

Independiente del tiempo transcurrido desde la menopausia, la terapia hormonal no tuvo efecto sobre la cognición

HENDERSON VW, ST JOHN JA, HODIS HN, ET AL. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699-708.

Resumen

El estudio Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) fue diseñado para probar la hipótesis del tiempo en dos grupos de posmenopáusicas: las mujeres cercanas a la menopausia y las más lejanas de ella.

Las mujeres sanas dentro de los 6 años de la menopausia o 10 o más años después de esta fueron asignadas al azar a 1 mg de 17 β -estradiol por día, por vía oral, o placebo. Las mujeres con útero recibieron gel vaginal de progesterona micronizada cíclico o placebo. El objetivo fue determinar si el tiempo desde la menopausia modifica el efecto del estradiol sobre los resultados de salud especificados.

Para variables de evaluación cognitivas (ELITE-Cog), la principal hipótesis es que el cambio en la memoria episódica verbal sería diferente entre los grupos posmenopáusicos, con un mejor rendimiento previsto para las mujeres en el grupo de la menopausia temprana, asignadas al azar a estradiol en comparación con el placebo, pero no para las mujeres en el grupo de posmenopausia tardía.

El resultado primario evaluado en 2,5 y 5 años, en comparación entre los grupos de tratamiento, fue el cambio en un material compuesto estandarizado de resultados de las pruebas neuropsicológicas que evalúan la memoria episódica verbal. Los resultados secundarios evaluaron funciones ejecutivas y la cognición global.

En los análisis modificados por intención de tratar fueron incluidas 567 mujeres después de una duración media del tratamiento de 57 meses. Por la memoria verbal, el promedio de estradiol menos placebo estandarizó diferencias en las puntuaciones compuestas medias (-0,06; 95% intervalo de confianza -0,22-0,09) y no fue significativa.

Las diferencias fueron similares en los grupos de la menopausia temprana y tardía. Las interacciones entre los grupos posmenopáusicos y las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron significativas para las funciones ejecutivas o la cognición global.

Estos resultados mostraron que el estradiol iniciado dentro de los 6 años de la menopausia no afecta a la memoria verbal, las funciones ejecutivas o la cognición global a los 2,5 años de manera diferente a la terapia comenzada 10 o más años después de la menopausia. Según los investigadores, estos resultados indican que no se esperaba que la terapia hormonal (TH) aumente la cognición en las mujeres posmenopáusicas cercanas al momento de la menopausia ni en las mujeres más lejanas de dicha etapa².

Comentario

Aparentemente el tiempo no lo es todo. El estudio The Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol Cognitive Endpoints (ELITE-Cog) presenta resultados esencialmente nulos. El estudio examinó la cognición en las mujeres que comenzaron el estradiol dentro de los 6 años de la menopausia en comparación con un segundo grupo de 10 o más años después de la menopausia.

Las mujeres no difieren en la cognición en respuesta a TH o al placebo. Los grupos de edad tampoco mostraron diferencias significativas en el cambio en la cognición de 2,5 años o más tarde. Aunque esto puede ser una decepción para aquellos que buscan evidencia de mejora en la cognición por TH, estos resultados también sugieren que, desde un punto de vista cognitivo, no hay una «ventana crítica» que pueda perderse.

Sin embargo, desde un punto de vista cognitivo, la disminución similar en los dos grupos de edad, independientemente de la TH, es algo sorprendente. Esto es especialmente cierto dado que casi un tercio de la muestra de ambos grupos de edad tenía alelos APOE4, un fuerte factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer.

Típicamente, el grupo de mayor edad sería más susceptible al deterioro cognitivo en el tiempo que el grupo más joven, sobre todo teniendo en cuenta que un tercio de ellos tiene dos factores de riesgo importantes: una edad media de aproximadamente 64 años y la posesión de un alelo APOE4. Sin embargo, los investigadores no encontraron un efecto del estado APOE en declive.

Henderson y colegas indican que los dos grupos de edad fueron similares en cuanto a la mayoría de las variables demográficas. Ambos grupos fueron muy educados; la mayoría tienen un título universitario. Las altas tasas de educación son conocidas por tener un efecto protector contra el deterioro cognitivo.

Los investigadores no indican qué variables demográficas fueron diferentes entre los grupos de edad; una información que habría sido útil. Por ejemplo, parece que el uso de estatinas puede ser diferente entre los grupos, con respecto a las mujeres de edad avanzada que toman estatinas. Esto es potencialmente importante dados los hallazgos complicados sobre la cognición y las estatinas, con al menos algunos estudios que informan que las estatinas tienen un efecto protector sobre la cognición.¹⁻³ Si es así, es concebible que las variables distintas de TH, como las estatinas, pueden haber tenido un efecto protector sobre el deterioro cognitivo en el grupo de mayor edad. Como neuropsicólogo clínico especializado en el envejecimiento y la demencia, me ha decepcionado la investigación del ELITE-Cog por la falta de datos cognitivos presentados, porque esto habría ayudado a tener una mejor idea de lo que realmente ocurrió con la muestra. Henderson y colaboradores indican que no le hicieron análisis de subgrupos debido a las limitaciones de potencia. Esto es comprensible, pero los

subgrupos pueden contener la información más interesante. Por ejemplo, ¿algunas participantes tienen la cognición en el rango de deterioro cognitivo leve? Si es así, sería esperable que tenga una tasa más pronunciada de declive, especialmente aquellas en el grupo de mayor edad. Y si no disminuyeron a un ritmo más rápido, ¿por qué no?

Así que la pregunta podría ser: ¿Por qué no hay una mayor disminución en el grupo de mayor edad? Esto podría ser debido a una serie de factores distintos de la TH, incluyendo la educación y el uso de estatinas, entre otros. En cualquier caso, el mensaje para llevar a casa parece ser que, desde un punto de vista cognitivo, puede que no haya ningún beneficio para TH en absoluto, y si lo hay, no existe una ventana crítica para la prescripción de la misma. Ud. no ha perdido el tren con la prescripción más bien tarde que temprano.³

Carol Manning, PhD, ABPP-CN
Vice Chair for Faculty Development
Director Memory Disorders Clinic
Associate Professor of Neurology
Department of Neurology
University of Virginia
Charlottesville

Referencias

1. Ancelin ML, Carrière I, Barberger-Gateau P, et al. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(3):629-637.
2. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21(6):436-444.
3. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J NeurolNeurosurgPsychiatry.* 2009;80(1):13-17.

Conflicto de intereses

El Dr. Manning no reporta conflictos relevantes de intereses.