treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer: a controlled comparison. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):21-7.
144. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology*. 2009;18(3):237-47.
145. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):465-71.
146. Spritzer MD, Daviau ED, Coneeny MK, Engelman SM, Prince WT, Rodriguez-Wisdom KN. Effects of testosterone on spatial learning and memory in adult male rats. *Horm Behav*. 2011;59(4):484-96.
147. Jacome LF, Barateli K, Buitrago D, Lema F, Frankfurt M, Luine VN. Gonadal hormones rapidly enhance spatial memory and increase hippocampal spine density in male rats. *Endocrinology*. 2016;157(4):1357-62.
148. Moghadami S, Jahanshahi M, Sepehri H, Amini H. Gonadectomy reduces the density of androgen receptor-immunoreactive neurons in male rat's hippocampus: testosterone replacement compensates it. *Behav Brain Funct*. 2016;12(1):1-10.
149. Sandstrom NJ, Kim JH, Wasserman MA. Testosterone modulates performance on a spatial working memory task in male rats. *Horm Behav*. 2006;50(1):18-26.
150. Narenji SA, Naghdi N, Azadmanesh K, Edalat R. 3 -diol administration decreases hippocampal PKA (II) mRNA expression and impairs Morris water maze performance in adult male rats. *Behav Brain Res*. 2015;280:149-59.
151. Naghdi N, Majlessi N, Bozorgmehr T. The effect of intrahippocampal injection of testosterone enanthate (an androgen receptor agonist) and anisomycin (protein synthesis inhibitor) on spatial learning and memory in adult, male rats. *Behav Brain Res*. 2005;156(2):263-8.
152. Naghdi N, Oryan S, Etemadi R. The study of spatial memory in adult male rats with injection of testosterone enanthate and flutamide into the basolateral nucleus of the amygdala in Morris water maze. *Brain Res*. 2003;972(1-2):1-8.
153. Goudsmit E, Van de Poll NE, Swaab DF. Testosterone fails to reverse spatial memory decline in aged rats and impairs retention in young and middle-aged animals. *Behav Neural Biol*. 1990;53(1):6-20.
154. Smith ST, Stackman RW, Clark AS. Spatial working memory is preserved in rats treated with anabolic-androgenic steroids. *Brain Res*. 1996;737(1-2):313-6.
155. Gibbs RB, Johnson DA. Sex-specific effects of gonadectomy and hormone treatment on acquisition of a 12-arm radial maze task by Sprague Dawley rats. *Endocrinology*. 2008;149(6):3176-83.
156. Carroll JC, Rosario ER. The potential use of hormone-based therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(1):18-34.
157. Yesavage JA, Davidson J, Widrow L, Berger PA. Plasma testosterone levels, depression, sexuality, and age. *Biol Psychiat*. 1985;20(2):222-5.
158. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Körner A, Lammers CH, Schmider J, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med*. 1999;61(3):292-6.
159. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 1996;156(19):2213-7.
160. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688-95.
161. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Törber S, McEwen BS, Kirschbaum C. Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology*. 1999; 4(7):727-41.
162. Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, Liere P, Eychenne B, Pianos A, et al. Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and nondemented patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5138-43.
163. Dudas B, Hanin I, Rose M, Wülfert E. Protection against inflammatory neurodegeneration and glial cell death by 7 beta-hydroxyepiandrosterone, a novel neurosteroid. *Neurobiol Dis*. 2004;15(2):262-8.
164. Papisozomenos SC. The heat shock-induced hyperphosphorylation of tau is estrogen-independent and prevented by androgens: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(13):6612-7.
165. Papisozomenos SCh, Shanavas A. Testosterone prevents the heat shock-induced overactivation of glycogen synthase kinase-3 beta but not of cyclin-dependent kinase 5 and c-Jun NH2-terminal kinase and concomitantly abolishes hyperphosphorylation of tau: implications for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(3):1140-5.
166. Park SY, Tournell C, Sinjoanu RC, Ferreira A. Caspase-3- and calpain-mediated tau cleavage are differentially prevented by estrogen and testosterone in beta-amyloid-treated hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2007;144(1):119-27.
167. Rosario ER, Carroll J, Pike CJ. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. *Brain Res*. 2010; 1359:28190.
168. Valenti G, Ferrucci L, Lauretani F, Ceresini G, Bandinelli S, Luci M, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly: The InCHIANTI Study. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(9):766-72.