

La NAMS responde a los recientes reportes del WHI sobre aspectos cognitivos, demencia y ACV asociados a la terapia de estrógenos más progestinas

Debido a la importancia histórica de los resultados del WHIMS mostrando el efecto de la Terapia Estrógenos Progestágenos, TEP, sobre la función cognitiva, la memoria y la incidencia y factores de riesgo del accidente cerebro vascular, ACV, transcribimos el informe que nos envía la NAMS sobre los mencionados temas. Es de anotar que falta el resultado definitivo de la acción de los estrógenos sin oposición en los mismos tópicos, y que se esperan en el año 2005.

Tres artículos del Womens Health Initiative (WHI) publicados en la edición de JAMA mayo 28 del 2003 ha generado significativo interés, preocupación y controversia. La North American Menopause Society, NAMS, ha invitado para que nos den brevemente comentarios preliminares. (Se han incluido más adelante abstractos y comentarios).

En resumen, los dos artículos del WHIMS (WHI Memory Study) presentan conclusiones de que la terapia continua combinada de estrógenos equinos conjugados, EEC, más acetato de medroxiprogesterona, AMP, no mejoran la función cognitiva en las mujeres por encima de 65 años (promedio 71 años de edad). Más aún, en este grupo de mujeres mayores, la TEP combinada continua aumenta el riesgo de probable de-

mencia. Basados en un ingreso proyectado de 8.300 mujeres, se esperaban aproximadamente unos 165 casos de demencia de todas las causas después de 5 años. Con la terminación prematura del estudio, se identificaron 61 casos.

Los autores enfatizan que el riesgo absoluto de demencia es bajo. Esto es, para 10.000 mujeres por encima de los 65 años, hubo 45 casos en un año en usuarias de TEP versus 22 casos en las usuarias de placebo; un aumento neto en el riesgo absoluto del 0.23%. Esto presumiblemente podría ser menor en mujeres tomando hormonas entre los 45 y 60 años de edad.

La conclusión inicial de esos dos reportes, es que la TEP combinada continua no debería ser prescrita para mujeres mayores de 65 años como indicación de aumentar las funciones cognitivas o disminuir la demencia.

El tercer artículo acerca del accidente cerebro vascular, ACV, confirma los datos del WHI presentados en julio pasado y añade análisis de subinformación acerca del efecto de la TEP en los factores de riesgo para ACV.

Las tasas de demencia aumentan con la TEP

Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651-2662.

SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR, ET AL FOR THE WHIMS INVESTIGATORS

La terapia de estrógenos combinados continuos más progestinas (TEP) aumenta el riesgo de demencia en mujeres postmenopáusicas de 65 años o mayores, de acuerdo a los datos del Womens Health Initiative Memory Study (WHIMS) un estudio anexo al Womens Health Initiative (WHI).

En el WHIMS un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo, se asignaron 4.532 mujeres postmenopáusicas (entre 65 y 79 años) libres de probable demencia, a TEP (0.625 mg/día de EEC más 2.5 mg/día de AMP) o a placebo. Los objetivos fueron incidencia de probable demencia (primario) y disfunción cognitiva leve (secundario). Durante los 4.2 años (promedio) de seguimiento, 40 mujeres en el

grupo de TEP se diagnosticaron con probable demencia, comparado con 21 en el grupo placebo. El riesgo de peligro (HR) por probable demencia fue de 2.05 (95% IC, 1.23=3.48), el cual podría resultar en 23 casos adicionales de demencia por 10.000 mujeres por año. Leve disfunción cognitiva no fue diferente entre ambos grupos (HR, 1.07; IC 95%, 0.74=1.55).

Comentario. Podríamos reconciliar los resultados del WHIMS con los hallazgos consistentes de los estudios observacionales de la década pasada que han demostrado una reducción dramática de la enfermedad de Alzheimer (EA) en mujeres quienes han usado TRH? De estos estudios observacionales hemos aprendido que son las mujeres que han usado

en el pasado, la mujer que inicia la TRH al tiempo de la transición de la menopausia, la que experimenta una disminución de la tasa de disminución cognitiva relacionada con la edad y una reducción en su riesgo de desarrollar EA. En el Cache County Study (Zandi JAMA 2002) las usuarias pasadas de TRH por más de 10 años, experimentaron una reducción del 83% en su riesgo de EA. En contraste, las usuarias corrientes, mujeres que iniciaron la TRH después de los 60 años y continúan por 3 a 10 años, experimentaron un riesgo de 112% de aumento de riesgo de EA. Esto se puede comparar con el aumento del 105% observado en el WHIMS en mujeres que inician la TRH después de los 65 años. De nuevo, los estudios observacionales predicen confiablemente los resultados de los ensayos clínicos. El WHIMS y los estudios futuros en curso, no serán capaces de responder la pregunta si la TRH puede reducir el riesgo de EA, porque la ventana de oportunidad de tener un impacto significativo sobre el riesgo de EA en el tiempo puede estar limitada a la etapa de transición.

Desafortunadamente, mientras nosotros continuamos debatiendo el problema, la oportunidad para millones de mujeres perimenopáusicas de prevenir esta devastadora enfermedad en el curso de su vida, se puede estar perdiendo.

Stanley J. Birge, MD
Associate Professor of Medicine
Director, Older Adult Health Center
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO

Comentario. La demencia debido a EA y otros desórdenes es una preocupación importante para las mujeres mayores. Los relativamente randomizados ensayos controlados, indican que los estrógenos no benefician a la mujer con EA cuando una vez los síntomas han comenzado (Henderson Neurology 2000; Mulnard JAMA 2000; Wang Neurology 2000). Sin embargo, algunos efectos de los estrógenos en el cerebro se debería esperar que reduzcan el riesgo de demencia, y hallazgos de una docena de estudios observacionales asocia el uso de TRH con reducción del riesgo de EA. Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), representa el primer estudio randomizado, controlado con placebo que prueba la hipótesis que la terapia hormonal postmenopáusica reduce el riesgo de demencia. Contrario a lo esperado, el hallazgo anticipado desagradable por Shumaker y col., indican que los estrógenos más progestinas (TEP) dobla el riesgo de demencia en mujeres de 65 años o mayores. Un total de 61 de las 4.532 mujeres en el WHIMS fueron diagnosticadas con probable demencia junto con otras 151 diagnosticadas con disfunción cognitiva leve (DCL) sin demencia. La identificación de los casos incluye un cuidadoso proceso que comienza con un tamizaje cognitivo e incluye evaluación neurológica, neurológica y de laboratorio. El HR para demencia entre los recipientes de TEP y de placebo fueron estadísticamente significantes (2.05). La diferencia entre los grupos fue aparente después de un año y fue evidente hasta 3 años posteriores. Los subgrupos de riesgo no fueron informados formalmente,

pero casi la mitad de casos del WHIMS fueron EA (20 en el grupo TEP y 12 en el grupo de placebo). A pocas mujeres se les adjudicó tener demencia vascular (5 en el grupo de TEP y 1 en el grupo placebo) o de otras causas específicas.

En contraste a los hallazgos con demencia, la TEP no afecta el riesgo de DCL (HR, 1.07)=. La forma como se define la DCL en WHI difiere de cómo se define en otros sitios de la literatura. En el WHIMS, la DCL representa una disfunción en al menos un área de la función cognitiva en la ausencia de demencia. La DCL, particularmente cuando se define en base al trastorno de la memoria, es vista como un indicador muy temprano de EA (Peterson ARCH Neurol 2001). El hallazgo de que la TEP no aumenta la incidencia de DCL, no es totalmente congruente con los resultados de demencia del WHIMS, pero puede reflejar heterogeneidad etiológica dentro del grupo de DCL en el WHIMS. Alternativamente, podía implicar que mujeres con demencia en el WHIMS pueden tener un desorden diferente a la demencia que es presagiada por la DCL. El efecto adverso de la TEP sobre la demencia aparece temprano en el ensayo del WHIMS, sugiriendo que el mecanismo patogénico por el cual la TEP aumenta el riesgo de demencia, ocurre relativamente rápido. Una posibilidad especulativa de los autores del estudio, es que la TEP aumenta eventos vasculares no detectados. Se cree que la enfermedad vascular aumenta el riesgo de EA como también el riesgo de demencia vascular.

Los hallazgos de Shumaker y col. se refieren a mujeres mayores, puesto que el WHIMS no incluye mujeres menores de 65 años. Su estudio tampoco evalúa efectos de diferentes fórmulas de TEP o de estrógenos sin oposición. Los efectos de los estrógenos solos sobre el riesgo de demencia se estudiarán en el brazo de estrógenos solos del WHIM, programado para completarse en el 2005.

Victor W. Henderson, MD, MS.
Professor of Geriatrics, Neurology,
Pharmacology & Toxicology, and
Epidemiology
University of Arkansas for Medical
Sciences
Little Rock, AR.

Comentario. Este es un intento instructivo de usar un estudio clínico randomizado y controlado para determinar si hay protección de la EA por la TEP. Este estudio encontró que las mujeres que iniciaban tratamiento a los 65 o más años de edad, tenían el doble de diagnóstico de demencia con relación a las del grupo de placebo. Este estudio tiene problemas que no han sido suficientemente discutidos. Estas dificultades provienen principalmente de la avanzada edad de los sujetos y la corta duración del tratamiento comparado con el tiempo de generación de la EA. La interpretación de los resultados es difícil por la omisión de las edades de los sujetos individualmente al momento del diagnóstico. Una eva-

luación correlacionada con la edad del evento, es necesaria para la interpretación, dando el usual efecto general de la edad sobre la incidencia de la demencia. Pequeñas diferencias en la edad en los grupos al tiempo del diagnóstico, podrían influenciar seriamente la acreditación de casos en el estudio. Puesto de otra manera, si los sujetos dementes en el brazo de TEP fueran más viejas que los dementes en el grupo placebo, el aparente efecto nocivo de la TEP, podría ser más un efecto de la edad que del tratamiento.

Otros temas incluyen los posibles efectos de las complicaciones vasculares que se ven cuando se inicia la TEP en mujeres de 65 años o mayores, (Grady JAMA 2002) mientras el grupo placebo no tiene ese riesgo. Esto aumenta la posibilidad de la demencia vascular jugando un papel desproporcionado en los sujetos de TEP, como lo puntualizan los autores. La clasificación de los posibles efectos específicos de la adición de progestinas, tiene que esperar a cuando se complete el brazo de sólo estrógenos en el WHI.

Completando lo anterior, aún si hay un riesgo en el tratamiento en mujeres de 65 años o mayores, lo más preocupante de la publicación de este estudio son similares a los encontrados en el WHI: la falta de CONFIABILIDAD biológica de la construcción y/o objetivos del estudio, la dependencia de los eventos en lugar de la progresión de la enfermedad, y el uso de una población estudio que no determinó los hallazgos de los estudios observacionales que llevó al desarrollo del estudio en primer lugar. La mayoría de esos problemas pudieron haber sido evitados, estudiando mujeres más jóvenes que estuvieran cercanas a la menopausia cuando su enfermedad estuviera menos establecida y por lo tanto más prevenible.

En el presente caso, el estudio determina la falla cognitiva tardía (un evento) que señala el colapso final del cerebro después de años de enfermedad crónica distrófica. Y a pesar de la cautela de los autores con la sobreinterpretación, otros pueden generalizar los hallazgos para indicar que no se usa en la realización de los ensayos que comienzan cerca de la menopausia, y concluir que no hay lugar para la TE/TEP en la prevención de la EA. Debe estar claro que este estudio no incluye los sujetos y diseños de tratamientos para la prevención temprana de la demencia. Por lo tanto, puesto que pocos sino ningún médico comenzaría tratamiento después de los 65 años para proteger contra las distrofias cerebrales, la relevancia de los estudios de aspectos clínicos acerca de neuroprotección por los estrógenos debe ser cuestionado. En los reportes del WHI, continúa siendo abundantemente clara la necesidad de probar la prevención de la enfermedad por los estrógenos, a través de estudios randomizados controlados que comiencen al tiempo de la menopausia, y no varios años o aún décadas después de la pérdida de la secreción de estrógenos por los ovarios.

Frederick Naftolin, MD, PhD
Professor of Obstetrics and Gynecology and Molecular
Cellular and Developmental Biology
Director, Yale University Center for Research in Reproductive Biology
New Haven, CN

Christopher H. van Dyck, MD
Associate Professor of Psychiatry and
Neurobiology
Director, Yale Alzheimer Disease Research Unit
New Haven, CN

No se ve mejoría en la función cognitiva con el uso de TEP

Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2663-2672.

RAPP SR, ESPELAND MA, SHUMAKER SA, ET AL FOR THE WHIMS INVESTIGATORS.

En mujeres postmenopáusicas de 65 años o más, la terapia combinada continua de estrógenos más progestinas (TEP), no mejora la función cognitiva a mayor grado que el placebo y puede causar más disminución, de acuerdo a los datos del Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), un estudio anexo al Womens Health Initiative.

El WHIMS, un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, evaluó 4.432 mujeres habitantes de una comunidad, de 65 años o más sin probable demencia de base. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a recibir TEP (0.625 mg/día EEC más 2.5 mg/día de AMP) o placebo. El objetivo primario fue medir el estado cognitivo global anualmente con el Mini- Mental State Examination modificado. Después de un seguimiento promedio de 4.2 años, las mujeres que recibieron TEP tenían significativamente un pequeño aumento promedio en el puntaje total que las mujeres que recibían placebo, aunque las diferencias no fueron clínicamente significantes. Los resultados no se afectaron por el uso previo de TEP, duración del uso previo, o tiempo con relación a la menopausia del uso previo. Individualmente más número de mujeres recibiendo TEP tenían clínicamente importantes bajas en el Mini Mental State Examination modificado (6.7%) que las recipientes de placebo (4.8%), una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Comentario. Los leves pero significantes efectos adversos de la combinación TEP (EEC+AMP) sobre la tasa de cambios en la función cognitiva no era inesperado, dado los números datos modelos experimentales animales y los limitados estudios observacionales de la atenuación o inhibición

de los efectos favorables de los estrógenos sobre la estructura y función neuronal. Sin embargo, la confirmación de esta conclusión debe esperar hasta los resultados del brazo de estrógenos sin oposición del WHIMS que aún continúa. Sin respuesta está aún la pregunta, si esos sutiles efectos de la TEP sobre la función cognitiva tienen que ver con el aumento del riesgo de demencia. Estos efectos de TEP fueron vistos a través de múltiples grupos y tienden a aumentar a través del tiempo. La excepción son mujeres con probable enfermedad vascular cerebral quienes experimentaron un aumento 4 veces mayor de mejoría en las funciones cognitivas que las mujeres con placebo con esta condición. El aumento en demencia reportado por Shumaker y col, también parece estar limitado por un pequeño subgrupo vulnerable de mujeres con demencia pre-existente. Similar a los efectos de la TEP sobre la enfermedad cardiovascular, la incidencia de leve disfunción cognitiva, el recurso de la demencia, tiene el pico máximo a los 2 años y luego disminuye a un riesgo por debajo del placebo en los últimos 2 años. Este patrón de respuesta es por lo tanto inconsistente con el efecto de la TEP sobre los cambios relacionados con la edad en la fusión cognitiva. Estos estudios nos dan razones para preocuparnos y nos provee de argumentos adicionales para reducir la exposición de las mujeres a las progestinas, una estrategia que se puede alcanzar usando la mínima dosis efectiva de los estrógenos.

Stanley J. Birge, MD
Associate Professor of Medicine
Director, Older Adult Health Center
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO

El riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) se aumenta con la TEP

Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289: 2673-2684.

WASSERTHEIL-SMOLLER S, HENDRIX SL, LIMACHER M, ET AL FOR THE WHI INVESTIGATORS.

La terapia estrógenos más progestágenos, TEP, aumenta el riesgo de ACV isquémico, de acuerdo a los datos del Women's Health Initiative, un estudio randomizado, controlado con placebo. Un total de 16.608 mujeres entre los 50 y 79 años, se asignaron aleatoriamente a TEP (0.625 mg/día de EEC más 2.5 mg/día de AMP) o a placebo. El objetivo primario fue ACV totales y subtipos y severidad de ACV. Después de un período de seguimiento de 5.6 años, 151 mujeres en el grupo de TEP y 107 mujeres en el grupo placebo, tuvieron ACVs, de los cuales 79.8 fueron ACV isquémicos. El riesgo de peligro de intención de tratar (HR) para los ACVs isquémicos y hemorrágicos combinados en el grupo de TEP comparado con el placebo fue 1.31 (IC 95%, 1.02-1.68). Individualmente, el HR para ACV isquémico fue de 1.44 (IC 95%, 1.09-1.90); para el ACV hemorrágico, el HR fue de 0.82 (IC 95%, 0.43-1.56). A través de análisis adicionales de subgrupos, los investigadores encontraron que el exceso de riesgo de todos los ACV, fue aparentemente en todos los grupos de edad y todas las categorías de riesgo basal de ACV, y en mujeres con o sin hipertensión, historia previa de enfermedad cardiovascular, y uso de hormonas, estatinas, o aspirina. Los ajustes para otros factores de riesgo de ACV, incluyendo consumo de cigarrillo, hipertensión, y diabetes mellitus, no afecta significativamente el HR.

Comentario. Este artículo es un análisis más detallado de la incidencia de ACVs reportada previamente en el estudio WHI, de la TEP versus placebo en mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años. Nos provee datos acerca de tipos y posibles causas de ACVs en el estudio WHI. Ciento cincuenta mujeres en el brazo de TEP y 107 mujeres en el grupo placebo tuvieron ACVs. Análisis posterior muestra que el exceso de ACVs en el brazo de TEP fueron ACVs isquémicos. Los ACVs hemorrágicos no muestran una diferencia significativa con el brazo del estudio, pero estos fueron muy pocos en número. Independiente del análisis de los subgrupos para hipertensión por consumo de cigarrillo o marcadores de coagulación o inflamación, siempre hubo un exceso de ACV en el brazo de TEP. Sin embargo, no hay causa específica en este brazo, diferente a la medicación que pudiera contar para el aumento del riesgo de ACV en el grupo de TEP. La diferencia estadística en la incidencia de ACVs (1.8% en el grupo de TEP vs. 1.3% en el grupo placebo), es significativa porque este ensayo clínico fue lo suficientemente grande para esta pequeña diferencia.

Es de interés que en esta área, como en el área cardio-

vascular, muchos estudios han mostrado una reducción de los factores de riesgo. Estudios observacionales han sugerido, algunas veces, que los estrógenos podrían ser benéficos en la prevención de ACVs a largo plazo. Es claro que estos estudios clínicos observacionales, mientras son útiles en los efectos sugeridos no son confiables en probar la eficacia de cualquier tratamiento.

El WHI puede ser diferente a la mayoría de los estudios observacionales, en que este estudio fue capaz de incluir mujeres postmenopáusicas de todos los grupos socioeconómicos y de muchos grupos étnicos. El presente artículo presenta datos que mujeres afro americanas tienen un riesgo mayor de ACV en cualquier grupo, que las mujeres caucásicas incluidas en los estudios. Este estudio también incluyó mujeres de mayor índice de masa corporal IMC, que a menudo se incluyeron en estudios de estrógenos. El WHI comenzó en muchas mujeres con TEP y en mujeres más viejas que estaban mucho tiempo en menopausia. Otro hecho inusual en este estudio, es que 50% de los sujetos eran fumadores presentes o lo fueron en el pasado.

Ruth Freeman, MD
Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology
Albert Einstein College of Medicine Bronx, NY

Comentario. Wassertheil-Smoller y col., nos proporcionan un análisis actualizado de los ACVs presentados en el Women's Health Initiative (WHI). Los hallazgos iniciales en el brazo de la TEP de este estudio masivo, randomizado y controlado, fue informado el año pasado (WHI. JAMA 2002). El presente estudio nos da un análisis más detallado de los subtipos de ACV y los factores de riesgo de ACV entre 16.608 mujeres participantes en el estudio. Este es el primer estudio randomizado, doble ciego en mujeres generalmente sanas, que demuestra un aumento del riesgo de ACV por TEP.

La incidencia acumulada de ACV en el estudio WHI fue bajo, totalizando sólo 258 eventos en mujeres seguidas por 3.7 a 8.6 años. En un análisis de intención de tratar, la TEP fue asociada con un aumento modesto del riesgo de ACV (HR 1.31) La tasa de no adherencia fue alta (aproximadamente 40%), pero el riesgo de ACV fue aún elevado en un análisis ajustado por adherencia (HR 1.50; IC 95%, 1.08-2.08). El peligro de ACV comienza a divergir uno o dos años después de la randomización. El aumento del riesgo parece estar confi-

nado a mujeres con infarto cerebral (ACV isquémico), el tipo de ACV más común (HR 1.44). El número de mujeres que experimenta hemorragia cerebral fue similar en los dos grupos (18 ACV hemorrágicos en el grupo TEP y 20 en el grupo placebo), lo mismo que el número de ACV fatales (12 vs. 11 muertes por ACV, respectivamente). Los investigadores del estudio no fueron capaces de identificar subgrupos de mujeres en los cuales difirieran los factores de riesgo. En particular, los efectos adversos de la TEP para ACV parecen similares en las mujeres más jóvenes o más viejas y para mujeres de bajo, medio o alto riesgo para ACV.

En un apretado análisis caso-control, no hubo interacción entre TEP y marcadores inflamatorios (Ej. Proteína C reactiva) o niveles de lípidos. Dos estudios randomizados previos conducidos en poblaciones de alto riesgo, sugirieron que la terapia hormonal no previene la presencia de ACV. En

el estudio Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), un ensayo de prevención secundaria de ECV, la TEP no fue asociada de forma significativa al riesgo de ACV (HR 1.23; IC 95%, 0.89-1.70), (Simón Circulation 2001). De forma similar, el estudio Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST), un ensayo de prevención secundaria de ACV, encontró que el uso de estrógenos sin oposición no afecta el riesgo de ACV (HR 1.1; IC 95%, 0.8- 1.4), (Viscoli N Engl J Med 2001). Los resultados de Wassertheil-Smoller y col. extienden esos hallazgos, indicando que la TEP aumenta el riesgo de ACV isquémico en mujeres relativamente sanas.

Victor W. Henderson, MD, MS Professor of
Geriatrics, Neurology,
Pharmacology & Toxicology, and Epidemiology
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, AR