

Últimos resultados en tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Análisis del Women's Health Initiative (WHI)

Misericordia Guinot
Joaquín Calaf

Servicio
de Obstetricia
y Ginecología
Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau
Barcelona

Resumen

La terapia hormonal es un tema polémico, ya que aparecen dudas en su aplicación y en la relación riesgo-beneficio.

El objetivo de la siguiente revisión es exponer los resultados de la rama interrumpida del ensayo clínico controlado Women's Health Initiative (WHI), que ha generado cuestiones sobre la terapia hormonal. Este artículo presenta los resultados principales del estudio de la combinación de estrógenos y gestágenos en mujeres con útero, una de las ramas del estudio que fue interrumpida prematuramente debido a que los riesgos para la salud excedían los beneficios obtenidos tras un seguimiento medio de 5,2 años. Las ramas de mujeres sin útero que reciben terapia con estrógenos continúa en el estudio. En último lugar comentamos algunos de los subestudios del estudio WHI.

Palabras clave: Tratamiento hormonal. WHI. Enfermedad cardíaca coronaria. Cáncer de mama infiltrante. Fractura de cadera.

Summary

The hormone therapy is a polemical topic, because during its application doubts about its benefit or risk appeared. The main objective of the following review is to expose the results obtained of the trial of combined oestrogen and progestin in women with uterus. The trial was stopped early based on health risks that exceeded health benefits over an average follow-up of 5,2 years. Trial of oestrogen alone in women who have had a hysterectomy is being continued. Finally we will comment on some substudies of the WHI study.

Key words: Hormone therapy. Coronary heart disease. Invasive breast cancer. Hip fracture.

Introducción

En Julio del 2002 salieron publicados en la revista *Journal of the American Medical Association (JAMA)* los resultados de la rama interrumpida del estudio

Women's Health Initiative (WHI). El título de la publicación¹ era "*Riesgos y beneficios de la combinación de estrógenos y progestágenos en mujeres postmenopáusicas sanas*".

Esta publicación tuvo un impacto importante. En el periódico *El País*, el 16 julio de 2002, se publicó en el apartado de salud un titular: "Jarro de agua fría a la eterna juventud femenina".

Todo ello motivó múltiples dudas e inquietudes en las usuarias de terapia hormonal. Debido a este motivo es necesario comentar los resultados de este estudio.

El *objetivo* del mismo fue valorar los principales beneficios y riesgos para la salud del preparado hormonal combinado de más uso en Estados Unidos. De hecho, es el primer ensayo randomizado controlado para prevención primaria.

Entre *las variables estudiadas*:

- Variable principal: enfermedad cardíaca coronaria (ECC): infarto de miocardio no fatal y fallecimiento por ECC.
- Variable secundaria: fractura de cadera.
- Variable adversa principal: cáncer de mama infiltrante.
- Variables secundarias: otras enfermedades cardiovasculares.
- Cáncer de endometrio.
- Cáncer colorrectal.
- Otros cánceres.
- Otras fracturas.

Diseño del estudio

Las mujeres fueron randomizadas a THS (tratamiento hormonal sustitutivo) o placebo. Las mujeres histerectomizadas (N=10.739) recibieron estrógenos

Correspondencia:
Misericordia Guinot Gasull
Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau
Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Sant Antoni M^a Claret, 167
08025 Barcelona
E-mail:
mguinot@hsp.santpau.es

equinos conjugados (CEE) 0,625 mg /día o placebo. Esta rama del estudio continúa hasta marzo del 2005. Las mujeres no hysterectomizadas (N=16.608) recibieron CEE 0,625 mg/día junto con medroxiprogesterona (MPA) 2, 5 mg /día o placebo. Esta última rama, después de 5,2 años de seguimiento, a 31 de mayo del 2002, se suspendió (Figura 1). El comité supervisor de datos y seguridad (DSMB, Data and Safety Monitoring Board) realizó esta recomendación porque la prueba estadística para el cáncer de mama infiltrante excedía el límite de este efecto adverso y el análisis global denotaba que los riesgos superaban los beneficios.

El índice global que resumía la relación entre riesgos y beneficios incluía:

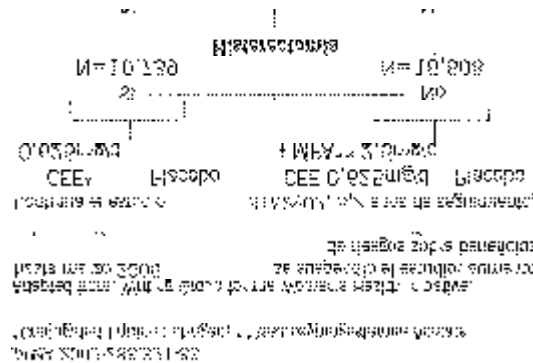
- Riesgos:
 - Cáncer de mama infiltrante
 - Embolismo pulmonar
 - Cáncer de endometrio
 - Fallecimiento por otras causas

- Beneficios:
 - Infarto de miocardio no fatal
 - Fallecimiento por ECC
 - Accidente cerebrovascular (AVC)
 - Cáncer colorectal
 - Fractura de cadera

De hecho partíamos de una hipótesis de inicio: entre los riesgos estaba el cáncer de mama y entre los beneficios estaban el AVC y la cardiopatía isquémica. Entre los criterios de inclusión, con referencia a la edad, las mujeres tenían entre 50-79 años en el momento de la selección.

Entre las características de la muestra cabe destacar que la edad media era de 63,3 años, quedando distribuida de la siguiente manera: un 33% entre 50-59 años, un 45% entre 60-69 años y en un 21% entre 70-79 años (Figura 2), luego era una población de edad mayor. Otras características basales de las participantes eran: dislipidemia en un 34%, HTA en un 17%, ángor en un 2,8%, historia de infarto de miocardio en un 1,5%, de AVC en un 0,7%, hipercolesterolemia en un 12,5%, el 19% eran tratadas con aspirinas y el 6,9% con estatinas. Un 20% de las mujeres habían utilizado previamente THS.

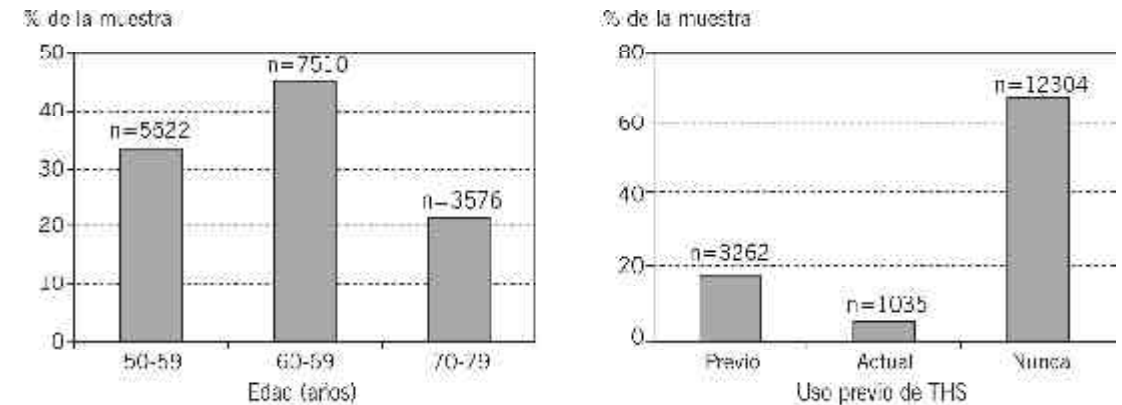
Figura 1. Diseño del estudio Women's Health Initiative



Resultados de las variables clínicas estudiadas (Tabla 1)

Las razones de riesgo estimado (RR) (intervalo de confianza del 95% [IC]) fueron las siguientes: con respecto al cáncer de mama, el RR (riesgo relativo) fue de 1,26 (1,00-1,59), es decir 38 casos en el

Figura 2. Características de la muestra del estudio WHI



Adaptado de: Writing Group for the Women's Health Initiative. JAMA 2002;288:321-33.

grupo con THS y 30 casos en el grupo placebo. Esto equivale a 8 casos más de cáncer de mama por 10.000 personas-año.

El RR en la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) fue de 1,29 (1,02-1,63), con 37 casos en el grupo con THS y 30 casos en el grupo placebo; lo que supone 7 casos más por 10.000 personas-año. La mayoría de estos casos fueron infartos no mortales.

El RR en los accidentes vasculares cerebrales (AVC) fue de 1,41 (1,07-1,85), con 29 casos en el grupo de THS y 21 casos en el grupo placebo, es decir 8 casos más por 10.000 personas-año. Esta diferencia se apreció desde el segundo año y se mantuvo durante los años restantes del estudio.

El RR en la enfermedad tromboembólica fue de 2,14 (1,39-3,25), con 34 casos más en el grupo de THS y 16 casos en el grupo placebo; lo que equivale a 8 casos más por 10.000 personas-año.

La mayor parte de los episodios cardiovasculares fueron no mortales y no se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular entre los grupos (15 muertes frente a 13 por 10.000 mujeres-año).

Con respecto a las fracturas de cadera, el RR fue de 0,66 (0,45-0,98), con 10 casos en el grupo de THS y 15 casos en el grupo placebo; es decir, 5 casos menos por 100.000 personas-año. El RR para las fracturas vertebrales fue de 0,66 (0,44-0,98), lo que representa 6 fracturas vertebrales menos por 10.000 mujeres-año.

Con respecto al cáncer de colon, el RR fue de 0,63 (0,43-0,92), con 10 casos en el grupo de THS y 16 casos en el grupo placebo; es decir, menos de 6 casos por 100.000 personas-año.

El número de muertes por todas las causas en el grupo de estrógenos y progestágenos y en el grupo placebo fue estadísticamente y clínicamente similar.

del riesgo de cáncer de mama no comenzó hasta los 3 años. Recordemos que el riesgo relativo para el cáncer de mama estaba en el límite de la significancia.

No olvidemos que hay una relación entre la impregnación de estrógenos y el cáncer de mama: a mayor exposición de estrógenos a lo largo de la vida, mayor es el riesgo de cáncer de mama. Así, una menarquía antes de los 12 años incrementa el RR entre un 1,7 y un 3,4. Cuando la menarquía tiene lugar después de los 17 años, disminuye el RR a 0,3. La menopausia antes de los 45 años disminuye el RR entre un 0,5 y un 0,7. La menopausia a los 50 años presenta un efecto neutro: RR=1. Una menopausia por encima de los 55 años presenta un RR de 1,5. La ovariectomía a los 35 años disminuye el RR a 0,4. Menstruar más de 40 años incrementa el RR entre 2,5-5².

Si analizamos la evolución cronológica de un tumor de mama, no olvidemos que hasta que no se manifiesta mamográficamente lleva como mínimo una evolución de unos 6 años y en un estadio preclínico la evolución es de 7-8 años. Lo que hacen los estrógenos es aumentar las mitosis y de esta manera favorecen que se diagnostiquen más cánceres de mama, que anteriormente estaban en un estadio preclínico.

Los resultados de este estudio confirman los cálculos formulados en el reanálisis del Grupo colaborativo publicado en 1997³, según los cuales el riesgo incurrido en un año de THS a partir de los 50 años es inferior al que comporta menstruar espontáneamente un año adicional.

Los resultados del estudio WHI, estudio prospectivo randomizado, confirman el riesgo establecido previamente y permiten disponer de una información de calidad.

Recordemos que en el estudio WHI dos terceras partes de las mujeres incluidas tenían entre 60 y 79

Comentario de los resultados

Recordemos que cuando los resultados se aplican a la práctica se deben convertir en riesgo absoluto.

En la Figura 3 tenemos representada la estimación del riesgo relativo acumulado de cáncer mama invasivo: 26%, que se traduce en 38 casos entre las usuarias de THS *versus* 30 casos en el grupo placebo por 10.000 personas-año. Si bien no hubo diferencias para el cáncer de mama *in situ* y el aumento

	Casos por 10.000 personas-año		
	RR	E+P	Controles
Ca mama	1,26	38	30
ECC	1,29	37	30
AVC	1,41	29	21
ETE mbol.	2,14	34	16
Fract. Cad	0,66	10	15
Ca.Colon	0,63	10	16

Adaptado de: Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA* 2002;288:321-33

Tabla 1.
Resultados del estudio
Women's Health
Initiative

años. En España la edad de las mujeres susceptibles al uso de la THS es muy inferior, teniendo en cuenta que la edad es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama⁴. Otro factor de riesgo son los hábitos de vida: el estilo de vida y el tipo de alimentación de la mujer americana y la europea es muy diferente. Hay que resaltar que en el estudio WHI, la incidencia de cáncer de mama en el grupo placebo era inferior a la de la población general de EEUU. Por otra parte, en los países mediterráneos, como España, la incidencia del cáncer de mama a lo largo de la vida es inferior en, por lo menos, 5 puntos a la registrada en EEUU⁴. *¿Hasta que punto podemos*

extrapolar los resultados del estudio WHI en nuestra población?

En la Figura 4 tenemos representado el riesgo acumulativo de ECC y AVC.

Para analizar este punto tendríamos que repasar algunos detalles de la muestra estudiada: recordemos que la edad media era de 63, 2 años, el 35% de las pacientes tenían sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25-29) y el 34% eran obesas (IMC >30). Un 35% eran tratadas para la hipertensión y un 12,3% de mujeres presentaban colesterol elevado y requerían medicación. Un 6,9% de las mujeres usaban estatinas y un 4% eran diabéticas. *¿Hasta que punto podemos considerar a estas mujeres tan sanas como aseguran los autores?*

Otra cuestión que tendríamos que valorar es: ¿qué es lo que prevenimos: la lesión o el accidente vascular? Para un biólogo vascular, el concepto de prevención primaria estaría en evitar una lesión. La prevención primaria para un cardiólogo sería evitar el evento. Esta diferencia entre la prevención de la lesión y la prevención del evento podría explicar la ausencia de efecto protector del THS en la población estudiada, que recordando la media de edad y las características de la muestra pone en duda el concepto de "sano" del título del artículo. Recordemos, además, que estudios experimentales en primates demuestran que en el endotelio sano los estrógenos tienen un efecto protector, mientras que en el endotelio ateromatoso pueden desestabilizar la placa y precipitar un accidente vascular. Por lo

Figura 3. Estimación del riesgo acumulado de cánceres de mama invasivo. Estudio WHI

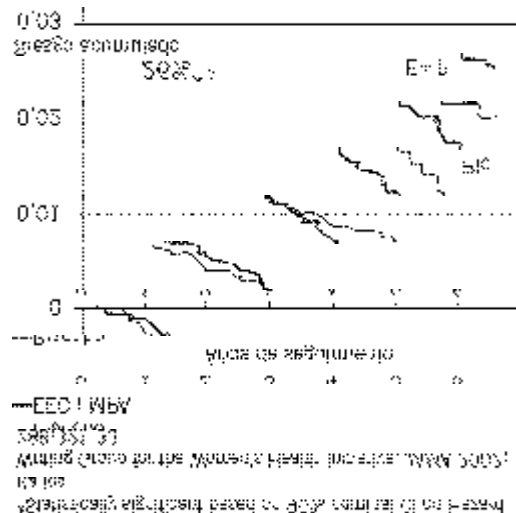
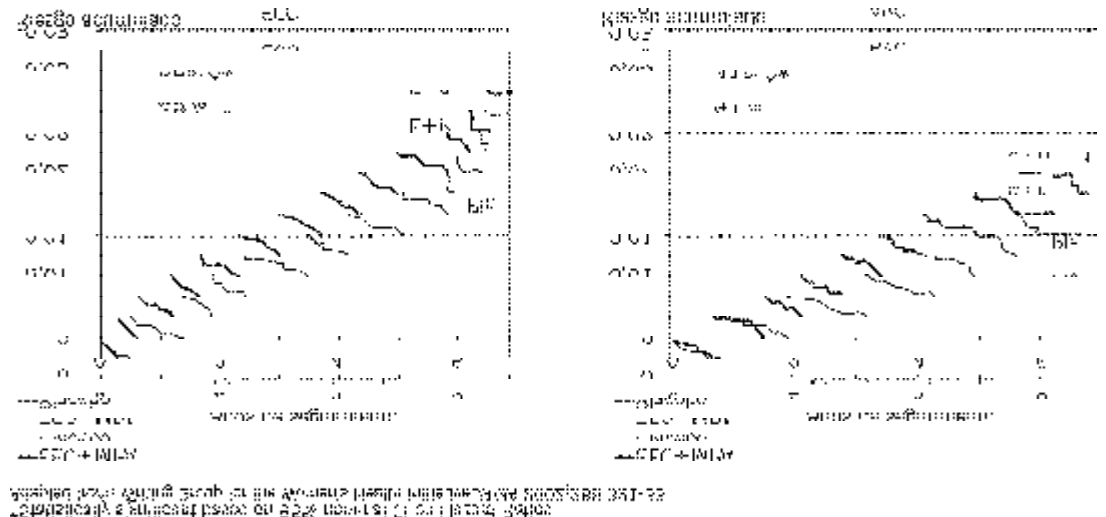


Figura 4. Estimación del riesgo acumulado de ECC y AVC. Estudio WHI



tanto, no puede excluirse un efecto protector en una población con un endotelio más saludable. De hecho, los riesgos fueron mucho menores en el subgrupo de 50-59 años, pero en este subgrupo de edad sólo había un 20% de la población estudiada. Un 70% de la población era superior a 60 años y es de esperar que el endotelio estaba ya más deteriorado.

El estudio WHI no consiguió demostrar la utilidad de esta formulación de THS en este grupo poblacional, en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que era el objetivo principal de ensayo.

Si estos resultados los extrapolamos a la población española⁴, nos encontramos que la edad y los años de menopausia de las pacientes incluidas en el estudio no son comparables a los de las pacientes que inician THS en España. Los fármacos y pautas utilizadas en este estudio son metabólicamente diferentes a las que habitualmente se utilizan en España, lo cual dificulta más la aplicación de estos resultados en la población española. A pesar de las distintas características existentes entre esta la población y la norteamericana del estudio, hasta la aparición de nuevas evidencias no debe emplearse el THS como el único fin de la prevención primaria cardiovascular⁴.

No olvidemos los efectos beneficiosos que se obtuvieron en el estudio WHI. Se objetivó una reducción de las fracturas tanto vertebrales como de cadera y una reducción del cáncer de colon.

Se demostró que la dosis de gestágeno administrada protegió el endometrio, pero, aunque en el grupo tratado se observaron menos casos de cáncer de endometrio, la diferencia no alcanzó valores de significación estadística.

Hemos de tener presente que estamos analizando los resultados de la rama interrumpida del estudio WHI. Hay otra rama de dicho estudio que está en curso y es sólo con estrógenos. Luego nos tendríamos que plantear: ¿Qué papel puede tener la MPA en los resultados obtenidos?

La MPA aumenta la progresión de la aterosclerosis coronaria, acelera el depósito de LDLc en la placa, aumenta el potencial trombogénico de la placa de ateroma y promueve la resistencia a la insulina y su consecuente hiperglicemia. A nivel de la mama, aumenta la proliferación epitelial.

Otro punto a valorar es la tasa de abandonos del estudio que se situó en un 40%.

Hemos visto que estos resultados no eran los esperados ni deseados. Esto se podría deber fundamentalmente a tres conceptos defectuosos que han estado presentes en el estudio WHI: todas las mujeres postmenopáusicas "sanas" tienen las mismas características biológicas, la patogénesis de la enfermedad cardiovascular está casualmente relacionada con la menopausia y que todos los estrógenos y gestágenos son bioequivalentes⁵.

Interpretación de los resultados

- Con respecto al cáncer de mama, los resultados confirman los que ya conocíamos³.
- A nivel cardiovascular, el efecto de los estrógenos depende del momento en que se inicie la terapia.
- A nivel de hueso, es el único estudio randomizado que ha demostrado que disminuye el riesgo de fractura.

Conclusiones

- Para el grupo poblacional estudiado la administración hormonal de *0,625 mg estrógenos equinos conjugados junto a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona no tiene un efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular.*
- Los resultados *no son aplicables* a otras dosis y tipos de tratamiento hormonal sustitutivo.
- No debe prescribirse la THS en mujeres asintomáticas.

En la publicación de la conferencia de consenso⁴, en las conclusiones apuntan lo siguiente: "En la actualidad no existe indicación de THS para la prevención de la enfermedad cardiovascular (...). La individualización de las decisiones en la prescripción o suspensión del THS en cada mujer es esencial. Se deberá informar y valorar los beneficios y riesgos conocidos"

Subestudios WHI

Después de la publicación del estudio WHI, ha habido seis publicaciones de subestudios que enumera-

mos a continuación, cerrada la lista a 30 de agosto de 2003.

- Efectos de la THS en la calidad de vida en la mujer posmenopáusica. *www.nejm.org*. 8 de mayo, 2003.
- Estudio de la memoria del Women's Health Initiative (WHIMS). Estrógenos y progestágenos y la incidencia de demencia y daños cognitivos leves en la mujer postmenopáusica. *JAMA*, 28 de mayo, 2003.
- Efecto de los estrógenos y progestágenos de la función cognitiva global en la mujer posmenopáusica: "The Women's Health Initiative Memory Study": estudio controlado randomizado. *JAMA*, 28 de mayo, 2003.
- Efecto de los estrógenos y progestágenos en los AVC en la mujer posmenopáusica. *JAMA*, 28 de mayo, 2003.
- Influencia de los estrógenos y progestágenos sobre el cáncer de mama y la mamografía en

postmenopáusicas sanas. *JAMA*, 25 de junio, 2003.

- Estrógenos y progestágenos y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. *www.nejm.org*. 7 de agosto, 2003.

No vamos a comentar todos los subestudios enumerados, ya que muchos de ellos son un reanálisis de los datos ya publicados, pero sí algunos que estudian puntos no referidos en la primera publicación y que, por otra parte, han tenido un impacto en la prensa generando de nuevo dudas e incertidumbres.

Subestudio del estudio WHI: efectos de la THS en la calidad de vida en la mujer posmenopáusica⁶

La revista *The New England Journal of Medicine* publicó los resultados de un subestudio del estudio WHI, cuyo artículo analiza los efectos de la THS en la calidad de vida de la mujer posmenopáusica.

En este subestudio, 8.506 mujeres fueron randomizadas en el grupo de estrógenos más gestágenos y 8.102 en el grupo placebo. Las mujeres que presentaban sintomatología menopáusica severa o moderada fueron disuadidas de entrar en el estudio, pero no excluidas.

Los cuestionarios fueron realizados basalmente y en el primer año a todas las participantes y sólo en un subgrupo de 1.511 mujeres en el tercer año (subgrupo de mujeres de 50-59 años): N=775 con THS y N=736 con placebo, que representaba un 8,6% del total de las mujeres estudiadas.

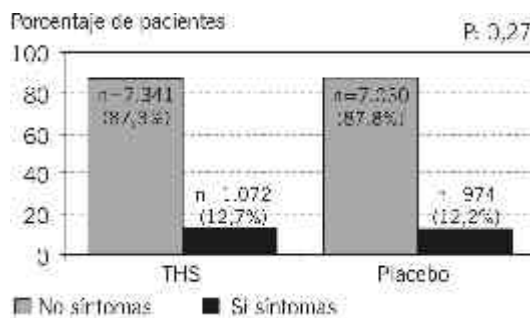
Se realizó un análisis posterior en las mujeres de 50-54 años que presentaban sudoraciones nocturnas severas o moderadas, o sofocaciones a nivel basal.

No había diferencias significativas en las características basales entre los dos grupos. La media de edad fue de 63,2 años y sólo presentaban síntomas un 12,7% en el grupo de THS y un 12,2% en el grupo placebo (Figura 5).

En el primer año del estudio, el grupo con THS no presentó cambios significativos en la salud general, vitalidad, salud mental, síntomas depresivos o satisfacción sexual. Sí se asoció con cambios significativos, pero no clínicamente relevantes, en relación al insomnio, a la función física y el dolor muscular después de un año.

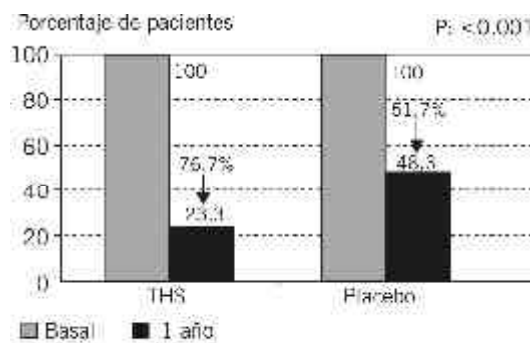
A los tres años no hubo cambios significativos en relación a ninguno de los términos de calidad de vida.

Figura 5. Características basales del Subestudio de calidad de vida



Adaptado de: Writing Group for the Women's Health Initiative. *N Engl J Med* 2003;348:19

Figura 6. Resultados de las mujeres con sintomatología vasomotora moderada o severa al año del THS. (Subestudio de calidad de vida)



Adaptado de: Writing Group for the Women's Health Initiative. *N Engl J Med* 2003;348:19

El efecto del THS al año, en el grupo de mujeres de 50-54 años que presentaban síntomas vasomotores moderados a severos a nivel basal, presentó cambios significativos con respecto al grupo placebo ($p < 0,001$): un 76,7% de las mujeres del grupo de THS mejoró de la severidad de las sofocaciones, en comparación con un 51,7% en las mujeres en el grupo placebo (Figura 6).

Conclusiones

En este estudio de mujeres postmenopáusicas, la THS no tuvo un efecto significativo en lo que refiere a salud respecto a calidad de vida.

Estos resultados no son *extrapolables* a las mujeres sintomáticas en la perimenopausia o en la posmenopausia reciente.

Inconvenientes de este subestudio: el estudio WHI no fue diseñado para valorar el efecto del THS en la sintomatología vasomotora o otros síntomas climáticos. La mayoría de las mujeres incluidas en el estudio no tenían síntomas menopáusicos.

Por todo ello, los resultados obtenidos en este subestudio guardan una lógica, ya que no se puede esperar una mejoría en la sintomatología climática en un grupo de mujeres mayores que no tiene síntomas.

Otros estudios randomizados realizados en mujeres jóvenes con sofocaciones han demostrado que la terapia estrogénica sistémica es muy efectiva en la reducción de la severidad y frecuencia de las sofocaciones en un 80%⁷ y por tanto, mejorando la calidad de vida⁸.

El diario digital *El Mundo.es* editaba el 30 de mayo del 2003 "el tratamiento hormonal sustitutivo au-

menta el riesgo de desarrollar demencia (...)". Por ello, pasaremos a comentar brevemente dos publicaciones que hacen referencia a este tema.

Subestudio del estudio WHI: estudio de memoria del Women's Health Initiative (WHIMS). Estrógenos y progestágenos y la incidencia de demencia y déficit cognitivo leve en la mujer postmenopáusica⁹

Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que empezó a incluir participantes del WHI en mayo 1999.

De las 4.894 participantes que cumplían criterios para el estudio WHI, 4.532 (92,6%) eran mujeres postmenopáusicas *probablemente* libres de demencia, de 65 años o mayores.

En este subestudio, 2.229 mujeres fueron randomizadas en el grupo de estrógenos más gestágenos y 2.303 en el grupo placebo. Entre las variable estudiadas encontramos:

- Variable principal: incidencia de probable demencia.
- Variable secundaria: valoración del déficit cognitivo leve.

En las características basales de este subestudio destaca que casi la mitad de las participantes tenían entre 65-70 años (Figura 7). No presentaban diferencias a nivel basal entre ambos grupos, incluyendo el tabaco, excepto en la prevalencia baja de AVC ($p=0,01$) y en el alto porcentaje de participantes usando estatinas ($p= 0,02$) en el grupo de

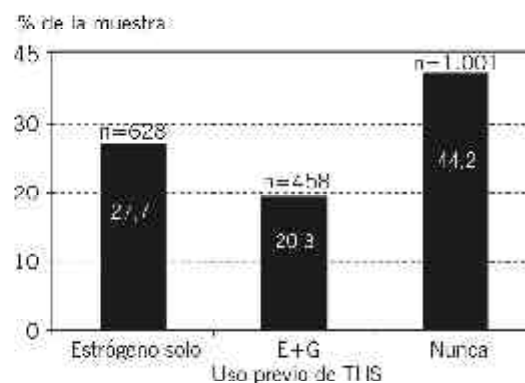
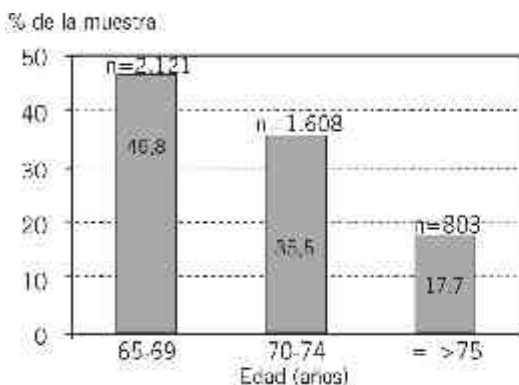


Figura 7. Características basales de la muestra del estudio WHIMS

Adapted from: Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA* 2003;289:2651-2662

estrógenos y progestágenos. En su conjunto, el 7% eran diabéticas, el 35% hipertensas y el 29% usaban regularmente AAS. *Vemos que de hecho estas mujeres no eran tan sanas como los autores sugieren.*

Resultados

61 mujeres fueron diagnosticadas de probable demencia: 40 (66%) en el grupo de estrógenos y gestágenos y 21 (34%) en el grupo placebo. Esto equivale a 23 casos adicionales de demencia por 10.000 mujeres-año. La enfermedad de Alzheimer fue la clasificación más común de demencia, si bien el déficit cognitivo leve no presentó diferencias entre ambos grupos.

Conclusiones

Los CEE junto con la MPA (en pauta combinada continua) no mejoran la función cognitiva en mujeres de más de 65 años e incrementan el riesgo de probable demencia.

Esta pauta de THS no tendría que ser prescrita en mujeres mayores de 65 años con estas indicaciones. *¿Cuándo la terapia hormonal ha tenido esta indicación?*

Inconvenientes de este subestudio: el estudio WHI no fue diseñado para valorar la función cognitiva ni el riesgo de demencia. En este subestudio la media de edad era de 71 años. *En estudios observacionales se ha objetivado que las mujeres que inician la terapia hormonal en la perimenopausia presentan un enlentecimiento de la demencia y en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.*

En el Subestudio WHIMS la edad de inicio de la terapia hormonal no era la adecuada.

Interpretación de los resultados: en ambos grupos los casos de probable demencia aparecieron en el primer año de recibir el tratamiento activo o placebo. Esto sugiere que algunas participantes tenían disminuida su función cognitiva a nivel basal.

Es posible que la THS incrementase la progresión de la probable demencia. En el grupo con THS sería posible que mini AVC ocurrieran y pudieran incrementar el riesgo de probable demencia.

Recordar que estos resultados son específicos utilizando EEC y MPA y no pueden ser aplicados a otras combinaciones de estrógenos y progestágenos, dosis o vías de administración.

Efecto de los estrógenos y progestágenos de la función cognitiva global en la mujer postmenopáusica: The Women's Health Initiative Memory Study: estudio controlado randomizado¹⁰

Objetivo

Determinar si la terapia con estrógenos y gestágenos protege la función cognitiva global en mujeres postmenopáusicas mayores.

Variable principal

La función global cognitiva medida anualmente con el test de Mini Mental modificado.

Resultados

En el grupo de estrógenos y gestágenos, más mujeres tuvieron un sustancial descenso clínico (≥ 2 SDs) en el score total del test de Mini Mental modificado (6,7), comparado con el grupo placebo ([4,8] $p= 0,008$)

Conclusiones

Entre las mujeres de más de 65 años o mayores, el grupo de estrógenos y gestágenos no mejoró la función cognitiva cuando se comparó con el placebo.

Bibliografía

1. Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA* 2002;288:321.
2. Marchant DJ. Risk factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21(4):561-86.
3. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
4. Palacios S, Calaf J, Cano A, *et al.* Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres postmenopáusicas en España. *Med Clin* 2003;120(4)146-7.
5. Notelovitz M. The clinical practice impact of the Women's Health initiative: political vs. biologic correctness. *Naturitas* 2003;44:3-9.
6. Hays J, Ockene J, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on Health - Related Quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348:19.

7. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climateric* 2001;4:58-74.
8. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:824-30.
9. Shumaker SA, Legault C, *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-62.
10. Stephen R, Marck E, *et al.* 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;289:2663-72.