



Artículo de Investigación:

Atención sostenida asociada con hormonas ováricas en mujeres en la premenopausia y posmenopausia.

Sustained attention associated to ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal women.

Rev. chil. neuropsicol. 2009; 4 (2): 149-159.
Publicado online: 30 diciembre 2009

María Teresa Sepúlveda Angulo^a, Elba Pérez Luque^a, Silvia Solís Ortiz^{a1}

^a Departamento de Ciencias Médicas de la División de Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato, México.

(Rec.: 6 de octubre 2009. Acep.: 10 de diciembre 2009)

Resumen

El objetivo fue asociar la atención sostenida medida con la Prueba de Ejecución Continua con los niveles hormonales de LH, FSH, progesterona, estrona y estradiol en 10 mujeres en la posmenopausia y 10 en la premenopausia. Este último grupo fue evaluado en la fase menstrual, con bajos niveles hormonales y en la fase ovulatoria, con altos niveles hormonales. Se analizó el número de aciertos, errores, omisiones y tiempo de reacción en dos niveles de dificultad de la prueba. El número de aciertos en el segundo nivel de dificultad de la prueba de las mujeres premenopáusicas, en fase ovulatoria, fue mayor ($p=0.019$) y cometieron menos errores ($p=0.019$) comparadas con las mujeres en la posmenopausia. En la posmenopausia, el número de aciertos se asoció positivamente con la progesterona ($p<0.0001$), FSH ($p<0.001$) y estrona ($p<0.0001$) y negativamente con LH ($p<0.03$). En la premenopausia, en fase menstrual, los aciertos se asociaron negativamente con progesterona ($p<0.0001$), LH ($p<0.0001$) y estrona ($p<0.0001$). En la fase ovulatoria, los aciertos se asociaron positivamente con FSH ($p<0.0001$), progesterona ($p<0.0001$) y estrona ($p<0.0001$) y negativamente con LH ($p<0.0001$). Estos resultados sugieren que las hormonas sexuales pueden influir en la atención sostenida en mujeres en la transición hacia la menopausia.

Palabras Clave: menopausia, atención sostenida, hormonas sexuales, premenopausia y cognición.

Abstract

The aim was to associate the sustained attention, measured by means of the Continuous Performance Test with hormonal levels of FSH, LH, progesterone, estradiol and estrone, in ten postmenopausal women and ten premenopausal women. This last group was evaluated in menstrual phase, with low hormonal levels, and during the ovulatory phase, with high hormonal levels. The number of correct responses, errors, omissions and reaction time during two levels of difficult of the test were obtained. The number of correct responses made by the premenopausal women in the ovulatory phase was high ($p=0.019$), and they committed less errors ($p=0.019$) during the second level of difficult of test compared with postmenopausal women. In the postmenopause, the number of correct responses was positively associated with progesterone ($p<0.0001$), FSH ($p<0.001$), and estrone ($p<0.0001$), and negatively associated with LH ($p<0.03$). In the premenopause, in menstrual phase, the correct responses were negatively associated with progesterone ($p<0.0001$), LH ($p<0.0001$) and estrone ($p<0.0001$). In the ovulatory phase, the correct responses were positively correlated with FSH ($p<0.0001$), progesterone ($p<0.0001$) and estrone ($p<0.0001$), and negatively with LH ($p<0.0001$). These findings suggest that the sex hormones may influence on sustained attention in women in transition to menopause.

Key words: menopause, sustained attention, sex hormones, premenopause and cognition.

¹ Correspondencia: Dra. Silvia Solís Ortiz. Universidad de Guanajuato. Departamento de Ciencias Médicas. 20 de Enero 929 Colonia Obregón León, Guanajuato, CP 37350, México. Teléfono: 52 477 7143812 extensión 16. Fax: 52 477 7167623. E-Mail: silviasolis17@prodigy.net.mx

Introducción

La atención se refiere a un proceso de control cognitivo, el cual selecciona información a partir de un amplio rango potencial de posibles entradas de estímulos y lleva a cabo un enorme rango de posibles acciones (Broadbent, 1971). La mayoría del trabajo experimental realizado en la neurobiología de la atención se ha basado en la Teoría del Filtro (Broadbent, 1971). Esta teoría afirma que en virtud de que continuamente se está recibiendo una gran cantidad de estímulos del ambiente y dado que el sistema nervioso tiene límites en la capacidad para procesar toda esa información, existe un mecanismo que permite seleccionar sólo aquellos estímulos que son relevantes para la tarea que se esté realizando. Este proceso se refiere a una variedad de componentes como la iniciación o enfoque, atención sostenida o vigilancia, procesos de inhibición a estímulos o atención selectiva y cambio de atención (Riccio, Reynolds, Lowe y Moore, 2002).

La ejecución de cualquier prueba de atención requiere atención sostenida. La Prueba de Ejecución Continua (PEC) es la más frecuentemente usada para el estudio de la vigilancia (Bearden, Cassisi y White, 2004). Las pruebas que evalúan este tipo de atención examinan la habilidad para sostener y enfocar la atención en sí misma. El paradigma básico de la PEC involucra atención selectiva o vigilancia para un blanco que ocurre de manera infrecuente o estímulo relevante. El paradigma de la PEC es generalmente caracterizado por la presentación rápida de estímulos que cambian continuamente con un estímulo blanco o patrón blanco. Los errores de omisión están asociados con inatención y frecuentemente ocurren cuando muchas pistas son dadas con pocos blancos. Los errores de ejecución están asociados con hiperactividad y ocurren frecuentemente cuando solo pocas pistas son presentadas entre muchos blancos (Riccio et al., 2002). Estas pruebas típicamente involucran la presentación secuencial de estímulos (tales como letras o números) en un período de tiempo con instrucciones para el paciente para que indique de alguna manera (mano, teclado, etc.) cuando un número dado o letra llamado estímulo blanco es percibido (Lesak, 1995). Las prue-

bas de atención sostenida son ejecutadas fácilmente en personas cuya capacidad para enfocar la atención está intacta, pero la edad (Sieroff y Piquard, 2004) y el estado hormonal pueden afectar este proceso en las mujeres (Solís-Ortiz y Corsi-Cabrera, 2008). La ejecución de pruebas de atención involucra la región frontal derecha del cerebro (Fan y Posner, 2004), una región que es sensible a los efectos de las hormonas sexuales femeninas (Keenan, Ezzat, Ginsburg y Moore, 2001; Solís-Ortiz y Corsi-Cabrera, 2004).

Las mujeres frecuentemente reportan una sensación subjetiva de falta de concentración y atención antes de la menstruación. Esta deficiencia en la atención se asocia con tiempo de reacción lento y con un incremento en el número de accidentes (Sommer, 1992). Estos cambios se han atribuido a la disminución de los estrógenos y de la progesterona que ocurren a finales del ciclo y en la menopausia. Un estudio encontró que el número de errores cometidos en una prueba de vigilancia numérica fue mayor en mujeres menopaúsicas sin tratamiento hormonal (Smith, Giordani, Lajiness-O'Neill y Zubieta, 2001). Otro estudio realizado en mujeres jóvenes, observó que la atención sostenida fue favorecida por la progesterona de la fase lútea temprana y la memoria visual espacial por los estrógenos durante la fase ovulatoria (Solís-Ortiz y Corsi-Cabrera, 2008). Sin embargo, poco se conoce como se asocia la atención sostenida con las hormonas ováricas en mujeres de edad mediana con diferentes estados hormonales. El objetivo del presente estudio fue relacionar la ejecución de una prueba de atención sostenida con los niveles de hormonas ováricas en mujeres en la posmenopausia y premenopausia.

Método.

Participantes.

Un total de 10 mujeres sanas en la posmenopausia con una mediana de edad de 52.50 años (rango 51.75-54.25), con más de un año de amenorrea, sin histerectomía, aparentemente sanas, diestras, con educación mínima de primaria y sin de terapia de reemplazo hormonal participaron en un estudio en sección transversal, descriptivo y comparativo. Este grupo fue

comparado con un grupo de 10 mujeres en la premenopausia con una mediana de edad de 42.00 años (rango 40.00-45.25), con ciclos menstruales aún regulares, aparentemente sanas y con educación mínima de primaria. El grupo de premenopausia fue evaluado durante la fase de menstruación, cuando los niveles de hormonas son bajos y en la fase ovulatoria, cuando los niveles de hormonas son altos. El tamaño de la muestra de las mujeres participantes se determinó por medio del método de diferencias de las medias estandarizadas (Browner, Black, Newman y Hulley, 1988) a partir de los datos obtenidos en el presente estudio. Se consideró como variable el número de aciertos de la prueba de atención sostenida, con un valor de $\alpha=0.05$ y un poder del 80 ($\beta=0.20$) para detectar una diferencia mínima del 20%. Se aplicó un cuestionario de datos generales para obtener las características de las mujeres participantes del estudio. La investigación fue aprobada por el Comité de Bioética del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Guanajuato de acuerdo con la Declaración de Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964), para investigación con seres humanos. El estudio fue considerado con un mínimo de riesgo. Cada participante firmó una carta de consentimiento informado antes de la sesión de estudio.

Evaluación de la atención sostenida.

A todas las mujeres participantes se les aplicó la Prueba de Ejecución Continua (PEC) (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956), en una versión computarizada, para la evaluación de la atención sostenida, que involucra un proceso de mantenimiento del nivel de alerta constante durante la ejecución de una tarea monótona de detección de un blanco, distribuido al azar, dentro de una secuencia de distractores. Los estímulos utilizados en la PEC fueron letras del alfabeto que se presentaron al azar, una a una, en el centro de la pantalla de la computadora. La prueba incluyó dos niveles progresivos de dificultad administrados en un único orden. En el primer de nivel de dificultad, la tarea del sujeto fue detectar y seleccionar la letra "S", letra predeterminada como "blanco", dentro de una serie de 150 letras del alfabeto, presentadas al azar oprimien-

do la tecla correspondiente a "insert" del teclado de la computadora. El conjunto de estímulos se presentaron cada 500 milisegundos, con un intervalo inter-estímulo de 800 milisegundos y con 40 apariciones del estímulo blanco "S". En el segundo nivel de dificultad, la tarea del sujeto fue detectar la letra predeterminada "S", sólo cuando había sido precedida, en secuencia, por la letra "A", predeterminada también previamente. De este modo, la demanda de atención sostenida aumenta, manteniéndose igual la exigencia de selectividad. En este segundo nivel, la ocurrencia de la letra a detectar fue precedida, en algunos ensayos, por otras letras diferentes de la preestablecida, con lo que la oportunidad de falsas alarmas se aumenta si el nivel apropiado de vigilancia no se mantiene. Para la evaluación de la prueba, en cada nivel de dificultad, se cuantificaron los siguientes parámetros: 1) tiempo de reacción (TR) en milisegundos, considerado como el tiempo invertido para emitir una respuesta ante el estímulo, 2) el número de respuestas correctas, considerado como la número de veces que la sujeto detectó el blanco, 3) el número de errores, considerado como el número de veces que el sujeto respondió ante un estímulo que no era el blanco, 4) el número de errores de omisión, considerado como el número de veces que el sujeto no respondió ante la aparición de la letra blanco.

Determinación de niveles hormonales.

A todas las participantes se les tomó una muestra sanguínea en ayunas de 10ml, la cual, fue inmediatamente centrifugada, el suero separado y conservado a -20°C hasta su análisis. Se determinaron los niveles de las hormonas estradiol, estrona y progesterona por ELISA y LH y FSH por radioinmunoensayo utilizando reactivos comerciales.

Análisis Estadístico.

Se aplicó la prueba de Levene para probar la distribución normal de los datos antes de la aplicación de pruebas estadísticas: 1) Se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de las características generales de las voluntarias

y los puntajes obtenidos de la prueba de atención sostenida para cada nivel de dificultad. 2) Se aplicó un análisis de regresión múltiple para determinar la relación de las variables de la prueba de atención sostenida, en los dos niveles de dificultad, con los niveles de las hormonas LH, FSH, progesterona, estradiol y estrona. Para realizar el análisis de regresión fue necesario transformar los datos a logaritmos con el objeto de que estos se ajustaran a una distribución normal. Las diferencias fueron consideradas significantes con una $p < 0.05$.

Resultados.

Características de las mujeres participantes.

La Tabla 1 muestra las características de las mujeres participantes del estudio. Las características de las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas fueron muy similares en cuanto al peso, la talla, el índice de masa corporal, la tensión arterial sistólica y diastólica, los niveles séricos de glucosa, años de escolaridad, edad de la menarquía y en el número de hijos. La edad ($p = 0.0001$) y los años de menopausia ($p = 0.0001$) fueron las únicas características que mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

Ejecución de la prueba de atención sostenida.

Los resultados de las variables de la ejecución de la prueba de atención sostenida en los dos niveles de dificultad se muestran en la Tabla 2. La ejecución de la prueba durante la fase menstrual, en sus dos niveles de dificultad, fue similar en las mujeres premenopáusicas comparadas con las mujeres en la posmenopausia. Solamente se observó una tendencia ($p = 0.085$) a una mejor ejecución en las mujeres en la posmenopausia durante el segundo nivel de dificultad, reflejado por un mayor número de aciertos y menor número de errores. La ejecución de la prueba durante la fase ovulatoria, en el primer nivel de dificultad, fue similar en las mujeres premenopáusicas comparadas con las mujeres en la posmenopausia. Durante el segundo nivel de dificultad, las mujeres premenopáusicas obtu-

vieron mayor número de aciertos ($p = 0.019$) y cometieron menos errores ($p = 0.019$).

Niveles Hormonales.

Los niveles hormonales obtenidos entre las mujeres participantes se muestran en la Tabla 3. La comparación de los niveles hormonales mostró diferencias de acuerdo a los grupos y etapas del ciclo. Las hormonas FSH (mediana=30.60, $p = 0.0001$) y LH (mediana=53.90, $p = 0.002$) fueron significativamente mayores en las mujeres posmenopáusicas comparadas con las mujeres premenopáusicas en fase menstrual. El nivel de estradiol fue significativamente mayor (mediana=48.20, $p = 0.049$) en la fase menstrual. En la etapa ovulatoria se observaron niveles significativamente mayores de estradiol (mediana=42.60, $p = 0.003$) y estrona (mediana=90.40, $p = 0.001$) comparadas con los niveles obtenidos en la posmenopausia.

Análisis de Regresión Múltiple.

Los resultados del análisis de regresión múltiple, considerando como variable dependiente al número de aciertos de la prueba y como independientes los niveles hormonales para las mujeres en la posmenopausia y premenopausia se muestran en la Tabla 4. Los resultados de este análisis mostraron que el 44.5% de la variabilidad en el número de aciertos obtenidos por las mujeres en la posmenopausia en la prueba de atención sostenida durante el primer nivel de dificultad, fue explicada por los niveles del logaritmo de progesterona, FSH y LH ($R^2 = 0.445$, $p < 0.0001$). El número de aciertos se asoció positivamente con progesterona ($p < 0.0001$) y FSH ($p < 0.001$) y negativamente con LH ($p < 0.03$). Durante el segundo nivel de dificultad, el número de aciertos se asoció positivamente con el logaritmo de estrona ($p < 0.0001$) y negativamente con el logaritmo de LH ($p < 0.0001$). En el caso de las mujeres en la premenopausia, el 24.7% de la variabilidad en el número de aciertos obtenidos en la fase menstrual, durante el primer nivel de dificultad, fue explicada por el logaritmo del nivel de progesterona ($R^2 = 0.247$, $p < 0.0001$). El número de aciertos se asoció

negativamente con la progesterona ($p < 0.0001$). Durante el segundo nivel de dificultad, el número de aciertos se asoció negativamente con el logaritmo de LH ($p < 0.0001$) y estrona ($p < 0.0001$). En la fase ovulatoria, el 63.9% de la variabilidad en el número de aciertos de la tarea fue explicada por el logaritmo de los niveles de FSH, LH y progesterona ($R^2 = 0.639$, $p < 0.001$). El número de aciertos se asoció positivamente con el

logaritmo de FSH ($p < 0.0001$) y de progesterona ($p < 0.0001$) y negativamente con el logaritmo de LH ($p < 0.0001$). Durante el segundo nivel de dificultad, el número de aciertos se asoció positivamente con el logaritmo de estrona ($p < 0.0001$), progesterona ($p < 0.009$) y LH ($p < 0.0001$).

Tabla 1. Características de las mujeres participantes de acuerdo con la premenopausia y posmenopausia. Datos expresados en mediana y cuartiles.

Cuartiles	PREMENOPAUSIA			POSMENOPAUSIA			U	p
	25	50	75	25	50	75		
	N = 10			N = 10				
	Mediana			Mediana				
Edad (años)	40.00	42.00	45.25	51.75	52.50	54.25	0.0	0.000*
Peso (kg)	56.73	64.35	80.68	62.25	70.30	76.33	30.0	0.408
Talla (m)	1.50	1.52	1.55	1.50	1.55	1.59	30.5	0.408
IMC (kg/m ²)	25.15	27.78	33.11	26.93	30.10	31.43	32.0	0.515
TAS (mmHg)	106.25	110.00	111.00	100.00	105.00	110.00	15.0	0.445
TAD (mmHg)	66.25	70.00	82.50	60.00	65.00	70.00	11.5	0.181
Glucosa (mg/dL)	69.75	83.50	92.00	83.75	88.00	92.00	10.0	0.762
Escolaridad (años)	6.00	9.00	12.00	6.00	6.00	12.00	42.0	0.579
Menarquia (edad)	12.00	12.00	13.25	12.00	12.50	14.00	43.0	0.631
Años de Menopausia	0.00	0.00	0.00	2.00	4.00	9.50	0.0	0.000*
Número de Hijos	1.50	3.50	4.00	2.75	4.00	5.25	34.5	0.247

* $p < 0.05$. U de Mann-Whitney. IMC = Índice de masa corporal, TAS = Tensión arterial sistólica, TAD = Tensión arterial diastólica.

Tabla 2. Niveles hormonales de mujeres en la premenopausia en las fases menstrual y ovulatoria y mujeres en la posmenopausia.

Hormona	PREMENOPAUSIA			FASE OVULATORIA			POSMENOPAUSIA
	FASE MENS- TRUAL N = 10 Mediana (1er cuartil -3er cuartil)	U	P	FASE OVULA- TORIA N = 10 Mediana (1er cuartil -3er cuartil)	U	p	N = 10 Mediana (1er cuartil -3er cuartil)
FSH (mUI/mL)	0.85 (0.70-3.28) 6.65 (5.43- 10.58)	2	0.000*	2.8 (1 - 4.25) 40.4 (11.35 - 55.65)	7	0.001*	30.60 (21.28-41.15)
LH (mUI/mL)		10	0.002*		32	0.288	53.90 (36.45-56.63)
Progesterona (ng/ml)	0.65(0.28-1.5)	46	0.761	0.7 (0.45 - 1.13)	33	0.326	0.45 (0.20-1.45)
Estrona (pg/mL)	29.45 (25.25- 50.90)	45	0.705	90.4 (66.85 - 111.7)	2	0.000*	31.90 (11.85-51.90)
Estradiol (pg/mL)	48.20 (10.98- 63.00)	24	0.049*	42.6 (22.05 - 91.45)	9	0.003*	11.35 (2.85-11.35)

*p < 0.05. U de Mann-Whitney. Comparación contra las mujeres en la posmenopausia. FSH = Hormona folículo estimulante, LH = Hormona luteinizante.

Tabla 3. Resultados de la ejecución de los dos niveles de dificultad de la tarea de atención de mujeres en la premenopausia en las fases menstrual y ovulatoria y de mujeres en la posmenopausia. Datos expresados en mediana y cuartiles.

Cuartiles	PREMENOPAUSIA			FASE OVULATORIA			POSMENOPAUSIA
	FASE MENSTRUAL N = 10 Mediana (1er cuartil-3er cuartil)	U	P	FASE OVULATORIA N = 10 Mediana (1er cuartil-3er cuartil)	U	p	N = 10 Mediana (1er cuartil-3er cuartil)
NIVEL 1							
Aciertos	34 (30.75 - 40)	27.5	0.36	34 (33.75 - 36.25)	27.5	0.083	36.5 (34.75 - 39)
Errores	0 (0 - 0)	31.5	0.083	0 (0 - 0)	31.5	0.083	1 (0 - 1.25)
Omisiones	6 (0 - 9.25)	29	0.379	6 (3.75 - 6.25)	29	0.105	4 (2.5 - 5.25)
Tiempo de reacción (mseg)	457.28 (394.98 - 519.42)	45	0.326	459.62 (437.84 - 499.01)	45	0.705	465.78 (438.46 - 523.719)
NIVEL 2							
Aciertos	40 (39 - 40)	22	0.085	40 (39.75 - 40)	22	0.019*	39 (37.75 - 40)
Errores	0 (0 - 1)	40.5	0.212	0 (0 - 1)	40.5	0.427	0.5 (0 - 2.5)
Omisiones	0 (0 - 1)	22	0.085	0 (0 - 0.25)	22	0.019*	1 (0 - 2.25)
Tiempo de reacción (mseg)	452.68 (375.4 - 553.76)	31	0.199	461.66 (400.27 - 466.62)	31	0.151	499.06 (466.62 - 574.84)

*p < 0.05. U de Mann-Whitney. Comparación contra las mujeres en la posmenopausia. FSH = Hormona folículo estimulante, LH = Hormona luteinizante.

Tabla 4. Resultado del análisis de regresión múltiple para las mujeres en la posmenopausia y en la premenopausia en las fases menstrual y ovulatoria.

PRIMER NIVEL DE DIFICULTAD		β	t	p
Variable dependiente = Aciertos en el primer nivel de dificultad de la prueba de atención sostenida.				
Posmenopausia				
R ² ajustada = 0.445 p < 0.0001				
LogProgesterona		0.648	8.583	0.0001
LogFSH		0.309	3.294	0.001
LogLH		-0.197	-2.092	0.039
Premenopausia				
Fase Menstrual				
R ² ajustada = 0.247 p < 0.0001				
LogProgesterona		-0.504	-5.784	0.0001
Fase ovulatoria				
R ² ajustada = 0.639 p < 0.0001				
LogFSH		1.816	11.192	0.0001
LogLH		-0.746	-8.513	0.0001
LogProgesterona		0.711	7.675	0.0001
SEGUNDO NIVEL DE DIFICULTAD				
Variable dependiente = Aciertos en el segundo nivel de dificultad de la prueba de atención sostenida.				
Posmenopausia				
R ² ajustada = 0.900 p < 0.0001				
LogEstrona		1.096	19.3	0.0001
LogLH		-0.207	-5.924	0.0001
Premenopausia				
Fase Menstrual				
R ² ajustada = 0.749 p < 0.0001				
LogLH		-0.669	-11.889	0.0001
LogEstrona		-0.331	-5.876	0.0001
Fase Ovulatoria				
R ² ajustada = 0.372 p < 0.0001				
LogEstrona		0.513	3.766	0.0001
LogProgesterona		0.275	2.663	0.009
LogLH		0.751	4.897	0.0001

FSH= hormona foliculo estimulante, LH= hormona luteinizante.

Discusión.

En el presente estudio, la ejecución de una prueba de atención sostenida fue aplicada para investigar la posible asociación con los niveles séricos de hormonas ováricas en mujeres en las etapas de posmenopausia y premenopausia. Los resultados mostraron la existencia de relaciones significativas del número de aciertos de la prueba de atención sostenida con las hormonas ováricas. Las características de las mujeres participantes del estudio fueron muy similares, lo cual sugiere que los grupos

fueron homogéneos, con excepción de la edad, permitiendo establecer relaciones e inferencias confiables con la ejecución de la prueba de atención sostenida.

El mantenimiento de atención sostenida, también llamada vigilancia, es la clave para el procesamiento de información exitosa. Aunque existen muchas medidas que pueden utilizarse para evaluar la atención sostenida, la Prueba de Ejecución Continua, es la medida más frecuente utilizada clínicamente para obtener información respecto a la habilidad individual de sostener la atención en el tiempo (DuPaul, Anas-

ropoulos, Shelton, Guevremont y Metevia, 1992; Mirsky, Anthony, Duncan, Ahearn y Kellam, 1991). Esta prueba genera una serie de medidas específicas que permiten evaluar el grado de atención sostenida, las cuales incluyen número de aciertos, errores, tiempo de reacción y omisiones, que son indicadores de atención (Riccio et al., 2002). Nuestros resultados mostraron que para el primer nivel de dificultad, el número de aciertos fue alto y muy similar entre las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas en la fase menstrual. Las mujeres detectaron el estímulo blanco con precisión, logrando casi el total de aciertos esperado para la tarea, lo cual refleja que el proceso de atención sostenida fue eficiente. En el segundo nivel de dificultad, el cual requiere de mayor demanda de atención para detectar el estímulo blanco, las mujeres premenopáusicas en fase ovulatoria comparadas con las mujeres en la posmenopausia, mostraron significativamente mayor número de aciertos y menor número de omisiones. Este resultado sugiere que la etapa ovulatoria favoreció mayor demanda de atención sostenida, aunque la diferencia numérica fue mínima.

El número de aciertos de la prueba de atención sostenida se asoció positivamente con los niveles séricos de la progesterona y de la hormona FSH, indicando una posible influencia sobre las estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de la atención. Los metabolitos de la progesterona se ligan al receptor complejo de GABA_A potenciando mecanismos inhibitorios GABAérgicos (Majewska, 1992; Rupprecht, 1997). La prueba de atención sostenida que demanda detección de un blanco, orientación, reconocimiento de la identidad de objetos, mantenimiento de la vigilancia, memoria de trabajo y respuesta selectiva a través del tiempo, todas estas funciones ejecutivas de la atención atribuidas a los lóbulos frontal y parietal (Riccio et al., 2002; Bearden et al., 2004; Fan y Posner, 2004). El papel inhibitorio de la progesterona, particularmente en la corteza prefrontal, donde se han encontrado receptores a progesterona (Blaustein y Wade, 1978; Blaustein, 2003), puede favorecer una tarea donde la memoria de trabajo, la concentración y enfocar el alertamiento son necesarios para percibir el estímulo externo relevante, mientras se inhiben la intrusión de estímulos distractores. La influencia

de la progesterona en el sistema nervioso central y la cognición se han revisado en varios estudios (Mani y O'Malley, 2002; Schumacher, Guennonun, Robert, Carelli, Gago, Ghomari, González, González, Ibañez, Lobombarda, Corini, Baulieu y De Nicola, 2002; Stein, 2005), los cuales sugieren que la progesterona juega un papel en la facilitación de la cognición. Se ha descrito que la progesterona en la fase lútea media se correlacionó positivamente con mejor ejecución en tareas perceptuales (Broverman, Vogel, Klaiber, Majcher, Shea y Paul, 1981), con tareas de memoria visual (Phillips y Sherwin, 1992), con un mejoramiento en la ejecución de una tarea que demanda funciones prefrontales (Solís-Ortiz y Corsi-Cabrera, 2004), con memoria implícita (Maki, Rich y Rosenbaum, 2002) y con un incremento en el parpadeo atento en el hemisferio derecho (Hollander, Hausmann, Hamm y Corballis, 2005).

Se ha establecido que la hormona FSH surge alrededor de la ovulación (Marshall, 2001), se incrementa con la edad y se ha utilizado como un marcador del inicio de la menopausia (Backer, Ruvín, Marcus, Kieszak y Schober, 1999). En el presente estudio, nosotras encontramos que el número de aciertos de la tarea en la posmenopausia y en la etapa ovulatoria durante el primer nivel de dificultad, se asoció positivamente con niveles séricos de FSH, lo que sugiere que esta hormona tiene una influencia en la atención sostenida. Varios estudios han reportado que la hormona LH puede producir efectos múltiples en el Sistema Nervioso Central. Receptores específicos para LH se han identificado en la corteza, hipocampo, giro dentado, hipotálamo, área postrema, cerebelo, células gliales, retina, glándula pituitaria y en las neuronas de la médula espinal. Además de los efectos fisiológicos de la LH en el embarazo y en la restauración de la médula espinal seccionada de la rata, se ha relacionado con la conducta y otros cambios involucrados con el hipocampo (Lei, 2001). Un estudio examinó el papel de la LH en ratones transgénicos que sobre-expresan LH y en otros que incrementan los niveles circulantes de LH con receptores silenciados, en una tarea cognitiva que involucra procesos del hipocampo (tarea del laberinto Y). El estudio encontró que los ratones que sobre-expresan LH mostraron deficiencias en la ejecución cognitiva comparados con ratones

de campo, lo cual sugirió que incrementos en los niveles de LH en presencia de receptores funcionales, pueden ser en parte responsables del deterioro cognitivo después de la menopausia (Casadesus, Webber, Atwood, Pappolla, Perry, Bowen y Smith, 2006). La asociación negativa de la hormona LH con los aciertos de la prueba encontrada en el presente estudio, sugieren que la hormona LH tiene un papel en los procesos de atención sostenida y que se requiere de más estudios en modelos humanos para ampliar el conocimiento acerca de su papel funcional en la cognición.

El segundo nivel de dificultad de la prueba de atención sostenida, requiere de mayor concentración para seleccionar el estímulo correcto que le antecede a otro mientras se inhibe la intrusión del estímulo distractor. En el presente estudio, observamos que el número de aciertos de la prueba se asoció positivamente con los niveles séricos de estrona, tanto para las mujeres en la premenopausia en la etapa ovulatoria, como para las mujeres en la posmenopausia. La estrona es una hormona miembro de los estrógenos y las mujeres de nuestro estudio mostraron los niveles séricos esperados de esta hormona para su estado de premenopausia y posmenopausia. Los efectos de los estrógenos sobre la cognición y sus mecanismos de acción están ampliamente reportados en la literatura (McEwen, Alves, Bulloch y Weiland, 1997; McEwen, 2001). Receptores a estrógenos se han encontrado en el hipocampo, corteza cerebral y amígdala (Register, Shivery y Lewis, 1998; Gundlah, Kohama, Garyfallou, Urbanski y Bethea, 2000), área involucrada en los procesos cognitivos y emoción. Se ha encontrado que mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos muestran mejor ejecución en tareas de funciones que involucran al lóbulo frontal, por lo que se considera a la corteza prefrontal como el sitio de acción de los estrógenos sobre la cognición (Keenan et al., 2001; Joffe, Hall, Gruber,

Sarmiento, Lee, Cohen, Yurgehun–Todd D y Nartin, 2006). La prueba de atención evaluada en el presente estudio, involucra funciones ejecutivas de la atención atribuidas a la corteza prefrontal (Fan y Posner, 2004). La asociación positiva encontrada de la prueba con la estrona durante el segundo nivel de dificultad sugiere una posible influencia de esta hormona sobre la atención sostenida cuando hay mayor demanda de concentración y de la inhibición de estímulos distractores.

En el presente estudio, encontramos que el número de aciertos de la prueba de atención sostenida de las mujeres premenopáusicas en la fase menstrual, cuando los niveles hormonales son bajos, se asoció negativamente con los niveles séricos de progesterona, LH y estrona para los dos niveles de dificultad de la prueba. Los efectos de estas hormonas sobre la cognición ya fueron mencionados anteriormente, para este caso, la discusión al respecto es similar.

En conclusión, los resultados de la presente investigación indican que las mujeres en las etapas de la posmenopausia y premenopausia mostraron índices de atención sostenida muy similar y solamente fue diferente cuando hubo mayor demanda de atención. Esta ejecución se asoció con niveles hormonales sugiriendo una influencia sobre las áreas cerebrales que modulan la atención. Estos resultados contribuyen a incrementar el conocimiento sobre la relación de las hormonas sexuales y los procesos atencionales en la posmenopausia.

Agradecimientos.

La investigación fue apoyada parcialmente por el CONACYT convenio 060645 y 52365 y por la Universidad de Guanajuato. Ma. Teresa Sepúlveda Angulo recibió la beca de maestría otorgada por el CONACYT registro 185123 y la beca tesis otorgada por el CONCYTEG convenio 07-16-k119-026.

Referencias.

- Backer, L.C., Ruvin, C.S., Marcus, M., Kieszak, S.M. y Schober, S.E. (1999). Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels in women aged 35-60 in the U.S. population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). *Menopause*, 6 (1), 29-35.
- Bearden, T.S., Cassisi, J.E. y White, J.N. (2004). Electrophysiological correlates of vigilance during a continuous performance test in healthy adults. *Applied Neurophysiology Biofeedback*, 29(3), 75-88.
- Blaustein, J.D. (2003). Progesterone receptors: neuronal integrators of hormonal and environmental stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007, 238-250.
- Blaustein, J.D. y Wade, G.N. (1978). Progesterone binding by brain and pituitary cell nuclei and female rat sexual behavior. *Brain Research*, 140, 360-367.
- Broadbent, D.B. (1971). *Decision and Stress*. London: Academic Press.
- Broverman, D.N., Vogel, W., Klaiber, E.L., Majcher, D., Shea, D. y Paul, V. (1981). Changes in cognitive task performance across the menstrual cycle. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 95, 646-654.
- Browner, W.S., Black, D., Newman, T.B. y Hulley, S.B. (1988). Estimating the sample size. En: *Designing Clinical Research an Epidemiological Approach*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins.
- Casadesus, G., Webber, K.M., Atwood, C.S., Pappolla, M.A., Perry, G., Bowen, R.L., Smith, M.A. (2006). Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid deposition in Alzheimer APP transgenic mice. *Biochimica et Biophysica Acta*, 176(4), 447-452.
- DuPaul, G.L., Anasopoulos, A.D., Shelton, T.L., Guevremont, D.C. y Metevia, L. (1992). Multimethod assessment of attention deficit hyperactivity disorder: The diagnostic utility of clinic-based tests. *Journal of Clinical Child Psychology*, 21, 394-402.
- Fan, J. y Posner, M. (2004). Human attentional networks. *Psychiatrische Praxis*, 31(S2), 10-4.
- Gundlach, C., Kohama, S.G., Garyfallou, V.T., Urbanski, H.F. y Bethea, C.L. (2000). Distribution of estrogen receptor beta (ERBeta) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. *Brain Research Molecular Brain Research*, 76, 191-204.
- Hollander, T., Hausmann, M., Hamm, J.P., Corballis, M.C. (2005). Sex hormonal modulation of hemispheric asymmetries in the attentional blink. *Journal International of Neuropsychology Society*, 11, 263-272.
- Joffe, H., Hall, J.E., Gruber, S., Sarmiento, I.A., Lee, B.A., Cohen, S., Yurgehun-Todd, D. y Nartin, K.A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, 13(3), 411-422.
- Keenan, P.A., Ezzat, W.H., Ginsburg, K. y Moore, G.J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 577-590.
- Lei, Z.M. (2001). Neural actions of LH and human chorionic. *Seminars in Reproductive Medicine*, 19, 103-109.
- Lesak, M.D. (1995). Orientation and Attention. En: *Neuropsychological Assessment*. Tercera Edición. Oxford University Press.
- Majewska, M.D. (1992). Neurosteroids endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanisms of action and physiological significance. *Progress in Neurobiology*, 38, 379-395.
- Maki, P.M., Rich, J.B. y Rosenbaum, R.S. (2002). Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*, 40, 518-529.
- Mani, S.K. y O'Malley, B.W. (2002). Mechanism of progesterone receptor action in the brain. En: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT. (Ed). *Hormone, Brain and Behavior*. San Diego: Academic Press.
- Marshall, J.C. (2001). Hormonal regulation of menstrual cycle and mechanisms of ovulation. En: Leslie J, De Groot LJ y Jamerson LJ (Ed). *Endocrinology*, Cuarta Edición. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- McEwen, B.S. (2001). Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *Journal of Applied Physiology*, 91, 2765-2801.
- McEwen, B.S., Alves, S.E., Bulloch, K. y Weiland, N.G. (1997). Ovarian steroids and the brain implications for cognition and aging. *Neurology*, 48, S8-S15.
- Mirsky, A.F., Anthony, B.J., Duncan, C.C., Ahearn, M.B. y Kellam, S.G. (1991). Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychology Review*, 12 (2), 109-145.
- Phillips, S.M. y Sherwin, B.B. (1992). Variations in memory function and sexual steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 497-506.
- Register, T.C., Shivery, C.A. y Lewis, C.E. (1998). Expression of estrogen receptor alpha and beta transcripts in female monkey hippocampus and hypothalamus. *Brain Research*, 788, 320-322.
- Riccio, C.A., Reynolds, C.R., Lowe, P. y Moore, J.J. (2002). The Continuous Performance Test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 235-272.
- Rosvold, H., Mirsky, A., Sarason, I., Bransome, E.D. y Beck, L.H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343-350.
- Ruprecht, R. (1997). The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 297-314.
- Schumacher, M., Guennonun, R., Robert, F., Carelli, C., Gago, N., Ghoumari, A., González, M.C., González, S., Ibáñez, C., Lobombarda, F., Corini, H., Baulieu, E.E. y De Nicola, A.G. (2002). Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Hormone & IGF1*, 14, S18-S33.

- Sieroff, E. y Piquard, A. (2004). Attention and aging. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 2(4), 257-69.
- Smith, Y.R., Giordani, B.G., Lajiness-O'Neill, R., Zubieta, J.K. (2001). Long-term estrogen replacement is associated with improved nonverbal memory and attentional measures in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, 76(6), 1101-1107.
- Solís-Ortiz, M.S. y Corsi-Cabrera, C.M. (2004). Performance in test demanding prefrontal functions is favored by early luteal phase progesterone: an electroencephalographic study. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1047-1057.
- Solís-Ortiz, S. y Corsi-Cabrera, M. (2008). Sustained attention is favored by progesterone during early luteal phase and visuo-spatial memory by estrogens during ovulatory phase in young women. *Psychoneuroendocrinology*, 33(7), 989-998.
- Sommer, B. (1992). Cognitive performance and the menstrual cycle. En: *Cognition and the menstrual cycle*. New York, Springer-Verlag.
- Stein, D.G. (2005). The case of progesterone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1052, 152-169.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. (1964). *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. En: 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland.