Estudio KEE PS-Cog: la terapia hormonal no altera la cognición en mujeres posmenopáusicas recientes

Para el estado de ánimo, las mujeres tratadas con estrógenos conjugados por 4 años mostraron mejoría en los síntomas de ansiedad y depresión

GLEASON CE, DOWLING NM, WHARTON W, ET AL.

Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. PLoS Med. 2015; 12(6): e1001833.

Resumen. El resultado primario del estudio KEEPS (the Kronos Early Estrogen Prevention Study), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en nueve centros académicos de Estados Unidos, fue determinar si la terapia hormonal (TH) retrasa o previene las enfermedades del corazón en las mujeres recién entradas en la posmenopausia. El estudio ancilar cognitivo KEEPS Cognitive and Affective Study (KEEPS-Cog) examinó los efectos de la TH sobre la cognición y el estado de ánimo para un máximo de 4 años de tratamiento en este grupo demográfico.[2]

De 727 mujeres inscritas en KEEPS, 693 eran parte de KEEPS-Cog. doscientos veinte mujeres fueron asignadas al azar a 4 años de 0,45 mg orales de estrógenos equinos conjugados (EEC) más 200 mg de progesterona micronizada (PM) por día durante los primeros 12 días de cada mes, 211 mujeres a 50 mcg de estradiol transdérmico (E2) más 200 mg PM para los primeros 12 días de cada mes, y 262 mujeres a placebo.

En promedio, las participantes fueron de 52,6 años de edad y 1,4 años pasados de su último período menstrual, con perfiles de riesgo cardiovascular bajo. Los resultados primarios fueron un examen que evalúa cuatro factores verbales cognitivos de aprendizaje y memoria, la atención auditiva y la memoria de trabajo, atención visual y la función ejecutiva, y de lenguaje acelerado y flexibilidady mental una medida humor.

Los efectos de la terapia hormonal se midieron utilizando modelos de efectos mixtos lineales. La longitud de seguimiento promedio fue de 2,85 años (desviación estándar [DE], 0,49) para los resultados cognitivos y 2,76 (DE, 0,57) para los resultados del estado de ánimo.

No se encontraron beneficios relacionados con el tratamiento de los resultados cognitivos. Sin embargo, las mejoras en el estado de ánimo, específicamente para la depresión y los síntomas de ansiedad, se observaron en las mujeres tratadas con EEC más de 48 meses en comparación con el placebo. Los resultados del estado de ánimo de las mujeres tratadas con E2 fueron similares a placebo.

Comentario. Con un tamaño de muestra de 693 mujeres, el estudio KEEPS-Cog es el mayor ensayo aleatorio y controlado de los efectos de la terapia hormonal (TH) sobre la cognición y el estado de ánimo en el período posmenopáusico temprano. Una fortaleza del estudio fue el foco en los regímenes HT cíclicos en los que 200 mg MP, ya sea con 0,45 mg de EEC oral o 50 mcg E[2] en los primeros 12 días de cada mes.

Anteriores ensayos aleatorios a gran escala, de EEC más acetato de medroxiprogesterona (CEE/AMP), han demostrado riesgos cognitivas con AMP en las mujeres mayores. Específicamente, la combinación continua CEE/AMP duplicó el riesgo de todas las causas de demencia[1] y disminución de la memoria verbal[2] en las mujeres mayores (edad ≥ 65 años) y llevó a casi significativa o significativa[3] disminución en la memoria verbal en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Los hallazgos del estudio Women's Health Initiative Memory Study of Younger Women

(mujeres de 50 a 55 años de edad y en el momento de la asignación al azar), sin embargo, mostraron efectos neutros de CEE/AMP y CEE solo en la función cognitiva que se evaluó varios años después de dejar la TH, lo que sugiere que cualquier efecto negativo de la AMP sobre la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas más jóvenes no es duradero.[4]

KEEPS-Cog mostró efectos cognitivos neutros, ya sea con régimen cíclico, mientras que las mujeres estaban recibiendo tratamiento. Por lo tanto, estos datos sugieren que estos regímenes de TH cíclicos son seguros para la función cognitiva cuando se utilizan en el periodo posmenopáusico temprano. Por otra parte, los efectos beneficiosos del estado de ánimo se encontraron con la CEE oral sobre algunas subescalas del KEEPS-Cog, y E^2 se asoció con el estado de ánimo neutral y resultados afectivos.

Quedan muchas preguntas después de la publicación de los datos del KEEPS-Cog. Tal vez la pregunta críticamente más importante y sin respuesta es si la TH mejora la cognición en mujeres con síntomas vasomotores moderados a severos (SVM).

La terapia hormonal no está indicada para el tratamiento o prevención de las quejas cognitivas o problemas, pero es el tratamiento estándar de oro para los SVM. Alrededor del 40% de las mujeres en el KEEPS experimentaron SVM moderada a severa al inicio del estudio. Ambos grupos de tratamiento mostraron de manera similar con la TH grandes reducciones en los síntomas, y la magnitud de la reducción fue mayor que en el grupo placebo a los 12 meses. Los resultados indicaron que las diferencias de grupo en SVM disminuyen con el tiempo porque los SVM disminuyeron de forma espontánea para las mujeres en el grupo de placebo. Además de ejercer efectos directos sobre los sistemas neuronales que inervan la cognición, la TH indirectamente podría mejorar la cognición en mujeres con SVM mediante la mejora de SVM y el sueño.[3]

Otra pregunta que queda sin respuesta es si hay beneficios inmediatos o a largo plazo de la TH para la función de la cognición y el cerebro que no son evidentes en las pruebas cognitivas. Tres estudios observacionales apoyan la opinión de que el momento de inicio de la TH es un determinante importante de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA) y que el inicio temprano confiere protección contra EA.[5-7] No es factible hacer un ensayo clínico aleatorizado de uso temprano de TH y el riesgo de EA, pero los métodos de neuroimagen se pueden aplicar para evaluar biomarcadores de EA tales como tau y beta-amiloide.

Hasta la fecha, no existen grandes ensayos aleatorios de los efectos de los estrógenos solos sobre la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas más jóvenes. Ensayos clínicos a gran escala en las mujeres mayores muestran efectos cognitivos neutros con regímenes de estrógenos[8].

Estudios en primates no humanos sugieren que la neuroprotección se produce con E^2 cíclico pero no con E^2 más progesterona cíclica, el estrógeno más progesterona continua (ya sea cíclica o continua), o estrógeno sin oposición continua.[9] Los efectos de la terapia de estrógeno cuando se combina con un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM), como bazedoxifeno, también son desconocidos, pero son de interés, dada la evidencia de los ensayos clínicos aleatorios acerca de que el raloxifeno SERM mejora la memoria verbal.[10]

Por último, el régimen de TH cíclica usando CEE mejoró las puntuaciones en una subescala de depresión, pero no en un inventario de depresión ampliamente utilizado. Ese régimen también mejoró las puntuaciones en una subescala de ansiedad, lo cual es importante dado el vínculo entre SVM y ansiedad.[11] La base y la importancia clínica de los efectos del estado de ánimo más favorables con CEE oral que con E2 merece más estudio.

Pauline M. Maki, PhD
Professor of Psychiatry and Psychology
Director, Women's Mental Health Research Program
Senior Director of Research, Center for Research on Women and Gender
University of Illinois at Chicago

Referencias

1. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289(20): 2651-2662.
2. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(5): 1802-1810.
3. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. Menopause. 2009; 16(6): 1167-1177.
4. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. WHIMSY Study Group. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med. 2013; 173(15): 1429-1436.
5. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. Ann Neurol. 2011; 69(1): 163-169.
6. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76(1): 103-105.
7. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al. Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. Neurology. 2012; 79(18): 1846-1852.
8. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. Menopause. 2013; 20(6): 695-709.
9. Ohm DT, Bloss EB, Janssen WG, et al. Clinically relevant hormone treatments fail to induce spinogenesis in prefrontal cortex of aged female rhesus monkeys. J Neurosci. 2012; 32(34): 11700-11705.
10. Yang ZD, Yu J, Zhang Q. Effects of raloxifene on cognition, mental health, sleep and sexual function in menopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. Maturitas. 2013; 75(4): 341-348.
11. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of women's health across the nation. Menopause. 2013; 20(5): 488-495.