



guía de práctica clínica

menopausia **postmenopausia**

© Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano

© Menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica.

Barcelona, Mayo del 2004.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.

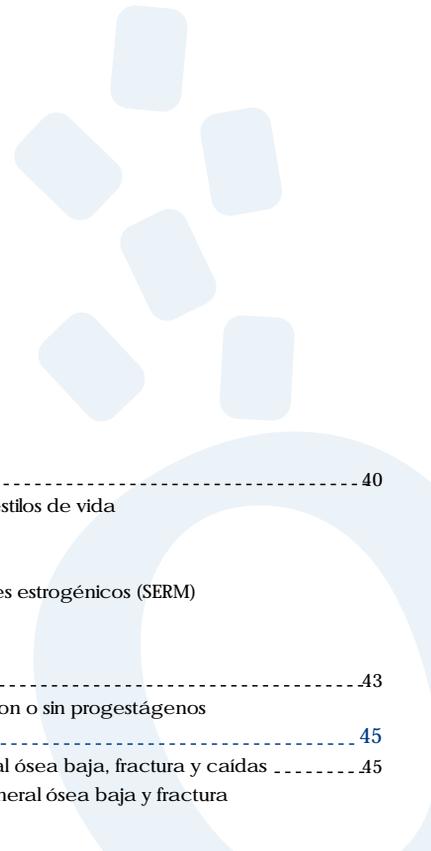
Depósito legal: B-23465/2004

Diseño Gráfico: Lemon Comunicación / comunicate@gotasdelemon.com

Impreso por: B2C Gràfiques S.L.



Composición del grupo de trabajo de la guía	5
Guía de referencia rápida	8
1. Introducción	16
1.1. Antecedentes	16
1.2. La necesidad de una guía	16
1.3. Objetivos	17
1.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación	17
1.5. Actualización de la guía	18
2. Manifestaciones clínicas	19
2.1. Síntomas y problemas de salud y su relación o no con de la menopausia y la postmenopausia	19
2.2. Síntomas	21
2.2.1. Vasomotores	
2.2.2. Vaginales	
2.2.3. Urinarios	
2.2.4. Mamaros	
2.2.5. Estado de ánimo	
2.2.6. Sexualidad	
2.2.7. Esfera cognitiva	
2.2.8. Músculo-esqueléticos	
2.3. Problemas de salud	24
2.3.1. Osteoporosis y riesgo de fractura	
2.3.2. Enfermedades cardiovasculares	
3. Síntomas vasomotores y genitourinarios	28
3.1. Síntomas vasomotores	28
3.1.1. Estrategias de prevención y modificación de estilos de vida	
3.1.1.1. Obesidad	
3.1.1.2. Tabaco	
3.1.1.3. Ejercicio físico	
3.1.1.4. Otros factores	
3.1.2. Intervenciones farmacológicas	
3.1.2.1. Tratamiento hormonal	
3.1.2.2. Tratamientos no hormonales	
3.1.3. Tratamientos alternativos	
3.1.3.1. Fitoestrógenos	
3.1.3.2. Vitamina E	
3.1.3.3. Medicamentos homeopáticos	
3.1.3.4. Hierbas medicinales	
3.1.4. Otras técnicas	
3.1.4.1. Relajación	
3.1.4.2. Acupuntura	
3.1.4.3. Reflexoterapia	
3.1.4.4. Magnetoterapia	
3.2. Síntomas vaginales	40
3.2.1. Estrategias de prevención y modificación de estilos de vida	
3.2.2. Intervenciones farmacológicas	
3.2.2.1. Tratamiento hormonal	
3.2.2.2. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)	
3.2.3. Cremas hidratantes, geles o lubricantes	
3.2.4. Tratamientos alternativos	
3.3. Síntomas urinarios	43
3.3.1. Tratamiento hormonal con estrógeno con o sin progestágenos	
4. Osteoporosis y riesgo de fractura	45
4.1. Factores de riesgo de densidad mineral ósea baja, fractura y caídas	45
4.1.1. Factores de riesgo de densidad mineral ósea baja y fractura	



4.1.2. Factores de riesgo de caída	
4.2. Evaluación del riesgo de fractura	48
4.2.1. Escalas para evaluar el riesgo de densidad mineral ósea baja	
4.2.2. Escalas para evaluar el riesgo de fractura	
4.2.3. Escalas para evaluar el riesgo de caída	
4.3. Pruebas para la detección de los cambios de la masa ósea y la tasa de recambio óseo	50
4.3.1. Radiografía convencional	
4.3.2. Densitometría ósea	
4.3.3. Marcadores óseos	
4.4. Prevención y tratamiento de la osteoporosis y el riesgo de fractura	53
4.4.1. Estrategias de prevención y modificación de estilos de vida	
4.4.2. Intervenciones de prevención en las personas mayores	
4.4.2.1. Prevención de caídas	
4.4.2.2. Protectores de cadera	
4.4.3. Tratamiento farmacológico	
4.4.3.1. Calcio y vitamina D	
4.4.3.2. Suplementos de flúor	
4.4.3.3. Tratamiento hormonal	
4.4.3.4. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)	
4.4.3.5. Biosfosatos	
4.4.3.6. Otros tratamientos	
4.4.3.7. Tratamientos alternativos	
4.5. El cribado de la osteoporosis en la prevención de fracturas	72
5. Riesgos del Tratamiento Hormonal	76
5.1. Estrógenos con o sin progestágenos	76
5.1.1. Enfermedad cardiovascular	
5.1.2. Enfermedad cerebrovascular	
5.1.3. Tromboembolismo	
5.1.4. Cáncer de mama	
5.1.5. Cáncer de endometrio	
5.1.6. Cáncer de ovario	
5.1.7. Cáncer de colon	
5.1.8. Capacidad cognitiva y demencia	
5.1.9. Alteraciones de la vesícula biliar	
5.2. Tibolona	82
5.2.1. Enfermedad cardiovascular	
5.2.2. Cáncer de mama	
6. Aplicación práctica de la guía: estrategias diagnósticas y terapéuticas	83
6.1. Mujeres con síntomas vasomotores (algoritmo 1)	84
6.2. Mujeres con síntomas vaginales únicamente (algoritmo 2)	86
6.3. Evaluación del riesgo de fractura en mujeres menores de 70 años (algoritmo 3)	88
6.4. Evaluación del riesgo de fractura en mujeres mayores de 70 años (algoritmo 4)	90
Anexos	92
1. Descripción de la revisión sistemática de la literatura	92
2. Niveles de evidencia y grados de recomendación	94
3. Definiciones de entidades y términos relacionados	97
4. Contenido de calcio en los alimentos	99
5. Tratamientos farmacológicos y alternativos	101
6. Información y recursos para las mujeres	107
7. Áreas de investigación futura	112
8. Factores facilitadores y barreras potenciales para la implantación de la guía	113
9. Direcciones de interés en internet	114
10. Acrónimos	116
Bibliografía	117

● COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LA MENOPAUSIA Y POSTMENOPAUSIA

Coordinación, redacción y edición

Pablo Alonso Coello
Médico de Familia
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Mercè Marzo Castillejo
Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Síntomas vasomotores

Ana Delgado Sánchez
Médico de Familia y
Especialista en Medicina Preventiva
Unidad Docente de Medicina de Familia
Granada

Blanca Marcos Ortega
Médico de Familia
Centro de Salud de Almanjajar
Granada

Myriam Ribes Redondo
Ginecóloga
Área de Salud de Menorca y Hospital Verge del Toro
Maó, Menorca

Francisco Vázquez Fernández
Ginecólogo
CEOGA
Lugo

Síntomas vaginales

Jordi Cassadó Garriga
Ginecólogo
Hospital Mútua de Terrassa
Terrassa, Barcelona

Abel Coutado Méndez
Médico de Familia
Centro de Salud A Capela
El Ferrol, La Coruña

Blanca Gutiérrez Teira
Médico de Familia
C.S. Pedro Lain Entralgo
Alcorcon, Madrid

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara
Ginecólogo
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

Osteoporosis

Camil Castelo-Branco
Ginecólogo
Institut Clínic de Ginecologia i Obstetricia
Hospital Clínic
Barcelona

Javier Haya Palazuelo
Ginecólogo
Hospital Universitario Santa Cristina
Getafe, Madrid

Jacinta Landa Goñi
Médico de Familia
C.S. Pozuelo-Estación
Pozuelo de Alarcon, Madrid

Alberto López García-Franco
Director Técnico del Área Sanitaria IX
Instituto Madrileño de Salud
Centro de Salud Huerta de los Frailes
Leganés, Madrid

Otros autores

Emilia Bailón Muñoz
Médico de Familia
Unidad Docente de Medicina de Familia
Granada

Xavier Bonfill Cosp
Centro Cochrane Iberoamericano
Servicio de Epidemiología Clínica y Salud
Pública
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Joaquim Calaf Alsina
Ginecólogo
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Javier Ferrer Barriendos
Ginecólogo
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Montserrat Tort Donada
Médico de Familia
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Maria Betina Nishishinya Aquino
Reumatóloga y Maestría en Salud
Pública
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Búsqueda, revisión y lectura crítica de la literatura

Pablo Alonso Coello (coordinador)
Médico de Familia
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Miren Fernández Gironés
Documentalista
Centro Documental del ICS
Barcelona

Maria Betina Nishishinya Aquino
Reumatóloga y Maestría en Salud Pública
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Josep M^a García Alamiño
Documentalista
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Montserrat Tort Donada
Médico de Familia
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Secretaría

Raquel Rivero Berniola
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Comité de coordinación del proyecto:

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

Joaquim Calaf Alsina
Ginecólogo
Servicio de Ginecología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Javier Ferrer Barriendos
Ginecólogo
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)

Emilia Bailón Muñoz
Médico de Familia
Unidad Docente Provincial de Medicina
Familiar y Comunitaria
Granada

Juan José Mascort Roca
Médico de Familia
ABS La Florida Sud del ICS
Barcelona

Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB):

Xavier Bonfill Cosp
Centro Cochrane Iberoamericano
Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Mercè Marzo Castillejo
Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

• *Fuentes de financiación:* Esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Novartis. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de su elaboración.

• *Conflictos de interés:* Los miembros del grupo de trabajo han declarado sus potenciales conflictos de interés y éstos están disponibles en el formato electrónico de la guía.

● REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES

Pilar Aguado Acín Reumatólogo Hospital Universitario La Paz Madrid M ^a Jesús Cancelo Hidalgo Ginecóloga Hospital Universitario de Guadalajara Guadalajara Loreto Carmona Ortells Reumatólogo Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología Madrid Carme Coll Capdevila Ginecóloga Servicio de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva Barcelonès Nord y Maresme del ICS Mataró, Barcelona Jesús de la Gándara Martín Psiquiatra Complejo Hospitalario, Área de Burgos Burgos Javier del Pino Montes Reumatólogo Hospital Universitario de Salamanca Salamanca Aritxu Etxebarria Aguirre Farmacéutica de atención primaria Centro de Salud de Hemani Hemani, Guipúzcoa Juan José García Borrás Reumatólogo Hospital Universitario La Fe Valencia Rosa González Candelas Médico de Familia Centro de Salud Salvador Pau Valencia Manuel Iglesias Rodal Médico de Familia ABS El Carmel Barcelona Carlos Isasi Zaragoza Reumatólogo Hospital Universitario Puerta de Hierro Madrid Maite Lopez-Yarto Elejabeitia Ginecóloga Hospital de Mar Barcelona M. Àngels Pellicer Jacomet Farmacéutica SAP Empordà i SAP Garotxa-Ripollès Pla de l'Estany-Gironès Nord del ICS Figueres, Girona Ester Vilert Garofa Médico de Familia ABS Josep Alsina i Bofill Palafrugell, Girona	Javier Calvo Catalá Reumatólogo e Internista Hospital General Universitario Valencia Cristina Carbonell Abella Médico de Familia ABS Via Roma Barcelona Gonzalo Casino Rubio Médico y periodista Diario El País Ediciones Doyma Barcelona Flor de Comenares Juderías Periodista Noticias Médicas Madrid Flora de Pablo Dávila Profesora de Investigación Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC Madrid Manuel Díaz Curiel Medicina Interna y Enfermedades Metabólicas Óseas Fundación Jiménez Díaz Madrid Jordi Farrerons Minguella Consultor en Metabolismo Mineral - Medicina Interna Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona Vicente Giner Ruiz Médico de Familia y Reumatólogo Centro de Salud Ciudad Jardín Alicante Uxia Gutiérrez Couto Biblioteconomía y Archivistica Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide- Prof. Novoa Santos El Ferrol, Coruña Ana Lourdes Iglesias Sainz Médico de Familia Servicio de Urgencias del Hospital de San Eloy Barakaldo Josep M ^a Laila Vicens Ginecóloga Hospital de Sant Joan de Déu Universidad de Barcelona Esplugues, Barcelona M ^a Asunción López Martínez Médico de Familia Centro de Salud de Campanar Valencia Arturo Rodríguez de la Sema Reumatólogo Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona
--	--

Agradecemos el esfuerzo llevado a cabo por todos los revisores y en especial a Aritxu Etxebarria por sus aportaciones en la revisión de los tratamientos y sobre aspectos metodológicos, a M Àngels Pellicer, por la elaboración del anexo 5 (vademécum y tratamientos alternativos) y a Carlos Iasi, en el tema de osteoporosis y riesgo de fractura.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

- A Los síntomas vasomotores y vaginales muestran una asociación causal con la disminución de estrógenos en la menopausia.
- B Las alteraciones del sueño, cefaleas y vómitos han mostrado una asociación con la presencia de síntomas vasomotores intensos.
- C La asociación entre incontinencia urinaria y la disminución de estrógenos en la menopausia es controvertida.
- C La asociación entre infecciones urinarias recurrentes y la disminución de estrógenos en la menopausia es controvertida.
- B Las alteraciones del estado de ánimo y cognitivas, los cambios en la esfera sexual y los dolores articulares, no han mostrado una relación causal con la menopausia.

Problemas de salud

- A La aceleración de la pérdida de masa ósea se asocia de manera consistente con la disminución de estrógenos en la menopausia.
- B El ritmo de pérdida de masa ósea aumenta en los primeros años de la postmenopausia para estabilizarse posteriormente. Algunas mujeres presentan un mayor ritmo de pérdida de masa ósea.
- B No se ha demostrado relación entre la enfermedad cardiovascular y la disminución de estrógenos en la menopausia.

SÍNTOMAS VASOMOTORES

Prevención primaria y modificación de estilos de vida

- C El ejercicio físico, la pérdida de peso y el evitar el consumo de tabaco, podrían ser opciones beneficiosas en la prevención y tratamiento de los síntomas vasomotores.
- C La ingesta de bebidas frías y evitar comidas picantes, café, alcohol y situaciones de calor, podrían aliviar los síntomas vasomotores en algunas mujeres.

Abreviaturas:

A B C D Grado de recomendación

a Recomendación por consenso del grupo de trabajo

TH Tratamiento hormonal DMO Densidad mineral ósea

DXA Densitometría por absorciometría de rayos X de energía doble DE Desviación estándar

Síntomas vasomotores

● *Tratamiento Hormonal*

Estrógenos con o sin progestágenos

- A Los estrógenos con o sin progestágenos son efectivos y continúan siendo apropiados en el tratamiento de los síntomas vasomotores intensos que afecten la calidad de vida*.
- A En mujeres con útero y con síntomas vasomotores se deben añadir progestágenos al TH con estrógenos.
- a El TH con estrógenos debe administrarse a la mínima dosis eficaz y el mínimo tiempo posible.
- a Es conveniente comenzar con la dosis mínima eficaz e ir ajustando la dosis, revisando la necesidad de tratamiento cada 12 meses.

Progestágenos

- B La progesterona es un tratamiento moderadamente efectivo y podría ser una alternativa para los síntomas vasomotores.

Tibolona

- A El tratamiento con tibolona es efectivo y es una alternativa en el tratamiento de los síntomas vasomotores*.

● *Tratamientos no hormonales*

- B El veralipride se ha mostrado moderadamente efectivo y podría ser una alternativa de segunda línea en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
- B La clonidina, la metildopa, la gabapentina y los antidepresivos no han mostrado resultados concluyentes, por lo que no están indicados en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

● *Tratamientos alternativos*

Fitoestrógenos, vitamina E y homeopatía

- B Los fitoestrógenos, tanto en forma de suplementos como en la dieta, no han mostrado resultados concluyentes, por lo que no están indicados en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
- B La vitamina E no se recomienda en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
- C La homeopatía no se recomienda en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.



Síntomas vasomotores

Hierbas medicinales

- C La cimicifuga racemosa (Black cohosh) y sauzgatillo (Vitex agnus castus) podrían ser una alternativa de segunda línea en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
- B El dong quai (Angelica sinensis), el aceite de onagra (Evening primrose oil), el ginseng (Panax ginseng), el kava (Piper methysticum), las hierbas medicinales chinas y el ñame silvestre (Dioscorea villosa o wild yam) no se recomiendan en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
- a No existen datos sobre la eficacia de la raíz de regaliz, la salvia, la zarzaparrilla, la flor de la pasión, el ginkgo biloba y la raíz de valeriana.
- a Las mujeres deben ser informadas sobre la escasa efectividad de los tratamientos alternativos y de la ausencia de datos sobre sus efectos adversos.

Otras técnicas

- B La técnica de la respiración rítmica es moderadamente eficaz y podría ser un tratamiento complementario para los síntomas vasomotores.
- C La acupuntura y la magnetoterapia no se recomiendan en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

SÍNTOMAS VAGINALES

Tratamiento Hormonal

Estrógenos con o sin progestágenos

- A Los estrógenos vaginales a dosis bajas en sus diversas formas de administración son altamente efectivos y están indicados en el tratamiento de los síntomas vaginales.
- a La pauta recomendada es de un comprimido vaginal al día durante 2-4 semanas seguido de uno o dos a la semana. La aplicación de los óvulos y las cremas, ya que contienen estrógenos de baja potencia, se ha de realizar con una mayor frecuencia.
- A La vía sistémica a dosis bajas es eficaz en el tratamiento de los síntomas vaginales, siendo necesario en mujeres con útero añadir progestágenos al TH con estrógenos*.

Tibolona

- B El tratamiento con tibolona es efectivo y es una alternativa en el tratamiento de los síntomas vaginales*.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

● *Cremas hidratantes y geles*

- B Las cremas hidratantes vaginales están indicadas en el tratamiento de los síntomas vaginales leves y son un tratamiento alternativo al TH.

SÍNTOMAS URINARIOS

● *Tratamiento Hormonal*

- C El TH con estrógenos vaginales reduce la frecuencia de infecciones urinarias de repetición, por lo que podría tener un papel como tratamiento adyuvante.
- C El TH con estrógenos y progestágenos no está indicado en el tratamiento de la incontinencia urinaria, ni en la prevención de las infecciones urinarias de repetición*.

OSTEOPOROSIS

Factores de riesgo de densidad mineral ósea baja, fractura y caídas

- B Los factores de riesgo de fractura están relacionados con el riesgo de caída, el tipo de traumatismo y fuerza del impacto y, la dureza y resistencia del hueso.
- B La baja DMO es un factor de riesgo más entre los múltiples factores que influyen en las fracturas.
- B Los antecedentes personales y/o familiares de fractura, la edad, la raza blanca, el bajo peso, los antecedentes de caídas, la no utilización actual de estrógenos y una mala condición física son factores que se asocian de manera consistente al riesgo de fractura.
- B El tabaquismo, el alcohol, la cafeína, la baja ingesta de calcio y vitamina D son factores de riesgo que se asocian de manera menos consistente al riesgo de fractura.
- B La edad mayor de 80 años, los antecedentes de caídas, el deterioro funcional y/o sensorial, ciertos medicamentos y obstáculos ambientales, se asocian de manera consistente a un mayor riesgo de caídas.

Evaluación del riesgo de densidad mineral ósea baja, fractura y caídas

- B Las escalas de predicción del riesgo de disminución de DMO, fracturas y caídas podrían ser útiles en la selección de pacientes con un mayor riesgo, una vez validadas donde vayan a ser aplicadas.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.



Osteoporosis

Pruebas para la detección de los cambios de la masa ósea y la tasa del recambio óseo

Radiografía convencional

- B La radiografía convencional no debe utilizarse para el diagnóstico de osteoporosis.
- a La presencia de fracturas vertebrales es un factor de riesgo de futuras fracturas y debería incluirse en el informe de las radiografías.

Densitometría

- B El diagnóstico de la osteoporosis densitométrica se debe realizar mediante la DXA.
- B La DXA debe de realizarse en dos localizaciones, preferentemente en columna lumbar y/o cadera.
- C La DXA para el seguimiento de las mujeres con osteoporosis en tratamiento farmacológico debe de realizarse con intervalos superiores a dos o más años.
- B Los ultrasonidos de talón no están indicados actualmente para el diagnóstico, tratamiento ni seguimiento de la osteoporosis.

Marcadores óseos

- B Los marcadores óseos no están indicados actualmente para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis, ni en la selección de los pacientes para la indicación de densitometría.

Tratamiento

Prevención primaria y modificación de estilos de vida

- B Se aconseja una dieta rica en calcio, principalmente antes de la menopausia, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- C La fluoración del agua no es una medida recomendable en la prevención de la osteoporosis y el riesgo de fractura.
- B El ejercicio físico aeróbico (caminar, correr, ir en bicicleta) y los programas de entrenamiento físico de resistencia, son recomendables para la prevención de la osteoporosis en mujeres pre y postmenopáusicas.
- A Es recomendable la práctica de un ejercicio regular para promover la salud general y el mantenimiento de la masa ósea en la mujer postmenopáusica.
- C Se recomienda una exposición moderada al sol para la prevención de la osteoporosis.
- B Se recomienda abandonar el hábito tabáquico para la prevención de la osteoporosis.



Osteoporosis

- C Moderar la ingesta de alcohol y de cafeína es recomendable para la prevención de la osteoporosis

Intervenciones de prevención en las personas mayores

- B Los programas de fortalecimiento muscular y equilibrio, así como los programas de intervención multidisciplinarios, están indicados en personas mayores con un alto riesgo de caída.
- B Los protectores de cadera podrían estar indicados para la prevención de fracturas de cadera en mujeres institucionalizadas con elevado riesgo de fractura.

Intervenciones farmacológicas

Calcio y vitamina D

- B Los suplementos de calcio están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.
- B Los suplementos de vitamina D están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.
- A La combinación de suplementos de calcio y vitamina D está indicada en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.

Flúor

- B Los suplementos de flúor no están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

Tratamiento hormonal

Con estrógenos con o sin progestágenos

- A El TH disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, pero debido al limitado mantenimiento de su efecto en el tiempo y al desfavorable balance riesgo-beneficio, no se recomienda como tratamiento de primera línea*.

Tibolona

- A La tibolona no está indicada en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.



Osteoporosis

Raloxifeno

- A El raloxifeno sólo ha demostrado disminución del riesgo de fractura vertebral y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.
- A El raloxifeno presenta un aumento de la incidencia de trombosis venosa y no debe administrarse en mujeres con riesgo elevado para esta patología.
- A El raloxifeno reduce la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos.

Bifosfonatos

- A El alendronato y el risedronato reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas tardías y están indicados en mujeres con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.
- A El etidronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.
- A Los bifosfonatos son más efectivos en mujeres ancianas de alto riesgo con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.
- B Los bifosfonatos a corto-medio plazo no han mostrado efectos adversos graves.
 - a Para prevenir los efectos adversos gastrointestinales los bifosfonatos se han de administrar en ayunas, acompañados de agua (120 ml), sin masticar ni disolver en la boca y la persona no puede sentarse ni tumbarse durante media hora.

Calcitonina

- B La calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral pero no se considera un tratamiento de primera línea de la osteoporosis.

Teriparatide

- B El teriparatide reduce el riesgo de fractura vertebral pero no se considera un tratamiento de primera línea de la osteoporosis.
 - a Se desconoce la seguridad del tratamiento con el teriparatide a medio-largo plazo.

Tratamientos alternativos

Fitoestrógenos

- A Los fitoestrógenos no están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

Osteoporosis

Cribado

- B No se recomienda el cribado poblacional de la osteoporosis mediante densitometría para la prevención de fractura.
- C En las mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura se recomienda la densitometría de cribado para la prevención de fractura.
- C El intervalo entre las densitometrías de cribado debe ser superior a dos o más años.
 - a Las personas a las que se les ofrezca la densitometría de cribado deben ser informadas de los beneficios y limitaciones de la prueba, así como del beneficio relativo y los potenciales efectos adversos de las opciones de tratamiento.
 - a No es adecuado realizar una densitometría por el mero hecho de que la paciente la solicite. Una información adecuada puede evitar la realización de una prueba innecesaria.

RIESGOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL

Estrógenos con o sin progesterona

- A No se recomienda el TH a medio-largo plazo, debido a los potenciales riesgos asociados que comporta, y/o a la ausencia de beneficios (tromboembolismo, cardiovascular, ACV, cáncer de mama, deterioro cognitivo, demencia, alteraciones de la vesícula biliar, cáncer de ovario y de endometrio).
- A El TH no está indicado para la prevención de la enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo, demencia y/o cáncer de colon.

Tibolona

- B No se recomienda el tratamiento con tibolona a medio-largo plazo, debido al aumento de riesgo de cáncer de mama.

● 1. Introducción

● 1.1. ANTECEDENTES

La interrupción definitiva de las menstruaciones resultante de la pérdida de la actividad folicular del ovario define la menopausia. La postmenopausia define a la etapa que se inicia tras la menopausia y abarca un periodo de diez años de duración.

A través de la historia, las actitudes y creencias respecto a la menopausia han variado ampliamente. La menopausia se ha considerado desde una enfermedad y un signo de decadencia en el siglo XIX¹ hasta una etapa de liberación en la que finaliza la etapa fértil². La mayoría de las mujeres actualmente perciben la menopausia con alivio y sentimientos neutros³⁻⁶ y/o como una etapa de cambios positivos⁷. Los estudios muestran que las diferentes actitudes y creencias hacia la menopausia se explican por la combinación de factores personales y culturales⁶. En nuestro medio también se han observado actitudes similares⁸⁻¹⁰.

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas que afectan a su calidad de vida. Asimismo, la menopausia y postmenopausia se han relacionado, no siempre con una base epidemiológica sólida, con diversos síntomas y procesos crónicos. Esta situación ha llevado a que algunas mujeres y profesionales tengan una visión negativa de la menopausia y se haya medicalizado en exceso esta etapa de la vida.

El aumento de la esperanza de vida junto a los avances terapéuticos nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de las personas de este grupo de edad, el cual se caracteriza por la mayor prevalencia de los procesos crónicos. En esta etapa de la vida de la mujer es importante diferenciar qué síntomas y problemas de salud están asociados con el cese de la función estrogénica y cuáles no. Asimismo, es importante conocer qué tratamientos e intervenciones son eficaces y seguros.

Por otro lado, se ha de plantear la menopausia, al igual que otros aspectos de la atención sanitaria, desde una óptica biopsicosocial. Desde esta perspectiva, se ha de tener en cuenta que la mayoría de los cambios que se producen en el organismo son los esperados con el paso de los años. Asimismo, alrededor de la edad en la que ocurre la menopausia, también se dan otros acontecimientos personales, familiares y laborales del ciclo vital de la mujer, que pueden influir en su calidad de vida.

● 1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La elaboración de una guía de práctica clínica (GPC) sobre la menopausia y postmenopausia se justifica, en primer lugar, por la

necesidad de disponer de una información actualizada y basada en la mejor evidencia disponible. En este tema existe una amplia información científica y mediática de muy variada calidad, e incluso en ocasiones contradictoria, que proviene tanto de los profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica, como de los medios de comunicación. Asimismo, recientes resultados sobre el tratamiento hormonal (TH) en prevención primaria del ensayo clínico aleatorio (ECA) del Women's Health Initiative (WHI)^{11,12}, han cuestionado en gran medida la práctica clínica.

Esta GPC, elaborada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y, con el apoyo metodológico del Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB), quiere ser una herramienta que, gracias a la evaluación y síntesis de la información disponible, permita llevar a cabo unas recomendaciones basadas en la evidencia científica y en el mayor consenso posible. Asimismo en su elaboración se han tenido en cuenta los criterios AGREE (www.agreecollaboration.org).

En nuestro medio no se disponía de una GPC sobre la menopausia y postmenopausia elaborada de forma conjunta entre Atención Primaria (AP) y Atención Especializada (AE). Esta GPC quiere facilitar unos criterios comunes que posibiliten una actuación coordinada entre los distintos niveles asistenciales. Asimismo, pretende disminuir la incertidumbre y la variabilidad en la práctica clínica y crear un clima fluido y de entendimiento entre profesionales de distintos ámbitos y niveles asistenciales. Igualmente, la guía pretende que las mujeres se beneficien de una información más contrastada y de una atención más homogénea y de mayor calidad.

1.3. OBJETIVOS

Esta GPC tiene como objetivo principal elaborar unas recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible acerca de la atención de las mujeres en la etapa de la postmenopausia (periodo de tiempo desde el momento en que la mujer tiene el último periodo menstrual y que se prolonga aproximadamente hasta los 8-10 años posteriores) y sus consecuencias a largo plazo. Todo ello incluye tanto a las mujeres con un inicio espontáneo de la menopausia como a las mujeres con un comienzo precoz de la misma, ya sea derivado de una intervención quirúrgica o por un proceso natural. Esta GPC no aborda las irregularidades del ciclo menstrual asociadas a la transición menopáusica.

Los aspectos fundamentales que se abordan en esta GPC son:

- La identificación de los síntomas y problemas de salud asociados a la menopausia.
- La evaluación de la efectividad de las diversas intervenciones en la prevención y tratamiento de los síntomas y situaciones de salud asociadas a la menopausia.
- La evaluación de los riesgos y beneficios de las distintas intervenciones, en especial del TH.

Las preguntas a las cuáles quiere dar respuesta esta guía están especificadas al inicio del capítulo correspondiente.

1.4. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para establecer el nivel de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas en esta GPC se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura (Anexo 1) y se ha utilizado la metodología basada en la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine). Su última revisión fue en Mayo del 2001 (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). En el anexo 2, se presenta una adaptación de esta propuesta considerada por el grupo de trabajo del CCIb (<http://www.cochrane.es>).

La elección de esta propuesta se justifica por la necesidad de evaluar de forma separada las intervenciones terapéuticas, preventivas, diagnósticas, pronósticas, de factores de riesgo y de evaluación económica. En el ámbito internacional, las diversas instituciones que elaboran GPC están desarrollando una nueva propuesta de clasificación consensuada sobre el nivel de evidencia y el grado de recomendación (GRADE Working Group)¹³.

1.5. ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Esta GPC sobre la menopausia y postmenopausia publicada en mayo del 2004 será revisada en el año 2006 o con anterioridad, si existiera nueva evidencia científica relevante disponible que justificara cambiar sus recomendaciones. Cualquier modificación durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico que se puede consultar en las respectivas páginas web de las instituciones que han participado en la elaboración de la guía.

● 2. Manifestaciones clínicas

Preguntas a responder en el presente capítulo:

1. *¿Qué síntomas presentan una asociación causal con la disminución de estrógenos en la mujer postmenopáusica?*
2. *¿Qué problemas de salud presentan una asociación causal con la disminución de estrógenos en la mujer postmenopáusica?*

2.1. SÍNTOMAS Y PROBLEMAS DE SALUD Y SU RELACIÓN O NO CON LA MENOPAUSIA Y LA POSTMENOPAUSIA

La menopausia se refiere a la fecha de la última regla en la cual, de forma variable, el ovario deja progresivamente de producir hormonas. La menopausia espontánea queda establecida al transcurrir 12 meses consecutivos de amenorrea sin otra causa aparente y por tanto sólo puede reconocerse de manera retrospectiva (ver anexo 3).

Los términos menopausia y climaterio aunque tienen un significado diferente son, a menudo, utilizados indistintamente. El término climaterio define el periodo de la vida de la mujer que se extiende desde 2-8 años antes de la fecha de la menopausia hasta 2-6 años después de la última menstruación (figura 1).

La edad de presentación de la menopausia espontánea se sitúa entre los 45 y 55 años, con una media en torno a los 50-51 años, tanto en la población mundial¹⁴ como en nuestro entorno^{15,16}. Los factores que más influyen en la edad de presentación son los antecedentes familiares y los hereditarios¹⁷. El tabaco también se ha asociado de forma consistente a un comienzo más temprano de la menopausia (1-2 años)^{18,19}. La menopausia se considera precoz cuando aparece antes de los 40 años.

Alrededor del periodo de la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas, generalmente autolimitados. Estos síntomas, aunque no son una amenaza grave para la salud, pueden resultar molestos y en ocasiones limitan la actividad¹⁴. Desde un punto de vista metodológico, la cuantificación y evaluación de estos síntomas presenta diversas dificultades. Se dispone de pocos estudios realizados en la población general y la mayoría se han llevado a cabo en mujeres sintomáticas o que proceden de unidades de menopausia, lo cual conlleva una sobreestimación de la prevalencia de los síntomas^{19,20}. En nuestro entorno no se dispone de estudios de prevalencia de base poblacional sobre síntomas climatéricos.

Los diferentes resultados, obtenidos acerca de la asociación de los síntomas y problemas de salud en el contexto de la menopausia y la postmenopausia, reflejan los diversos diseños de estudio y sus

limitaciones. A pesar de que los estudios de cohorte longitudinales que siguen a las mujeres durante los periodos pre, peri y postmenopáusicos son los más adecuados para demostrar una asociación causal, éstos son escasos¹⁹. Por el contrario, los estudios transversales, aunque menos complejos y costosos, no permiten determinar adecuadamente aquella causalidad.

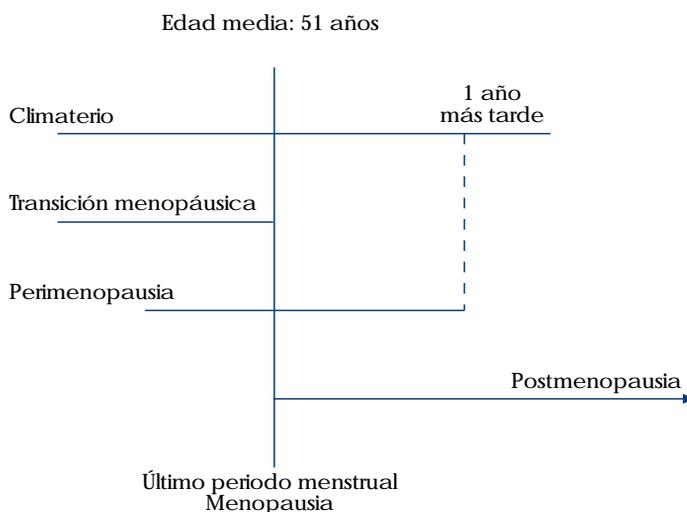
En la evaluación de los síntomas también es importante tener en cuenta el instrumento utilizado. El método más común son las listas y cuestionarios de síntomas. No obstante, al realizar preguntas abiertas estas herramientas infraestiman la prevalencia de los síntomas^{21,22}.

El cuestionario más conocido es el Índice Menopáusico de Kupperman, elaborado en los años cincuenta. Este índice no se ha mostrado apropiado para la evaluación de los síntomas menopáusicos, ya que presenta términos mal definidos, evalúa de manera conjunta diversos aspectos y omite síntomas característicos de la menopausia, como son la sequedad vaginal y la dispareunia²³. Este índice ha sido modificado posteriormente, aunque al persistir algunos de sus problemas metodológicos, no se considera un instrumento válido para la evaluación de síntomas^{22,24,25}.

a

El cuestionario de Kupperman no es un índice adecuado para la valoración de los síntomas menopáusicos

Figura 1. Etapas del climaterio y su relación con la menopausia



Fuente: Adaptación de International Position Paper on Women's Health and Menopause¹⁷

2.2. SÍNTOMAS

2.2.1. Vasomotores

Los síntomas vasomotores o sofocos constituyen la manifestación clínica más característica del climaterio²⁶. Se definen como una sensación subjetiva de calor que habitualmente se asocia a una vasodilatación cutánea y sudoración que se sigue de un descenso de la temperatura corporal y aceleración transitoria de la frecuencia cardíaca. Pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos²⁶ y su intensidad y frecuencia son muy variables. Cuando los sofocos tienen lugar durante la noche y son intensos pueden alterar el sueño.

La clínica vasomotora suele comenzar en la perimenopausia y desaparece de forma gradual con los años. En los países occidentales, un 45-54% de las mujeres refiere sofocos de intensidad variable en los primeros años de la postmenopausia¹⁴. En la mayoría de mujeres, la duración de los síntomas oscila entre los 6 meses y los 5 años^{27,28}.

Existen varias teorías sobre la fisiopatología de los síntomas vasomotores. Actualmente se cree que la ausencia de estrógenos, o de algunos de sus metabolitos, podría alterar el normal funcionamiento del centro termorregulador del hipotálamo. Este hecho explicaría los síntomas vasomotores que se presentan tras una ooforectomía^{26,28}.

La mayor intensidad de los síntomas que ocurre en algunas mujeres podría explicarse por el descenso más pronunciado de los estrógenos plasmáticos²⁹. El hecho de que las mujeres que han sido sometidas a una menopausia quirúrgica presenten síntomas más intensos refuerza esta teoría³⁰.

Diversos estudios observacionales muestran de manera consistente una asociación causal entre los síntomas vasomotores y la disminución de estrógenos³¹⁻³⁶. Los sofocos y las sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones del sueño y en consecuencia cuadros de fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria³⁷. El insomnio, la cefalea y los mareos, aunque pueden estar presentes en mujeres con síntomas vasomotores intensos, no han mostrado una asociación causal con la disminución de estrógenos^{22,33}.

Estudios de historia natural (1b)

Estudios de historia natural (1b)

2.2.2. Vaginales

Los cambios hormonales que se producen en el climaterio van a incidir en aquellos órganos que tienen receptores estrogénicos. Tras la menopausia se produce una pérdida de elasticidad del introito vulvar y una reducción de la actividad de las glándulas

vaginales y del grosor del epitelio escamoso vaginal, lo que comporta una disminución de la lubricación y, en algunas mujeres, sequedad vaginal y dispareunia³⁸.

Diversos estudios observacionales muestran de manera consistente una asociación causal entre los síntomas vaginales y la disminución de estrógenos^{14,22,31-34}. A medida que avanza la postmenopausia, la atrofia vaginal es más importante y los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia son más manifiestos^{14,22,32,33}. Algunos estudios observacionales han mostrado que las mujeres sexualmente activas presentan una menor atrofia vaginal³⁹.

Estudios de historia natural (1b)

2.2.3. Urinarios

La incontinencia urinaria es un problema complejo y multifactorial, cuya prevalencia aumenta con la edad. Aunque la disminución de los estrógenos podría contribuir a la incontinencia urinaria y a la presencia de síntomas urinarios (urgencia miccional)³³, otros factores tienen un papel más relevante (paridad, traumatismos del parto, prolapso uterino y ciertos fármacos).

La asociación entre la incontinencia urinaria y la disminución de estrógenos es controvertida. Algunos estudios han mostrado una asociación^{22,40-43}, mientras otros no^{44,45}. Por otra parte, diversos estudios muestran un aumento de la incontinencia de urgencia y mixta (de urgencia y de esfuerzo) y una disminución de la incontinencia de esfuerzo en la postmenopausia^{44,46}.

Estudios de historia natural (1b)

No se ha encontrado asociación causal entre la menopausia y las infecciones del tracto urinario recurrentes (ITU)²². Los cambios fisiológicos (acortamiento de la uretra distal, alcalinización del pH vaginal y desaparición del lactobacillus) podrían aumentar la susceptibilidad de contraer una infección urinaria en algunas mujeres.

Estudios de historia natural (1b)

2.2.4. Mamarios

La etiología de la mastalgia, tanto en la etapa premenopáusica como en la postmenopausia, es incierta aunque puede estar relacionada con la variabilidad hormonal que precede al cese de la función ovárica. Diversos estudios transversales⁴⁷ y longitudinales³³ muestran que la mastalgia disminuye con la menopausia.

Estudios de historia natural (1b)

2.2.5. Estado de ánimo

Los principales estudios prospectivos⁴⁸⁻⁵¹ y revisiones sistemáticas (RS)^{52,53} disponibles no han encontrado asociación entre las alteraciones del estado de ánimo (depresión y ansiedad) y la menopausia. Los factores sociales, familiares, laborales y las

Estudios de historia natural (1b)

alteraciones previas del estado de ánimo se han mostrado más determinantes^{52,53}.

2.2.6. Sexualidad

A medida que aumenta la edad, generalmente existe una pérdida del interés sexual. Las diversas revisiones disponibles concluyen que existe una asociación entre determinados aspectos de la sexualidad (disminución del interés sexual, la frecuencia del coito y la lubricación vaginal) y la menopausia, pero los factores que influyen en esta pérdida del interés son complejos y múltiples⁵⁴⁻⁵⁶. De estos factores, los más importantes son los psicosociales, y entre ellos, la experiencia sexual previa de cada mujer, su personalidad, el nivel educativo, el nivel de estrés, la situación física y psicológica, los cambios en la relación de pareja y los sentimientos hacia la misma.

Estudios de
historia natural
(1a)

2.2.7. Esfera cognitiva

Con la edad existe una disminución progresiva de la capacidad cognitiva, que varía ampliamente entre las personas. Los determinantes de esta variabilidad son inciertos pero parece que las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que los hombres. A pesar de que las mujeres desarrollan demencia con mayor frecuencia debido a su mayor longevidad, la incidencia específica por edad también muestra tasas superiores entre las mujeres⁵⁷.

Aunque se ha sugerido que el déficit de estrógenos podría proteger a la mujer frente al deterioro cognitivo y la demencia⁵⁷, no se ha encontrado una asociación directa con la menopausia. Los estudios poblacionales han mostrado resultados inconsistentes y los longitudinales no han encontrado asociación entre la menopausia y la disminución de la capacidad cognitiva (dificultad de concentración y pérdida de memoria)⁵⁸.

Estudios de
historia natural
(1b)

2.2.8. Músculo-esqueléticos

Los estudios de cohortes no han mostrado una asociación entre la menopausia y las manifestaciones músculo-esqueléticas (algias articulares)^{32,33,59}. A pesar de que numerosas mujeres refieren dolor y rigidez articular, no se ha mostrado que estos síntomas varíen con la menopausia³³. El estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) no ha mostrado una tendencia significativa en la mejoría del dolor musculoesquelético en mujeres con TH⁶⁰.

Estudios de
historia natural
(1b)

A Los síntomas vasomotores y vaginales muestran una asociación causal con la disminución de estrógenos en la menopausia.

B Las alteraciones del sueño, cefaleas y vómitos han mostrado una asociación con la presencia de síntomas vasomotores intensos.

C La asociación entre incontinencia urinaria y la disminución de estrógenos en la menopausia es controvertida.

C La asociación entre infecciones urinarias recurrentes y la disminución de estrógenos en la menopausia es controvertida.

B La mastalgia ha mostrado una asociación inversa con la menopausia

B Las alteraciones del estado de ánimo y cognitivas, los cambios en la esfera sexual y los dolores articulares, no han mostrado una relación causal con la menopausia.

2. 3. PROBLEMAS DE SALUD

2.3.1. Osteoporosis y riesgo de fractura

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo. Estos cambios comportan una disminución de la resistencia del hueso y un incremento de la fragilidad y de la susceptibilidad de fractura⁶¹ (ver anexo 3). La osteoporosis es un proceso crónico que se desarrolla con la edad y que está relacionada con diversas enfermedades y tratamientos e influenciada por factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida⁶².

El hueso es un tejido vivo que se encuentra en constante remodelación y recambio óseo. Su tamaño, resistencia y mineralización aumentan durante las etapas de desarrollo, con un pico máximo en la tercera década de la vida. Después de conseguir este pico, comienza de manera gradual y lenta una inevitable pérdida de masa ósea⁶².

La pérdida de masa ósea ocurre más tempranamente en las mujeres y experimenta una aceleración al cesar la producción estrogénica. Inicialmente el ritmo de pérdida aumenta en la perimenopausia y en los primeros años después de la menopausia, para posteriormente disminuir e igualarse al de los varones⁶³⁻⁷⁰. El ritmo de pérdida de masa ósea en los primeros años de la postmenopausia varía de forma importante⁷¹. En la gran mayoría de las mujeres, este ritmo de pérdida regresa a niveles similares a los años previos al climaterio. En un grupo reducido de mujeres

Estudios de historia natural (2b)

Estudios de historia natural (2b)

este ritmo acelerado de pérdida puede ser más prolongado en el tiempo^{71,72}.

La edad y el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia son los predictores más importantes de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). La edad media en la cual las mujeres sanas tienen un T-score por debajo de -2,5 desviaciones estándares (DE) (ver anexo 3) es a los 85 años⁷³. La edad en que se presenta este T-score que define la osteoporosis densitométrica podría adelantarse en aquellas mujeres que a lo largo de su vida no han conseguido un pico óptimo de DMO. Las mujeres tratadas con glucocorticoides, las que presentan un índice de masa corporal bajo o una pérdida de peso, inmovilidad y fragilidad, deficiencia de calcio y vitamina D, experimentan una aceleración de pérdida de DMO y un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas (ver apartado 4.1).

Estudios de historia natural (2b)

La consecuencia más importante de la osteoporosis es la fractura y la morbilidad y el gasto sanitario que conlleva. Las fracturas por fragilidad, definidas como las que resultan de una caída de la altura de una persona de pie o menor, o bien, aquellas que se presentan en ausencia de un traumatismo evidente, pueden suceder en cualquier hueso, excepto en los huesos de la cara y los dedos. Las fracturas de cadera son las que causan una mayor morbilidad.

En la mayoría de países se dispone de información sobre la frecuencia de fracturas de cadera a partir de los registros hospitalarios. La incidencia de la fractura de cadera es muy variable en los diferentes países y muestra un gradiente norte-sur, que en el caso de Europa significa una mayor incidencia en los países Escandinavos que en los Mediterráneos^{74,75}.

Estudios de historia natural (1b)

La frecuencia de las fracturas vertebrales es más difícil de determinar, pues con frecuencia son asintomáticas o no requieren hospitalización y los registros son escasos. Asimismo, la incidencia depende de si la definición de fractura vertebral es radiológica, clínica o morfométrica y por ello, los estudios observacionales disponibles muestran diferentes resultados^{74,76,77}. No obstante, los datos disponibles indican que las fracturas vertebrales son más frecuentes que las fracturas de cadera.

Estudios de historia natural (2b)

Las fracturas de cadera y vertebrales presentan un patrón de aparición que es exponencial con la edad^{74,75}. La incidencia de fractura vertebral se incrementa a partir de los 65 años⁷⁴ y la de cadera a partir de los 75 años, con un marcado punto de inflexión a los 80 años^{74,75}. Los estudios disponibles en nuestro medio muestran patrones similares^{75,78}.

2.3.2. Enfermedades cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en los países desarrollados. En España, la enfermedad coronaria (EC) es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (31%), siendo este porcentaje mayor en hombres (40%) que en mujeres (24%). En cambio la mortalidad por enfermedad cerebrovascular es más frecuente en mujeres (31% y 26%, respectivamente)⁷⁹. España, en promedio, presenta tasas inferiores de morbilidad por ECV respecto a otros países occidentales, existiendo diferencias entre las diferentes comunidades autónomas.

Las tasas de incidencia y mortalidad de ECV aumentan en función de la edad, siendo su punto de inflexión en ambos sexos alrededor de los 65-70 años. Las curvas de mortalidad específicas por edad y sexo guardan un paralelismo constante a lo largo de la vida^{14,79-82}. Estos datos no apoyan las afirmaciones de algunos autores de que el riesgo de ECV se acentúa de forma importante en las mujeres a partir de la menopausia⁸³.

Estudios de historia natural (1b)

Las tendencias de mortalidad cardiovascular y el cómo influyen las distintas variables han sido evaluadas en el estudio MONICA (MONItor trends in CARDiovascular diseases)⁸⁴. La comparación de las tasas de mortalidad ajustadas por edad entre distintos países europeos, muestra que éstas varían entre ambos sexos, siendo siempre inferiores en las mujeres. No obstante, las tasas en las mujeres de algunos países superan las tasas de los varones en otros.

Estudios de historia natural (1b)

La ECV se caracteriza por tener una etiología multifactorial^{85,86}. El incremento de riesgo coronario está ligado sobre todo al incremento de factores de riesgo que aparecen con la edad. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes, el hábito tabáquico, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares son los factores más importantes y se potencian entre sí.

Estudios de historia natural (1b)

Diversas revisiones realizadas a partir de estudios observacionales en distintas poblaciones y pautas de tratamiento habían sugerido un efecto protector del TH sobre las ECV⁸⁷⁻⁸⁹. Por el contrario, estudios y revisiones más recientes no han encontrado esta disminución del riesgo^{73,90}.

Estudios de historia natural (1b)

En los primeros estudios, el aparente efecto cardioprotector era plausible biológicamente, ya que los estrógenos mostraron una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un aumento de las de alta densidad (HDL)⁹¹. No obstante, los estrógenos también mostraron efectos negativos (aumento de los triglicéridos, factor VII y proteína-C reactiva)⁹⁰.

Estudios de tratamiento (1b)

Este efecto protector no se ha podido confirmar en los tres ECA de prevención secundaria de ECV⁹²⁻⁹⁴ ni en el WHI sobre prevención primaria en mujeres sanas con edades comprendidas entre 50 y 79 años^{11,12} (ver capítulo 5).

- A La aceleración de la pérdida de masa ósea se asocia de manera consistente con la disminución de estrógenos en la menopausia.
- B El ritmo de pérdida de masa ósea aumenta en los primeros años de la postmenopausia para estabilizarse posteriormente. Algunas mujeres presentan un mayor ritmo de pérdida de masa ósea.
- B No se ha demostrado relación entre la enfermedad cardiovascular y la disminución de estrógenos en la menopausia.

● 3. Síntomas vasomotores y genitourinarios

Preguntas a responder en el presente capítulo:

3. *¿Qué medidas farmacológicas y no farmacológicas son eficaces para el tratamiento de los síntomas vasomotores en las mujeres postmenopáusicas?*

4. *¿Qué medidas farmacológicas y no farmacológicas son eficaces para el tratamiento de los síntomas vaginales en las mujeres postmenopáusicas?*

5. *¿Cuáles son los riesgos y beneficios de las diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas en el tratamiento de estos síntomas?*

Este apartado pretende establecer la eficacia de las diversas medidas de prevención y tratamiento, ya sea farmacológico o no, dirigidas a mejorar los síntomas vasomotores y genitourinarios.

● 3.1. SÍNTOMAS VASOMOTORES

3.1.1. Estrategias de prevención y modificación de estilos de vida

Diversos estudios observacionales⁹⁵⁻⁹⁷ han mostrado una asociación entre determinados factores de riesgo y la frecuencia y/o intensidad de los síntomas vasomotores. Algunos de los factores (raza, ooforectomía, menopausia quirúrgica y el padecer una enfermedad crónica) no son modificables, mientras otros los cuales revisamos a continuación, sí son susceptibles de ser sometidos a unas estrategias de prevención.

Estudios de etiología (2c)

3.1.1.1. Obesidad

Estudios observacionales muestran que el aumento de peso y la obesidad predisponen a que los sofocos se presenten con mayor frecuencia e intensidad⁹⁵⁻⁹⁷. El riesgo (OR) de padecer sofocos y sudoraciones nocturnas en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) $>27 \text{ kg/m}^2$, si comparamos con las mujeres con un IMC de entre 19 y 26,9 es de 1,15 (IC del 95%: 1,04-1,28)⁹⁵. No obstante, se desconoce si el perder peso puede disminuir el riesgo de padecer sofocos.

Estudios de etiología (2c)

3.1.1.2. Tabaco

Diversos estudios han mostrado que el tabaco se asocia a un incremento del riesgo de sofocos⁹⁵⁻⁹⁹. Las personas que han fumado o que actualmente fuman presentan un mayor riesgo. Este riesgo (OR) guarda relación con el número de cigarrillos fumados y se estima de 1,50 (IC del 95%: 1,28-1,76) para las fumadoras de menos de 10 cigarrillos al día y de

Estudios de etiología (2c)

1,68 (IC del 95%:1,46-1,94) para las que fuman más de 20 cigarrillos⁹⁵. No se dispone de estudios que hayan evaluado si dejar de fumar influye en la intensidad y frecuencia de los sofocos.

Estudios de etiología (2c)

3.1.1.3. Ejercicio físico

Diversos estudios de casos y controles no han mostrado asociación entre ejercicio físico y síntomas vasomotores⁹⁵. Un estudio transversal muestra que las mujeres que no hacen ejercicio físico comparado con las que hacen ejercicio físico intenso presentan un riesgo (OR) de sofocos y sudoraciones nocturnas de 1,71 (IC del 95%: 1,42-2,07)⁹⁵. Otros estudios transversales que ajustaron el riesgo no han podido confirmar esta asociación⁹⁷.

Estudios de etiología (2c)

Un ensayo clínico ha evaluado el posible beneficio del ejercicio físico en la reducción de los síntomas vasomotores y muestra que las mujeres que hacen ejercicio regularmente presentan, con respecto a las mujeres sedentarias, una menor probabilidad de padecer sofocos¹⁰⁰.

Estudios de tratamiento (2b)

3.1.1.4. Otros factores

Los sofocos pueden desencadenarse a partir de pequeñas elevaciones de la temperatura corporal, por lo que es razonable asumir que aquellas medidas que mantienen estable la temperatura corporal podrían ser efectivas. A pesar de no disponer de evidencia científica, la ingesta de bebidas frías, el evitar comidas picantes, el café y el alcohol, utilizar un abanico, ventilar las habitaciones y el usar aire acondicionado, podrían mejorar la sintomatología vasomotora de algunas mujeres^{101,102}.

Estudios de etiología (3b)

C El ejercicio físico, la pérdida de peso y el evitar el consumo de tabaco, podrían ser opciones beneficiosas en la prevención y tratamiento de los síntomas vasomotores.

C La ingesta de bebidas frías y evitar comidas picantes, café, alcohol y situaciones de calor, podrían aliviar los síntomas vasomotores en algunas mujeres.

3.1.2. Intervenciones farmacológicas

3.1.2.1. Tratamiento hormonal

El TH incluye distintas formas de estrógenos con o sin progestágenos, así como los progestágenos de forma aislada y la tibolona.

Estrógenos y estrógenos combinados con progestágenos

Una revisión sistemática (RS) Cochrane que incluye 21 ECA y 2511 mujeres¹⁰³ mostró que el TH administrado por vía oral durante un periodo de entre 3 meses y 3 años, comparado con placebo, reduce la frecuencia semanal de los sofocos. La magnitud del efecto está relacionada con la intensidad de los síntomas y la duración del tratamiento. La disminución de los síntomas vasomotores es superior para los estrógenos combinados con progestágenos (OR: 0,18; IC del 95%: 0,13-0,24), que para los estrógenos solos (OR: 0,37; IC del 95%: 0,26-0,54)¹⁰³. ECA posteriores confirman que tanto los estrógenos¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ como diferentes formas de estrógenos combinados con progestágenos son superiores al placebo¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Estudios de
tratamiento
(1b)

Diversos ECA han mostrado la eficacia de los estrógenos administrados por vía transdérmica (gel, parches, implantes) frente al placebo, tanto sin¹¹¹⁻¹¹⁹ como con progestágenos¹²⁰⁻¹²². La vía intranasal¹²³⁻¹²⁵ y la vaginal en forma de anillos también se han mostrado eficaces respecto al placebo¹²⁶. Los ECA que han comparado la vía de administración oral y transdérmica^{111,127-129}, y la vía oral y nasal^{123,124,130-132} han mostrado una eficacia similar.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Estudios de
tratamiento
(1b)

La respuesta individual al tratamiento con estrógenos es variable y las mujeres requieren diferentes dosis¹³³. La evaluación de las diferentes dosis de estrógenos orales¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ y transdérmicos^{115,116,118,119} ha mostrado una reducción de los síntomas vasomotores, aunque en ocasiones ésta no ha alcanzado significación estadística^{105,107}.

Estudios de
tratamiento
(1b)

La comparación entre los estrógenos conjugados y el 17- β estradiol en las distintas formas de presentación (dosis y vías de administración), según los resultados de una reciente RS, confirman su superioridad frente al placebo y no muestra diferencias entre ellos¹³⁴.

Estudios de
tratamiento
(1a)

En el estudio PEPI se observó que tras la mejoría inicial durante el primer año, ésta disminuyó en el segundo y tercer año, tanto en el grupo de tratamiento como en el control¹³⁵. Asimismo, en la RS Cochrane mencionada anteriormente se observó una elevada respuesta al placebo, alrededor del 50%, que se podría explicar por la historia natural autolimitada de estos síntomas¹⁰³.

Estudios de
tratamiento
(1b)

La retirada del tratamiento debe realizarse de manera progresiva, para disminuir el riesgo de un efecto rebote. No obstante, actualmente no se dispone de estudios que comparen las diferentes maneras de retirar el TH.

Cuando los estrógenos se administran solos existe un riesgo aumentado de hiperplasia endometrial. Este riesgo (OR) se incrementa con la duración del tratamiento, siendo a los 6 meses de 5,4 (IC del 95%: 1,4-20,9) y a los 3 años de 16,0 (IC del 95%: 9,3-27,5)¹³⁶. Asimismo, también aumenta el riesgo de sangrados irregulares y en consecuencia, hay una menor adherencia al tratamiento.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Cuando se añaden progestágenos orales disminuye el riesgo de hiperplasia endometrial y mejora el cumplimiento terapéutico¹³⁶. Los progestágenos administrados de forma continua muestran mayor protección frente a la hiperplasia endometrial que administrados de forma secuencial¹³⁶. Los sangrados irregulares son menos frecuentes cuando los progestágenos se administran de forma secuencial¹³⁶. Asimismo, la administración de forma secuencial cada mes, frente a cada tres meses, ofrece una mayor protección.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Otros efectos adversos que se han descrito son náuseas, cefaleas, dolor mamario y aumento de peso. Sin embargo, las náuseas son poco frecuentes y los estudios localizados no muestran diferencias significativas frente al placebo^{137,138}. En cuanto a la mastalgia, los efectos observados son más importantes cuando se administran estrógenos combinados con progestágenos^{133,139} que cuando éstos se administran solos^{7,114,133,137,138,140}. Una RS no ha mostrado ningún efecto de los estrógenos con o sin progestágenos sobre el peso corporal¹⁴¹.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Tanto los estrógenos solos como los combinados con progestágenos, presentan riesgos a medio y largo plazo que superan los beneficios^{11,12} (ver capítulo 5). Actualmente, las diferentes agencias de evaluación de medicamentos recomiendan el tratamiento únicamente a corto plazo y a la dosis mínima eficaz en mujeres con síntomas vasomotores^{142,143}.

A Los estrógenos con o sin progestágenos son efectivos y continúan siendo apropiados en el tratamiento de los síntomas vasomotores intensos que afecten la calidad de vida*.

A En mujeres con útero y con síntomas vasomotores se deben añadir progestágenos al TH con estrógenos.

a El TH con estrógenos debe administrarse a la mínima dosis eficaz y el mínimo tiempo posible.

a Es conveniente comenzar con la dosis mínima eficaz e ir ajustando la dosis, revisando la necesidad de tratamiento cada 12 meses.

*Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

Progestágenos

Diversos ECA controlados con placebo han mostrado que los progestágenos administrados vía oral o intramuscular, en mujeres peri y postmenopáusicas¹⁴⁴⁻¹⁴⁷, con antecedentes de cáncer de mama¹⁴⁸ o de cáncer endometrial¹⁴⁹, reducen significativamente los síntomas vasomotores. Sin embargo, los progestágenos administrados en forma de crema han mostrado resultados contradictorios^{150,151}.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Un ECA que comparó los estrógenos con progestágenos en mujeres postmenopáusicas mostró una reducción similar de los síntomas vasomotores con ambos tratamientos¹⁵².

Estudios de
tratamiento
(1b)

Se dispone de pocos estudios que permitan evaluar e individualizar los efectos secundarios de los progestágenos y se desconoce su seguridad en las mujeres con antecedentes de un cáncer hormono-dependiente¹³³.

B La progesterona es un tratamiento moderadamente efectivo y podría ser una alternativa para los síntomas vasomotores.

Tratamiento con estrógenos y andrógenos

Aunque se ha sugerido que la combinación de estrógenos y andrógenos (metiltestosterona) podría ser útil en los síntomas vasomotores que no mejoran con estrógenos, no se han encontrado ECA que evalúen esta combinación¹³³.

Tibolona

Los resultados de dos RS^{153,154} y posteriores ECA^{155,156} muestran que la tibolona comparada con el placebo, reduce de forma significativa los sofocos y las sudoraciones nocturnas. La eficacia de la tibolona es similar a la de los estrógenos con o sin progestágenos^{153,154,157}. La dosis de 2,5 mg/día de tibolona es la óptima y ha sido la más utilizada en la mayoría de los ECA^{153,154}.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Los diferentes ECA no muestran a corto plazo efectos adversos importantes^{153,154}. Se ha descrito un aumento del riesgo de sangrados irregulares y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Algunos estudios muestran efectos adversos androgénicos (hirsutismo, piel grasa), pero sin mostrar resultados consistentes. En el tratamiento a largo plazo se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama (Ver capítulo 5) y las diferentes agencias de evaluación de medicamentos recomiendan su utilización sólo a corto plazo^{142,143}.

A

El tratamiento con tibolona es efectivo y es una alternativa en el tratamiento de los síntomas vasomotores*.

*Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

3.1.2.2. Tratamientos no hormonales

Diversos ECA han evaluado otros fármacos diferentes al TH. La mayoría de estos estudios incluyen a un reducido número de mujeres y tienen un tiempo de seguimiento corto. Un número importante de ellos se ha realizado en mujeres con cáncer de mama y se desconoce si los resultados de estos estudios son generalizables a todas las mujeres postmenopáusicas que presentan síntomas vasomotores¹⁵⁸.

Los fármacos incluidos en este apartado, excepto el veralipride, no están actualmente aprobados en nuestro país en la indicación de tratamiento para los síntomas vasomotores en las mujeres postmenopáusicas.

Veralipride

Diversos ECA controlados con placebo realizados en la década de los ochenta¹⁵⁹⁻¹⁶⁶ han mostrado una eficacia del veralipride (fármaco antidopaminérgico) para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Dos ECA han mostrado que el veralipride podría tener un efecto similar al de los estrógenos combinados^{167,168}. No obstante, los resultados deben tomarse con precaución, ya que son ECA de pequeño tamaño y de baja calidad.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Entre los efectos adversos del veralipride se han descrito mastalgia, tensión mamaria, galactorrea y molestias gastrointestinales, como consecuencia del incremento de los niveles de prolactina. La evidencia sobre estos efectos adversos, tanto a medio como a largo plazo, es insuficiente.

Clonidina

Cuatro de los siete ECA disponibles, controlados con placebo y realizados en mujeres postmenopáusicas muestran que la clonidina (fármaco antiadrenérgico de acción central), administrada por vía oral¹⁶⁹⁻¹⁷¹ o transdérmica¹⁷², es eficaz en el tratamiento de los síntomas vasomotores. No obstante, otros estudios no confirman estos resultados¹⁷³⁻¹⁷⁵. Dos ECA que han comparado el TH combinado con el TH combinado más clonidina han mostrado resultados inconsistentes^{176, 177}.

Estudios de
tratamiento
(2b)

La clonidina se ha mostrado eficaz en los ECA controlados con placebo realizados en mujeres con historia de cáncer de mama^{178, 179}.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Entre los efectos adversos de la clonidina se han descrito sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, mareo, fatiga o náuseas. La evidencia sobre estos efectos adversos, tanto a medio como a largo plazo, es insuficiente.

Metildopa

Tres ECA controlados con placebo realizados en la década de los años ochenta con mujeres postmenopáusicas han mostrado una moderada eficacia de la metildopa (agente alfa-adrenérgico) en el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero los estudios son de baja calidad¹⁸⁰⁻¹⁸².

Estudios de
tratamiento
(2b)

Entre los efectos adversos atribuibles a la metildopa se han descrito fatiga, debilidad, mareo, náuseas, somnolencia y sequedad de boca. La evidencia sobre estos efectos adversos, tanto a medio como a largo plazo, es insuficiente.

Gabapentina

Un ECA controlado con placebo ha mostrado que la gabapentina, fármaco empleado principalmente en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático, es eficaz en la disminución de la intensidad y frecuencia de los sofocos en mujeres postmenopáusicas¹⁸³.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Diversos estudios sugieren que la gabapentina podría disminuir los sofocos en mujeres con cáncer de mama y en tratamiento con tamoxifeno. Actualmente está en marcha un ECA para evaluar este tratamiento¹⁸⁴.

Entre los efectos adversos se han descrito somnolencia, vértigo, sarpullido, y edemas maleolares¹⁸³. La evidencia sobre estos efectos adversos, tanto a medio como a largo plazo, es insuficiente.

Antidepresivos

Los fármacos antidepresivos han sido evaluados para el tratamiento de los síntomas vasomotores en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Tres ECA controlados con placebo han demostrado que la venlafaxina¹⁸⁵ es eficaz en la reducción del número e intensidad de los sofocos y que la paroxetina¹⁸⁶ y la fluoxetina¹⁸⁶ muestran una moderada eficacia.

Estudios de
tratamiento
(2b)

En mujeres postmenopáusicas se ha evaluado la eficacia de la moclobemida¹⁸⁸ y los resultados muestran una mejoría de los síntomas vasomotores, aunque este ECA es de pequeño tamaño y de baja calidad.

Estudios de
tratamiento
(2b)

B El veralipride se ha mostrado moderadamente efectivo y podría ser una alternativa de segunda línea en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

3.1.3. Tratamientos alternativos

Actualmente y propiciado por los riesgos del TH (ver capítulo 5) existe un mayor interés en las terapias alternativas. A pesar de que la evidencia científica es escasa, la utilización de las terapias alternativas está muy extendida. Muchas mujeres prefieren utilizar las terapias alternativas por ser aparentemente más naturales. En nuestro medio se desconoce su utilización, pero al igual que en otros países, estos tratamientos están disponibles en tiendas de dietética, herbolarios y farmacias y también se pueden obtener a través de Internet.

En este apartado revisamos las diferentes terapias alternativas disponibles y para ello hemos utilizado las RS de mayor calidad¹⁸⁹⁻¹⁹³, así como los ECA realizados con posterioridad. También se describen los riesgos e interacciones farmacológicas que conlleva su utilización¹⁹⁴⁻¹⁹⁸.

3.1.3.1. Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con efectos estrogénicos. Entre los principales fitoestrógenos están: las isoflavonas (predominantemente en la soja y el tofu, aunque también en otras legumbres, frutas y vegetales), los lignanos (cereales, frutas, vegetales y semillas) y los cumestanos (alfalfa). De estos tres grupos de fitoestrógenos, las isoflavonas son las más estudiadas¹⁹⁹. Una menor incidencia de los síntomas vasomotores y el mayor consumo de fitoestrógenos entre las mujeres de origen asiático ha llevado a evaluar la posible eficacia de los fitoestrógenos en las mujeres postmenopáusicas.

Una RS que incluye 10 ECA controlados con placebo muestra una discreta eficacia de los suplementos de isoflavonas derivados de la soja, aunque la heterogeneidad de los estudios cuestiona este resultado¹⁹². Otras revisiones realizadas anteriormente ya habían constatado los modestos efectos del tratamiento con fitoestrógenos^{190,191}.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Otros ECA controlados con placebo, pero cuyos suplementos de isoflavonas son derivados del trébol rojo (red clover)²⁰⁰⁻²⁰³, han mostrado resultados contradictorios. Un ECA que evaluó el papel de una dieta rica en fitoestrógenos no mostró diferencias significativas al ser comparada con una dieta habitual²⁰⁴.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Los ECA que han evaluado los fitoestrógenos en mujeres con cáncer de mama²⁰⁵⁻²⁰⁷ no han demostrado que éstos sean eficaces en el alivio de los síntomas vasomotores.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Asimismo, diversos estudios han sugerido que los fitoestrógenos podrían tener un papel en la prevención de la osteoporosis (ver capítulo 4), de la enfermedad cardiovascular²⁰⁸, las neoplasias (mama, colon y endometrio)²⁰⁹ y la demencia, aunque no se dispone de resultados concluyentes. Se ha observado una mejoría en el perfil lipídico²¹⁰, pero los estudios con isoflavonas son contradictorios²¹¹ y sólo han evaluado variables intermedias²⁰⁹. Una revisión de estudios observacionales no ha mostrado ningún efecto protector para el cáncer de mama²¹². No se dispone de datos concluyentes sobre la capacidad cognitiva, el cáncer de endometrio ni el cáncer de colon²⁰⁹.

Estudios de
tratamiento
(2a)

Entre los efectos adversos se han descrito náuseas, sangrados genitales, estreñimiento, alergia y aumento de peso¹⁹². La soja podría disminuir la absorción de la hormona tiroidea, por lo que en pacientes con hipotiroidismo se recomienda dar la soja en cápsulas y en una toma separada¹⁹⁶. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la aspirina pueden interactuar con el trébol rojo, aumentando el riesgo de sangrado¹⁹⁷.

3.1.3.2. Vitamina E

Un ECA ha evaluado la eficacia de la vitamina E en el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, observándose una mejoría, aunque sin significación estadística²¹³.

Estudios de
tratamiento
(2b)

3.1.3.3. Medicamentos homeopáticos

Los estudios disponibles, uno prospectivo realizado en mujeres con cáncer de mama²¹⁴ y un ensayo clínico no aleatorizado en mujeres postmenopáusicas²¹⁵, muestran mejorías significativas de los síntomas. El tratamiento con homeopatía no se ha evaluado mediante ECA.

Estudios de
tratamiento
(2c)

B	Los fitoestrógenos, tanto en forma de suplementos como en la dieta, no han mostrado resultados concluyentes, por lo que no están indicados en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
B	La vitamina E no se recomienda en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
C	La homeopatía no se recomienda en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

3.1.3.4. Hierbas medicinales

Cimicífuga racemosa (Black cohosh)

Dos ECA^{216,217} han mostrado que la cimicífuga es superior al placebo en el control de los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas, aunque en uno de ellos sin significación estadística. Un ECA controlado con placebo en mujeres con cáncer de mama²¹⁸ no ha mostrado resultados favorables, ni en la frecuencia ni la intensidad de los síntomas.

Estudios de
tratamiento
(2b)

De los cuatro ECA que han comparado la cimicífuga con los estrógenos conjugados^{216,217,219,220}, todos excepto uno que es favorable al tratamiento con cimicífuga²¹⁶, han mostrado beneficios similares para ambos tratamientos.

Estudios de
tratamiento
(2b)

A pesar de que la cimicífuga no ha demostrado de manera concluyente su eficacia¹⁹², su utilización en el tratamiento de los síntomas vasomotores está aprobada por la comisión del Gobierno Alemán que regula la seguridad y la eficacia de las hierbas medicinales (Comission E)^{133,221}. La cimicífuga a corto plazo no presenta efectos adversos ni interacciones con otros fármacos¹⁹⁸.

Dong quai (Angelica sinensis)

Es una raíz con propiedades vasodilatadoras y antiespasmódicas utilizada en la medicina china. Un ECA controlado con placebo²²², no ha mostrado diferencias en la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Los AINES y la aspirina pueden interactuar con el dong quai aumentando el riesgo de sangrado¹⁹⁷. Esta raíz tampoco debería ser utilizada con otros anticoagulantes¹³³.

Aceite de onagra (Evening primrose oil)

El único ECA controlado con placebo que ha evaluado el ácido gamolénico procedente del aceite de onagra asociado a la vitamina E, no muestra ninguna mejoría en la frecuencia e intensidad de los síntomas vasomotores²²³.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Entre los efectos adversos se han descrito trastornos digestivos, cefaleas leves y convulsiones¹⁹⁶. Asimismo, se han descrito interacciones medicamentosas con los anticonvulsivos y los antidepresivos tricíclicos¹⁹⁶.

Ginseng (*Panax ginseng*)

El ginseng es una de las plantas medicinales más utilizadas y tal como su nombre indica (pan significa todo y axos curación), se le atribuyen múltiples utilidades. Se dispone de un ECA controlado con placebo²²⁴, que no muestra ningún beneficio en la mejora de la frecuencia o intensidad de los síntomas vasomotores.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Entre los efectos adversos se han descrito: diarrea, euforia, cefalea, hipertensión, hipotensión, insomnio, mastalgia, náusea y sangrado vaginal²²⁵. Los AINES y la aspirina pueden interactuar con el ginseng, aumentando el riesgo de sangrado¹⁹⁷. Esta raíz tampoco debería ser utilizada con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), la warfarina y los hipoglucemiantes²²⁵.

Kava (*Piper methysticum*)

Se trata de una raíz utilizada para aliviar trastornos como el insomnio, la ansiedad o los síntomas vasomotores. Dos ensayos clínicos no aleatorizados y sin grupo placebo^{226,227} han mostrado mejorías clínicas en la disminución de los síntomas vasomotores.

Estudios de
tratamiento
(2c)

Entre los efectos adversos se han descrito síntomas cutáneos, molestias visuales, vértigo, problemas digestivos, efectos extrapiramidales y hepatitis²²⁵. También se han descrito algunas interacciones con ansiolíticos (alprazolam) y con el alcohol^{225,228}.

Hierbas medicinales chinas

Un ECA controlado con placebo²²⁹ no muestra que el tratamiento con una combinación de hierbas medicinales chinas mejore los síntomas vasomotores. Otro ECA de baja calidad compara las hierbas medicinales chinas con los estrógenos²³⁰ y a pesar de que ambos tratamientos disminuyeron los síntomas vasomotores, la diferencia no fue significativa.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Ñame silvestre (*Dioscorea villosa* o wild yam)

Es una hierba medicinal utilizada en el tratamiento de los sofocos. Sólo un ECA ha comparado el ñame en forma de crema con placebo en mujeres postmenopáusicas²³¹ sin mostrar diferencias significativas en la disminución de los sofocos y las sudoraciones nocturnas. No se localizaron estudios que evalúen su seguridad.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Otros preparados

Dos ECA controlados con placebo han valorado la combinación de hierbas medicinales para los síntomas vasomotores. Estos estudios evaluaron el cohosh negro junto al hipérico²³² y la combinación de regaliz, dong quai, ñame silvestre y bardana²³³,

Estudios de
tratamiento
(2b)

observando una mejoría no significativa en los grupos de tratamiento.

El sauzgatillo (*Vitex agnus castus*) es una hierba medicinal cuyo uso para los síntomas vasomotores está aprobado por la comisión del Gobierno Alemán que regula la seguridad y la eficacia de las hierbas medicinales (Comission E)²²¹.

No existe suficiente evidencia para recomendar regaliz, salvia, zarzaparrilla, flor de la pasión, ginkgo biloba y raíz de valeriana para el tratamiento de los síntomas vasomotores^{189,191}.

C La cimicifuga racemosa (Black cohosh) y sauzgatillo (*Vitex agnus castus*) podrían ser una alternativa de segunda línea en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

B El dong quai (*Angelica sinensis*), el aceite de onagra (Evening primrose oil), el ginseng (*Panax ginseng*), el kava (*Piper methysticum*), las hierbas medicinales chinas y el ñame silvestre (*Dioscorea villosa* o wild yam) no se recomiendan en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

a No existen datos sobre la eficacia de la raíz de regaliz, la salvia, la zarzaparrilla, la flor de la pasión, el ginkgo biloba y la raíz de valeriana.

a Las mujeres deben ser informadas sobre la escasa efectividad de los tratamientos alternativos y de la ausencia de datos sobre sus efectos adversos.

3.1.4. Otras técnicas

3.1.4.1. Relajación

Cuatro ECA²³⁴⁻²³⁷ han evaluado técnicas de relajación en mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores. La técnica de respiración rítmica (respiración lenta, controlada y con el diafragma, en el momento de iniciarse el sofoco), ya sea de manera aislada^{235,236} o formando parte de una intervención que incluya otras técnicas de relajación^{234,237}, ha mostrado en todos los estudios una disminución significativa de la sintomatología vasomotora. No obstante, las intervenciones de estos ECA no fueron cegadas y todos ellos incluyeron a un reducido número de mujeres.

Estudios de
tratamiento
(2b)

3.1.4.2. Acupuntura

Un ECA que evaluó los efectos de la electroacupuntura comparada con la inserción de agujas (placebo) en las mujeres postmenopáusicas mostró una disminución significativa de los

Estudios de
tratamiento
(2b)

sofocos en ambos grupos²³⁸. No obstante, el estudio incluyó a un número reducido de mujeres y el tipo de placebo utilizado podría haber sesgado los resultados.

Una RS evaluó la seguridad de la acupuntura a partir de estudios prospectivos describiendo, entre los efectos adversos más frecuentes, el dolor causado por las agujas, la astenia y el sangrado leve²³⁹. Otra RS señala el potencial riesgo de infecciones (hepatitis y SIDA) y alerta sobre otros efectos adversos como son el neumotórax y el taponamiento cardíaco²⁴⁰. Los estudios procedentes del Japón donde esta técnica está más extendida muestran que los efectos adversos graves son poco frecuentes²⁴¹.

Estudios de
tratamiento
(2a)

3.1.4.3. Reflexoterapia

Un ECA que compara la reflexología podal frente al masaje inespecífico en los pies y que entre sus variables de resultado ha analizado los síntomas vasomotores, ha mostrado cambios similares en cuanto a la intensidad de los sofocos y las sudoraciones nocturnas en ambos grupos²⁴².

Estudios de
tratamiento
(2b)

3.1.4.4. Magnetoterapia

Se dispone de un ECA controlado con placebo, diseñado para evaluar la aplicación de la magnetoterapia en la disminución de los sofocos en mujeres con cáncer de mama²⁴³. Sus resultados han mostrado que el placebo es más eficaz en la disminución de la frecuencia de los sofocos que la propia técnica evaluada. Este ECA incluyó a un reducido número de pacientes y no se realizó de forma cegada. No se han localizado estudios que valoren la seguridad de la magnetoterapia.

Estudios de
tratamiento
(2b)

B La técnica de la respiración rítmica es moderadamente eficaz y podría ser un tratamiento complementario para los síntomas vasomotores.

C La acupuntura y la magnetoterapia no se recomiendan en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

3.2. SÍNTOMAS VAGINALES

3.2.1. Estrategias de prevención y modificación de estilos de vida

Diversos estudios observacionales^{95,97} han mostrado una asociación entre determinados factores de riesgo y la frecuencia y/o intensidad de los síntomas vaginales. Algunos de los factores que han mostrado una asociación no son modificables (edad, raza, menopausia quirúrgica y postmenopausia, actividad sexual y padecer una enfermedad crónica)^{95,97}.

Estudios de
etiología
(2c)

Un estudio transversal muestra que las mujeres que no hacen ejercicio físico comparado con las que lo hacen de forma intensa presentan un riesgo (OR) de síntomas vaginales de 1,64 (IC del 95%: 1,29-2,08)⁹⁵. Otro estudio transversal, al ajustar por otras variables, no ha confirmado esta asociación⁹⁷.

Estudios de etiología (2c)

El riesgo (OR) de padecer sequedad vaginal en las mujeres con un IMC >27 kg/m², en comparación con aquellas cuyo IMC está entre 19 y 26,9 kg/m², es de 0,93 (IC del 95%: 0,81-1,17)⁹⁵.

Estudios de etiología (2c)

Los diferentes estudios disponibles^{95,97} no han mostrado una asociación significativa con el tabaco. El riesgo (OR) de padecer sequedad vaginal en mujeres fumadoras de más de 20 cigarrillos/día, comparado con las no fumadoras es de 0,96 (IC del 95%: 0,79-1,18)^{95,97}.

Estudios de etiología (2c)

3.2.2. Intervenciones farmacológicas

3.2.2.1. Tratamiento hormonal

Estrógenos

Una RS que incluye 10 ECA controlados con placebo muestra que los estrógenos son eficaces en el tratamiento de los síntomas vaginales, siendo la vía vaginal la más eficaz²⁴⁴. Esta vía de administración vaginal además permite el control de los síntomas con dosis bajas²⁴⁴.

Estudios de tratamiento (1a)

La eficacia, aceptabilidad y seguridad de las diferentes preparaciones de estrógenos intravaginales han sido evaluadas en una RS Cochrane²⁴⁵. Los resultados muestran que la eficacia es similar tanto para las cremas, como para los supositorios, anillos y comprimidos vaginales. El anillo vaginal liberador de estrógenos presenta una mayor aceptabilidad, ya que es cómodo y fácil de usar²⁴⁵.

Estudios de tratamiento (1a)

Dos ECA incluidos en esta RS muestran que los comprimidos y los anillos vaginales producen menos efectos adversos (sangrado uterino y mastalgia) que las cremas vaginales²⁴⁵.

Asimismo, algunos ECA con estrógenos a dosis elevadas o de alta potencia han descrito casos de hiperplasia y sobreestimulación del endometrio con los anillos vaginales, las cremas con estrógenos conjugados y los comprimidos vaginales con 17-β estradiol, lo que plantea en estos casos la necesidad de protección con progestágenos²⁴⁵.

Tibolona

No se ha encontrado ningún ECA controlado con placebo que evalúe directamente la eficacia de la tibolona en los síntomas vaginales. Los ECA²⁴⁶⁻²⁴⁹ que han comparado la tibolona con el TH con o sin progestágenos han mostrado una mejoría de los síntomas vaginales y una reducción de los sangrados. No se dispone de ECA que hayan comparado la tibolona con estrógenos vaginales.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Los efectos adversos de la tibolona se tratan en el anterior apartado 3.1. y en el capítulo 5.

3.2.2.2. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Un ECA controlado con placebo que ha evaluado el efecto a corto plazo del raloxifeno comparado con tamoxifeno y con estrógenos para los síntomas vaginales²⁵⁰, muestra que únicamente los estrógenos son eficaces en el tratamiento de los síntomas vaginales.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Dos ECA que han evaluado el raloxifeno como tratamiento complementario muestran que éste no modifica el efecto local de los estrógenos tópicos o de los hidratantes no hormonales^{251,252}.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Los efectos adversos del raloxifeno se tratan en el capítulo 4.

3.2.3. Cremas hidratantes, geles o lubricantes

No se dispone de ECA controlados con placebo que evalúen la eficacia de las cremas hidratantes, geles o lubricantes no hormonales para aliviar los síntomas vaginales. Los ECA que han comparado una crema hidratante vaginal no hormonal con una crema con estrógenos^{251,253} o con un anillo vaginal liberador de estrógenos²⁵⁴ han mostrado resultados similares.

Estudios de
tratamiento
(2b)

3.2.4. Tratamientos alternativos

No se han localizado estudios que evalúen la eficacia de los fitoestrógenos u otras terapias alternativas propuestas, como son los bioflavonoides, la vitamina E o el sauzgatillo (*Vitex agnus castus*), en el tratamiento de los síntomas vaginales en la mujer postmenopáusica^{189,191}.

A Los estrógenos vaginales a dosis bajas en sus diversas formas de administración son altamente efectivos y están indicados en el tratamiento de los síntomas vaginales.

a La pauta recomendada es de un comprimido vaginal al día durante 2-4 semanas seguido de uno o dos a la semana. La aplicación de los óvulos y las cremas, ya que contienen estrógenos de baja potencia, se ha de realizar con una mayor frecuencia.

A La vía sistémica a dosis bajas es eficaz en el tratamiento de los síntomas vaginales, siendo necesario en mujeres con útero añadir progestágenos al TH con estrógenos*.

B El tratamiento con tibolona es efectivo y es una alternativa en el tratamiento de los síntomas vaginales*.

B Las cremas hidratantes vaginales están indicadas en el tratamiento de los síntomas vaginales leves y son un tratamiento alternativo al TH.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

3.3. SÍNTOMAS URINARIOS

El abordaje de los síntomas urinarios, debido a su débil y controvertida asociación con la menopausia, se escapa del enfoque de esta guía. No obstante, se ha revisado el TH tanto para la incontinencia como para las infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición.

3.3.1. Tratamiento Hormonal con estrógenos con o sin progestágenos

Las RS disponibles concluyen que no hay evidencia objetiva de que los estrógenos por vía oral^{255,256} y vaginal²⁵⁶ mejoren la incontinencia urinaria, aunque algunos estudios han observado una mejoría subjetiva²⁵⁶. Sin embargo, cuando los estrógenos se combinan con progestágenos, no muestran ninguna mejoría, e incluso en ocasiones, aumentan la incontinencia²⁵⁶. No obstante, la evidencia disponible no es robusta (pequeños tamaños muestrales, diferentes tipos, dosis y duración de los tratamientos)²⁵⁶.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Los estrógenos en la prevención de las ITU son un tema controvertido y los resultados no son concluyentes. Los estrógenos orales no son efectivos para la prevención de las ITU recurrentes⁵⁹, mientras que los estrógenos intravaginales sí muestran una mejoría^{59,244}. Asimismo, algunos estudios han mostrado un ligero aumento de las ITU de repetición cuando los estrógenos se combinan con progestágenos³⁶.

Estudios de
tratamiento
(1a)

C El TH con estrógenos vaginales reduce la frecuencia de infecciones urinarias de repetición, por lo que podría tener un papel como tratamiento adyuvante.

C El TH con estrógenos y progestágenos no está indicado en el tratamiento de la incontinencia urinaria, ni en la prevención de las infecciones urinarias de repetición*.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

● 4. Osteoporosis y riesgo de fractura

Preguntas a responder en el presente capítulo:

6. *¿Qué factores de riesgo predisponen a una baja densidad mineral ósea?*
7. *¿Qué factores de riesgo predisponen a las fracturas?*
8. *¿Qué factores de riesgo predisponen a las caídas?*
9. *¿Qué utilidad tienen las escalas que evalúan los factores de riesgo para identificar a las mujeres con densidad mineral ósea (DMO) baja, mayor riesgo de fracturas y de caídas?*
10. *¿Cuál es la efectividad de las diferentes pruebas diagnósticas de la osteoporosis?*
11. *¿Cuál es la efectividad de las diferentes estrategias de cribado de la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura?*
12. *¿Qué medidas farmacológicas y no farmacológicas son eficaces para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis?*
13. *¿Cuáles son los riesgos y beneficios de las diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas?*

Este capítulo pretende explicar cómo evaluar el riesgo de fractura en la mujer postmenopáusica a partir de los diferentes factores de riesgo de DMO baja, fractura y caídas. Se evalúan los métodos para determinar la DMO y las intervenciones dirigidas a la prevención y el tratamiento de la osteoporosis densitométrica y el riesgo de fractura. Asimismo, se evalúa el papel del cribado en este problema de salud.

● 4.1. FACTORES DE RIESGO DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA, FRACTURA Y CAÍDAS

Diversos estudios prospectivos han mostrado que aunque la DMO es un predictor importante de futuras fracturas, la densidad mineral ósea es sólo uno de los múltiples factores que influyen en su génesis²⁵⁷. Tanto los factores de riesgo esqueléticos (dureza y resistencia del hueso) como los relacionados con la caída (traumatismo y fuerza del impacto) interaccionan de manera compleja y sinérgica²⁵⁸.

Estudios de etiología (2b)

4.1.1. Factores de riesgo de densidad mineral ósea baja y fractura

Diversos estudios han evaluado la relación de los factores de riesgos en la predicción de la DMO baja, la pérdida de masa ósea y las fracturas en las mujeres postmenopáusicas. La mayoría de los estudios se han realizado con mujeres mayores de 60-65 años (postmenopausia tardía) y ello es una limitación a la hora de evaluar los factores de riesgo de fractura en el grupo de mujeres más jóvenes (50-65 años)²⁵⁹.

En el estudio prospectivo SOF (Study of Osteoporotic Fractures, 10.000 mujeres mayores de 65 años) se identificaron catorce factores de riesgo como predictores significativos de fractura de cadera, con un RR por cada disminución de una desviación estándar (DE) en la DMO del calcáneo de 1,6 (IC del 95%:1,3-1,9)²⁵⁶. El modelo de predicción muestra que a mayor número de factores de riesgo y con independencia de la DMO, aumentan las tasas de fractura de cadera (14,7 por 1000 mujeres/año si se tienen 5 o más factores, comparado con 1,1, si se tienen dos o menos).

Una RS muestra que una serie de factores de riesgo se asocian de manera más consistente con una DMO baja y con un mayor riesgo de fractura²⁵⁹ (ver tabla 1). La gran mayoría de predictores relacionados con fractura son similares a los de una baja DMO, excepto los relacionados específicamente con las caídas²⁵⁹. Estos factores de riesgo son similares para fractura de cadera y de muñeca, vértebras y tobillo, oscilando entre un RR de 1,2 y 2,0²⁵⁹.

Las diversas instituciones y GPC que han revisado los factores de riesgo de manera sistemática incluyen factores de riesgo similares a los de esta RS²⁶⁰⁻²⁷⁰, incluyendo también las causas de osteoporosis secundaria (glucocorticoides, hipertiroidismo, etc.). No obstante, los factores de riesgo son un tema de debate y factores como son la menopausia precoz tienen un papel todavía incierto²⁵⁶.

Tabla 1. Factores asociados a la DMO baja y al riesgo de fractura

Asociación consistente	Asociación menos consistente
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Raza blanca • Bajo peso o pérdida de peso • No utilización actual de tratamiento con estrógenos • Historia previa personal o familiar de fractura • Antecedentes de caídas • Baja puntuación en uno o más de las medidas de actividad o función física 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • Alcohol • Cafeína • Baja ingesta de calcio y vitamina D • Fármacos (anticonvulsivantes, heparina, litio, etc.)

Fuente: Adaptado de Osteoporosis in Postmenopausal Women, AHRQ²⁵⁹

B Los factores de riesgo de fractura están relacionados con el riesgo de caída, el tipo de traumatismo y fuerza del impacto y la dureza y resistencia del hueso.

B La baja DMO es un factor de riesgo más entre los múltiples factores que influyen en las fracturas.

B Los antecedentes personales y/o familiares de fractura, la edad, la raza blanca, el bajo peso, los antecedentes de caídas, la no utilización actual de estrógenos y una mala condición física son factores que se asocian de manera consistente al riesgo de fractura.

B El tabaquismo, el alcohol, la cafeína, la baja ingesta de calcio y vitamina D son factores de riesgo que se asocian de manera menos consistente al riesgo de fractura.

4.1.2. Factores de riesgo de caída

El riesgo de caída aumenta significativamente con la edad y se estima que un 15-30% de las personas mayores de 65 años se caen al menos una vez al año²⁷¹⁻²⁷⁴. No obstante, sólo el 1% de las caídas tienen como resultado final una fractura²⁷⁵.

Estudios de etiología (2a)

La tendencia a las caídas se ha mostrado como el factor predictor más importante de fractura y los antecedentes de caídas, como un factor significativo de riesgo de fractura^{259,276}. Algunos autores estiman que un 90% de las fracturas de cadera están relacionadas con una caída^{277,278}. El estudio EPIDOS (Epidemiologie de l'Osteoporose, con 7.782 mujeres mayores de 65 años)²⁷⁹ ha mostrado que la marcha lenta, la dificultad para caminar en tándem (*tandem walk*), la disminución de la agudeza visual y un diámetro pequeño de la pantorrilla son predictores de fractura de cadera independientes de las caídas.

Estudios de etiología (2a)

Estudios de etiología (2b)

Las RS²⁵⁹ y GPC localizadas^{263,268,280} señalan como los principales factores de riesgo de caída: los antecedentes de caídas frecuentes o de una caída con fractura en el último año, la disminución de la agudeza visual, el deterioro cognitivo, la depresión, la debilidad muscular, la dificultad para realizar las actividades de la vida diaria y para la movilidad, la marcha y el equilibrio, el uso de determinados medicamentos (psicotrópicos, antiarrítmicos, etc.), las alteraciones osteomusculares (artrosis, problemas en los pies, etc.), posibles obstáculos ambientales en el domicilio y una edad mayor de 80 años.

Estudios de etiología (2a-b)

B La edad mayor de 80 años, los antecedentes de caídas, el deterioro funcional y/o sensorial, ciertos medicamentos y obstáculos ambientales, se asocian de manera consistente a un mayor riesgo de caídas.

4.2. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

Se dispone de pocos estudios que evalúen cómo utilizar los diversos factores de riesgo para evaluar el riesgo individual de fractura. Se han propuesto métodos para seleccionar los factores de riesgo más predictores y elaborar cuestionarios o escalas de puntuación que permitan evaluar el riesgo individual de DMO baja, fractura o caída.

Estas escalas presentan en general una sensibilidad y especificidad bajas y no han sido validadas en otras poblaciones²⁸¹. Las diferentes escalas disponibles se pueden consultar en las tablas de la versión electrónica de la guía.

Estudios de diagnóstico (2b)

4.2.1. Escalas para evaluar el riesgo de densidad mineral ósea baja

El objetivo principal de estas escalas es seleccionar a las mujeres antes de realizar una densitometría y, por tanto, optimizar el uso de esta prueba. Estas escalas nos informan únicamente del riesgo de presentar una DMO baja y no valoran el riesgo individual de fractura.

Existen múltiples escalas y de las 18 localizadas^{282,283}, sólo siete han sido validadas²⁸³⁻²⁸⁹. La evaluación y comparación de las propiedades diagnósticas de las escalas disponibles muestran que la de ORAI, SCORE, OST y la de SOFSURE, presentan resultados similares para la predicción de una DMO baja²⁸⁸⁻²⁹¹.

Estudios de diagnóstico (2a)

4.2.2. Escalas para evaluar el riesgo de fractura

Diferentes estudios han evaluado la asociación de determinados factores de riesgos con la capacidad de predicción de una fractura en el futuro (cadera, vertebral u otras)²⁵⁹. Únicamente las escalas más recientes están validadas en poblaciones distintas en las que se habían desarrollado y éstas han mostrado un rendimiento adecuado tanto para predecir el riesgo de fractura de cadera^{292,293} como de otros tipos de fractura^{293,294}.

Estudios de diagnóstico (2a)

A partir del estudio SOF se ha desarrollado la escala de Black de predicción del riesgo de fractura en los siguientes cinco años y ha sido validada en la población del estudio EPIDOS²⁹⁴. Esta escala, a pesar de que no ha sido validada en nuestro medio, ha sido utilizada en la elaboración de las estrategias y algoritmos de esta GPC (ver capítulo 6), ya que presenta una metodología rigurosa y la posibilidad de cuantificar el riesgo de fractura de forma sencilla.

Estudios de diagnóstico (2b)

Tabla 2. Escala para la evaluación del riesgo de fractura

¿Cuál es su edad actual?	Puntuación
< 65 años	0
65-69	1
70-74	2
75-79	3
80-84	4
mayor de 85	5
¿Ha presentado alguna fractura después de los 50 años?	
Sí	1
No	0
¿Se fracturó su madre la cadera después de los 50 años?	
Sí	1
No	0
¿Pesa 57 Kg o menos?	
Sí	1
No	0
¿Fuma actualmente?	
Sí	1
No	0
¿Necesita de los brazos para levantarse de la silla?	
Sí	1
No	0
Resultado de la DMO de cadera total (T-score)	
T-score >1	0
T-score entre -1 y -2	2
T-score entre -2 y -2,5	3
T-score < -2,5	4

Fuente: Adaptado de Black DM, 2001²⁹⁴

El punto de corte está en cuatro puntos (si no se dispone de un valor de DMO) o en seis (si se dispone de la DMO).

4.2.3. Escalas para evaluar el riesgo de caída

Diversos estudios han elaborado escalas para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de caída^{295,296}. Una de las escalas elaboradas más recientemente incluye como principales factores de riesgo la alteración del balanceo postural, haber presentado dos o más caídas en el último año, la disminución de la fuerza de prensión manual y la sintomatología depresiva²⁹⁵.

Estudios de diagnóstico (2b)

B Las escalas de predicción del riesgo de disminución de DMO, fracturas y caídas podrían ser útiles en la selección de pacientes con un mayor riesgo, una vez validadas donde vayan a ser aplicadas.

4.3. PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE LOS CAMBIOS DE LA MASA ÓSEA Y LA TASA DE RECAMBIO ÓSEO

En este apartado se revisan las pruebas que de forma directa (englobadas dentro del término de densitometría ósea) o indirecta (radiografía convencional y marcadores óseos) evalúan la DMO, ya sea para confirmar el diagnóstico de la osteoporosis densitométrica o como información para predecir el riesgo de fractura.

4.3.1. Radiografía convencional

La radiografía convencional no ha mostrado ser un método sensible ni específico a los cambios de la masa ósea. La detección de cambios consistentes se objetiva tardíamente, cuando la pérdida de masa ósea representa alrededor del 30-50% del total²⁹⁷.

La radiografía convencional objetiva los acúñamientos y aplastamientos vertebrales. Estos hallazgos permiten confirmar la presencia de fracturas vertebrales previas, las cuales se consideran un factor de riesgo de futuras fracturas tanto vertebrales como de cadera²⁶³. La estandarización de la información sobre las fracturas vertebrales observadas mediante las radiografías podría facilitar la identificación de los pacientes de mayor riesgo de fractura²⁹⁸.

Estudios de diagnóstico (3a)

B La radiografía convencional no debe utilizarse para el diagnóstico de osteoporosis.

a La presencia de fracturas vertebrales es un factor de riesgo de futuras fracturas y debería incluirse en el informe de las radiografías.

4.3.2. Densitometría ósea

El término densitometría ósea engloba aquellas pruebas no invasivas que miden la DMO en las diferentes partes del esqueleto mediante técnicas que pueden utilizar o no las radiaciones ionizantes (tabla 3).

Los resultados de la RS del AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) indican que el diagnóstico de osteoporosis varía dependiendo de la localización dónde se realiza la medición, del número de localizaciones evaluadas, de la marca de densitómetro y de las referencias poblacionales utilizadas²⁵⁹. La evaluación de una sola localización no permite excluir el diagnóstico de osteoporosis y las diversas localizaciones identifican a diferentes subgrupos de población.

Estudios de diagnóstico (2a)

Tabla 3. Técnicas no invasivas de la medición de la densidad ósea

IONIZANTE	Rayos gamma	Absorciometría fotónica de energía única (SPA) Absorciometría fotónica de energía doble (DPA)
	Rayos X	Absorciometría de rayos X de energía única (SXA) Absorciometría de rayos X de energía doble (DXA) Tomografía computarizada cuantitativa (QCT) Absorciometría radiológica (RA) Microdensitometría cuantitativa (QMD)
NO IONIZANTES	Ultrasonidos (US)	
	Resonancia Magnética (RM)	Tomografía por Resonancia Magnética (MRT) Resonancia Magnética cuantitativa (QMR)

La evidencia disponible no apoya la necesidad de monitorizar la DMO en los dos primeros años de tratamiento²⁵⁹. En este sentido, se ha observado que las mujeres que tras el primer año de tratamiento tienen una disminución en la DMO, a partir del segundo año de tratamiento presentan un aumento (efecto de regresión a la media)²⁹⁹. Estos datos refuerzan la idea de que no es necesario monitorizar el tratamiento antes del segundo año.

Estudios de diagnóstico (2a)

La medición de la DMO puede predecir el riesgo de fractura, pero no discrimina adecuadamente entre las personas que presentarán una fractura y las que no (a pesar de su elevada especificidad, la densitometría presenta una baja sensibilidad)^{259,260,300}. El metanálisis de Marshall muestra que cuando la DMO disminuye una DE, la capacidad predictiva del riesgo de fractura en las diferentes localizaciones es similar (RR: 1,5; IC del 95%: 1,4-1,6), excepto en cuello femoral (RR: 2,6; IC del 95%: 2,0-3,5) y columna vertebral (RR: 2,3; IC del 95%: 1,9-2,8)³⁰⁰.

Estudios de diagnóstico (2a)

Estudios de diagnóstico (2a)

La RS de la AHRQ concluye que la DXA de cuello femoral es el mejor predictor de fractura de cadera y es comparable con las mediciones del antebrazo para predecir las fracturas en otras localizaciones. Asimismo, señala que un resultado dentro del rango de osteoporosis, tanto para la DXA de cadera como para los ultrasonidos (US) en el talón, está asociado a un aumento de la probabilidad de fractura de cadera a corto plazo y fracturas vertebrales²⁵⁹.

Estudios de diagnóstico (2a)

Por otro lado, la combinación de los US en talón y la DXA de cuello femoral aumenta la capacidad predictiva del riesgo de fractura comparada con la realización de ambas pruebas por separado²⁵⁹. Se desconoce la capacidad de predicción del riesgo de fractura de cadera a partir de otras pruebas periféricas. La escasa correlación entre las diferentes pruebas no permite asegurar que una prueba identifique a pacientes con un riesgo similar²⁵⁹.

Los US miden otros parámetros estructurales del hueso además de la DMO, por lo que este método podría identificar a una población de riesgo diferente a la que identifica la DXA³⁰¹. Asimismo, una reciente RS²⁶⁷ señala como limitación de los US del talón la escasa información disponible en mujeres menores de 65 años. Los ultrasonidos de otras localizaciones (dedos, muñeca y rodilla) no se han mostrado superiores al talón.

Las GPC más recientes señalan la DXA de cadera y columna vertebral como la prueba de elección para evaluar la DMO^{263,264,267,269}. Asimismo, indican que no hay estudios que justifiquen la utilización de los US para la toma de decisiones terapéuticas^{263,264,267,269}. Los US del calcáneo no han sido suficientemente evaluados y no se recomiendan para seleccionar a los pacientes subsidiarios de la DXA^{263,264,267,269}.

La tomografía computarizada cuantitativa no se utiliza en la práctica habitual debido a los costes, su baja precisión y la falta de estudios sobre su eficacia en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. Otros métodos que se están evaluando son la absorciometría radiográfica, la microdensitometría cuantitativa de la mano, la absorciometría digital computarizada y la resonancia magnética³⁰².

B El diagnóstico de la osteoporosis densitométrica se debe realizar mediante la DXA.

B La DXA debe de realizarse en dos localizaciones, preferentemente en columna lumbar y/o cadera.

C La DXA para el seguimiento de las mujeres con osteoporosis en tratamiento farmacológico debe de realizarse con intervalos superiores a dos o más años.

B Los ultrasonidos de talón no están indicados actualmente para el diagnóstico, tratamiento ni seguimiento de la osteoporosis.

4.3.3. Marcadores óseos

Mientras que la DMO representa la cantidad de hueso en un momento dado, los marcadores óseos son sustancias químicas

presentes en el suero y la orina que indican la tasa de recambio óseo. Existen marcadores de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, procolágeno) y de resorción ósea (hidroxiprolina, calcio piridolina).

La mayoría de los métodos que evalúan los marcadores óseos presentan una importante variabilidad debido a múltiples factores (edad, sexo, raza, determinadas enfermedades y medicamentos, dieta, ejercicio físico, estación del año y momento del día)^{303,304}. Las características de los instrumentos y los diferentes proveedores que realizan las mediciones pueden afectar a los resultados finales^{259,304,305}.

Estudios de diagnóstico (2a)

La RS de la AHRQ concluye que ningún marcador ni grupo de marcadores identifica adecuadamente a las mujeres que según la densitometría presentan una DMO baja y que la concordancia entre ambas pruebas es muy baja²⁵⁹. Los resultados de los marcadores y las mediciones de pérdida de masa ósea no muestran una buena correlación²⁵⁹. Por otro lado, los marcadores no muestran resultados consistentes sobre el riesgo de predecir fractura²⁵⁹. Asimismo, la baja sensibilidad y especificidad de los marcadores no permite que éstos sean útiles en la selección de pacientes subsidiarios de tratamiento²⁵⁹. Las distintas revisiones^{259,304,305} y las GPC^{263,264,269} llegan a conclusiones similares.

Estudios de diagnóstico (2a)

Estos marcadores utilizados principalmente en investigación han sido propuestos como indicadores precoces de eficacia terapéutica³⁰⁶. No obstante, en la práctica clínica todavía tienen un papel muy limitado.

Estudios de diagnóstico (2a)

B Los marcadores óseos no están indicados actualmente para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis, ni en la selección de los pacientes para la indicación de densitometría.

4.4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS Y EL RIESGO DE FRACTURA

En este apartado se evalúan las estrategias de prevención y modificación de estilos de vida y los principales tratamientos farmacológicos. Igualmente se aborda la prevención de las caídas por ser éste un factor clave y potencialmente modificable en la génesis de las fracturas.

Se han tenido en cuenta las intervenciones dirigidas a la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas sanas y/o con criterios densitométricos de osteoporosis (prevención primaria) y las intervenciones dirigidas a las mujeres con fracturas (prevención secundaria). Se ha considerado la fractura como variable de

resultado principal y en su ausencia la variable intermedia de DMO.

En la práctica clínica diversos grupos de pacientes presentan diferentes riesgos de fractura, debido a la edad (menores y mayores de 65 años), a las fracturas previas y/o por presentar una osteoporosis densitométrica ($<-2,5$ DE). Por ello es importante conocer la efectividad de los tratamientos para las diferentes situaciones de riesgo. De forma general, también cabe señalar que la información sobre la efectividad de los tratamientos en mujeres menores de 65 años y/o con DMO entre $-2,5$ y $-1,0$ DE (osteopenia) es escasa.

4.4.1. Estrategias de prevención y modificación de estilos de vida

Dieta rica en Calcio

Diversos estudios han evaluado la importancia de la dieta durante la etapa de crecimiento, sugiriendo que una dieta rica en calcio (también en proteínas y vitaminas), es importante para el máximo desarrollo de la densidad mineral ósea²⁶⁷. Un incremento de la ingesta de calcio durante la edad adulta y previamente a la menopausia también ha mostrado ser beneficiosa²⁶⁷. Sin embargo, la influencia de una dieta rica en calcio en la postmenopausia en la prevención de las fracturas óseas es un tema controvertido.

Estudios de
tratamiento
(2a)

Un metanálisis de los estudios observacionales estimó que una ingesta de 1.000 mg/día de calcio en la dieta reduce en un 12% el riesgo de fractura de cadera (OR: 0,88; IC del 95%: 0,8-0,97). No obstante, la reducción del riesgo estimada a partir de los estudios prospectivos fue menos importante³⁰⁷. Otros estudios prospectivos recientes, con un mayor número de participantes y un tiempo de seguimiento más largo, no han podido confirmar el beneficio³⁰⁸⁻³¹⁰.

Estudios de
tratamiento
(2a)

Estudios de
tratamiento
(2a)

Las diversas GPC^{263,264,267,269} e informes^{61,133,311-313} recomiendan una ingesta adecuada de calcio (1.000-1.500 mg/día) para la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis y las fracturas. Algunas GPC^{264,267} también hacen énfasis en que esta ingesta sea antes de la menopausia. En el anexo 4 se describe cómo obtener una dieta con los requerimientos de calcio adecuados.

La ingesta de calcio es generalmente bien tolerada y no conlleva efectos adversos relevantes³¹⁴. En ausencia de disfunción renal, la ingesta de hasta 2.500 mg/día de calcio no induce ni a hipercalcemia ni a la formación de cálculos. Si existen trastornos de la función renal deben evitarse dosis diarias superiores a 2.500 mg/día.

Agua enriquecida con flúor

Diversos estudios ecológicos, que han evaluado el papel de la fluoración del agua en la reducción de la caries, observaron tasas de fracturas más elevadas en aquellas comunidades donde el agua estaba enriquecida con flúor³¹⁵. No obstante, los resultados de las RS disponibles no muestran asociación³¹⁶ o estiman un pequeño aumento en la DMO y un ligero beneficio sobre el riesgo de fracturas^{317,318}. Posteriores estudios observacionales muestran resultados contradictorios³¹⁹⁻³²¹.

Estudios de etiología (2a)

B

Se aconseja una dieta rica en calcio, principalmente antes de la menopausia, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

C

La fluoración del agua no es una medida recomendable en la prevención de la osteoporosis y el riesgo de fractura.

Ejercicio físico

Las RS muestran que en las mujeres postmenopáusicas los ejercicios aeróbicos y los de resistencia son efectivos para aumentar la DMO de la columna lumbar³²²⁻³²⁸. En mujeres premenopáusicas también se ha demostrado un efecto favorable³²⁴⁻³²⁶.

Estudios de tratamiento (1a)

La mayoría de RS muestran que en la cadera los ejercicios aeróbicos de impacto aumentan la DMO, tanto en mujeres postmenopáusicas^{323,324,326,328} como en premenopáusicas^{324,326}, mientras que los de resistencia muestran resultados inconsistentes^{324,326,328}.

Estudios de tratamiento (1a)

Sólo dos revisiones han evaluado la efectividad de los ejercicios para aumentar la DMO del radio, mostrando resultados positivos tanto para el ejercicio aeróbico³²⁷ como el de resistencia³²⁶.

Estudios de tratamiento (1a)

La combinación de los distintos tipos de ejercicios (aeróbicos y de resistencia) potencia los efectos sobre la DMO tanto en columna como en cadera^{324,326}.

Estudios de tratamiento (1a)

En relación con la variable de resultado fractura, un reciente estudio de cohortes muestra que las mujeres que practican ejercicio físico regular, en comparación con las mujeres sedentarias, tienen un menor riesgo de fractura (RR: 0,45; IC del 95%: 0,32-0,63)³²⁹.

Estudios de tratamiento (2b)

El efecto del ejercicio debe ser valorado con precaución debido a los problemas metodológicos de los estudios, la propia intervención (la adherencia al ejercicio, el tipo, la duración, la intensidad, la frecuencia, el tiempo de aplicación de los

programas) y la precisión en su evaluación. Por otro lado, el ejercicio físico puede tener otros efectos beneficiosos, como la prevención de caídas (ver apartado 4.4.2.1).

Exposición al sol

Diversos estudios han mostrado un incremento de las fracturas de cadera en la latitud norte y con las variaciones estacionales²⁶¹. Una explicación plausible podría ser la baja exposición al sol en los países nórdicos y el ángulo de inclinación de los rayos solares, el cual no estimula una buena formación de vitamina D e incrementa el riesgo de osteoporosis.

Estudios de etiología (2a)

B

El ejercicio físico aeróbico (caminar, correr, ir en bicicleta) y los programas de entrenamiento físico de resistencia, son recomendables para la prevención de la osteoporosis en mujeres pre y postmenopáusicas.

A

Es recomendable la práctica de un ejercicio regular para promover la salud general y el mantenimiento de la masa ósea en la mujer postmenopáusica.

C

Se recomienda una exposición moderada al sol para la prevención de la osteoporosis.

Tabaco

Un primer metanálisis no mostró diferencias en la DMO entre las mujeres premenopáusicas fumadoras y no fumadoras, mientras que en las mujeres postmenopáusicas, las fumadoras presentaron una menor DMO³³⁰. De la misma manera, el riesgo de fractura de cadera mostró un aumento entre las mujeres fumadoras a partir de los cincuenta años³³⁰.

Estudios de etiología (2a)

Un segundo metanálisis evaluó el riesgo de pérdida de DMO y fractura en todas las localizaciones³³¹. Sus resultados confirman que las personas fumadoras presentan una reducción significativa de la DMO y un aumento de fractura en todas las localizaciones. Este riesgo es más importante en hombres que en mujeres, tanto para fractura vertebral (32% y 13%) como para fractura de cadera (40% y 31%)³³¹.

Estudios de etiología (2a)

Un tercer metanálisis confirma que el tabaco está asociado a un mayor riesgo de fractura de cadera y columna vertebral, pero no de muñeca³³². Asimismo, muestra que la cesación tabáquica se asocia a una disminución del riesgo de fractura y el riesgo de fractura guarda relación con la localización geográfica y con la latitud³³².

Estudios de etiología (2a)

Alcohol

Aunque los primeros estudios observacionales mostraron que el alcohol era un factor importante en la disminución de la DMO³³³⁻³³⁶, estudios más recientes muestran que la ingesta moderada de alcohol muestra un efecto protector de la pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas³³⁷⁻³⁴³.

Estudios de etiología (2b-3b)

En relación con las fracturas, un estudio de casos y controles ha mostrado una asociación inversa con el riesgo de fractura³⁴⁴, pero los estudios de cohortes han mostrado que el consumo de alcohol incrementa el riesgo de fracturas de cadera^{345,346}.

Estudios de etiología (2b-3b)

Cafeína

La cafeína es una sustancia psicoactiva ampliamente consumida, que incrementa la pérdida urinaria de calcio y disminuye su absorción intestinal³⁴⁷.

La ingesta de bebidas que contienen cafeína se asocia de forma inconsistente con una menor DMO. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la cafeína y una menor DMO en varias localizaciones³⁴⁸⁻³⁵⁰, mientras otros no^{347,351-353}.

Estudios de etiología (2b-3b)

En cuanto a la asociación con el riesgo de fractura, el estudio SOF²⁵⁶ mostró que la ingesta diaria de cafeína es un factor de riesgo significativo para la fractura de cadera (RR: 1,2; IC del 95%: 1,0-1,5). Otros estudios encontraron que la ingesta de más de 2-4 tazas de café incrementa discretamente la incidencia de fracturas de cadera³⁵⁴⁻³⁵⁷.

Estudios de etiología (2b-3b)

B Se recomienda abandonar el hábito tabáquico para la prevención de la osteoporosis.

C Moderar la ingesta de alcohol y de cafeína es recomendable para la prevención de la osteoporosis

4.4.2. Intervenciones de prevención en las personas mayores

4.4.2.1. Prevención de caídas

Las fracturas asociadas a las caídas en personas mayores son una fuente de morbilidad significativa (ver apartado 2.3.1). Las intervenciones dirigidas a prevenir las caídas en gente mayor han sido evaluadas en una RS³⁵⁸ y en un metanálisis sobre los programas de ejercicios domiciliarios³⁵⁹ (ver tabla 4). Estas intervenciones no contemplan la prevención de las consecuencias

Estudios de tratamiento (1a)

finales de las caídas (fracturas principalmente).

Una limitación a la hora de implantar estas intervenciones es el coste que conllevan. En cada medio, antes de implantar las distintas intervenciones, es necesario realizar una cuidadosa evaluación económica.

Las diferentes GPC han adaptado sus recomendaciones a sus circunstancias concretas^{263,268,280,360}. En general, éstas recomiendan hacer intervenciones combinadas con programas multidisciplinarios y multifactoriales que incluyan la identificación y modificación de los riesgos ambientales y ejercicios personalizados para mejorar la fuerza muscular y el equilibrio^{268,280,360}. Estos programas están dirigidos principalmente a personas mayores de 80 años.

Tabla 4. Intervenciones dirigidas a prevenir las caídas en gente mayor

Probablemente beneficiosas	Probablemente poco beneficiosas
<ul style="list-style-type: none"> • Programa domiciliario de fortalecimiento muscular y del equilibrio, a través de un profesional de la salud*. • Tai Chi. • Evaluación y modificación de los obstáculos ambientales del domicilio por profesionales para personas con antecedentes de caídas previas. • Retirada de la medicación psicotrópica. • Programas de cribado e intervención multifactorial y multidisciplinario sobre los factores de riesgo ambientales y de salud. • Colocación de marcapasos cardíaco en pacientes con caídas por hipersensibilidad del seno carotídeo. • Combinación de ejercicios, corrección visual y adaptación domiciliaria, en 	<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicios realizados en grupo • Ejercicios individualizados de fortalecimiento de miembros inferiores • Corrección de la agudeza visual de forma aislada. • Suplementos nutricionales y de vitamina D con o sin calcio. • Combinación de estrategias de modificación de los riesgos en el domicilio, consejos para optimizar la medicación y sesiones educativas sobre ejercicio y reducción del riesgo de caídas. • Programas de prevención de caídas en instituciones. • Intervenciones de aprendizaje y cambios de conducta. • Modificación de obstáculos en el domicilio para personas mayores sin antecedentes de caídas. • Algunos tratamientos farmacológicos (estrógenos con / sin progestágenos)

Fuente: Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in elderly people³⁵⁸, * Robertson MC, et al. Preventing injuries in older people by preventing falls³⁵⁹.

4.4.2.2. Protectores de cadera

Los protectores de cadera son accesorios compuestos por almohadillas que se colocan en ambas caderas, con el objetivo de reducir el impacto de la caída y evitar una posible fractura de cadera, sobretudo en personas ancianas, o que ya hayan sufrido una caída o fractura previa. Los estudios en su mayoría se han realizado con personas mayores de 65 años, con pluripatología e institucionalizadas.

La actualización reciente de una RS con 13 ECA sobre la eficacia de los protectores de cadera, muestra resultados inconsistentes³⁶¹. En personas mayores institucionalizadas y con una alta incidencia de caídas y fracturas, los ECA aleatorizados por grupos de instituciones (cluster) muestran que el uso de los protectores reduce el riesgo de forma significativa (RR: 0,34; IC del 95%: 0,19-0,61). Por el contrario, la reducción del riesgo estimado a partir de ECA aleatorizados mediante pacientes individuales no fue significativa (RR: 0,94; IC del 95%: 0,67-1,31).

Estudios de
tratamiento
(1a)

La irritación cutánea y la incomodidad son los efectos adversos más frecuentes de los protectores de cadera, y éstos conllevan que su aceptabilidad sea baja^{362,363}.

Estudios de
tratamiento
(1a)

B Los programas de fortalecimiento muscular y equilibrio, así como los programas de intervención multidisciplinarios están indicados en personas mayores con un alto riesgo de caída.

B Los protectores de cadera podrían estar indicados para la prevención de fracturas de cadera en mujeres institucionalizadas con elevado riesgo de fractura.

4.4.3. Tratamiento farmacológico

4.4.3.1. Calcio y vitamina D

Suplementos de calcio

Una RS de 15 ECA, controlados con placebo o en los que ambos brazos incluían vitamina D, han mostrado que los suplementos de calcio en las mujeres postmenopáusicas tienen, tras dos ó más años de tratamiento, un efecto positivo sobre la DMO³⁶⁴. La diferencia estimada del porcentaje de cambio de la DMO fue de 2,05% (IC del 95%: 0,24-3,86) para todo el esqueleto, de 1,66% (IC del 95%: 0,92-2,35) para la columna lumbar, de 1,60% (IC del 95%: 0,78-2,41) para la cadera y de 1,91% (IC del 95%: 0,54-1,09) para el radio. No hay datos concluyentes sobre qué tipo de preparado es más efectivo (carbonato, citrato o gluconato).

Estudios de
tratamiento
(1a)

Según los resultados de esta RS, sólo 5 ECA evaluaron el riesgo de fractura, mostrando una reducción no significativa, tanto para fracturas vertebrales (RR: 0,79; IC del 95%: 0,54-1,09) como no vertebrales (RR: 0,86; IC del 95%: 0,43-1,72)³⁶⁴. Las limitaciones de los estudios fueron la pérdida de pacientes en el seguimiento, la heterogeneidad de los datos y la falta de uniformidad en la medición de los resultados.

Estudios de
tratamiento
(1a)

El calcio en general es bien tolerado y los datos sobre efectos adversos son escasos. Estudios observacionales sugieren que los

Estudios de
tratamiento
(2b)

suplementos de calcio incrementan el riesgo de cálculos renales en un 20%³¹⁴.

Vitamina D y análogos

La vitamina D es una hormona esencial para la correcta fisiología ósea, tanto para la formación como para la mineralización de la matriz ósea. La vitamina D₂ (calciferol) ingerida en la dieta o la D₃ (colecalfiferol), sintetizada en la piel, son hidroxiladas en el hígado para formar 25-hidroxicolecalciferol para así aumentar el transporte de calcio intestinal y la movilización de calcio en el hueso. Entre los análogos de la vitamina D está el calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D).

Resultados de una RS muestran que la administración en mujeres postmenopáusicas de vitamina D₃ de forma aislada no se asoció a una reducción significativa en la incidencia de fracturas de cadera (RR: 1,20; IC del 95%: 0,83-1,75) ni de cualquier otro tipo de fractura³⁶⁵.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Esta misma RS muestra que el calcitriol reduce la incidencia de nuevas deformidades vertebrales (RR: 0,49; IC del 95%: 0,25-0,95), pero con resultados poco concluyentes (pocos estudios y de tamaño muestral escaso)³⁶⁵.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Una posterior RS evaluó el papel de la vitamina D con aproximaciones menos conservadoras y combinando las diferentes formas de vitamina D y grupos comparativos (comparada con placebo, con calcio, junto con calcio, etc.)³⁶⁶. Los resultados de esta RS confirman que la vitamina D reduce la incidencia de fracturas vertebrales (RR: 0,63; IC del 95%: 0,45-0,88) y reduce de forma no estadísticamente significativa las fracturas no vertebrales (RR: 0,77; IC del 95%: 0,57-1,04).

Estudios de
tratamiento
(1a)

Asimismo en esta última RS también se ha evaluado el papel de la vitamina D en la DMO y sus resultados muestran que la vitamina D, sobretodo la hidroxilada es efectiva³⁶⁶. La diferencia estimada del porcentaje de cambio de la DMO global fue de 2,06% (IC del 95%: 0,72-3,40) para la vitamina hidroxilada y de 0,40% (IC del 95%: -0,25-1,06) para la vitamina estándar.

Estudios de
tratamiento
(1a)

La administración de vitamina D y sus análogos es relativamente segura, aunque puede causar hipercalcemia y hiperparatiroidismo primario³⁶⁷ e hiperparatiroidismo primario³⁶⁷. Las dosis consideradas seguras son aquellas que no superan las 10.000 UI/día, en individuos sin otros problemas que puedan originar una hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, etc.)³⁶⁸.

Vitamina D y Calcio asociados

Los resultados sobre el efecto de la vitamina D y los suplementos de calcio en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica son inconsistentes y la mayoría de los estimadores provienen de un solo ECA^{364,366}.

Las RS disponibles no han demostrado que los ECA que combinan calcio y vitamina D comparado con placebo o dieta normal muestren efectos superiores en el cambio de la DMO que los ECA que comparan calcio versus placebo^{364,366}. Asimismo, tampoco se ha podido confirmar los esperados resultados intermedios sobre el cambio de DMO al administrar calcio en ambos brazos de los ECA o cuando el calcio sólo se ha dado al grupo control. Estas mismas inconsistencias también ocurren cuando se evalúan fracturas^{365,366}.

El diseño y la calidad metodológica de los diferentes ECA podría explicar en parte las inconsistencias de los resultados. Asimismo, existe la posibilidad que la vitamina D tenga diferente impacto en poblaciones con diferentes riesgos. En este sentido, diversos ECA en poblaciones ancianas han observado que la administración de calcio junto con vitamina D se asocia a una disminución de fractura en general^{369,370} y de cadera³⁷¹.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Estudios de
tratamiento
(1a)

Estudios de
tratamiento
(1b)

B Los suplementos de calcio están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.

B Los suplementos de vitamina D están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.

A La combinación de suplementos de calcio y vitamina D está indicada en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.

4.4.3.2. Suplementos de flúor

Una RS de ECA controlados con placebo muestra que los suplementos de flúor incrementan la DMO en la columna vertebral, con una diferencia estimada del porcentaje de cambio al año de 8,1% (IC del 95%: 7,15-9,09) y a cuatro de 16,1% (IC del 95%: 14,65-17,5). En cadera y en muñeca el porcentaje de cambio fue menor y no alcanzó significación estadística³⁷².

Según la RS, los suplementos de flúor muestran un aumento del riesgo de fractura no vertebral a los dos años de tratamiento (RR: 1,2; IC del 95%: 0,68-2,1) que persiste y se hace significativo a los

Estudios de
tratamiento
(1a)

Estudios de
tratamiento
(1a)

cuatro años (RR: 1,85; IC del 95%: 1,36-2,5), sobre todo a dosis altas y con preparados de liberación rápida. En las fracturas vertebrales no se ha observado ningún, efecto significativo³⁷².

Estudios de
tratamiento
(1a)

Un posterior ECA controlado con placebo, llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (edad media: 73,5 años), no muestra diferencias significativas ni en la DMO (cadera y columna lumbar) ni en la incidencia de fracturas no vertebrales³⁷³.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Entre los efectos adversos del flúor se ha descrito un incremento del riesgo de efectos gastrointestinales y del síndrome de piernas dolorosas³⁷².

Estudios de
tratamiento
(1b)

B Los suplementos de flúor no están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

4.4.3.3. Tratamiento Hormonal

Estrógenos con o sin progestágenos

Las diferentes RS muestran que el TH aumenta la DMO de columna lumbar, cuello femoral y antebrazo^{374,375}. El porcentaje de cambio de la DMO después de un año de TH se estima en un 5,4% en columna lumbar, 3,0% en antebrazo y 2,5% para cuello femoral, y estos porcentajes aumentan a los dos años de tratamiento³⁷⁴. Este incremento es superior en los estudios de tratamiento que en los de prevención³⁷⁴. Los diferentes tipos de preparaciones y dosis no han mostrado diferencias.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Las estimaciones del riesgo de fractura, a partir de los principales estudios de cohortes de mujeres que utilizaron TH y que fueron seguidas durante periodos largos de tiempo, muestran una reducción significativa de fracturas vertebrales (RR: 0,6; IC del 95%: 0,36-0,99) y de antebrazo (RR: 0,39; IC del 95%: 0,24-0,64) y una reducción no significativa de cadera (RR: 0,64; IC del 95%: 0,32-1,04)³⁷⁵. Un estudio de cohortes muestra una disminución significativa de padecer una fractura³⁷⁶.

Estudios de
tratamiento
(2a)

El riesgo de fractura a partir de los primeros ECA disponibles había mostrado una mayor reducción de fracturas vertebrales (RR: 0,66; IC del 95%: 0,41-1,07) que de no vertebrales (RR: 0,87; IC del 95%: 0,71-1,08), aunque en ninguno de los casos era significativa³⁷⁴. Resultados más actualizados del ECA HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)³⁷⁷ y de su cohorte de seguimiento, HERS II³⁷⁸, no han mostrado reducción del riesgo de fractura de cadera o de otras localizaciones (RR: 1,04; IC del 95%: 0,87-1,25), en mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Estudios de
tratamiento
(1b)

Recientemente el ECA WHI ha aportado los datos más consistentes, mostrando una reducción del riesgo para cualquier fractura (RR: 0,76; IC del 95%: 0,69-0,83) y para fractura de cadera (RR: 0,67; IC del 95%: 0,47-0,96), entre mujeres sanas con tratamiento hormonal combinado³⁷⁹. La rama de estrógenos del estudio WHI, recientemente suspendida por el desfavorable balance riesgo beneficio, ha mostrado un efecto similar sobre el riesgo de fractura y la DMO¹².

Estudios de
tratamiento
(1b)

Un ECA controlado con placebo ha evaluado el efecto de dosis bajas de 17-β estradiol (0,25 mg/día) en mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años durante 3 años. Los resultados muestran un incremento significativo de la DMO (2,6% de cuello femoral, 3,6% de cadera total, 2,8% de la columna lumbar)³⁸⁰.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Con relación al mantenimiento del efecto una vez retirado el tratamiento, se ha mostrado que las mujeres que habían suspendido el TH hacía más de cinco años presentaban valores de DMO similares a aquellas que nunca habían sido tratadas³⁷⁶. Por tanto, al suspender el TH parece que el potencial efecto protector sobre la DMO desaparece. Estos hallazgos son independientes de la edad, IMC, estilos de vida, años transcurridos tras la menopausia y lugar de evaluación de la DMO³⁷⁶.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Los efectos adversos de los estrógenos se discuten más ampliamente en el capítulo 5. No obstante, los comunicados recientes tanto de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos¹⁴² como de la Agencia Española del Medicamento¹⁴³ han señalado tras los resultados del estudio WHI¹¹ que el TH presenta una relación riesgo-beneficio desfavorable, por lo que no se recomienda en la prevención y/o tratamiento de primera línea de la osteoporosis.

A El TH disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, pero debido al limitado mantenimiento de su efecto en el tiempo y al desfavorable balance riesgo-beneficio, no se recomienda como tratamiento de primera línea*.

* Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

Tibolona

Las diferentes RS que incluyen ECA controlados con placebo muestran que la tibolona aumenta la DMO, sobretudo en la columna lumbar^{381,382}. El aumento ha sido demostrado tanto en estudios realizados con mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Asimismo, el aumento de la DMO se ha observado tanto en los estudios de prevención como en los de tratamiento³⁸².

Estudios de
tratamiento
(1a)

Otra revisión muestra que la tibolona en dosis de 2,5 mg/día en mujeres postmenopáusicas sanas incrementa la DMO de columna lumbar entre 1,8-14,7% y no encuentra diferencias con los estrógenos³⁸³.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Todos los ECA realizados muestran limitaciones ya que el seguimiento es a corto plazo (3 años), incluyen a un escaso número de pacientes y no presentan datos sobre la incidencia de fracturas como variable de resultado final.

A La tibolona no está indicada en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

4.4.3.4. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos y actúa como agonista selectivo de los receptores de estrógenos óseos y lipídicos, pero sin efectos desfavorables sobre la mama y el endometrio.

Una RS muestra que el raloxifeno aumenta la DMO en todas las localizaciones³⁸⁴. El porcentaje de cambio de la DMO al cabo de un año muestra efectos significativos en columna lumbar (Diferencia promedio de medias ponderadas-DPP: 1,82; IC del 95%: 1,50-2,14) y en cadera (DPP: 1,47; IC del 95%: 1,26-1,68). Esta diferencia aumenta en ambas localizaciones a los dos años de tratamiento y también para antebrazo, aunque sin alcanzar significación estadística. En los estudios de prevención en mujeres postmenopáusicas sanas también se han objetivado efectos significativos en columna lumbar (DPP: 1,72; IC del 95%: 1,34-2,11). Posteriores ECA controlados con placebo han mostrado asimismo disminución del riesgo de pérdida de DMO, tanto en columna lumbar como en cadera³⁸⁵⁻³⁸⁷.

Estudios de
tratamiento
(1a)

En relación con el riesgo de fractura un ECA controlado con placebo, con 143 mujeres, no mostró un efecto protector del raloxifeno en ningún tipo de fractura³⁸⁸. El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), con 7.705 mujeres con osteoporosis, ha mostrado que el raloxifeno a dosis de 60 mg/d (RR: 0,7; IC del 95%: 0,5-0,8) y 120 mg/d (RR: 0,5; IC del 95%: 0,4-0,7), reduce el riesgo de fracturas vertebrales de forma significativa. Asimismo, también reduce el riesgo de fracturas no vertebrales, pero sin alcanzar significación estadística (RR: 0,93; IC del 95%: 0,81-1,06)³⁸⁹.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Estudios de
tratamiento
(1b)

El raloxifeno, comparado con placebo y con un seguimiento a 4 años, ha mostrado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (RR: 2,13; IC del 95%: 1,21-3,75)³⁹⁰, comparable al riesgo del TH con estrógenos con o sin progestágenos

(RR: 1,0; IC del 95%: 0,3-6,2)³⁹¹. Por el contrario, no ha mostrado un incremento de riesgo para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, ni de cáncer de endometrio³⁹². Asimismo, el raloxifeno ha mostrado una reducción significativa de la incidencia del cáncer de mama en mujeres con receptores de estrógenos positivos y con un riesgo basal de cáncer de mama normal³⁹⁰.

Un ECA reciente sobre prevención y tratamiento de la osteoporosis de tres años de duración (60mg/d) no ha mostrado un mayor riesgo de hiperplasia endometrial, de cáncer de endometrio ni de eventos tromboembólicos³⁸⁵.

Una RS³⁸⁴ estimó un mayor riesgo de discontinuar la medicación por los efectos adversos en los grupos de intervención (RR: 1,15; IC del 95%: 1,0-1,33). Este mayor riesgo fue significativo para los sofocos (RR: 1,46; IC del 95%: 1,23-1,74). En una RS previa también se observó una mayor incidencia de sofocos y calambres en las piernas³⁹³.

A El raloxifeno ha mostrado disminución del riesgo de fractura vertebral y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica (< -2,5 DE) y/o fracturas previas.

A El raloxifeno presenta un aumento de la incidencia de trombosis venosa y no debe de administrarse en mujeres con riesgo elevado para esta patología.

A El raloxifeno reduce la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos.

4.4.3.5. Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos análogos estables de los pirofosfatos, con una fuerte afinidad por los bifosfonatos del hueso, inhibiendo la resorción ósea al actuar sobre los osteoclastos. Los bifosfonatos se clasifican en tres generaciones dependiendo de la capacidad de mantener la afinidad por el hueso y del incremento de la potencia inhibitoria de la resorción ósea al manipular la composición de la cadena responsable de la modulación de la remodelación ósea. El ibandronato, el pamidronato y el ácido zolendrónico no están comercializados en España y el clodronato tiene únicamente indicación para la hipercalcemia.

En general, los bifosfonatos presentan una administración compleja debido a sus potenciales efectos gastrointestinales. La toma de la medicación debe llevarse a cabo en ayunas, con un vaso de agua (>120 ml), de pie y sin masticar ni dejar que se disuelva en la boca. El paciente no puede sentarse ni tumbarse durante media hora después de tomarlo.

Bifosfonatos de primera generación

Etidronato

Una RS muestra que el etidronato aumenta la DMO en todas las localizaciones estudiadas, tanto en las mujeres sanas como en mujeres con osteoporosis (DMO < -2,5 DE y/o fracturas previas)³⁹⁴. El porcentaje de cambio de la DMO al cabo de tres años, estimado a partir de los ECA controlados con placebo, muestra efectos significativos en columna lumbar (DPP: 4,27; IC del 95%: 2,66-5,88) y cuello femoral (DPP: 2,19; IC del 95%: 0,43-3,95) pero no en antebrazo. Estos efectos se han mostrado superiores tras cuatro años de seguimiento.

Estudios de
tratamiento
(1a)

En cuanto a riesgo de fractura, esta misma RS muestra, a partir de 9 ECA controlados con placebo, que el etidronato disminuye el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0,60; IC del 95%: 0,41-0,88), tanto en los estudios de prevención como de tratamiento. Sin embargo, no alcanza significación estadística en las fracturas no vertebrales (RR: 0,98; IC del 95%: 0,68-1,42) y muestra incluso una tendencia no significativa al aumento de las fracturas de cadera (RR: 1,20; IC del 95%: 0,37-3,88)³⁹⁵.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Clodronato

Dos ECA controlados con placebo en mujeres con osteoporosis muestran que el clodronato es eficaz para aumentar la DMO en columna lumbar^{396,397}. Es necesario un seguimiento a más largo plazo para poder establecer la eficacia sobre las fracturas y su seguridad.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Bifosfonatos de segunda generación

Alendronato

Una RS muestra que el alendronato aumenta la DMO en todas las localizaciones, tanto en las mujeres sanas como en mujeres con osteoporosis (DMO < -2,5 DE y/o fracturas previas)³⁹⁸. El porcentaje de cambio de la DMO al cabo de dos años, estimado a partir de los ECA controlados con placebo y con dosis de 5 mg, muestra un efecto protector en columna lumbar (DPP: 5,27; IC del 95%: 5,32-6,29), cuello femoral (DPP: 3,37; IC del 95%: 3,05-3,69) y antebrazo (DPP: 1,15; IC del 95%: 0,93-1,36). La magnitud del efecto es similar, tanto en los estudios de prevención como de tratamiento.

Estudios de
tratamiento
(1a)

En relación con el riesgo de fractura, esta misma RS muestra, a partir de 8 ECA controlados con placebo, con dosis de 5 mg o superiores entre dos y tres años de tratamiento, que el alendronato

Estudios de
tratamiento
(1a)

disminuye el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0,52; IC del 95%: 0,43-0,65) en mujeres con osteoporosis. El NNT para las mujeres con alto riesgo es de 72 (IC del 95%: 61-92) y para las de bajo riesgo de 1790 (IC del 95%: 1507-2455)³⁹⁸.

Esta RS muestra que el alendronato disminuye el riesgo de fracturas no vertebrales únicamente en mujeres con osteoporosis densitométrica y fracturas vertebrales previas³⁹⁸. El NNT para evitar una fractura de cadera en mujeres de alto riesgo es de 237 (IC del 95%: 188-375)³⁹⁸. Las estimaciones a partir de los 6 ECA (10-40 mg) muestran una disminución significativa para el conjunto de localizaciones (RR: 0,51; IC del 95%: 0,38-0,69) y de antebrazo (RR: 0,48; IC del 95%: 0,29-0,78), pero no significativa para cuello femoral (RR: 0,45; IC del 95%: 0,18-1,13). Sin embargo, el efecto para cuello femoral con cualquier dosis (5-40 mg) es estadísticamente significativo (RR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92)³⁹⁸.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Recientemente se ha introducido una presentación semanal (un comprimido de 70 mg) y, aunque muestra un efecto beneficioso sobre la DMO, no se dispone de información sobre su efecto en el riesgo de fractura³⁹⁹.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Dos informes concluyen que el alendronato se ha mostrado relativamente seguro y bien tolerado en los ECA revisados, constatándose en los estudios observacionales de postmarketing, una mayor intolerancia gastrointestinal y daño esofágico clínico^{367,400}. El riesgo de discontinuar la medicación por causa de los efectos adversos ha mostrado una tendencia no significativa en el grupo de tratamiento (RR: 1,15; IC del 95%: 0,93-1,42)⁴⁰¹.

Pamidronato

Dos ECA controlados con placebo en pacientes con osteoporosis vertebral establecida muestran que el pamidronato es eficaz para aumentar la DMO en columna lumbar y en cuello femoral^{402,403}. Asimismo, uno de los ECA también ha mostrado una reducción de fracturas vertebrales

Estudios de
tratamiento
(1b)

No obstante, este fármaco administrado tanto por vía oral como parenteral⁴⁰², presenta numerosos efectos adversos gastrointestinales. En pacientes con dosis altas, por vía intravenosa y en el contexto de otras enfermedades metabólicas óseas, se han descrito casos de alteraciones oculares y de sordera⁴⁰⁴.

Tiludronato

El único ECA disponible que ha evaluado el tiludronato en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis no muestra que éste sea eficaz ni en el aumento de la DMO en ninguna de las localizaciones, ni en la reducción de la incidencia de fracturas

Estudios de
tratamiento
(1b)

vertebrales⁴⁰⁵. Actualmente el tiempo máximo de seguimiento es de 3 años.

Bifosfonatos de tercera generación

Ibandronato

Los ECA controlados con placebo han mostrado un efecto beneficioso en relación con la DMO⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. El efecto es dosis dependiente y se observa tanto cuando se administra de forma oral diaria o semanal^{407,408} como por vía intravenosa⁴⁰⁹. Los diversos ECA requieren un seguimiento más largo para establecer su eficacia sobre las fracturas y su seguridad.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Zoledronato

Un ECA controlado con placebo en mujeres con osteoporosis muestra al año de seguimiento que el zoledronato aumenta la DMO en columna lumbar y cuello femoral⁴¹⁰. Se requiere un seguimiento más prolongado para establecer su eficacia sobre las fracturas y su seguridad.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Risedronato

Una RS muestra que el risedronato aumenta la DMO en múltiples localizaciones⁴¹¹. El porcentaje de cambio de la DMO al cabo de tres años estimado a partir de los ECA controlados con placebo, y con dosis diarias de 5 mg, muestra efectos significativos en columna lumbar (DPP: 4,54; IC del 95%: 4,12-4,95), cuello femoral (DPP: 2,75; IC del 95%: 2,32-3,17) y trocánter (DPP: 4,38; IC del 95%: 3,51-5,25), pero no para antebrazo. Con dosis de 2,5 mg estos efectos, aunque menores, únicamente se han mostrado significativos para cuello femoral (DPP: 2,94; IC del 95%: 1,56-5,36).

Estudios de
tratamiento
(1a)

En cuanto al riesgo de fractura, esta RS muestra que el risedronato disminuye el riesgo de las fracturas vertebrales y no vertebrales⁴¹¹. A partir de los 5 ECA con dosis de 2,5 y 5 mg se estima una disminución del riesgo de fractura de 0,64 (IC del 95%: 0,52-0,77). El NNT para las mujeres con alto riesgo es de 96 (IC del 95%: 75-151) y para las de bajo riesgo de 2.315 (IC del 95%: 1812-3623). A partir de los 7 ECA con dosis de 2,5 y 5 mg se estima una disminución del riesgo de fractura no vertebral de 0,73 (IC del 95%: 0,61-0,87). La comparación entre los diferentes subgrupos, estudios de prevención y tratamiento y diferentes dosis de risedronato, no muestra diferencias significativas.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Recientemente se ha introducido una presentación semanal y aunque muestra un efecto beneficioso sobre la DMO, no se dispone de información sobre su efecto en el riesgo de fractura⁴¹².

El risedronato es un fármaco relativamente seguro y bien tolerado, aunque puede presentar intolerancia gastrointestinal, esofagitis y dolor abdominal^{400,410,411,413}. El tiempo máximo de seguimiento es actualmente de 3 años.

A El alendronato y el risedronato reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas tardías y están indicados en mujeres con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.

A El etidronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.

A Los bifosfonatos son más efectivos en mujeres ancianas de alto riesgo con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas.

B Los bifosfonatos a corto-medio plazo no han mostrado efectos adversos graves.

a Para prevenir los efectos adversos gastrointestinales, los bifosfonatos se han de administrar en ayunas, acompañados de agua (120 ml), sin masticar ni disolver en la boca y la persona no puede sentarse ni tumbarse durante media hora.

4.4.3.6. Otros tratamientos

Calcitonina

La calcitonina es una hormona que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y su actividad principal es inhibir la resorción ósea mediante la reducción de la actividad de los osteoclastos. La calcitonina produce una disminución de los niveles de calcio en sangre y reduce el dolor óseo. Se puede administrar por vía subcutánea y nasal.

Una RS muestra que la calcitonina aumenta la DMO en columna vertebral y antebrazo, tanto en las mujeres sanas como en mujeres con osteoporosis⁴¹⁴. El porcentaje de cambio de la DMO estimado a partir de los ECA con dosis de 250 a 2.800 UI a la semana, muestra efectos significativos en columna lumbar (DPP: 3,74; IC del 95%: 2,04-5,43) y no significativos en antebrazo y cuello femoral. Estos efectos son similares independientemente del tiempo de seguimiento y la dosis empleada. No obstante, los estudios son de baja calidad y presentan una importante heterogeneidad.

En cuanto a riesgo de fractura, esta RS muestra a partir de 4 ECA que la calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral de forma

Estudios de
tratamiento
(1a)

Estudios de
tratamiento
(1a)

significativa (RR: 0,46; IC del 95%: 0,257-0,87)⁴¹⁴. Sin embargo, el efecto derivado a partir del ECA que incluye un mayor número de personas es menor (RR: 0,79; IC del 95%: 0,62-1,00) y presenta un 60% de abandonos a los 5 años⁴¹⁵. Para la fracturas no vertebrales, la estimación a partir de 3 ECA muestra un efecto incierto (RR: 0,52; IC del 95%: 0,22-1,23).

Estudios de
tratamiento
(1b)

Se dispone de muy pocos estudios que informen de los efectos adversos de la calcitonina y aunque los efectos adversos son poco frecuentes, se ha descrito que la calcitonina administrada vía nasal puede incrementar el riesgo de rinitis (RR: 1,72; IC del 95%: 0,92-3,23)⁴¹⁴. El tiempo máximo de seguimiento de los estudios fue de 5 años.

B La calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral pero no se considera un tratamiento de primera línea de la osteoporosis.

Teriparatide (PTH)

El teriparatide es el fragmento 1-34 biológicamente activo de la PTH, una hormona polipeptídica que actúa estimulando a los osteoblastos. La acción de la hormona paratiroidea sobre el hueso tiene un efecto negativo. Sin embargo, la administración intermitente de su fragmento aminoterminal estimula la neoformación ósea en mayor grado que la resorción. La vía de administración es la subcutánea.

Una revisión no sistemática con 20 ECA en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, osteoporosis secundaria a glucocorticoides y osteoporosis idiopática, muestra que el teriparatide a dosis de entre 50 a 100 micro g/d aumenta la DMO en columna vertebral pero la disminuye en el hueso radio⁴¹⁶. En cuanto a las fracturas, se ha mostrado una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales⁴¹⁶. El efecto parece tener una relación dosis dependiente, aunque son necesarios más estudios para confirmarlo. Asimismo, existen pocos datos sobre posibles diferencias entre grupos de edad y sexo. Otros ECA publicados posteriormente y con seguimiento a corto plazo muestran efectos similares para la DMO^{417,418} y las fracturas vertebrales⁴¹⁸.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Entre sus efectos adversos, se ha descrito la hipercalcemia leve, molestias relacionadas con el sitio de inyección, cefaleas leves, náuseas, artralgias, hipercalciuria⁴¹⁵. No obstante, son necesarios estudios de farmacovigilancia para establecer los beneficios y riesgos de la PTH.

Un informe concluye que la PTH en general es bien tolerada, aunque muestra un incremento del número de pacientes con mareo 2,6% (IC del 95%: 0-5) y calambres de piernas 1,3%

(IC del 95%: 0,2-2,9), en dos estudios de fase III⁴¹⁹. El seguimiento máximo actualmente es de 2 años. No se aconseja dar PTH a pacientes con enfermedad de Paget o con altos niveles de fosfatasa alcalina⁴¹⁰.

B El teriparatide reduce el riesgo de fractura vertebral pero no se considera un tratamiento de primera línea de la osteoporosis.

a Se desconoce la seguridad del tratamiento con el teriparatide a medio-largo plazo.

Diuréticos tiazídicos

El papel protector de los diuréticos tiazídicos se atribuye a que disminuyen la excreción renal del calcio. Una RS de 18 estudios observacionales mostró que los diuréticos tiazídicos presentan un efecto protector sobre la fractura de cadera (OR: 0,82; IC del 95%: 0,73-0,91)⁴²⁰. Otros estudios observacionales^{421,422} y ECA^{423,424} realizados posteriormente han mostrado resultados inconsistentes para la DMO y del riesgo de fractura. Los diuréticos no presentan actualmente indicación para la osteoporosis.

Estudios de
tratamiento
(2b)

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio estimula la formación de hueso y disminuye la resorción ósea. Un ECA reciente de fase III muestra que el ranelato, con dosis de 2 g/día y seguimiento a 3 años, presenta un aumento de la DMO en columna, cuello femoral y cadera. Asimismo, muestra una reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales⁴²⁵. Este fármaco no está comercializado en nuestro país.

Estudios de
tratamiento
(1b)

4.4.3.7. Tratamientos alternativos

Fitoestrógenos

Dos ECA controlados con placebo en mujeres postmenopáusicas han mostrado que las isoflavonas aumentan la DMO al cabo de tres años en columna lumbar y radio^{426,427}, desconociéndose su eficacia sobre las fracturas⁴²⁷. Un ECA en mujeres premenopáusicas no ha mostrado diferencias entre distintas dosis de isoflavonas⁴²⁸.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Otros ECA han evaluado la ipriflavona, un flavonoide derivado sintético de las isoflavonas siendo los resultados inconsistentes. Dos de los ECA mostraron un beneficio aumentando la DMO de radio y columna a los dos años^{429,430}. No obstante dos ECA no encontraron diferencias significativas ni en la DMO^{431,432}, ni en los marcadores bioquímicos, ni en las fracturas, tanto a los 12⁴³² como a los 36 meses⁴³¹ de seguimiento.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Es importante señalar que hasta el momento la mayoría de los estudios llevados a cabo con fitoestrógenos son de escasa calidad (asignación de las intervenciones no adecuada, heterogeneidad en las formas de presentación, escaso tiempo de seguimiento, entre otras)⁴³³.

Estudios de
tratamiento
(1b)

A pesar de su creciente popularidad e imagen de producto natural e inocuo, actualmente no se dispone de información sobre su seguridad a largo plazo. Reforzar la dieta con alimentos ricos en soja o derivados es una medida relativamente inocua y no puede compararse directamente con las dosis administradas, a menudo altas y a largo plazo, de los complementos que se incluyen en los preparados comerciales^{191,433}.

A Los fitoestrógenos no están indicados en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

4.5. EL CRIBADO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS

La pérdida de masa ósea es un proceso fisiológico gradual y asintomático, que junto con otros factores de riesgo contribuye a la aparición de fracturas en mujeres de edad avanzada (fractura vertebral a partir de los 65 años y de cadera a partir 75 años) (ver apartado 2.3.1). Actualmente se dispone de tratamientos que, en una fase precoz del proceso, son capaces de ralentizar la pérdida de masa ósea y disminuir el riesgo de fractura (ver apartado 4.4). No obstante, para la mayoría de los fármacos, excepto el alendronato y los estrógenos, no se dispone de información sobre eficacia y seguridad a largo plazo (más de cinco años).

Estos aspectos hacen de la osteoporosis una entidad susceptible de cribado, lo que conlleva que la medición de la DMO no sólo se utilice en el diagnóstico de la osteoporosis (ver apartado 4.3), sino también como prueba de cribado en la evaluación del riesgo de fractura. Sin embargo, actualmente no se dispone de ECA que hayan evaluado su eficacia²⁶⁷.

Estudios de
diagnóstico
(2a)

El cribado de la osteoporosis, como cualquier otro cribado, requiere de una prueba sensible y específica (validez) y que tenga un alto valor predictivo (cribando a poblaciones de mayor riesgo)³⁰⁰. No obstante, la validez de las pruebas actualmente disponibles es baja. Asimismo, no se dispone de información en mujeres menores de 60-65 años³⁷⁵.

Estudios de
tratamiento
(1b)

La mayoría de informes y GPC no recomiendan el cribado poblacional de la osteoporosis mediante densitometría y sus recomendaciones, basadas en evidencias indirectas, varían

ampliamente^{263-265,267-269,311-313}. Una estrategia propuesta es la selección de mujeres a partir de la suma de múltiples factores de riesgo (antecedentes de fracturas, bajo peso, tabaquismo, etc.). Otras estrategias priorizan el uso de la densitometría en mujeres con enfermedades que conllevan un mayor riesgo de osteoporosis o que presentan fracturas por fragilidad²⁶³.

La edad de 65 años es un punto de corte incluido como factor de riesgo por numerosas instituciones y/o sociedades científicas^{264,265,311-313}. Actualmente, algunos autores proponen, con base a la ausencia de estudios de tratamiento a largo plazo y a la rapidez de acción de los fármacos, que el cribado se desplace a poblaciones de mayor edad, por tanto en mujeres con mayor riesgo de fractura y donde la intervención es más coste-efectiva. No obstante, todas estas estrategias proponen el cribado poblacional a partir de una determinada edad.

Un punto de corte a los 65 años se argumenta en base a que el número necesario de personas a cribar para prevenir una fractura vertebral (NNC), disminuye a partir de los 60-64 años y, para prevenir una fractura de cadera, a partir de los 70-74 años (ver tabla 5). No obstante, se ha de tener en cuenta que en nuestra población el riesgo de fractura es menor que en la mayoría de países anglosajones y del norte de Europa⁷⁵, lo que conlleva que para un mismo grupo de edad, los NNC para prevenir una fractura sean más elevados.

En la tabla 6 se describe la probabilidad de que una persona presente una fractura de cadera en los próximos diez años, para diferentes grupos de edad y en función del número de factores de riesgo. Esta probabilidad se estima para cuatro poblaciones, una de ellas de nuestro entorno, con diferentes riesgos de fractura basal⁷⁵. A partir de estas estimaciones y asumiendo la realización de una intervención cuando el riesgo de fractura a los 10 años sea superior al 5 %, en nuestro medio estas intervenciones se justificarían en personas mayores de 70 años con dos o más factores de riesgo.

Con independencia de la estrategia propuesta, las personas a las que se les ofrezca una densitometría de cribado, deben ser informadas de las limitaciones de esta prueba, de la necesidad de plantear un tratamiento ante un resultado dentro del rango de osteoporosis, de los inciertos beneficios del tratamiento a nivel individual y de la ausencia de información sobre la seguridad de un tratamiento farmacológico prolongado (ver apartado 4.4 y capítulo 5). Estas precauciones son particularmente importantes en las mujeres postmenopáusicas sanas menores de 65 años.

Tabla 5. Resultados del cribado de osteoporosis en una población de 10.000 mujeres postmenopáusicas: impacto en las fracturas vertebrales y de cadera a lo largo de 5 años

	Grupo de edad					
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Diagnóstico de osteoporosis	305	445	650	1200	2025	2850
Fracturas de cadera prevenidas	1	2	5	14	39	70
NNC para prevenir una fractura de cadera	7446	4338	1856	731	254	143
NNT para prevenir una fractura de cadera	227	193	121	88	51	41
Fracturas vertebrales prevenidas	5	7	22	40	95	134
NNC para prevenir una fractura vertebral	1952	1338	458	248	105	75
NNT para prevenir una fractura vertebral	60	60	30	30	21	21

Fuente: Task Force Screening osteoporosis²⁶⁵.

NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento.

NNC: número de pacientes que es necesario cribar para evitar un evento.

Nota: En estos cálculos se asume que el tratamiento farmacológico en los casos en los que se detecta osteoporosis mediante cribado densitométrico consigue una reducción del 37% de fracturas de cadera y del 50% de fracturas vertebrales, con una adherencia al tratamiento del 70%.

Tabla 6. Probabilidad de presentación de una fractura de cadera en los próximos 10 años

Número factores riesgo	50 años	60 años	70 años	80 años	50 años	60 años	70 años	80 años
	Muy alto riesgo (Malmo, Suecia)				Alto riesgo (Edimburgo, Reino Unido)			
1	0,6	2,7	10,2	24,6	0,4	1,1	4,9	13,0
2	1,3	5,2	19,3	41,8	0,9	2,2	9,5	23,8
3	1,9	7,8	27,4	53,9	1,3	3,3	13,8	32,6
4	2,6	10,2	34,5	62,5	1,8	4,4	18,0	39,9
	Moderado riesgo (Barcelona, España)				Bajo riesgo (Beijing, China)			
1	0,2	0,9	3,6	10,4	0,2	0,6	1,1	1,9
2	0,4	1,8	7,0	19,4	0,4	1,2	2,1	3,7
3	0,7	2,6	10,4	27,2	0,6	1,8	3,1	5,4
4	0,9	3,5	13,6	34,0	0,9	2,3	4,2	7,1

Fuente: Adaptado de Kanis⁷⁵

B No se recomienda el cribado poblacional de la osteoporosis mediante densitometría para la prevención de fractura.

C En las mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura se recomienda la densitometría de cribado para la prevención de fractura.

C El intervalo entre las densitometrías de cribado debe ser superior a dos o más años.

a Las personas a las que se les ofrezca la densitometría de cribado deben ser informadas de los beneficios y limitaciones de la prueba, así como del beneficio relativo y los potenciales efectos adversos de las opciones de tratamiento.

a No es adecuado realizar una densitometría por el mero hecho de que la paciente la solicite. Una información adecuada puede evitar la realización de una prueba innecesaria.

● 5. Riesgos del Tratamiento Hormonal

Preguntas a responder en el presente capítulo:

14. *¿Cuáles son los riesgos del TH?*

● 5.1. ESTRÓGENOS CON O SIN PROGESTÁGENOS

Durante las últimas décadas se ha postulado el potencial efecto preventivo del TH para diversas afecciones (enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, deterioro cognitivo y cáncer de colon), apoyándose en estudios observacionales. No obstante, ya se apuntaban algunos posibles sesgos y factores de confusión que podrían proporcionar resultados equívocos^{434,435}.

En la segunda mitad de la década de los 90 se pusieron en marcha diversos estudios de gran tamaño. El ECA del WHI, con 16.608 mujeres de 50 a 79 años sanas comparó estrógenos con o sin progestágenos versus placebo¹¹. El HERS de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, con 2.763 mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria, también comparó el TH combinado versus placebo⁹². El estudio HERS II es el seguimiento de las cohortes del estudio HERS³⁷⁸. El estudio WISDOM (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause) fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo del TH combinado en mujeres sanas⁴³⁶.

Estos ECA mostraron resultados contrarios a los esperados y han planteado un cambio profundo en la práctica clínica de la menopausia. Inicialmente el estudio HERS no mostró un efecto beneficioso sobre la prevención secundaria cardiovascular⁹². Posteriormente, el estudio WHI mostró un aumento de los eventos adversos (cardiovasculares, cáncer de mama y tromboembolismo venoso)¹¹, motivando que se suspendiera a los 5,2 años de seguimiento el brazo de estrógenos combinados con progestágenos. Asimismo a partir de los resultados del WHI también fue suspendido el estudio WISDOM⁴³⁶. Recientemente y a los 7 años de seguimiento, también ha finalizado antes de la fecha prevista el brazo del estudio WHI en mujeres hysterectomizadas y tratadas solamente con estrógenos¹².

Ante los resultados desfavorables de estos estudios, la Agencia Española del Medicamento¹⁴³, al igual que otras agencias internacionales¹⁴², señala que el balance riesgo-beneficio es desfavorable y no está justificado en mujeres sin sintomatología. Esta información incluye a todas las especialidades farmacéuticas que contienen estrógenos con o sin progesterona y a la tibolona.

La AHRQ ha llevado a cabo una serie de revisiones sobre la prevención mediante el TH³⁷⁵. Este capítulo está basado principalmente en los documentos publicados de esta revisión y

los resultados de los estudios publicados posteriormente.

5.1.1. Enfermedad cardiovascular

Se localizaron 4 RS de estudios observacionales en mujeres que han recibido TH⁸⁷⁻⁹⁰ y tres de ellas mostraron una reducción importante del riesgo global de la mortalidad por ECV. La RS más reciente, que ha controlado los sesgos de selección, inclusión y de análisis, no ha mostrado ninguna asociación entre el TH y la incidencia y mortalidad por ECV⁹⁰.

Estudios de
tratamiento
(2a)

El ECA de prevención secundaria HERS⁹² y su cohorte de seguimiento en el HERS II⁴³⁷ no han mostrado su eficacia en la reducción de la incidencia y la mortalidad por ECV, a pesar de que sí se ha observado una mejoría en el perfil lipídico. Durante los primeros dos años se observó un aumento estadísticamente significativo de los eventos en el grupo de tratamiento, diluyéndose posteriormente y no hallándose diferencias a los 4 años de seguimiento⁴³⁷.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Diversos ECA de prevención secundaria han evaluado el efecto del TH (estrógenos con o sin progestágenos) sobre variables de resultado intermedias (regresión de las placas ateroscleróticas, aterosclerosis), con resultados discrepantes⁴³⁸⁻⁴⁴¹.

Estudios de
tratamiento
(2b)

El ECA de prevención primaria WHI tampoco ha confirmado los resultados de los estudios observacionales^{11,442}. En este estudio el riesgo de padecer ECV aumentó un 24% en el grupo de tratamiento (37 casos comparado con 30 por 10.000 mujeres/año) (RR: 1,24; IC del 95%: 1,0-1,54), siendo la mayoría de los casos infartos agudos de miocardio no fatal y observándose este efecto a partir del primer año de tratamiento⁴⁴².

Estudios de
tratamiento
(1b)

Los ECA de TH con solo estrógenos, tanto en prevención secundaria⁴⁴³ como en prevención primaria¹² no han mostrado ningún beneficio sobre la ECV.

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.2. Enfermedad cerebrovascular

Dos RS de estudios observacionales han mostrado un aumento de la incidencia de los accidentes cerebrovasculares (ACV) en las mujeres que recibían TH^{375,444}. En estos estudios se observa un incremento de los accidentes tromboembólicos, aunque no de las hemorragias subaracnoideas ni intracerebrales. Los estudios de cohortes mostraron una menor mortalidad por ACV³⁷⁵. Los diferentes criterios para la selección e inclusión de estudios, así como las distintas definiciones de ACV, explican en parte las contradicciones de estos estudios⁴⁴⁵.

Estudios de
tratamiento
(2a)

El ECA de prevención secundaria HERS⁹² y su cohorte de seguimiento en el HERS II⁴³⁷ no han mostrado diferencias en la incidencia de los ACV fatales ni de los accidentes isquémicos transitorios (AIT).

Estudios de
tratamiento
(1b)

El ECA de prevención primaria WHI ha mostrado un incremento significativo del riesgo de ACV del 41% a partir del segundo año de tratamiento (29 ACV en el grupo de tratamiento comparado con 21 casos por 10.000 mujeres/año)¹¹. Este aumento fue superior en los no fatales (RR: 1,50; IC del 95%: 1,08-2,08) que en los ACV fatales (RR: 1,20; IC del 95%: 0,58-2,50). El exceso de riesgo se observó en todos los grupos de edad y categorías de riesgo basal previo, con independencia de los factores de riesgo cardiovasculares⁴⁴⁶.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Los ECA de TH con sólo estrógenos, tanto en prevención primaria¹² como en prevención secundaria⁴⁴⁷, no han mostrado ningún beneficio sobre la enfermedad cerebrovascular. El brazo del estudio WHI con estrógenos también ha mostrado un aumento del riesgo de accidente vascular cerebral¹².

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.3. Tromboembolismo

Una RS sobre el efecto del TH (estrógenos con o sin progestágenos) que incluyó 12 estudios (3 ECA, 8 estudios de casos y controles y 1 estudio de cohortes) ha mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo (RR: 2,14; IC del 95%: 1,64-2,81). Esta estimación no varió significativamente con el tipo de diseño, la calidad de los estudios, antecedentes de enfermedad coronaria previa o tipo de preparado hormonal. Este riesgo es mayor en los dos primeros años de tratamiento y se correlaciona directamente con la dosis utilizada⁴⁴⁸.

Estudios de
tratamiento
(2a)

El estudio de prevención secundaria HERS^{92,437} ha mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo en mujeres con enfermedad cardiovascular. Otro ECA de prevención secundaria en mujeres con antecedentes de tromboembolismo también ha mostrado un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso y fue suspendido prematuramente⁴⁴⁹.

Estudios de
tratamiento
(1b)

El estudio de prevención primaria WHI brazo con TH combinado¹¹ muestra un incremento significativo del riesgo de trombosis venosa profunda a partir del primer año de tratamiento (RR: 2,07; IC del 95%: 1,49-2,87) (115 en el grupo de tratamiento comparado con 52 casos por 10.000 mujeres/año). Asimismo, se observó un aumento similar del riesgo de tromboembolismo pulmonar (70 en el grupo de tratamiento comparado con 31 casos por 10.000 mujeres/año).

Estudios de
tratamiento
(1b)

El brazo del estudio WHI con estrógenos también ha mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo¹².

5.1.4. Cáncer de mama

Las diversas RS de estudios observacionales han mostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que estaban en tratamiento con estrógenos solos en el momento que se realizaron los estudios (RR entre 1,21 y 1,40) y este riesgo es proporcional a la duración del tratamiento (RR entre 1,23-1,35)³⁷⁵. Por el contrario, las mujeres que habían tomado alguna vez TH no mostraron un incremento en el riesgo de cáncer de mama (RR entre 0,85-1,14)³⁷⁵.

Estudios de
tratamiento
(2a)

Ninguna de estas RS ha evaluado la asociación entre la mortalidad por cáncer de mama y el TH³⁷⁵. El análisis de 6 estudios de cohortes ha mostrado que el TH o no tuvo efecto o disminuía la mortalidad entre las pacientes que alguna vez habían utilizado el TH o en aquellas con menos de 5 años de tratamiento³⁷⁵.

Estudios de
tratamiento
(2a)

El ECA de prevención primaria WHI del brazo con TH combinado ha mostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama invasivo¹¹. Este aumento tuvo lugar a partir del cuarto año en las mujeres del grupo de tratamiento (RR: 1,26; IC del 95%: 1,0-1,59), con una tendencia a aumentar según la duración del tiempo de tratamiento (38 casos comparado con 30 por 10.000 mujeres/año). Los cánceres fueron diagnosticados en estadios más avanzados en el grupo de tratamiento, no mostrando diferencias significativas para los *in situ*⁴⁵⁰. Tanto la administración secuencial o como la continua de los progestágenos se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de mama⁴⁵¹.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Un estudio de cohortes posterior, el Million Women Study⁴⁵², evaluó la asociación entre el TH, combinado o no, y la incidencia de cáncer invasivo y mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 50-64 años, seguidas durante 6 años. El riesgo de cáncer fue mayor en mujeres que estaban en TH (RR: 1,66; IC del 95%: 1,58-1,75) así como la mortalidad por esta causa (RR: 1,22; IC del 95%: 1,0-1,48). Sin embargo, las que tenían antecedentes de haber utilizado el TH en algún momento no presentaron un aumento de la incidencia. La magnitud de la asociación fue mayor con el TH combinado comparado con las otras opciones (diferentes tipos de estrógenos de forma aislada y tibolona).

Estudios de
tratamiento
(2b)

La cohorte del estudio de prevención secundaria HERS II, ha mostrado un aumento del riesgo sin alcanzar significación estadística (RR: 1,27; IC del 95%: 0,84-1,94)³⁷⁸. El brazo del ECA WHI de TH con sólo estrógenos¹², no ha mostrado ningún aumento sobre el cáncer de mama.

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.5. Cáncer de endometrio

La administración de estrógenos de forma aislada aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia¹³⁶ (ver apartado 3.1.2) y cáncer de endometrio³⁷⁵.

Estudios de
tratamiento
(1a)

Un reciente metanálisis que incluye 29 estudios observacionales ha mostrado un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio con el uso de estrógenos no conjugados (RR: 2,3; IC del 95%: 2,1-2,5). Este riesgo se asocia directamente con la duración del tratamiento y permanece elevado hasta 5 años o más tras su suspensión. Asimismo, se ha observado un incremento de la mortalidad por cáncer de endometrio que no presenta significación estadística (RR: 2,7; IC del 95%: 0,9-8,0)⁴⁵³.

Estudios de
tratamiento
(2a)

Estudios de
tratamiento
(2a)

Los estudios de casos y controles que han evaluado el riesgo de cáncer de endometrio con el TH combinado mostraron un incremento del riesgo (RR: 1,8; IC del 95%: 1,1-1,31), mientras los estudios de cohortes muestran una disminución (RR: 0,4; IC del 95%: 0,2-0,6)⁴⁵³. Asimismo, tanto la cohorte de seguimiento de prevención secundario (HERS II)³⁷⁸ como el brazo del ECA prevención primaria de WHI con TH combinado ha mostrado una disminución no significativa del riesgo de cáncer de endometrio (RR: 1,58; IC del 95%: 0,77-3,24)⁴⁵⁴.

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.6. Cáncer de ovario

Una RS de estudios de casos y controles no ha mostrado una asociación significativa entre el TH y el cáncer de ovario⁴⁵⁵. Posteriores RS de estudios observacionales^{456,457} indican que el riesgo de cáncer de ovario aumenta en las mujeres que recibieron un tratamiento sobre todo a largo plazo (superior a 10 años). Dos estudios de cohortes con mujeres postmenopáusicas tratadas durante más de 10 años^{458,459}, confirman este aumento del riesgo (RR: 2,2; IC del 95%: 1,53-3,17)⁴⁵⁸ así como de la mortalidad (RR: 1,59; IC del 95%: 1,13-2,25)⁴⁵⁸, mostrando un gradiente de riesgo en relación con la duración del tratamiento.

Estudios de
tratamiento
(2b)

El ECA WHI de prevención primaria con TH combinado ha mostrado un incremento no significativo del riesgo de cáncer de ovario (RR: 1,58; IC del 95%: 0,77-3,24)⁴⁵⁴.

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.7. Cáncer de colon

Dos RS de estudios observacionales han mostrado una disminución del riesgo de cáncer colon en las mujeres que utilizaron o estaban utilizando TH^{460,461}. Tanto la cohorte de seguimiento de prevención secundaria (HERS II) como el ECA de prevención primaria WHI con TH combinado, muestran un efecto protector.

Estudios de
tratamiento
(1b)

Este efecto es estadísticamente significativo en el estudio WHI (RR: 0,56; IC del 95%: 0,38-0,81)⁴⁶², aunque los cánceres diagnosticados en el grupo de tratamiento se encontraron en un estadio más avanzado.

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.8. Capacidad cognitiva y demencia

Una RS de estudios observacionales sobre el efecto del TH (estrógenos con o sin progestágenos) no ha mostrado una mejoría de la capacidad cognitiva en las mujeres asintomáticas, aunque los resultados en las diferentes áreas cognitivas en las mujeres con síntomas vasomotores son inconsistentes³⁷⁵. Los resultados de estos estudios no se combinaron cuantitativamente debido a la heterogeneidad de sus datos. El análisis de estudios observacionales de esta RS, que incluyen la demencia como variable de resultado, muestra una disminución del riesgo (OR: 0,66; IC del 95%: 0,53-0,82)³⁷⁵.

Estudios de
tratamiento
(2a)

Otra RS ha evaluado los ECA y concluye que actualmente existe escasa evidencia sobre el efecto del TH sobre la función cognitiva en la mujer postmenopáusica⁴⁶³. La revisión comenta las limitaciones de la información y la necesidad de dilucidar el efecto de este tratamiento⁴⁶³. Otra RS del mismo autor en mujeres con demencia previa no ha mostrado ninguna mejoría en la función cognitiva⁴⁶⁴.

Estudios de
tratamiento
(1a)

El ECA WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), perteneciente al estudio WHI, evaluó a 4.381 mujeres postmenopáusicas (mayores de 65 años) sin demencia durante 4,3 años. Los resultados del TH combinado, con evaluaciones con el Mini-Mental test, no mostraron diferencias en la función cognitiva⁴⁶⁵. El efecto del TH combinado duplicó el riesgo de desarrollar demencia (RR: 2,05; IC del 95%: 1,21-3,48)⁴⁶⁶. El riesgo aumentó a partir del segundo año de tratamiento y persistió a lo largo de todo el estudio. Asimismo, el riesgo se observó en todas las edades, pero fue mayor en las mujeres de 75 años.

Estudios de
tratamiento
(1b)

5.1.9. Alteraciones de la vesícula biliar

Un estudio de cohortes retrospectivo mostró un aumento del riesgo de colecistectomía en las mujeres con TH (RR: 1,9; IC del 95%: 1,6-2,2)⁴⁶⁷.

Estudios de
tratamiento
(2b)

El ECA de prevención secundaria HERS mostró un aumento entre 1,5 y 2 veces del riesgo de litiasis biliar⁹². La cohorte de seguimiento (HERS II) mostró un incremento de la tasa de cirugía de vesícula biliar (RR: 1,44; IC del 95%: 1,10-1,90)³⁷⁸.

Estudios de
tratamiento
(1b)

A No se recomienda el TH a medio-largo plazo, debido a los potenciales riesgos asociados que comporta, y/o a la ausencia de beneficios (tromboembolismo, cardiovascular, ACV, cáncer de mama, deterioro cognitivo, demencia, alteraciones de la vesícula biliar, cáncer de ovario y de endometrio).

A El TH no está indicado para la prevención de la enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo, demencia y/o cáncer de colon.

5.2. TIBOLONA

Se dispone de pocos ECA sobre la tibolona y el tiempo de duración de los mismos es escaso, con un seguimiento máximo de 3 años^{381,382}. Asimismo, los estudios disponibles no presentan suficiente información sobre los efectos adversos y las tasas de abandonos³⁸².

5.2.1. Enfermedad cardiovascular

Los diferentes estudios disponibles han mostrado un efecto beneficioso de la tibolona sobre el perfil lipídico (excepto una disminución de la HDL), la cascada de la coagulación y otros marcadores de las enfermedades cardiovasculares⁴⁶⁸, pero no hay datos sobre el efecto en los eventos cardiovasculares ni el riesgo de tromboembolismo³⁸².

Estudios de
tratamiento
(2b)

5.2.2. Cáncer de mama

El estudio de cohorte Million Women Study⁴⁵² evaluó la asociación entre el TH, incluida la tibolona, y la incidencia y mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 50-64 años, seguidas durante 6 años. Este estudio mostró un incremento significativo de la incidencia de cáncer de mama en el grupo de mujeres que recibían tibolona (RR: 1,45; IC del 95%: 1,25-1,68), siendo este riesgo más elevado con relación a la duración del tratamiento (RR: 1,57; IC del 95%: 1,30-1,90)⁴⁵².

Estudios de
tratamiento
(2b)

Este aumento del riesgo ha sido contemplado en los informes de la Agencia Española del Medicamento¹⁴³. Por ello el tratamiento con tibolona solamente estaría indicado en mujeres con síntomas vasomotores con la mínima dosis efectiva y el mínimo tiempo necesario.

B No se recomienda el tratamiento con tibolona a medio-largo plazo, debido al aumento de riesgo de cáncer de mama.

● 6. Aplicación práctica de la guía: estrategias diagnósticas y terapéuticas

Las estrategias diagnósticas y terapéuticas presentadas en este capítulo son fruto de la revisión de la evidencia científica, así como del consenso entre los autores y los revisores de la guía.

Notas prácticas sobre el TH (Algoritmo 1)

Antes de iniciar el TH se debe realizar una historia clínica, una exploración ginecológica básica y una mamografía. Este grupo de mujeres generalmente está incluido en los programas de cribado de cáncer de mama y la mamografía sólo se debería plantear si hubiera transcurrido más de un año desde su última realización.

A los 3-6 meses de iniciado el tratamiento, valorar la posible aparición de efectos secundarios y el patrón de sangrado.

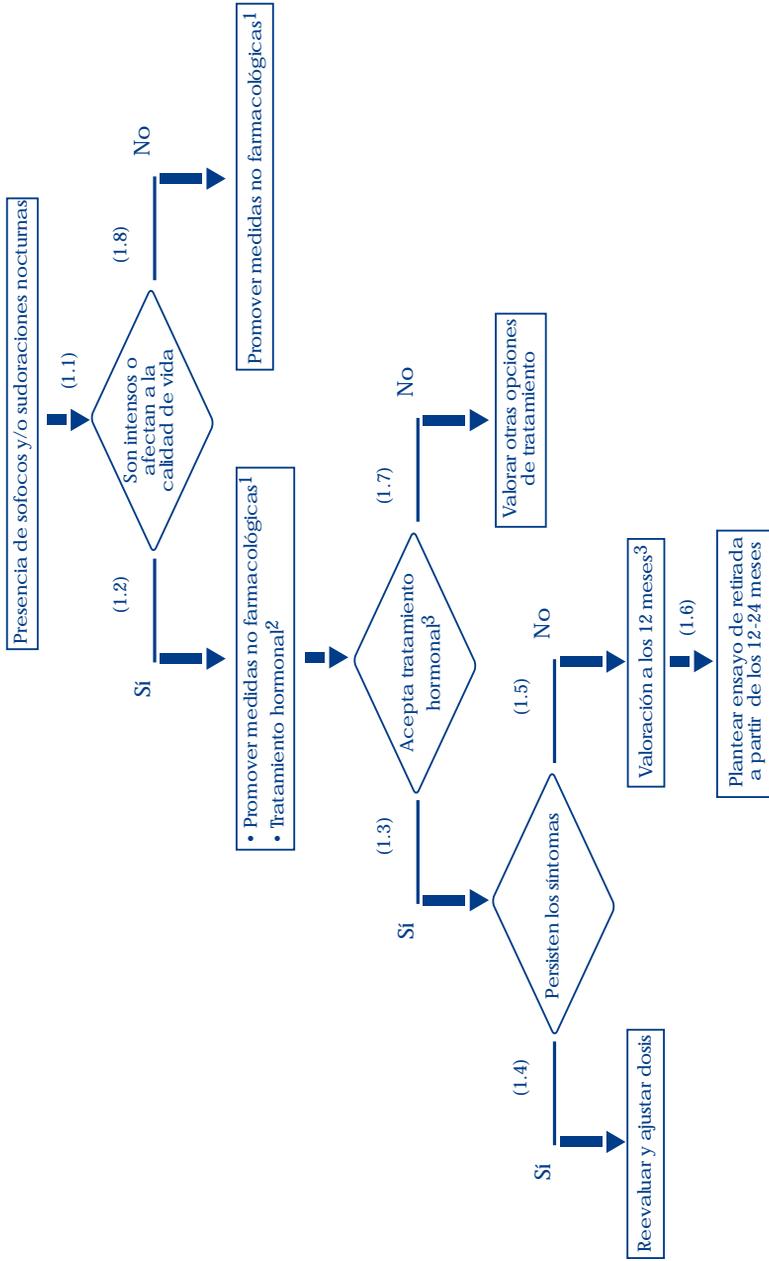
- a) En la pauta continua se consideran aceptables las hemorragias irregulares durante el primer año de tratamiento. Si éstas persisten, realizar un estudio endometrial.
- b) En la pauta cíclica se consideran normales aquellas hemorragias que aparecen a partir del día 10 tras iniciar el progestágeno y, cuya cantidad y duración es similar o inferior a las menstruaciones de la etapa fértil. En caso contrario, ajustar la dosis del progestágeno aumentando los días y/o la dosis diaria. Si éstas persisten, realizar un estudio endometrial.

Valorar repetir la mamografía de forma anual. Antes de llevar a cabo la mamografía, puede ser conveniente retirar el tratamiento durante un ciclo, para evitar resultados falsos negativos en mujeres con densidad mamaria elevada.

No es preciso realizar una analítica hormonal antes de iniciar el tratamiento.

No es preciso realizar un estudio endometrial, salvo que el patrón de sangrado sea anómalo, en cuyo caso se podría utilizar la ecografía transvaginal para una primera aproximación diagnóstica, y decidir la conducta a seguir en función del grosor del endometrio.

Algoritmo 1. Mujeres con síntomas vasomotores



1 Medidas no farmacológicas: práctica de ejercicio físico, evitar el sobrepeso, abstinencia tabáquica, ingesta moderada de alcohol y café y evitar situaciones de calor.
 2 Informar sobre posibles riesgos y beneficios.
 3 Ver notas prácticas sobre el tratamiento hormonal.

6.1. Mujeres con síntomas vasomotores

1.1. Evaluar la presencia de sofocos, así como su intensidad, frecuencia y repercusión sobre la calidad de vida. Preguntar por la presencia de sudoraciones nocturnas y por posibles alteraciones del sueño. Paralelamente, evaluar síntomas vaginales y riesgo de fractura (ver algoritmos 2 a 4).

1.2. Si los síntomas son percibidos como importantes, valorar con la mujer la posibilidad de iniciar un tratamiento. Explicar la naturaleza autolimitada y la benignidad de los síntomas. Recomendar medidas de tratamiento no farmacológicas y proponer TH (estrógenos, con o sin progestágenos o tibolona). Explicar los riesgos y beneficios del TH.

1.3. Si la mujer acepta la opción del TH y no presenta ninguna contraindicación para el mismo (antecedentes personales de cáncer de mama), iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible y durante el mínimo tiempo posible (ver notas prácticas sobre el TH).

1.4. Reevaluar a las 4-6 semanas la evolución de los síntomas y los posibles efectos adversos. Si a pesar del tratamiento los síntomas persisten, incrementar la dosis y evaluar nuevamente al cabo de 4-6 semanas hasta conseguir la dosis mínima eficaz. Una vez alcanzada esta mínima dosis eficaz, proceder según el punto 1.5.

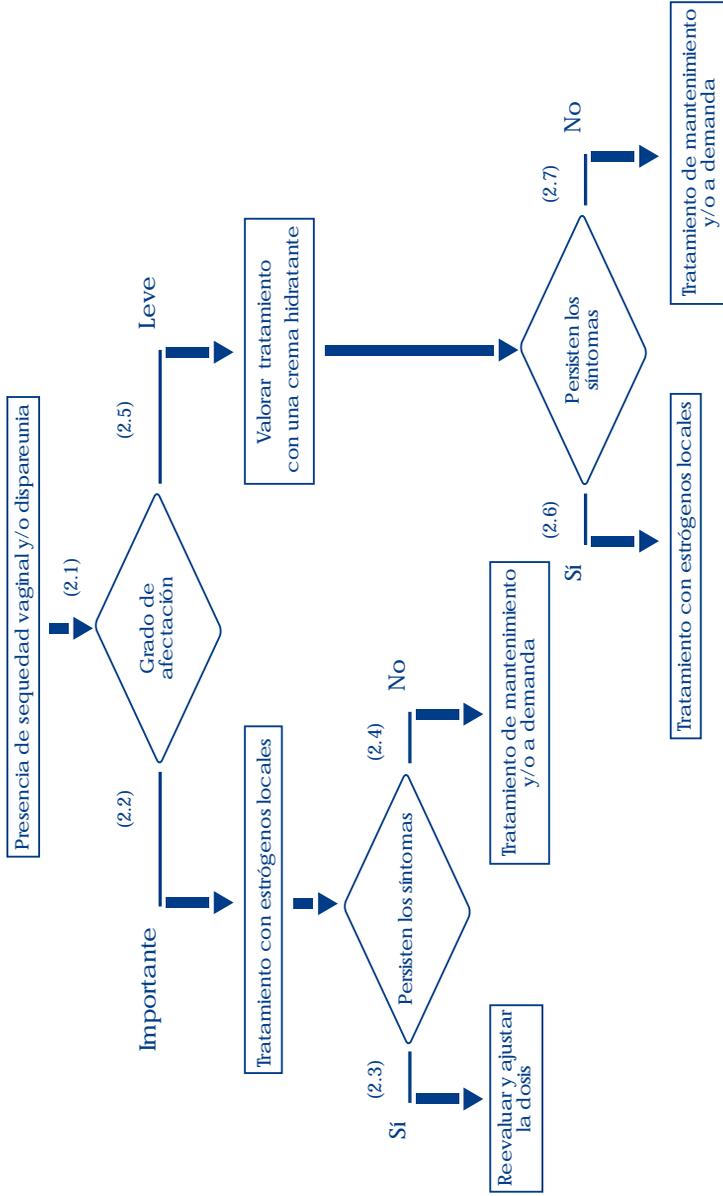
1.5. Si los síntomas han remitido mantener el tratamiento y reevaluar al cabo de 12 meses.

1.6. Dependiendo de la intensidad de la sintomatología inicial proponer la retirada del tratamiento de manera progresiva a partir de los 12-24 meses. En la retirada utilizar una dosis menor durante 3-6 meses y posteriormente ir alternando progresivamente uno, dos o más días sin tratamiento. La menor dosis puede obtenerse cortando una parte de los parches, aplicando una menor cantidad de gel o dividiendo los comprimidos.

1.7. Si la mujer no acepta el TH, valorar conjuntamente otras posibles opciones menos efectivas de tratamiento (veralipride, fitoestrógenos, cimicifuga racemosa) u otras técnicas (entrenamiento de la respiración rítmica, la acupuntura, la magnetoterapia y la homeopatía). Si persisten los síntomas o se intensifican, valorar inicio de TH y proceder según punto 1.3.

1.8. Si los síntomas son leves, comentar la benignidad y la naturaleza autolimitada de los mismos y recomendar las medidas no farmacológicas. Reevaluar a los 6-12 meses o previamente si los síntomas se intensifican. En este caso plantear el TH según el punto 1.2

Algoritmo 2. Mujer con síntomas vaginales únicamente



6.2. Mujeres con síntomas vaginales únicamente

2.1. Evaluar y confirmar inicialmente la presencia de síntomas vaginales (sequedad vaginal y/o dispareunia), así como su intensidad y repercusión sobre la calidad y satisfacción de las relaciones sexuales. Si la mujer presenta también síntomas vasomotores proceder según el algoritmo 1. Paralelamente evaluar el riesgo de fractura (ver algoritmos 3 y 4).

2.2. Si el grado de afectación es importante, proponer TH con estrógenos tópicos administrados en cualquiera de sus diferentes presentaciones (comprimidos vaginales, óvulos o cremas). Aplicar el tratamiento diariamente durante 2-4 semanas, y posteriormente pasar a uno o dos comprimidos por semana, o continuar diariamente en el caso de óvulos o cremas. En las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, no se administrarán preparados que contengan 17- β etoestradiol.

2.3. Reevaluar a los 3-6 meses la evolución de los síntomas y si éstos persisten, ajustar la frecuencia de aplicación.

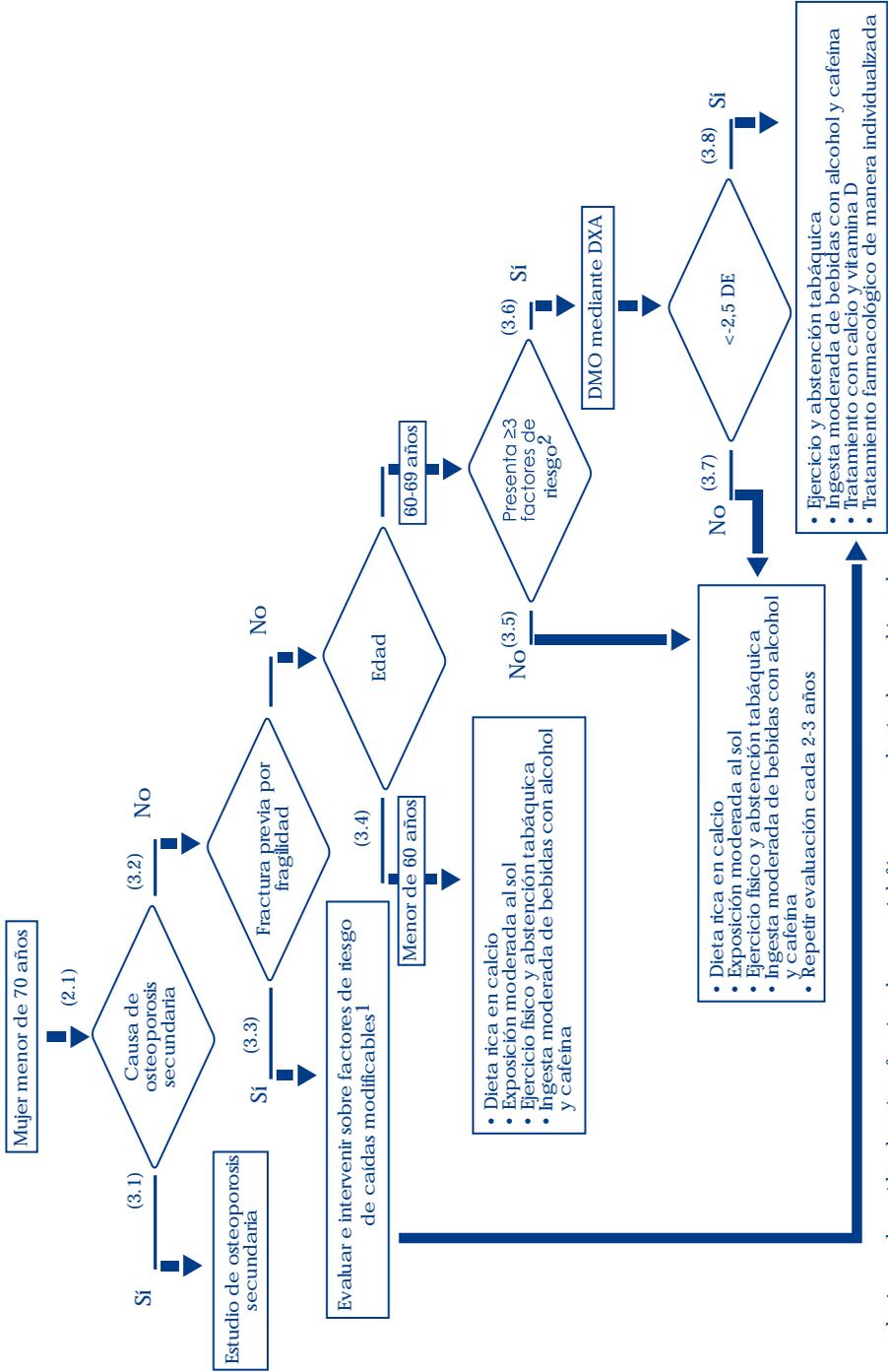
2.4. Si los síntomas han mejorado continuar el tratamiento y ajustar progresivamente la periodicidad y dosis de aplicación hasta encontrar una dosis óptima de mantenimiento. Posteriormente plantear un tratamiento a demanda, o la utilización de una crema hidratante. Ante la recurrencia de los síntomas, valorar iniciar de nuevo el tratamiento.

2.5. Si los síntomas son leves o la mujer no acepta el tratamiento tópico con estrógenos, valorar el tratamiento con una crema hidratante.

2.6. Reevaluar a los 3-6 meses la evolución de los síntomas y si éstos persisten o se intensifican plantear un tratamiento tópico con estrógenos y proceder según el punto 2.2.

2.7. Si los síntomas han mejorado continuar el tratamiento con la crema hidratante vaginal a demanda.

● Algoritmo 3. Evaluación del riesgo de fractura en mujeres menores de 70 años



1 Factores de riesgo de caída: deterioro funcional o sensorial, fármacos y obstáculos ambientales.

2 Factores de riesgo de fractura: fractura materna después de los 50 años; peso inferior a 57Kg; fumadora actual y/o detentora de la función física.

3.1. Evaluar y confirmar si procede las posibles causas de osteoporosis secundaria: tratamiento prolongado con glucocorticoides, menopausia antes de los 40 años, trastorno nutricional grave, hiperparatiroidismo primario, deficiencia de vitamina D e hipertiroidismo.

3.2. Evaluar la presencia de antecedentes de fractura previa por fragilidad (aquellas que resultan de una caída de la altura de una persona de pie o menor, o bien, las que se presentan en ausencia de un traumatismo obvio).

3.3. Si presenta antecedentes de fractura previa por fragilidad evaluar si existe un riesgo elevado de caída e intervenir sobre los potenciales factores modificables (alteraciones funcionales o sensoriales, fármacos y obstáculos ambientales). La necesidad de llevar a cabo una densitometría es cuestionable, ya que su resultado no afecta prácticamente la decisión de tratamiento. Proponer un tratamiento farmacológico individualizado según el punto 3.8.

3.4. Si no existen antecedentes de fractura previa por fragilidad y la mujer es menor de 60 años, promover medidas preventivas no farmacológicas. En este grupo de edad no está indicada la densitometría y no es necesario repetir la evaluación hasta una vez cumplidos los 60 años, u ocurran fracturas por fragilidad o exista una patología compatible con osteoporosis secundaria.

** Si una mujer menor de 60 años acude con una densitometría y el resultado es inferior a -2,5 DE, valorar los factores de riesgo de fractura asociados. Sopesar de manera individualizada el tratamiento farmacológico teniendo en cuenta el bajo riesgo de fractura y la incierta eficacia del tratamiento en este grupo de edad.*

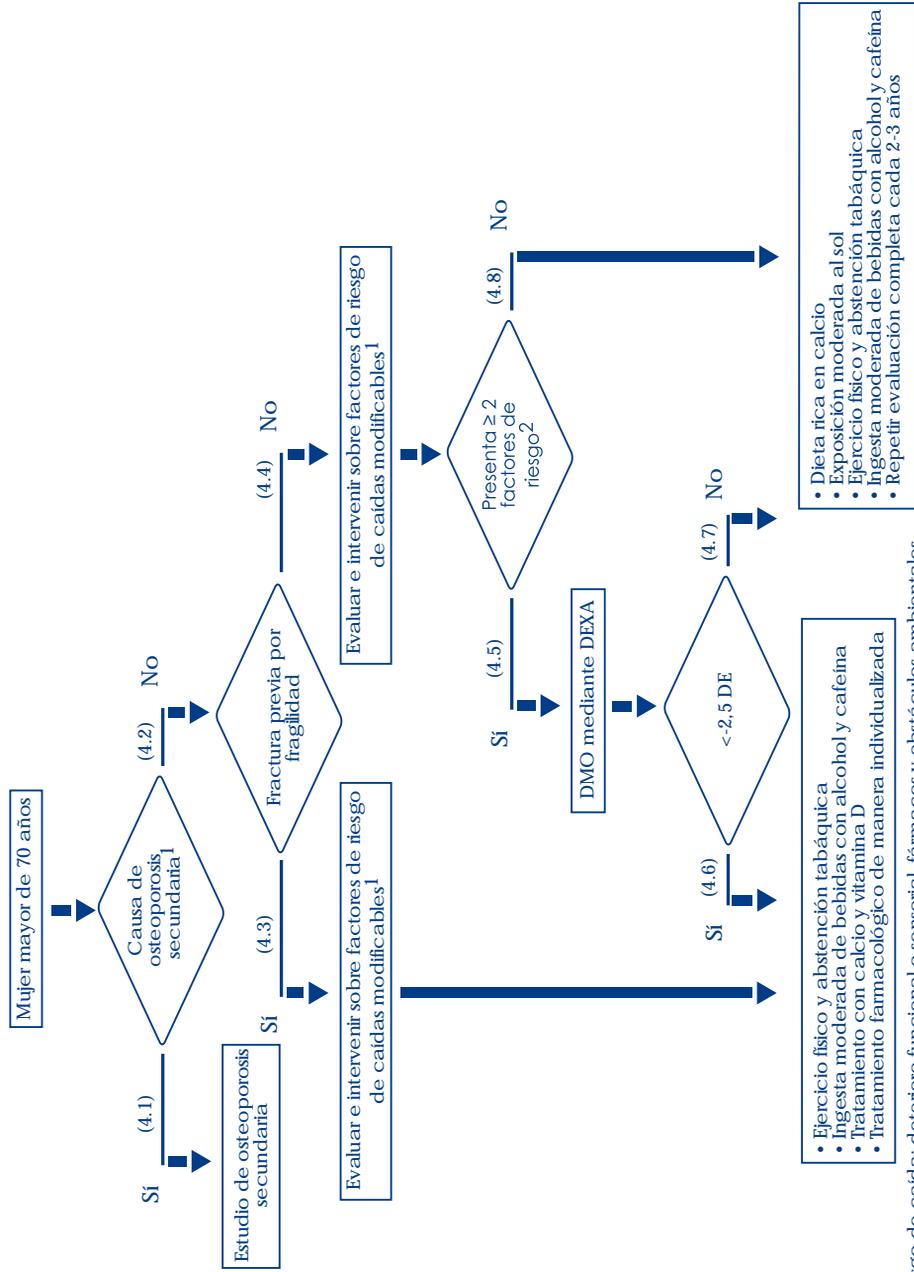
3.5. Si la mujer tiene entre 60 y 69 años, valorar la presencia de factores de riesgo de fractura (el antecedente de fractura previa por fragilidad no se ha de contabilizar a este nivel, pues ya se ha tenido en cuenta al inicio de la evaluación del riesgo). Si presenta menos de tres factores, promover las medidas preventivas no farmacológicas.

3.6. Si la mujer tiene entre 60 y 69 años y presenta tres o más factores de fractura, evaluar la densidad mineral ósea mediante la densitometría tipo DXA.

3.7. Si la medición de la DMO no es inferior a -2,5 DE, promover las medidas preventivas no farmacológicas. En este grupo de edad repetir la evaluación del riesgo cada 2-3 años.

3.8. Si la medición de la DMO es inferior a -2,5 DE, promover las medidas preventivas no farmacológicas, iniciar un tratamiento farmacológico con calcio y vitamina D y valorar la necesidad de otros tratamientos farmacológicos de manera individualizada.

● Algoritmo 4. Evaluación del riesgo de fractura en mujeres mayores de 70 años



1 Factores de riesgo de caída: deterioro funcional o sensorial, fármacos y obstáculos ambientales.

2 Factores de riesgo de fractura: fractura materna después de los 50 años, peso inferior a 57 Kg, fumadora actual y/o deterioro de la función física.

6.4. Evaluación del riesgo de fractura mujeres mayores de 70 años

4.1. Evaluar y confirmar si procede las posibles causas de osteoporosis secundaria: tratamiento prolongado con glucocorticoides, menopausia antes de los 40 años, trastorno nutricional grave, hiperparatiroidismo primario, deficiencia de vitamina D e hipertiroidismo.

4.2. Evaluar la presencia de antecedentes de fractura previa por fragilidad (aquellas que resultan de una caída de la altura de una persona de pie o menor, o bien, las que se presentan en ausencia de un traumatismo obvio).

4.3. Si presenta antecedentes de fractura previa por fragilidad evaluar si existe un riesgo elevado de caída e intervenir sobre los potenciales factores modificables (alteraciones funcionales o sensoriales, fármacos y obstáculos ambientales). La necesidad de llevar a cabo una densitometría es cuestionable, ya que su resultado no afecta prácticamente la decisión de tratamiento. Proponer un tratamiento farmacológico individualizado según el punto 4.6.

4.4. Evaluar el riesgo de caída y si existe un riesgo elevado, intervenir sobre los factores que sean potencialmente modificables (alteraciones funcionales o sensoriales, fármacos y obstáculos ambientales).

4.5. Si la mujer presenta dos o más factores de riesgo de fractura, evaluar la densidad mineral ósea mediante la densitometría tipo DXA en cuello femoral o en columna lumbar.

4.6. Si la medición de la DMO es inferior a $-2,5$ DE, promover las medidas preventivas no farmacológicas, iniciar un tratamiento farmacológico con calcio y vitamina D y valorar la necesidad de otros tratamientos farmacológicos de manera individualizada.

4.7. Si la DMO no es inferior a $-2,5$ DE, promover las medidas preventivas no farmacológicas. En este grupo de edad repetir la evaluación del riesgo cada 2-3 años.

4.8. Si la mujer presenta menos de dos factores de riesgo de fractura se recomienda promover las medidas preventivas no farmacológicas. En este grupo de edad repetir la evaluación del riesgo cada 2-3 años.

DESCRIPCIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Para la realización de la GPC sobre la menopausia y la postmenopausia se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito (disponible en el formato electrónico de la guía), y se contó con un documentalista de apoyo independiente.

En una primera etapa las búsquedas fueron restringidas a RS, metanálisis y GPC. Se seleccionaron los estudios correspondientes a población adulta (mujeres postmenopáusicas). Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library, desde 1990 a diciembre del 2003. Se aplicaron los filtros de búsqueda de GPC del Centre for Health Evidence de Canadá y el de RS del NHS Centre for Reviews and Dissemination del Reino Unido. Se rastrearon las direcciones de GPC en Internet (véase Anexo 9), se realizaron búsquedas en publicaciones secundarias (Bandolier, ACP Journal Club, Clinical Evidence) y en los buscadores de Internet TRIP database y SumSearch.

En una segunda etapa se recuperaron estudios individuales para cada apartado de la guía en aquellos aspectos para los cuales no se encontraron RS, o estas necesitaban ser actualizadas. Para cada uno de los apartados se diseñaron aquellas estrategias de búsqueda que permitieran localizar los estudios más convenientes, teniendo en cuenta los estudios observacionales para las intervenciones ligadas a prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico y pronóstico. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library, desde 1990 hasta marzo del 2004.

La selección de artículos fue realizada por dos personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos y las que aportaron los miembros del grupo de trabajo. Igualmente los estudios fueron evaluados en cuanto a validez interna y externa y sintetizados en tablas que están disponibles en la versión electrónica.

● Revisiones y GPC sobre menopausia y postmenopausia

Las RS y las GPC son documentos de síntesis crítica que tienen como objetivo revisar de forma sistemática y con criterios explícitos la literatura científica, proporcionando una información objetiva, fiable y precisa, que ayude a fundamentar mejor las decisiones sanitarias.

En la elaboración de esta GPC de menopausia y postmenopausia se han tenido en cuenta las diferentes RS y GPC de calidad disponibles. Asimismo, se han identificado las diferentes RS Cochrane y GPC en proceso de elaboración y previstas para ser publicadas en un futuro inmediato, las cuales se enumeran a continuación. Estos documentos se han obtenido del registro de las revisiones Cochrane en proceso de elaboración (<http://www.cochrane.no/titles/>) y de la base de datos de la Red Internacional de GPC (<http://www.g-i-n.net/>)

● Revisiones sistemáticas Cochrane en proceso de elaboración

De consulta gratuita en la web del Ministerio de Sanidad y Consumo (<http://www.msc.es>), en el apartado “Información al profesional”, o directamente en <http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm>.

- Fitoestrógenos para los síntomas menopáusicos (Protocolo)
- Fitoestrógenos para la osteoporosis (Protocolo)
- TH para mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas (Protocolo)
- TH comparado con placebo para los síntomas menopáusicos (Protocolo)
- TH para la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Protocolo)
- TH para prevenir las enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas (Protocolo)
- TH para la osteoartritis en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas (Protocolo)
- TH para los síntomas psicológicos de las mujeres menopáusicas (Título)
- Alendronato para la osteoporosis (Protocolo)
- Raloxifeno para la osteoporosis (Protocolo)
- Calcitonina para la osteoporosis (Protocolo)
- Vitamina D para la osteoporosis (Protocolo)
- Tibolona para la osteoporosis postmenopáusica (Protocolo)
- Tibolona para la menopausia (Título registrado)
- Acupuntura para los síntomas menopáusicos (Título registrado)

● GPC en fase de elaboración

- En Agosto de 2004 NICE publicará una GPC sobre caídas (Falls: the assessment and prevention of falls in older people) y en junio de 2005 una GPC sobre osteoporosis (www.nice.org.uk/).
- Por su parte, la Canadian Task Force va a publicar próximamente sus recomendaciones sobre el TH, la osteoporosis y los protectores de cadera (<http://www.ctfphc.org/>).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Se establecen 5 niveles de evidencia (de 1 a 5) y 4 grados de recomendación (de A a D). Éstos han sido valorados y consensuados por el grupo de autores, con aportaciones a posteriori del grupo de revisores de la guía. El grado de recomendación A, el más alto, el cual es extremadamente recomendable, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B, entendiéndolo como una recomendación favorable, se corresponde con estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de recomendación C, entendiéndolo como una recomendación favorable pero de forma no conclusiva, se corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. El grado de recomendación D, el cual ni recomienda ni desaprueba la intervención a realizar, se corresponde con estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel. Cuando no se encuentra información que permita constatar un nivel de evidencia sobre un aspecto determinado, o se trata de aspectos organizativos o logísticos, la recomendación se establece por consenso del grupo y se marca con el signo a

Si a la hora de evaluar las evidencias existe la dificultad de aplicar los resultados a nuestro medio se pueden utilizar las "extrapolaciones". Esta técnica supone siempre un descenso de nivel de evidencia, y se puede llevar a cabo cuando el estudio del cual surge la evidencia presenta diferencias clínicamente importantes, pero existe cierta plausibilidad biológica con respecto a nuestro escenario clínico.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	RS de ECA, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos).
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.
B	2 a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	2 b	Estudio de cohortes individual y ECA de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
	3 a	RS de estudios de caso-control, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	3 b	Estudios de caso-control individuales.
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

RS = Revisión sistemática, ECA = Ensayo Clínico Aleatorio

Estudios de historia natural y pronóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección), reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en diferentes poblaciones.
	1 b	Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en una única población.
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (serie de casos).
B	2 a	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	2 b	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en muestras separadas.
	2 c	Investigación de resultados en salud.
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración explícita.

RS = Revisión sistemática, ECA = Ensayo Clínico Aleatorio

Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia de síntomas

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	RS, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) de estudios prospectivos de cohortes.
	1 b	Estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento > 80% y con una duración adecuada para la posible aparición de diagnósticos alternativos.
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos).
B	2 a	RS de estudios de nivel 2 o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohortes retrospectivo o de baja calidad (< 80% de seguimiento).
	2 c	Estudios ecológicos.
	3a	RS de estudios de nivel 3b o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	3 b	Estudio de cohortes con pacientes no consecutivos o con una población muy reducida.
C	4	Series de casos o estándares de referencia no aplicados
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

RS = Revisión sistemática

Diagnóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección), reglas de decisión diagnóstica con estudios 1 b de diferentes centros clínicos.
	1 b	Estudios de cohortes que validen la calidad de un test específico, con unos buenos estándares de referencia (independientes del test) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico (reglas de decisión diagnóstica) estudiados en un solo centro.
	1 c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.
B	2 a	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	2 b	Estudios exploratorios que, por ejemplo, a través de una regresión logística, determinen qué factores son significativos con unos buenos estándares de referencia (independientes del test), algoritmos de categorización del diagnóstico (reglas de decisión diagnóstica) derivados o validados en muestras separadas o bases de datos.
	3a	RS de estudios diagnósticos de nivel 3 b o superiores (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección).
	3 b	Estudio con pacientes no consecutivos, sin estándares de referencia aplicados de manera consistente.
C	4	Estudio de casos y controles de baja calidad o sin un estándar independiente.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

RS = Revisión sistemática

Análisis económico y análisis de decisiones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	RS de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas de la evidencia, e inclusión de análisis de sensibilidad
	1 c	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores, pero más caras
B	2 a	RS de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas con evidencia limitada, estudios individuales, e inclusión de análisis de sensibilidad.
	2 c	Investigación de resultados en salud.
	3a	RS de estudios económicos de nivel 3 b o superiores (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes.
C	4	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

DEFINICIONES DE ENTIDADES Y TÉRMINOS RELACIONADOS

● *Definiciones y conceptos relacionados con la menopausia*

El comité científico de la OMS y la Sociedad Internacional de Menopausia han consensuado las siguientes definiciones para evitar errores terminológicos^{14,469}.

Climaterio: periodo de la vida de la mujer que se extiende desde 2-8 años antes de la fecha de la menopausia hasta 2-6 años después de la última menstruación.

Menopausia: es el cese permanente de la menstruación que resulta de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Es la fecha de la última regla y suele ocurrir aproximadamente a los 50 años. Se reconoce tras 12 meses consecutivos de amenorrea, sin que exista ninguna otra causa patológica o fisiológica.

Menopausia artificial: ocurre como consecuencia de la extirpación de los ovarios, con o sin histerectomía, o por las radiaciones y la quimioterapia que causan destrucción de las células germinales.

Menopausia espontánea o natural: es la que ocurre de forma gradual y progresiva por el normal envejecimiento ovárico.

Menopausia precoz: la que ocurre antes de los 40 años.

Menopausia tardía: la que ocurre después de los 55 años.

Perimenopausia: incluye el periodo anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas indicativas de que se aproxima la menopausia) y el primer año tras la menopausia.

Premenopausia: etapa de 2-6 años previa a la menopausia, que puede cursar con sintomatología.

Postmenopausia establecida: periodo a partir de los 12 meses de la fecha de última regla.

Postmenopausia inmediata: periodo desde la última menstruación hasta un año después.

● *Definiciones y conceptos relacionados con la osteoporosis*

Densidad mineral ósea (DMO): cantidad de hueso mineralizado por unidad de volumen expresado en gr/cm^3 .

Escala densitométrica: la proporciona el propio densitómetro después de comparar el valor de la masa ósea (MO) del paciente explorado con los valores de referencia introducidos por el fabricante en el programa informático (habitualmente, de población americana). Cuando hay evidencia de discrepancia entre los valores de

referencia de un determinado equipo y la población a explorar, cabe la posibilidad de calcular la escala T o Z a partir de valores de referencia de la propia población u otros valores obtenidos en la propia unidad de densitometría que hace la exploración.

Escala T (T-score): la comparación se establece entre la masa ósea (MO) individual y la MO de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos del mismo sexo. Esta puntuación se expresa en forma de porcentaje y de número de desviaciones estándar en que este valor se separa de la media de la MO de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la MO del paciente menos el valor medio de la MO en los adultos jóvenes dividido por la desviación estándar de la MO de los adultos jóvenes del mismo sexo.

Escala Z (Z-score): la comparación se establece entre la MO individual y la MO de individuos de la misma edad y sexo. Esta puntuación se expresa en forma de porcentaje y de número de desviaciones estándar en que este valor se separa de la media de la MO de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la MO del paciente menos el valor medio de la MO de individuos de la misma edad y sexo dividido por la desviación estándar de la población sana de la misma edad y sexo.

Osteoporosis: trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea que predispone a una persona a un incremento del riesgo de fractura. El concepto de resistencia ósea integra tanto aspectos cuantitativos del hueso, como el tamaño y la densidad mineral ósea, así como otros componentes relacionados con la calidad del hueso (macro y microarquitectura ósea, remodelado óseo, mineralización y presencia de microlesiones)⁶¹.

Definición osteoporosis (Organización Mundial de la Salud, 1994): el grupo de trabajo de osteoporosis de la OMS propuso hace ya diez años que el término de osteoporosis defina tanto la entidad como su diagnóstico. Es así, que propuso de manera consensuada que en los estudios epidemiológicos, el diagnóstico de osteoporosis se haga cuando esté presente una historia de una fractura no traumática, o cuando la densidad mineral ósea (DMO) sea inferior a 2,5 desviaciones estándar (DE) de la media de las mujeres sanas jóvenes adultas en la columna vertebral, la cadera, o la muñeca. Esta definición permite hacer estimaciones más racionales sobre el número de personas con osteoporosis densitométrica en los diferentes países y etnias.

A la paciente se le asigna un T-score, el cual representa el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la media de densidad mineral ósea en las mujeres sanas jóvenes adultas. El grupo de trabajo de la OMS escogió como criterio de osteoporosis un T-score de -2,5 o menos, señalando que un 30 por ciento de las mujeres postmenopáusicas americanas serían clasificadas de osteoporóticas. Un T-score de entre -2,5 y -1,0 se asocia al diagnóstico de osteopenia. La normalidad se situaría por encima de un T-score de -1,0.

La exclusión de osteoporosis a partir de los criterios de OMS requiere la obtención de un T-score de más de -2,5 en la columna vertebral, en la cadera y en la muñeca. Estos criterios diagnósticos han sido incorporados en los informes de las densitometrías y en los criterios de inclusión de los ECA sobre tratamiento de la osteoporosis y aunque la intención original no fue utilizarlos como umbral del tratamiento clínico, éstos son utilizados como tal.

CONTENIDO DE CALCIO EN LOS ALIMENTOS

Las fuentes naturales más ricas en calcio son la leche, el yogur y los quesos curados. Otras fuentes de calcio son el pan, las sardinas, y la leche de soja fortificada con calcio (la mantequilla, la nata y los quesos blandos son fuentes pobres de calcio). En la siguiente tabla se ofrece información detallada del contenido de calcio en los alimentos:

	PORCIÓN	CALCIO (mg)
Leche y lácteos		
Leche (todo tipo)	200 ml (vaso)	240
Helado	60 g	60
Quesos y yogur		
Yogur natural	125 g (unidad)	250
Yogur de frutas	125 g (unidad)	170
Queso curado	30 g	225
Queso blando (Brie)	30 g	80
Pasta con queso	200 g	340
Pizza con tomate y queso	170g	450
Dulces		
Chocolate blanco	50 g (tableta)	140
Barra de chocolate con leche	50 g (tableta)	110
Pan y cereales		
Pan blanco (rebanadas)	4 x 30 g (rebanadas)	200
Pan integral	4 x 30 g (rebanadas)	120
Cereales enriquecidos con calcio	30 g (vaso)	140
Productos derivados de la soja		
Leche de soja natural	200 ml (vaso)	26
Leche de soja con calcio	200 ml (vaso)	180
Bebida de soja y frutas con calcio*	330 ml	400
Yogur de soja con calcio*	125 g (unidad)	126
Pescado		
Sardinas en aceite	60 g	300
Salmón	60 g	50
Vegetales		
Tofu	60 g	300
Espinacas cocidas	90 g	130
Judías cocidas	150 g	80
Nueces y semillas		
Almendras	30 g	70
Tahini (pasta de sésamo)	30 g	200
Zumos de frutas y frutas		
Zumo de naranja concentrado y natural	200 ml (vaso)	70
Naranjas	1	70
Higos	30 g	70

Para conseguir una ingesta de calcio adecuada es necesario tomar 3-4 porciones diarias de las siguientes comidas ricas en calcio (200-300 mg por porción):

- 200 ml de leche
- 1 unidad de yogur
- 30 g de queso duro
- 200 g de pasta con queso
- 200 ml de leche de soja enriquecida con calcio
- 60 g de sardinas
- 4 rebanadas de pan blanco
- 1 vaso de leche enriquecida con calcio y cereales

Es recomendable también incluir una selección de alimentos con moderada cantidad de calcio, como judías cocidas, espinacas, zumo de naranja o leche con cacao para asegurar una ingesta adecuada.

Fuente: Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (SIGN). Management of osteoporosis. A National Clinical Guideline, 2003²⁶³

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y ALTERNATIVOS

En este anexo se presentan los tratamientos disponibles para la menopausia y postmenopausia, con sus nombres comerciales, su presentación y dosis recomendada. Esta información de acceso gratuito puede consultarse en la base de datos del Consejo Oficial del Colegio de Farmacéuticos (<http://www.portalfarma.com/home.nsf>) y las fichas técnicas pueden consultarse en la web de la Agencia del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo (<http://ww1.msc.es/agemed/Princip.htm>).

Con relación a los tratamientos alternativos, no se dispone de un listado completo con todos los nombres comerciales de los tratamientos alternativos para menopausia y postmenopausia. En España existe un desconocimiento de la situación real de estos productos en el mercado debido a la falta de regularización existente y a la ausencia de una base de datos oficial. Estos tratamientos están disponibles tanto en tiendas de dietética y herbolarios como en farmacias y se deben considerar medicamentos. Recientemente el Ministerio de Sanidad y Consumo ha hecho pública una orden en la que establece un listado de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad (ORDEN SCO/190/2004, de 28 de enero de 2004). La Comisión Europea está actualmente trabajando en la elaboración de una Directiva para regular el uso de las plantas medicinales.

Ver tablas en pág. 102 - 106.

TRATAMIENTO HORMONAL

Principio activo	Dosis recomendada	Nombre comercial	Presentación
ESTRÓGENOS			

Oral

Estradiol, valerato	1-2 mg/24h	Meriestra [®] Progynova [®]	1 y 2 mg comp.* 1 mg comp.
Estriol	0.5 mg-1 mg/24h	Ovestinon [®]	1 y 2 mg comp.
Estrógenos equinos conjugados	0.625-1.25 mg/24h	Equin [®] Longaplex [®] , Premarin [®]	0.625 mg comp. 0,625 y 1,25 mg comp.

Transdérmico y percutáneo

Estradiol en gel	150 mg/24h x 3 semanas/mes	Oestraclin [®] , Oestrodose [®]	0,06 % gel
Estradiol transdérmico	parche "50"/3-4 días	Absorlent Matrix [®] , Alcis [®] , Dermestril [®] , Endomina [®] , Estraderm Matrix [®] , Estroffik [®] Evopad [®]	"25" µg parches tasa de liberación: 25 µg/día
		Estradot [®] [□] Estroffik [®]	"37,5" µg parches tasa de liberación: 25 µg/día
		Absorlent Matrix [®] , Alcis [®] , Cliogan [®] , Dermestril [®] , Endomina [®] , Estraderm Matrix [®] , Estradot [®] [□] Estradiol Bexal [®] , Evopad [®] , Progynova Parches [®]	"50" µg parches tasa de liberación: 50 µg/día
	parche "50"/7 días	Estradot [®] [□] Evopad [®]	"75" µg parches tasa de liberación: 75 µg/día
		Absorlent Matrix [®] , Alcis [®] , Cliogan [®] , Dermestril [®] , Endomina [®] , Estraderm Matrix [®] , Estradiol Bexal [®] , Evopad [®] , Progynova Parches [®] Forte [®]	"100" µg parches tasa de liberación: 100 µg/día
		Alcis semanal [®]	"25", "50" y "75" µg parches
		Dermestril Septem [®]	

Vaginal

Estradiol	25 µg/24h x 2 semanas después 25 µg/2-3 días	Vagifem [®] [□]	25 µg comp. vaginal
Estriol	0,5 mg/24h x 2 semanas después 0,5 mg/2-3 días	Ovestinon [®]	0,5 óvulo vaginal
Promestrieno	1 aplic./24h		0,1 % crema
	1-3 aplic./día x 2 después 1 aplic./2-3 días	Colpotrofin [®]	1% crema

* Comp.: comprimido / [□] No financiado por el Sistema Nacional de Salud

PROGESTÁGENOS (para utilizar conjuntamente con estrógenos)

Oral

Medroxiprogesterona, acetato	5-10 mg/d x 14 días x ciclo	Progevera [®]	5 y 10 mg comp.
Progesterona oral	200 mg/ día dos últimas semanas de cada ciclo	Progeffik [®]	100 y 200 mg cáps.
		Utrogestan [®]	

ESTRÓGENOS y PROGESTÁGENOS (asociaciones por vía oral)

Estrógenos secuenciales y progestágeno cíclico

Estradiol, valerato Medroxiprogesterona, acetato	2 mg/día x 21 días 10 mg (días 12 a 21 del ciclo)	Perifem [®]	11 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estradiol, valerato Ciproterona, acetato	2 mg/día x 21 días 1 mg (días 12 a 21 del ciclo)	Climen [®] , Clisin [®]	11 grageas estradiol 10 grageas combinadas

Estrógeno continuo y progestágeno continuo

Estradiol, valerato Levonorgestrel	2 mg/día 75 µg x 14 días x ciclo	Auroclim [®] [□] , Nuvelle [®] [□]	16 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estradiol, valerato Norestiterona	1-2 mg/día 1 mg x 14 días x ciclo	Merigest Sequi [®] "1" y "2"	16 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estradiol, hemihidrato Norestiterona, acetato	1 mg/día 1 mg x 14 días x ciclo	Duofemme [®]	16 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estrógenos conjugados Medroxiprogesterona, acetato	0,625 mg/día 5-10 mg x 14 días x ciclo	Premelle cíclico [®] [□] "2,5" y "5"	28 grageas estradiol 14 comp progestágeno

Otros

Estradiol, valerato Norgestrel	2 mg/0,5 mg 21 días x ciclo	Progyluton [®]	2 mg comp. 0,5 mg
Estradiol, hemihidrato Estradiol, hemihidrato Norestiterona, acetato	2 mg/16 días x ciclo 1 mg/16 días x ciclo 1 mg/10 días x ciclo	Trisequens [®] [□]	16 comp. estradiol 2 mg 10 comp. combinados (estradiol 1 mg) 6 comp. estradiol 1 mg

ESTRÓGENOS y PROGESTÁGENOS (asociaciones por vía transdérmica)

Estradiol, valerato Medroxiprogesterona, acetato	50 µg/día 250 µg x 14 días x ciclo	Absorlent plus [®] , TTS [®] , Estalis Sequi [®]	4 parches estradiol 4 parches combinadas
Estradiol, valerato Ciproterona, acetato	50 µg/ día 250 µg/ día	Estalis [®]	8 parches combinadas

TIBOLONA

Tibolona	2.5 mg	Boltin [®]	2.5 mg comp.
----------	--------	---------------------	--------------

OTROS

Isoflavonas de soja, extracto	1 cápsula/24h	Flavodrei [®] [□]	100 mg cápsulas
		Malena [®] [□]	100 mg cápsulas
	1 cápsula/12h 1 cápsula/24h	Phyto Soya [®] [□]	1750 mg cápsulas
		Pleginer [®] [□]	100 mg cápsulas

Cimicífuga racemosa, extracto	1 comp/12h	Avala [®] [□]	6,5 mg cápsulas
		Remifemin [®] [□]	20 mg comprimidos

Veralapríde	100 mg/24h	Agreal [®]	100 mg caps.
-------------	------------	---------------------	--------------

HIDRATANTES VAGINALES

Nombre comercial	Presentación	Aplicador
Cumlaude hidratante interno [®]	6 canulas x 4 ml	Si (canulas)
Cumlaude mucus vaginal [®]	30 ml	No
Hidratante VG Isdin [®]	50 g	Si (12)
Ky Jelly gel [®]	82 g	No
Orvan gel [®]	50 g	No
Trofolastin E Carreras Lubricante [®]	20 sobres x 4 ml	No
Vaginesil [®]	30 g	No

TRATAMIENTOS PARA LA OSTEOPOROSIS

SUPLEMENTOS ORALES DE CALCIO

Dosis diaria recomendada: 500-1200 mg de calcio elemento

Sal de calcio	Presentación	Contenido en calcio elemento	Nombre comercial
Calcio, carbonato	2,5 g sobres	1000 mg	Caosina [®]
	1,5 g comp.*	600 mg	Carbocal [®]
	1,5 g comp. masticables	600 mg	Cimascal, Densical [®] , Natecal [®]
	1,25 g comp	500 mg	Fortical [®] [□]
	1,25 g comp. masticables	500 mg	Mastical [®]
Calcio, fosfato	104,4 mg/5ml emulsión	41,6 mg/5ml	Calcio 20 Emulsión [®]
	3,3 g sobres	1276 mg	Ostram [®]
Calcio, glubionato	2,94 mg comp. efervescentes	500 mg	Calcium Sandoz Forte [®]
Calcio, carbonato	0,3 g	67,5 mg/5ml	Ibercal [®]
Calcio, pidolato	500 mg/5ml solución	250 mg	Ibercal, Tepox Cal [®]
	1,852g comp. efervescentes	506 mg	Ossopan [®] [□]
Hidroxiapatita	3,75g sobres	32,9 mg	Osteopor [®] [□]
	200 mg comp.	178 mg	
	830 mg comp.		

SUPLEMENTOS ORALES DE VITAMINA D

Dosis diaria recomendada: 400-800 UI

Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Nombre comercial
Calcifediol Colecalciferol	100 mcg/ml (1gota = 240UI)	3 gotas/24h	Hidroferol [®]
	2.000 UI/ml	6-12 gotas/24h	Vitamina D ₃ Berenguer [®]

SUPLEMENTOS ORALES DE CALCIO + VITAMINA D

Dosis diaria recomendada: 500-1200 mg de calcio elemento

Sal de calcio	Calcio elemento	Colecalciferol	Presentación	Nombre comercial
---------------	-----------------	----------------	--------------	------------------

Sin asociar con otros principios activos

Calcio, carbonato	1,25 g	500 mg	400 UI	Comp.* masticables	Ideos, Mastical D [®] , Ostine [®]
	1,5 g	600 mg	400 UI	Comp. masticables	Carbocal D, Cimascal D [®] , Disnal, Veriscal D [®]
	2,5 g/20 ml	1000 mg/20 ml	1000 UI/20 ml	Suspensión	Caosina D [®]
Calcio, fosfato	451,2 mg/15 ml	180 mg/15 ml	500 UI/15 ml	Emulsión	Calcio 20 Fuerte [®]
	3,3 g	1280,4 mg	800 UI	Sobres	Osteomerck [®]
Calcio, glucoheptonato	2,94 g	500 mg	400 UI	Comp. efervescentes	Calcium Sandoz Forte D [®]
Calcio, carbonato	0,3 g				
Calcio, lactato	1,9 g	249 mg	200 UI	Sobres	Mencalivit [®]
Calcio, pilodato	3,75 g	500 mg	400 UI	Sobres	Ibercal D3, Tepox Cal D [®]
	4,5 g	600 mg	400 UI	Sobres	Osvical D [®]

Asociados con otros principios activos

Calcio, carbonato	250 mg	100 mg	300 UI	Comp. efervescentes	Redoxon Calciovit [®] [□]
Calcio, fosfato	250,6 mg/15 ml	100mg/15 ml	498 UI/15 ml	Emulsión	Calcio 20 complex [®] [□]

CALCITONINA

Principio activo	Dosis recomendada	Nombre comercial	Presentación
------------------	-------------------	------------------	--------------

Intranasal

Calcitonina de anguila (Elcatonina)	40 UE/12-24h	Carbicalcín [®] , Diatín [®] , Elcatonina [®] (varios laboratorios)	40 UE/nebulización
Calcitonina de salmón (Salcatonina)	200 UI/24h	Calogen [®] , Tonocaltín [®]	100 UI/nebulización
		Calcitonina [®] (varios laboratorios), Calsynar [®] , Miacalcic [®] , Oseototal [®] , Ospor [®] , Osteobion [®]	200 UI/nebulización

CALCITONINA (continuación)

Principio activo	Dosis recomendada	Nombre comercial	Presentación
Inyectable			
Calcitonina de anguila (Elcatonina)	40 UE/24 h i.m.	Carbicalcín [®] , Diatín [®] , Elcatonina [®] (varios laboratorios)	40 UE/1ml amp.
Calcitonina de salmón (Salcatonina)	100 UI/24h s.c. o i.m	Calsynar [®]	50UI/2ml amp.
		Calcitonina [®] (varios laboratorios), Calogen [®] , Miacalcic [®] Oseototal [®] , Tonocaltín [®]	100UI/1ml amp.
		Calsynar [®]	100UI/2ml amp.

MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS (MOSERE) (SERM en inglés)

Raloxifeno	60mg/24h	Evista [®]	60 mg comp.*
		Optruma [®]	

BIFOSFONATOS

Alendronato sódico	10 mg/24h	Fosamax [®]	10 mg comp.
	70 mg/7días	Fosamax semanal [®]	70 mg comp.
Etidronato sódico	400mg/24h durante 14 días cada 3 meses	Difosfen [®] Osteum [®]	200mg comp.
	5mg/24h	Actonel [®]	5mg comp.
Risedronato	35 mg/7días	Actonel semanal [®]	35 mg comp.

* Comp.: comprimido

▪ No financiado por el Sistema Nacional de Salud

INFORMACIÓN Y RECURSOS PARA LAS MUJERES

La dificultad de presentar un material didáctico que pueda ser útil para todo el espectro de mujeres ha llevado a preparar una relación de puntos clave adicionales que pueden ser de ayuda al realizar las entrevistas con las mujeres. Cada profesional puede adaptar esta información en función de las circunstancias específicas de cada mujer, de su nivel cultural, deseo de ser informada con detalle, etc. Al final de la sección se proporciona un modelo de documento de información básica sobre la menopausia y direcciones de interés.

PUNTOS CLAVE DEL PROCESO Y CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN

1. Para una correcta comprensión de nuestro mensaje se debe adecuar el vocabulario y el grado de complejidad.
2. Explorar siempre las creencias y necesidades de información de cada mujer de manera individual.
3. Realizar preguntas abiertas y respetar los silencios durante la conversación.
4. Toda mujer debe ser adecuadamente informada de los riesgos y beneficios de las distintas opciones diagnósticas y terapéuticas.
5. Explicar las características de las pruebas diagnósticas y las posibles decisiones derivadas de ellas.
6. Ofrecer un período de reflexión para evitar decisiones precipitadas.

INFORMACIÓN PARA LA MUJER

● ¿Qué es la menopausia?

La menopausia es el término que corresponde a la fecha de la última regla. En ocasiones también se utiliza el término menopausia para describir la etapa de tiempo alrededor del cese de la menstruación. Esta etapa es una fase normal de la vida de la mujer y no es una enfermedad.

Para la mayoría de las mujeres este proceso comienza progresivamente alrededor de los cuarenta años, cuando la menstruación (periodo o regla) empieza a ser menos regular hasta que deja de aparecer alrededor de los 50 años. La disminución en los niveles hormonales (estrógenos y progesterona) causa cambios en la menstruación y en ocasiones provoca síntomas. Es importante recordar que aunque la menopausia indica el fin del periodo reproductivo es necesario utilizar un método anticonceptivo durante el primer año tras la última menstruación.

En ocasiones la cirugía ginecológica conlleva una menopausia antes de lo normal. Por ejemplo, cuando se quita el útero se interrumpe la menstruación, pero los ovarios continúan teniendo su función de producción hormonal. Si se extirpan ambos ovarios, los síntomas de la menopausia pueden comenzar de inmediato ya que los niveles de hormonas producidas por los ovarios disminuyen bruscamente.

● ¿Cuáles son los síntomas de la menopausia?

Algunas mujeres pueden presentar síntomas a consecuencia de los cambios hormonales. Inicialmente comienzan los cambios en el período menstrual (variaciones del flujo menstrual o del tiempo entre períodos menstruales) y pueden darse sensaciones repentinas de calor ("sofocos") en la cara, el cuello y el pecho, sudores nocturnos y problemas para conciliar el sueño, así como cambios en la vagina (sequedad y/o molestias o dolor al tener relaciones sexuales).

● ¿En qué consiste el tratamiento hormonal (TH) para los síntomas de la menopausia?

Durante la menopausia se produce una cantidad menor de hormonas y es relativamente frecuente que algunas mujeres presenten sofocos y/o sequedad vaginal. Para aliviar estos síntomas es frecuente que se recomiende el TH. El tratamiento puede ser con estrógenos o estrógenos combinados con un progestágeno. Los estrógenos de forma aislada están indicados en las mujeres sin útero y la combinación de estrógenos y un progestágeno en las mujeres con útero.

● ¿Qué efectos tiene el TH en la menopausia?

El TH es el tratamiento más eficaz para el alivio de los sofocos y de la sequedad vaginal. Asimismo, disminuye la pérdida de calcio de los huesos y reduce el riesgo de fractura. No obstante, el TH presenta algunos riesgos asociados, especialmente cuando el tratamiento es muy prolongado.

● ¿Cuáles son los riesgos del TH?

Recientemente se ha confirmado que el TH presenta más riesgos asociados de los que inicialmente se suponía. Estos riesgos no son importantes en los primeros dos o tres años de tratamiento, pero aumentan con el tiempo. Principalmente existe un mayor riesgo de presentar coágulos en la sangre, ataques al corazón, derrames cerebrales, cáncer de mama y enfermedades de la vesícula biliar.

Este riesgo, aunque real, es pequeño y permite poder recomendar su utilización durante periodos cortos de tiempo (dos a tres años aproximadamente) a las mujeres con sofocos y/o sequedad vaginal importantes. No obstante, hay mujeres que pueden considerar este riesgo inaceptable por lo que es recomendable comentar estos aspectos abiertamente con su médico.

Los riesgos del TH han llevado a la Agencia Española del Medicamento, encargada de vigilar la seguridad de los medicamentos, a recomendar el TH durante el mínimo tiempo posible y a la mínima dosis necesaria en aquellas mujeres en las que los síntomas sean muy molestos y alteran su calidad de vida.

● ¿Existen otras alternativas al TH para los sofocos o la sequedad vaginal?

Existen otras opciones de tratamiento farmacológico, pero son bastante menos eficaces que el TH y su seguridad a largo plazo es poco conocida. En el caso de la sequedad vaginal existen hidratantes vaginales que aunque no son tan eficaces como los estrógenos tópicos (crema) pueden resultar útiles en mujeres con síntomas no muy intensos.

La ingesta de bebidas frías, el evitar las comidas picantes, el café y alcohol pueden aliviar en ocasiones los sofocos. Asimismo, también puede resultar útil ventilar las habitaciones, cambiarse de habitación, tomar una ducha templada o fría o usar aire acondicionado. La práctica del ejercicio, el dejar de fumar y la pérdida de peso, son medidas que pueden ser beneficiosas.

● ¿Son de utilidad los remedios alternativos o "naturales" para tratar los sofocos o la sequedad vaginal?

La mayoría de los tratamientos alternativos son poco eficaces y se dispone de muy poca información sobre su seguridad o posibles efectos adversos. Algunos de ellos como los fitoestrógenos, la cimicífuga racemosa, el sauzgatillo y algunas técnicas de relajación (respiración rítmica) han mostrado resultados modestos.

De otros tratamientos como la homeopatía, las hierbas medicinales, la acupuntura, etc, se dispone de menos información. Antes de utilizar algunos de estos tratamientos, consulte siempre a un profesional sanitario.

● ¿Qué es la osteoporosis y que relación tiene con la menopausia?

La osteoporosis es una condición en que los huesos se vuelven más frágiles y en algunos casos pueden llegar a romperse, especialmente en la cadera, la columna vertebral y la muñeca. Excepto para las fracturas vertebrales, el hueso únicamente se rompe si existe una caída previa y no de manera espontánea. La menopausia no implica necesariamente tener osteoporosis, o una mujer de cristal o ser especialmente frágil.

La pérdida de hueso ocurre de forma fisiológica a partir de los 30 años y durante la menopausia aumenta. Este aumento del ritmo de pérdida de hueso durante los primeros años posteriores a la menopausia se estabiliza gradualmente. En algunas de mujeres la pérdida de hueso es más importante, pero es difícil saber qué mujeres sufrirán esta mayor pérdida. El proceso es silente y no produce ningún síntoma, a no ser que se produzcan fracturas.

● ¿Cuáles son los factores de riesgo para la osteoporosis?

Las mujeres tienen más probabilidad de desarrollar osteoporosis que los hombres y sobretodo si presentan antecedentes personales o familiares de fractura. Determinados factores pueden también favorecer la aparición de osteoporosis: el tabaco, el consumo excesivo de alcohol, tomar una dieta pobre en calcio, ser muy delgada y no realizar ejercicio físico.

● ¿Cómo sé que tengo osteoporosis?

Para diagnosticar la osteoporosis se realizan densitometrías, las cuales miden la densidad del hueso y de manera indirecta la probabilidad de que éste se rompa. Actualmente los ultrasonidos no están indicados para el diagnóstico de la osteoporosis. Aunque el diagnóstico también se podría realizar tomando una muestra (biopsia) de un hueso, ésta es dolorosa y no se realiza habitualmente.

La densitometría debe llevarse a cabo sólo en mujeres con un elevado riesgo de padecer una fractura en el futuro (mayores de 60 años con diversos factores de riesgo asociados). A partir de los 60 años, comente con su médico la necesidad de

llevar a cabo esta prueba e infórmese previamente de sus características y consecuencias (p.ej. si la densitometría indica una densidad mineral ósea baja seguramente necesitará tomar un tratamiento durante años por lo que sino está dispuesta a tomarlo no es necesario que se realice la prueba).

● ¿Cómo se trata la osteoporosis?

Hacer una dieta rica en calcio y vitamina D, practicar ejercicio físico de manera regular, no fumar y tomar el sol de manera moderada son medidas importantes en toda mujer con osteoporosis.

En ocasiones concretas es necesario iniciar un tratamiento farmacológico. Actualmente se dispone de diversos medicamentos para tratar la osteoporosis (calcio, vitamina D, bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina). Estos medicamentos pueden detener la pérdida de masa ósea, aumentar la densidad ósea y reducir el riesgo de fractura.

Es importante informarse adecuadamente antes de tomar la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico. En general el tratamiento farmacológico es a largo plazo y es necesario conocer con detalle el beneficio que le puede aportar, así como los posibles riesgos. Para la mayoría de los fármacos los estudios son de menos de cinco años por lo que su beneficio y posibles efectos adversos de un tratamiento a largo plazo son inciertos.

● ¿Qué puedo hacer para mejorar mi salud en esta etapa de la vida?

Las principales medidas que se pueden llevar a cabo son sencillas y no comportan riesgos asociados. Las más beneficiosas son dejar de fumar, practicar regularmente ejercicio físico, seguir una dieta sana y equilibrada, controlar el peso, moderar la ingesta de alcohol y café y seguir una dieta rica en calcio.

● En español:

- Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dirigida a usuarias del TH en la menopausia.
http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/THS_usuarias.pdf
- Tratamiento Hormonal en la Menopausia. Página web con enlaces artículos científicos recientes y otros materiales relacionados con el TH en la menopausia y los cambios en la práctica médica que estos estudios han supuesto.
<http://infodoctor.org/rafabravo/th.html>
- Guía sobre la menopausia de la North American Menopause Society (NAMS).
<http://www.menopause.org/edumaterials/guidebook/Pspanish1.pdf>
- Preguntas frecuentes acerca de la menopausia. Documento realizado por el National Women's Health Information Center del gobierno de los Estados Unidos.
<http://www.4woman.gov/faq/Spanish/menopause.htm#1>
- Amplia información sobre la menopausia y otras condiciones relacionadas: perimenopausia, menopausia prematura, etc. Realizada por la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU y los Institutos Nacionales de la Salud.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/menopause.html>
- Página web de la FDA de los EEUU (Food and Drug Administration) en la que se presenta información sobre la menopausia y el TH en forma de preguntas y respuestas. <http://www.fda.gov/womens/menopause/mht-FSspan.html>
- Información actualizada de la misma organización sobre el TH para mujeres postmenopáusicas. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01022.html>
- Documento elaborado por el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) donde se dan respuesta a las preguntas más frecuentes del estudio WHI. Interesante para las mujeres que estén en tratamiento, o considerando su inicio, con estrógenos y progesterona.
http://www.acog.com/from_home/publications/press_releases/nr08-30-02sp.cfm
- En mayo de 2003 varias asociaciones de mujeres se reunieron en Barcelona para definir el Decálogo de los Pacientes. Este consiste en un listado de una serie de enunciados, en los que se pone de manifiesto la voluntad de los mujeres en participar activamente en las decisiones sanitarias, promover su autonomía y su intervención en los procesos sanitarios. <http://www.fbjoseplaporte.org/dbcn>

● En inglés:

- Información adicional con múltiples enlaces a notas de prensa, información a pacientes y otros recursos.
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens_progestins/default.htm
- Documento elaborado también por el ACOG en el que se facilita amplia información sobre las terapias alternativas y complementarias utilizadas en la menopausia. http://www.acog.com/from_home/publications/misc/pb028.htm
- Artículo publicado por el American College of Physicians, dirigido a mujeres, en el que se discuten los cambios en el uso del T después de la publicación del estudio WHI. <http://www.annals.org/cgi/content/full/140/3/1-50>
- Página web del estudio WHI con información exhaustiva de sus resultados y datos actualizados sobre el TH y otros temas relacionados con la menopausia.
<http://www.whi.org/>

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En este apartado se enumeran algunas de los aspectos de investigación que han sido objetivados en la elaboración de la guía y sobre los que no se dispone de información suficiente o es en ocasiones contradictoria. Entre las áreas de investigación futura es importante señalar la escasa investigación en medidas no farmacológicas y que podría suponer una menor medicalización de la menopausia, y un menor coste para el sistema sanitario.

● Síntomas y problemas de salud y su relación con la menopausia

- Estudios longitudinales con cohortes de tamaño adecuado y representativas de la población general.
- Difusión de los resultados de la investigación de forma que las mujeres puedan tomar sus propias decisiones sobre la necesidad y las opciones de intervención y estrategias de tratamiento.
- Potenciar la investigación sobre las intervenciones no farmacológicas.

● Síntomas vasomotores

- Prevalencia de los síntomas menopaúsicos en población general en nuestro medio mediante estudios de base poblacional.
- Estudio, mediante ECA de un tamaño adecuado, sobre los tratamientos alternativos disponibles con resultados no concluyentes.

● Osteoporosis y pérdida de masa ósea

- Validación de la escala de Black de riesgo de fracturas en nuestro medio.
- Validar los instrumentos o escalas de riesgo tanto para la detección de mujeres con DMO baja o con riesgo de caídas o fractura.
- Determinar la duración óptima de los tratamientos y momento de inicio.
- Evaluar el efecto de la modificación de los factores de riesgo modificables (tabaquismo, ejercicios de fortaleza y equilibrio, corrección visual, otros).
- Ensayos que comparen drogas entre ellas y/o con estrategias no farmacológicas, con variables de resultado relevantes (p.ej. calidad de vida o fracturas).
- Evaluar la efectividad de los distintos métodos de DMO, la frecuencia de los programas de cribado, estimar según la prevalencia de la osteoporosis según la edad y la precisión de los métodos.
- Repercusión de las fracturas vertebrales en la calidad de vida.

● Riesgos y beneficios

- Profundizar en el conocimiento de los riesgos y beneficios de los tratamientos disponibles y en la mejora de la comunicación de los mismos a las mujeres.
- Mejorar la recogida de datos y de los estudios post-comercialización de todos los tratamientos disponibles.
- Obtención datos adicionales sobre el uso del TH y el riesgo para el cáncer de ovario, colon y recto, hígado, pulmón y melanoma.

FACTORES FACILITADORES Y BARRERAS POTENCIALES PARA LA IMPLANTACIÓN DE LA GUÍA

Para la óptima diseminación e implantación de esta guía es importante que las distintas comunidades autónomas, áreas y centros de salud la difundan entre sus profesionales. Es tarea de las autoridades sanitarias que sus profesionales tengan acceso y conozcan su existencia. Sería deseable que las distintas áreas de salud pudieran debatir y consensuar con sus profesionales las implicaciones para la práctica clínica que esta guía puede tener en su forma de llevar a cabo la atención sanitaria a las mujeres en esta etapa de la vida. Igualmente, dependiendo de las circunstancias locales, es importante valorar aquellos factores facilitadores y barreras potenciales, de entre las que destacamos las siguientes:

● Factores facilitadores

- Inquietud y preocupación de la constatación de la problemática actual que representa los aspectos relacionados con la menopausia y la osteoporosis
- Demanda por parte de los profesionales sanitarios de herramientas que disminuyan la incertidumbre de la práctica clínica.
- Búsqueda y necesidad actual de estrategias diagnósticas coste-efectivas.
- Demanda creciente por parte de los médicos y de los consumidores de información basada en la mejor evidencia científica.
- Deseo de poner en marcha estrategias dirigidas a su diagnóstico precoz y a mejorar su pronóstico.
- Inquietud de los médicos de AP de poder llevar a cabo una atención sanitaria integral, disminuyendo el número de derivaciones.

● Barreras potenciales

- Carencia de mecanismos que aseguren una calidad adecuada para poder reproducir resultados similares a los ECA sobre los que se apoyarían las decisiones de tratamiento principalmente de los tratamientos relacionados con la osteoporosis.
- Ausencia de mecanismos de difusión tanto por las distintas comunidades autónomas como por las sociedades científicas regionales o las diferentes áreas de salud.
- Dificultades en el ámbito institucional para llevar a cabo su diseminación e implantación.
- Dificultades locales para tener acceso a la densitometría tipo DXA.
- Falta de coordinación y comunicación entre niveles asistenciales (AP y AE). Rechazo o falta de aceptación de la GPC por parte de los profesionales.
- Falta de interés o ausencia de motivación por parte de los profesionales (gestores, sanitarios, etc.).
- Informaciones y opiniones contradictorias sobre la práctica clínica por parte de los profesionales sanitarios o estrategias publicitarias.
- Falta de tiempo para poder leer la guía o presentarla en sesión clínica de los lugares de trabajo.
- Ausencia de algunas especialidades (reumatólogos y farmacéuticos, entre otras) en la elaboración de la guía.

DIRECCIONES DE INTERÉS EN INTERNET

● Guías de Práctica Clínica

Red Internacional de Guías de Práctica Clínica

<http://www.g-i-n.net/>

AGREE

<http://www.agreecollaboration.org/>

Instrumento AGREE (en castellano)

<http://www.fbjoseplaporte.org/cast/docs/agreefoma.pdf>

Directorios en castellano

Fisterra

http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.htm

Página de Rafa Bravo

<http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm>

Medicina de familia.net

<http://www.medicinadefamilia.net/guias/guias.asp>

Bases de datos

National Guideline Clearinghouse.

<http://www.guidelines.gov/>

Guidelines Finder

<http://rms.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder/>

Canadian Medical Association. CMA Infobase

<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>

Health Services/Technology Assessment Text

<http://text.nlm.nih.gov/>

Centros que elaboran guías

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

<http://www.nice.org.uk/nice-web>

New Zealand Guidelines

<http://www.nzgg.org.nz/>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<http://www.sign.ac.uk/>

Buscadores

SUMSearch

<http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>

TRIPdatabase

<http://www.update-software.com/scripts/clibNG/HTML/TRIPUsernameLogon.htm>

● Revisiones sistemáticas

Cochrane Library Plus

<http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm>

Centro Cochrane Iberoamericano

<http://www.cochrane.es>

NHS Centre for Reviews and Dissemination University of York

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>

● Informes de evaluación de tecnologías

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III

<http://www.isciii.es/aets/>

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

<http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA/default.htm>

Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya

<http://www.aatm.es/>

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)

<http://www.euskadi.net/sanidad/>

Axencia de Avaluación de tecnoloxías sanitarias de Galicia, Avalia-t.

<http://www.sergas.es/avalia-t>

International network of Agencies for Health Technology Assessment

<http://www.inahta.org/>

● Revistas, revisiones secundarias y bases de datos

Pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>

Revistas médicas a texto completo

<http://freemedicaljournals.com/>

ACP Journal Club

<http://www.acponline.org/journals/acpjc/jcmenu.htm>

Bandolier

<http://www.jr2.ox.ac.uk:80/Bandolier>

Bandolera (versión en castellano de Bandolier)

<http://infodoctor.org/bandolera>

Clinical Evidence

<http://www.evidence.org/>

CASP - Critical Appraisal Skills Programme

<http://www.public-health.org.uk/casp/>

CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica - España

<http://www.hrc.es/CASPe.html>



ACRÓNIMOS

AE: Atención Especializada

AP: Atención Primaria

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

DPP: Diferencia promedio de medias ponderadas

DE: Desviaciones Estándar

DEXA/DXA: Absorciometría dual de rayos X

DMO: Densidad mineral ósea

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

GPC: Guía de Práctica clínica

IC: Intervalo de confianza

ITU: Infecciones del tratamiento urinario

IMC: Índice de masa corporal

MO: Masa ósea

NNC: Número necesario de personas a cribar para evitar un evento

NNT: Número necesario de personas a tratar para evitar un evento

OR: Odds ratio

RR: Riesgo Relativo

RS: Revisión Sistemática

TH: Tratamiento Hormonal (incluye tanto estrógenos como estrógenos con o sin progestágenos y a la tibolona)

US: Ultrasonidos

● Bibliografía

1. Gannon L, Ekstrom B. Attitudes toward menopause—the influence of sociocultural paradigms. *Psychology of Women Quarterly* 1993; 17: 275-288.
2. Maoz B, Dowty N, Antonovsky A, Wijsenbeek H. Female attitudes to menopause. *Soc Psychiatry* 1970; 5: 35-40.
3. Sommer B, Avis N, Meyer P, Ory M, Madden T, Kagawa-Singer M, et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med* 1999; 61: 868-875.
4. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001; 52: 345-356.
5. Lock M. Symptom reporting at menopause: a review of cross-cultural findings. *Br Menopause Soc* 2002; 8: 132-136.
6. De la Gándara J, Sánchez J, Díez M A, Monje E. Influencia de las actitudes, expectativas y creencias en la adaptación a la menopausia. *Anales de Psiquiatría* 2003; 8: 329-336.
7. Utian WH, Boggs PP. The North American Menopause Society 1998, Menopause Survey. Part I: Postmenopausal women's perceptions about menopause and midlife. *Menopause* 1999; 6: 122-128.
8. Delgado A, Sánchez MC, Galindo I, Pérez C, Duque MJ. Women's attitudes to menopause and predictive variables. *Aten Primaria* 2001; 27: 3-11.
9. *Mujeres y Salud en la Comunidad Autónoma de Euskadi*. Vitoria-Gasteiz: Instituto Vasco de la Mujer, 1993.
10. *La menopausia en la Comunidad de Madrid*. Aspectos socio-sanitarios. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública. Madrid, 1996.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
12. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
13. Schunemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD; GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003; 169: 677-680.
14. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s. WHO Tech Rep Ser No. 866. Geneva: WHO, 1996.
15. Comino R, Gómiz G, Torrejón R. Edad de la menopausia en la provincia de Cadiz. *Gine Dips* 1991; 22: 213-217.
16. Cuadros J, Llanea P, Mateu S. Demografía y epidemiología del climaterio en España. En Comino R. Ed. Libro Blanco de la Menopausia en España. EMISA Ed. Madrid 2000; 13-33.
17. International Position Paper on Women's Health and Menopause: A comprehensive Approach. National Institutes of Health, 2002.
18. Midgette AS, Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology* 1990; 1: 474-480.
19. McKinlay SM. Issues in design, measurement, and analysis for menopause research. *Exp Gerontol* 1994; 29: 479-493.
20. Morse CA, Smith A, Dennerstein L, Green A, Hopper J, Burger H. The treatment-seeking woman at menopause. *Maturitas* 1994; 18: 161-173.
21. Wright AL. On the calculation of climacteric symptoms. *Maturitas* 1981; 3: 55-63.
22. Dennerstein L, Guthrie J, Birkhäuser M, Sherman S. Symptoms and the menopause. International Position Paper on Women's Health and Menopause: A comprehensive Approach. National Institutes of Health 2002; 43-63.
23. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.
24. Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *J Psychosom Res* 1976; 20: 425-430.
25. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25-31.
26. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851-1861.
27. Samsøe G. The menopause revisited. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1995; 51: 1-13.
28. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: S312-316.
29. Sturdee DW, Brincat M. The hot flush. In: Studd J, Whitehead M, editors. *The menopause*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1988; 24-42.

30. Sherwin BB, Gelfand MM. Effects of parenteral administration of estrogen and androgen on hormone levels and hot flushes in the surgically induced menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 552-557.
31. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-115.
32. Coope J. Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996; 23: 159-168.
33. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351-358.
34. Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184-192.
35. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001; 52: 345-356.
36. Brown WJ, Mishra GD, Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition. *Int J Behav Med* 2002; 9: 53-67.
37. Haas S, Schiff I. Síntomas de déficit de estrógenos. En Studd JWW, Whitehead M, editors. *Menopausia*. Barcelona: Carlos Alejandra editor, 1990; 17-26.
38. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 91-104.
39. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. *JAMA* 1983; 249: 2195-2198.
40. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980; 281: 1243-1245.
41. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257-260.
42. Jolleys JV. Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. *BMJ* 1988; 296: 1300-1302.
43. Kondo A, Kato K, Saito M, Otani T. Prevalence of handwashing incontinence in females in comparison with stress and urge incontinence. *Neurourology & Urodynamics* 1990; 9: 330-331.
44. Thom DH, Brown JS. Reproductive and hormonal risk factors for urinary incontinence in later life: a review of the clinical and epidemiologic literature. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1411-1417.
45. Chen YC, Chen GD, Hu SW, Lin TL, Lin LY. Is the occurrence of storage and voiding dysfunction affected by menopausal transition or associated with the normal aging process? *Menopause* 2003; 10: 203-208.
46. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
47. Holte A. Influences of natural menopause on health complaints: a prospective study of healthy Norwegian women. *Maturitas* 1992; 14: 127-141.
48. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992; 14: 143-155.
49. Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 923-933.
50. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 4: 243-249.
51. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1975-1988.
52. Nicol-Smith L. Causality, menopause, and depression: a critical review of the literature. *BMJ* 1996; 313: 1229-1232.
53. Deeks AA. Psychological aspects of menopause management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 17-31.
54. Myers LS. Methodological review and meta-analysis of sexuality and menopause research. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 331-341.
55. McCoy NL. Methodological problems in the study of sexuality and the menopause. *Maturitas* 1998; 29: 51-60.
56. Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K. The Menopause and Sexual Functioning: a Review of the Population-Based Studies. *Annual Review of Sex Research* 2003 (en prensa).
57. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
58. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806.
59. New Zealand Guidelines Group. The appropriate Prescribing of Hormone Replacement Therapy, 2001. <http://www.nzgg.org.nz>

60. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
61. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.
62. Osteoporosis in Postmenopausal Women: Diagnosis and Monitoring. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 28. AHRQ Publication Number 01-E031, February 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/osteosum.htm>
63. Pouilles JM, Tremolieres F, Ribot C. Effect of menopause on femoral and vertebral bone loss. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1531-1536.
64. Young R, May H, Murphy S, Grey C, Compston JE. Rates of bone loss in peri- and postmenopausal women: a 4 year, prospective, population-based study. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 307-312.
65. Guthrie JR, Ebeling PR, Dennerstein L, Wark JD. Risk factors for osteoporosis: prevalence, change, and association with bone density. *Medscape Womens Health* 2000; 5: E2.
66. Guthrie JR, Dennerstein L, Wark JD. Risk factors for osteoporosis: A review. *Medscape Womens Health* 2000; 5: E1.
67. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001; 28: 327-331.
68. Zhang HC, Kushida K, Atsumi K, Kin K, Nagano A. Effects of age and menopause on spinal bone mineral density in Japanese women: a ten-year prospective study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 153-157.
69. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 410-417.
70. Sirola J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, et al. Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas* 2003; 45: 159-167.
71. Pouilles JM, Tremolieres F, Ribot C. Variability of vertebral and femoral postmenopausal bone loss: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996; 6: 320-324.
72. Clements D, Compston JE, Evans C, Evans WD. Bone loss in normal British women; a 5 year follow-up. *Br J Radiol* 1993; 66: 1134-1137.
73. Results of Systematic Review of Research on Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Women. Evidence Report/Technology Assessment: Number 80. AHRQ Publication No. 03-E034, May 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/chdwomsum.htm>
74. De Laet CE, Pols HA. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 171-9.
75. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1237-44.
76. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1051-6
77. European Prospective Osteoporosis Study. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716-24.
78. Naves M, Diaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 520-4.
79. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2000. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2003.
80. Barnett-Connor E. The menopause, hormone replacement, and cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Maturitas* 1996; 23: 227-234.
81. Rodríguez Artalejo F, Guallar P, Banegas JR, Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980. *Eur Heart J* 1997; 18: 1771-1779.
82. Indicadores de salud. Tercera evaluación en España del Programa Regional Europeo Salud para todos. Lucha contra las enfermedades del aparato circulatorio. Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General de Salud. Madrid, 1999.
83. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425-7.
84. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-687.
85. The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis* 1978; 31: 201-306.

86. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1109-1112.
87. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
88. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
89. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Ann Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
90. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-84.
91. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
92. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Henington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
93. Henington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
94. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarnel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
95. Gold EB, Stemfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463-473.
96. Whiteman MK, Staropoli CA, Lengenber PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JH. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 264-272.
97. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1646-1653.
98. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 29-34.
99. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Women's Health* 1998; 7: 1149-1155.
100. Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 409-412.
101. Molnar GW. Body temperatures during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol* 1975; 38: 499-503.
102. Kronenberg F, Bamard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. *J Therm Biol* 1992; 17: 43-49.
103. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
104. Rebar RW, Trabala J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 176-82.
105. Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause* 2000; 7: 310-317.
106. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber LJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-731.
107. Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J; femhrt Study Investigators. The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause* 2000; 7: 383-90.
108. Stevens RE, Hanford K, Wason S, Cusack SL, Phelps KV. A 12-week clinical trial determining the efficacy of synthetic conjugated estrogens, A (SCE), in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 264-272.
109. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1075.
110. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209-1218.
111. Gordon SF, Thompson KA, Ruoff GE, Imig JR, Lane PJ, Schwenker CE. Efficacy and safety of a seven-day, transdermal estradiol drug-delivery system: comparison with conjugated estrogens and placebo. The Transdermal Estradiol Patch Study Group. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40: 126-134.

112. Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 587-592.
113. Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Double-masked, multicenter study of an estradiol matrix transdermal delivery system (Alora) versus placebo in postmenopausal women experiencing menopausal symptoms. Alora Study Group. *Clin Ther* 1996; 18:1093-1105.
114. Bacchi-Modena A, Bolis P, Campagnoli C, De Cicco F, Meschia M, Pansini F, et al. Efficacy and tolerability of Estraderm MX, a new estradiol matrix patch. *Maturitas* 1997; 27: 285-292.
115. de Vrijer B, Snijders MP, Troostwijk AL, The S, Iding RJ, Friese S, et al. Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34: 47-55.
116. De Aloysio D, Rovati LC, Giacovelli G, Setnikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 293-300.
117. Von Holst T, Salbach B. Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints. *Maturitas* 2000; 34: 143-153.
118. Rovati LC, Setnikar I, Genazzani AR. Dose-response efficacy of a new estradiol transdermal matrix patch for 7-day application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Italian Menopause Research Group. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 282-291.
119. Archer DF. Percutaneous 17 β -estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 516-521.
120. Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, Skarinsky D. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 7-12.
121. Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17 β -estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause* 2002; 9: 195-207.
122. Von Holst T, Salbach T. Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas* 2002; 41: 231-242.
123. Studd J, Pomel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiol Study Group. *Lancet* 1999; 353: 1574-1578.
124. Panay N, Toth K, Pelissier C, Studd J. Dose-ranging studies of a novel intranasal estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001; 38 Suppl 1: S15-22.
125. Rozenbaum H, Chevallier O, Moyal M, Durand G, Perineau M, This P; Aerodiol study group. Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy: a 12-week double-blind placebo-controlled study in highly symptomatic postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 5: 249-258.
126. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 823-834.
127. Studd JW, McCarthy K, Zamblera D, Burger HG, Silberberg S, Wren B, et al. Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas* 1995; 22: 105-114.
128. Pomel B. Efficacy and safety of Menorest in two positive-controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64 Suppl: S35-37.
129. Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric* 1999; 2: 29-36.
130. Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C, et al. Clinical equivalence of intranasal and oral 17 β -estradiol for postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 545-552.
131. Doren M, Azzawi FA, Donnez J, Van der Mooren MJ, Villero J, Gompel A. Therapeutic value and long-term safety of pulsed estrogen therapy. *Maturitas* 2001; 38 Suppl 1: S23-30.
132. Ozsoy M, Oral B, Ozsoy D. Clinical equivalence of intranasal estradiol and oral estrogens for postmenopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 143-146.
133. The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.
134. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620.
135. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.

136. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
137. Coope J, Thomsen JM, Poller L. Effects of "natural estrogen" replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. *Br Med J* 1975; 4: 139-143.
138. Campbell S, Whitehead M. Estrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology* 1977; 4: 31-47.
139. Marslew U, Riis B, Christiansen C. Progestogens: Therapeutic and adverse effects in early post-menopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 7-16.
140. Grey AB, CundyTF, Reid IR. Continuous combined estrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 671-677.
141. Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
142. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>
143. Agencia Española del Medicamento. <http://ww1.msc.es/agemed/Princip.htm>
144. Bullock JL, Massey FM, Gambrell D Jr. Use of medroxyprogesterone acetate to prevent menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology* 1975; 46: 165-168.
145. Morrison JC, Martin DC, Blair RA, Anderson GD, Kincheloe BW, Bates GW, et al. The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms. *Am J Obstet gynecol* 1980; 138: 99-104.
146. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980; 244: 1443-1445.
147. Albrecht BH, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 631-635.
148. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield Ak, Nelmark R A, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-352.
149. Aslaksen K, Frankendal B. Effect of oral medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 423-428.
150. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 225-228.
151. Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 13-18.
152. Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S. Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 1-5.
153. Rymer J, Morris EP. Extracts from "Clinical evidence": Menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321: 1516-1519.
154. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
155. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; 109: 1109-1114.
156. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 35-43.
157. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM, Menegocci JC, et al. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002; 5: 60-69.
158. Brewer D, Nashelsky J. What nonhormonal therapies are effective for postmenopausal vasomotor symptoms? *J Fam Pract* 2003; 52: 324-325.
159. Vercellini P, Sacerdote P, Trespidi L, Manfredi B, Panerai AE, Crosignani PG. Veralipride for hot flushes induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist: a controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62: 938-42.
160. Linquette M, Riviere J, Vague J. [Non-hormonal therapy for menopausal disorders: results of a multicentric double-blind trial (author's transl)]. [French]. *Semaine des Hopitaux* 1980; 56: 1445-1448.
161. Wesel S, Bourguignon RP, Bosuma WB. Veralipride versus conjugated oestrogens: a double-blind study in the management of menopausal hot flushes. *Curr Med Res Opin* 1984; 8: 696-700.
162. Wesel S, L'Hermite M. [Clinical study of veralipride in menopausal sudden flushes (author's transl)]. [French]. *Semaine des Hopitaux* 1980; 56: 1465-1467.

163. Delanian L. [Clinical study of the action of a new molecule, veralipride, on menopausal psychofunctional disorders (author's transl)]. [French] *Semaine des Hopitaux* 1980; 56: 1468-1470.
164. Nogrady L, Jesau R. Study of the effects of LIR 1660 (veralipride). Statistical assessment. <original> *Etude sur les effets du LIR 1660 (veralipride)*. *Evaluation statistique*. *Ev Fr Gynecol Obstet* 1981; 76: 711-714.
165. Zichella L, Falaschi P, Fioretti P, Melis GB, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Effects of different dopamine agonists and antagonists in menopausal hot flushes. *Maturitas* 1986; 8: 229-239.
166. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, Paoletti AM, Mais V, Fioretti P. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 688-692.
167. Wesel S, Bosuma WB. The alternative to hormonal treatment of menopausal vasomotor flushes: veralipride. *Sem Hop* 1983; 59: 596-599.
168. Palacios S, Menéndez C, Rodríguez A. Eficacia clínica de la THS con y sin veralipride en la sintomatología climatérica. *Prog Obst Gin* 1993; 36: 31-36.
169. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974; 1: 409-412.
170. Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 23-26.
171. Laufer LR, Eriik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 583-586.
172. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 561-565.
173. Lindsay R, Hart DM. Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. *Maturitas* 1978; 1: 21-25.
174. Salmi T, Punnonen R. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 1979; 16: 422-426.
175. Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. *Med J Aust* 1986; 144: 369-370.
176. Sonnendecker EW, Polakow ES. A comparison of oestrogen-progestogen with clonidine in the climacteric syndrome. *S Afr Med J* 1980; 58: 753-756.
177. Schindler AE, Heners D, Pater T, Wendel U, Donath EM. The treatment of the climacteric syndrome with a combination of low-dose clonidine and low-dose conjugated estrogens. *Fortschr Med* 1984; 102: 1213-1216.
178. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994; 12: 155-158.
179. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Patrick J, Hynes HE, Rosenbluth RJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer. Experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center community clinical oncology program study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 788-793.
180. Nesheim BI, Saetre T. Reduction of menopausal hot flashes by methyldopa: a double-blind crossover trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 413-416.
181. Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double blind study to evaluate the effect of methyldopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 58: 1158-1160.
182. Andersen O, Engbretsen T, Solberg V M, Orbo A. Alpha-methyldopa for climacteric hot flushes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 405-409.
183. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-345.
184. Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol* 2001; 2: 199-204.
185. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
186. Stearns V, Beebe K L, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in treatment of menopausal hot flashes. *JAMA* 2003; 289 : 2827-2834.
187. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
188. Tarim E, Bagis T, Kilicdag E, Erkanli S, Aslan E, Kuscu E. Moclobemide in the treatment of hot flashes in postmenopausal women. *Adv Ther* 2002; 19: 258-265.
189. Seidl MM, Stewart DE. Alternative treatments for menopausal symptoms. Systematic review of scientific and lay literature. *Can Fam Physician* 1998; 44: 1299-1308.
190. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173-185.
191. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-813.

192. Borrelli F, Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 235-241.
193. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms-a systematic review. *Maturitas* 2004; 47: 1-9.
194. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 2001; 61: 2163-2174.
195. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 451-471.
196. Seibel MM. Treating hot flashes without hormone replacement therapy. *J Fam Pract* 2003; 52: 291-216.
197. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 391-401.
198. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10: 58-64.
199. Philp HA. Hot flashes a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches. *Altern Med Rev* 2003; 8: 284-302.
200. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85-92.
201. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999; 2: 79-84.
202. van de Weijer P, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil(R)) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 42: 187-193.
203. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogens supplements for the treatment of hot flashes: the isoflavone clover extract (ICE) study. *JAMA* 2003; 290: 207-214.
204. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rösler A, Shmueli A, Tanos V, et al. Short-term Effects of Phytoestrogen-rich Diet on Postmenopausal Women. *Menopause* 1997; 4: 89-94.
205. Quella SK, Loprinzi CL, Barton LB, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-1074.
206. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-1455.
207. Nikander E, Kilkkinen A, Metsä-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tittinen A. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1213-1220.
208. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 1-15.
209. Warren MP, Shortle B, Dominguez JE. Use of alternative therapies in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 441-448.
210. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-282.
211. Wagner JD, Anthony MS, Cline JM. Soy phytoestrogens: research on benefits and risks. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 843-852.
212. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77: 171-183.
213. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
214. Thompson EA, Reilly D. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy* 2003; 92: 127-128.
215. Clover A, Ratsey D. Homeopathic treatment of hot flashes: a pilot study. *Homeopathy* 2002; 91: 75-79.
216. Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium-double-blind study-Cimicifuga vs. estrogenic substances. *Therapeutikon* 1987; 1: 21-23.
217. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44: S67-S77.
218. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-2745.
219. Wamecke G. Beeinflussung Klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum: Erfolgreiche Therapie mit Cimicifuga-Monoextrakt. *Med Welt* 1985; 36: 871-874.
220. Lehmann-Willebrock E, Riedel HH. Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa. *Zentralbl Gynakol* 1988; 110: 611-618.

221. Commission E. Monographs http://www.herbalgram.org/default.asp?c=comission_e
222. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68: 981-986.
223. Cheney R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. Effect of oral gamma-linolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994; 308: 501-503.
224. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Swedish Alternative Medicine Group. Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19: 89-99.
225. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
226. Wamecke G, Pfaender H, Gerster G, Gracza E. Wirksamkeit von Kawa-Kawa-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. *Zeitschrift Phytotherapie* 1990; 11: 81-86.
227. Wamecke G. Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium, klinische Wirksamkeit und Vergleich von Kava-Extrakt WS 1490. *Fortschr Med* 1991; 4: 3-7.
228. Stevinson C, Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety. *Drug Safety* 2002; 25: 251-261.
229. Davis SR, Briganti EM, Chen RQ, Dalais FS, Bailey M, Burger HG. The effects of Chinese medicinal herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women. A randomised controlled trial. *Med J Aust* 2001; 174: 68-71.
230. Chen LC, Tsao YT, Yen KY, Chen YF, Chou MH, Lin MF. A pilot study comparing the clinical effects of Jia-Wey Shiao-Yau San, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Maturitas* 2003; 44: 55-62.
231. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 2001; 4: 144-150.
232. Boblitz N, Schrader E, Henneicke-von Zepelin HH, Wustenberg P. Benefit of a fixed drug combination containing St John's Wort and Black Cohosh for climacteric patients-results of a randomized clinical trial. *Focus Altern Complement Ther* 1999; 5: 85.
233. Hudson TS, Standish L, Breed C, Bettenburg R, Dalen C, Noe J, et al. Clinical and endocrinological effects of a menopausal botanical formula. *J Naturopath Med* 1999; 7: 73-77.
234. Germaine LM, Freedman RR. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by objective methods. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 1072-1079.
235. Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 436-439.
236. Freedman RR, Woodward S, Brown B, Javaid JI, Pandey GN. Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopause hot flashes. *Menopause* 1995; 2: 211-218.
237. Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996; 17: 202-207.
238. Wyon Y, Lindgren R, Lundeborg T, Hammar M. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause* 1995; 2: 3-12.
239. Ernst E, White AR. Prospective studies of the safety of acupuncture: a systematic review. *Am J Med* 2001; 110: 481-485.
240. Ernst E, White A. Life-threatening adverse reactions after acupuncture? A systematic review. *Pain* 1997; 71: 123-126.
241. Yamashita H, Tsukayama H, White AR, Tanno Y, Sugishita C, Ernst E. Systematic review of adverse events following acupuncture: the Japanese literature. *Complement Ther Med* 2001; 9: 98-104.
242. Williamson J, White A, Hart A, Ernst E. Related articles. Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. *BJOG* 2002; 109: 1050-1055.
243. Carpenter JS, Wells N, Lambert B, Watson P, Slayton T, Chak B, et al. A pilot study of magnetic therapy for hot flashes after breast cancer. *Cancer Nurs* 2002; 25: 104-109.
244. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-727.
245. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
246. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55-62.
247. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904-911.

248. Yang TS, Tsan SH, Chen CR, Chang SP, Yuan CC. Evaluation of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone in early postmenopausal Chinese women.
249. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1999; 62: 308-315.
250. Kökcü A, Çetinkaya MB, Yanik F, Alper Tayfun, Malatyalioglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 36: 75-80.
251. Vardy MD, Lindsay R, Scotti RJ, Mikhail M, Richart RM, Nieves J, et al. Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 81-88.
252. Parsons A, Memitt D, Rosen A, Heath H, Siddhanti S, Plouffe L; Study group on the effects of raloxifene HCl with low-dose premarin vaginal cream. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 346-352.
253. Pinkerton JV, Shifren JL, La Valleur J, Rosen A, Roesinger M, Siddhanti S. Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 45-52.
254. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 259-263.
255. Nachtigal LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61: 178-180.
256. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12-18.
257. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
258. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-773.
259. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Ambrecht G, et al. determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14: 19-26.
260. Osteoporosis in Postmenopausal Women: Diagnosis and Monitoring. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 28. AHRQ Publication Number 01-E031, February 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/osteosum.htm>
261. Green CJ, Bassett K, Foerster V, Kazanjian A. Bone Mineral Density Testing: Does the Evidence Support its Selective Use in Well Women? British Columbia Office of Health Technology Assessment, 1997.
262. Bone density measurement - a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med Suppl* 1997; 739: 1-60.
263. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12: 811-822.
264. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and Management of Hip Fracture in Older People. A National Clinical Guideline, 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/56/index.html>
265. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167 (10 suppl): S1-S34.
266. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women. September 2002. Originally in *Annals of Internal Medicine* 2002;137: 526-528.
267. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137 : 529-41
268. Osteoporosis, prevention, diagnosis and treatment. A Systematic Literature Review. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, October 2003. http://www.sbu.se/Filer/Content1/publikationer/1/Eng_Osteoporos.pdf
269. New Zealand Guidelines Group. Prevention of hip fracture amongst people aged 65 years and over. 2003. <http://www.nzgg.org.nz/library/>
270. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 496-506. <http://www.seiom.org/documentos/osteoporosis.doc>
271. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A National Clinical Guideline, 2003. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html>
272. Pujjula Blanch M, Quesada Sabate M; Grupo APOC ABS Salt. Prevalence of falls in the elderly living in the community. *Aten Primaria* 2003; 32: 86-91.

272. Mendez JI, Zunzunegui MV, Beland F. The prevalence of and factors associated with falls in older persons living in the community. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 128-32.
273. Downton JH, Andrews K. Prevalence, characteristics and factors associated with falls among the elderly living at home. *Aging (Milano)* 1991; 3: 219-228.
274. Campbell AJ, Spears GF, Borrie MJ. Examination by logistic regression modelling of the variables which increase the relative risk of elderly women falling compared to elderly men. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 1415-1420.
275. Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 327: 89-95.
276. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 903-906.
277. Youm T, Koval KJ, Kummer FJ, Zuckerman JD. Do all hip fractures result from a fall? *Am J Orthop* 1999; 28: 190-194.
278. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, O'Brien LA, Maislin G, LaPann K, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1326-1331.
279. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 145-149.
280. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 664-672.
281. Ben Sadrine W, Reginster JY. Risk indices and osteoporosis screening: scope and limits. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 622-623.
282. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC Jr. Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med* 1990; 112: 96-101.
283. Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, Eisman JA. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 49-55.
284. Falch JA, Sandvik L, Van Beresteijn EC. Development and evaluation of an index to predict early postmenopausal bone loss. *Bone* 1992; 13: 337-341.
285. Diez A, Puig J, Nogues X, Knobel H, Minguez S, Supervia A, et al. Screening for bone disease risk with clinical factors in women after physiologic menopause. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 121-124.
286. Verhaar HJ, Koele JJ, Neijzen T, Dessens JA, Duursma SA. Are arm span measurements useful in the prediction of osteoporosis in postmenopausal women? *Osteoporos Int* 1998; 8: 174-176.
287. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998; 4: 37-48.
288. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000; 162: 1289-1294.
289. Koh IK, Sadrine W, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, et al. Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 699-705.
290. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, Pols H, van der Klift M, Siris E, et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 629-637.
291. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G, et al. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 2004; 15: 361-366.
292. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 89-96.
293. Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? Development and validation of a clinical tool. *Osteoporos Int* 2002; 13: 955-961.
294. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-528.
295. Stalenhoef PA, Diedenks JP, Knottnerus JA, Kester AD, Crebolder HF. A risk model for the prediction of recurrent falls in community-dwelling elderly: a prospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1088-1094.
296. Robbins AS, Rubenstein LZ, Josephson KR, Schulman BL, Osterweil D, Fine G. Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based studies. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1628-1633.
297. WHO Technical Report Series 843. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. 1994; 26.

298. Genant H, Wu C, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-1148.
299. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA* 2000; 283: 1318-1321.
300. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.
301. BlueCross BlueShield Association. Ultrasonography of Peripheral Sites for Selecting Patients for Pharmacologic Treatment for Osteoporosis. *Technology Evaluation Center Assessment Program* 2002; 17: 1-24. http://www.bcbs.com/tec/vol17/17_05.pdf
302. Faulkner KG, Pocock N. Future methods in the assessment of bone mass and structure. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 359-383.
303. Calvo M, Eyre D, Gundberg C. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333-368.
304. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 83-113.
305. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Biochemical Markers for Bone turnover in Osteoporosis* Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2001.
306. Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone* 2003; 33: 457-465.
307. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1321-1329.
308. Michaeksson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone* 2003; 32: 694-703.
309. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 504-11.
310. Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 219-227.
311. National Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis*, 2003; http://www.nof.org/physguide/inside_cover.htm
312. The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis 2002 Update. *The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*. 1-88. http://sogc.medical.org/SOGCnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/osteoMeno.pdf.
313. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Health Care Guideline Diagnosis and Treatment of Osteoporosis*, 2002. www.icsi.org
314. Curhan GC. Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 261-264.
315. Hausen HW. Fluoridation, fractures, and teeth. *BMJ* 2000; 321: 844-485.
316. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. *NHS CRD Centre for Reviews and Dissemination*. University of York, 2000 (Report N° 18). <http://www.york.ac.uk/inst/crd/fluorid.pdf>
317. Jones G, Riley M, Couper D, Dwyer T. Water fluoridation, bone mass and fracture: a quantitative overview of the literature. *Aust N Z J Public Health* 1999; 23: 34-40.
318. Demos LL, Kazda H, Cicuttini FM, Sinclair MI, Fairley CK. Water fluoridation, osteoporosis, fractures -recent developments. *Aust Dent J* 2001; 46: 80-87.
319. Hillier S, Cooper C, Kellingray S, Russell G, Hughes H, Coggon D. Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case-control study. *Lancet* 2000; 355: 265-269.
320. Phipps KR, Orwoll ES, Mason JD, Cauley JA. Community water fluoridation, bone mineral density, and fractures: prospective study of effects in older women. *BMJ* 2000; 321: 860-864.
321. Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji R, Sun S, Cao J, Emsley CL, et al. Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 932-939.
322. Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Prev Med* 1998; 27: 798-807.
323. Kelley G. Aerobic Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *J Am Geriatrics Soc* 1998; 46: 143-152.
324. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 1-12.
325. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 10-18.
326. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 65-77.
327. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 76-87.

328. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
329. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 2300-2306.
330. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-846.
331. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 259-270.
332. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254: 572-83.
333. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA. Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 1988; 4: 265-277.
334. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *BMJ* 1989; 298: 924-928.
335. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 657-665.
336. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, Puntila E, Huopio J, Saarikoski S, et al. Risks of perimenopausal fractures - a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 624-628.
337. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ* 1993; 306: 1506-1509.
338. Feskanich D, Korrick SA, Greenspan SL, Rosen HN, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women. *J Womens Health*, 1999; 8: 65-73.
339. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 485-492.
340. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose*. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 773-80.
341. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1206-1213.
342. Ilch JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Mrcevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 536-44.
343. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids *Am J Clinical Nutrition* 2004; 79: 155 - 165.
344. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaëlsson K, Alberts A, Persson I, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 983-988.
345. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 993-1001.
346. Yuan Z, Dawson N, Cooper GS, Einstadter D, Cebul R, Rimm AA. Effects of alcohol-related disease on hip fracture and mortality: a retrospective cohort study of hospitalized Medicare beneficiaries. *Am J Public Health* 2001; 91: 1089-1093.
347. Lloyd T, Rollings N, Eggl DF, Kieselhorst K, Chinchilli VM. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1826-1830.
348. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-Associated Osteoporosis Offset by Daily Milk Consumption: The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994; 271: 280-283.
349. Hamis SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 573-578.
350. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 694-700.
351. Johansson C, Mellstrom D, Lerner U, Osterberg T. Coffee drinking: a minor risk factor for bone loss and fractures. *Age Ageing* 1992; 21: 20-26.
352. Lloyd T, Johnson-Rollings N, Eggl DF, Kieselhorst K, Mauger EA, Cusatis DC. Bone status among postmenopausal women with different habitual caffeine intakes: a longitudinal investigation. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 256-261.
353. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int* 1998; 8: 355-363.

354. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 675-684.
355. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 157-163.
356. Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Coffee intake and risk of hip fracture in women in northern Italy. *Prev Med* 1995; 24: 396-400.
357. Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, Yoshimura N, Fujiwara S, Fukunaga M, et al. Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone* 1997; 21: 461-467.
358. Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
359. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905-911.
360. Feder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y. Guidelines for the prevention of falls in people over 65. The Guidelines' Development Group. *BMJ* 2000; 321: 1007-101.
361. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
362. Van Schoor NM, Deville WL, Bouter LM, Lips P. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2002; 13: 917-924.
363. Van Schoor NM, Asma G, Smit JH, Bouter LM, Lips P. The Amsterdam Hip Protector Study: compliance and determinants of compliance. *Osteoporos Int* 2003; 14: 353-359.
364. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al, the Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
365. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
366. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560-569.
367. Reid IR. Pharmacotherapy of osteoporosis in postmenopausal women: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 93-107.
368. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
369. Dawson-Hughes B, Harris SS, Kral EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
370. Trivedi DP, Doll D, and Tee Khaw K. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.
371. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Amaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
372. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
373. Rubin CD, Pak CY, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS. Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2325-2333.
374. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al: Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-539.
375. Nelson HD, Humphrey LL, LeBlanc E, Miller J, Takano L, Chan BKS, et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions. Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtsum1.htm>
376. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-419.

377. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001; 110: 442-450.
378. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
379. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, La Croix AZ, et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
380. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorf M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-1048.
381. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 Suppl 19: 1-21.
382. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
383. Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1737-1746.
384. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524-528.
385. Jolly EE, Bjamason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003; 10: 337-344.
386. Zheng S, Wu Y, Zhang Z, Yang X, Hui Y, Zhang Y, Chen S, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial in Beijing. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1127-1133.
387. Kung AW, Chao HT, Huang KE, Need AG, Taechakraichana N, Loh FH, et al. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3130-3136.
388. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747-1754.
389. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
390. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134.
391. CPMP/1070/98 1/18 EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) 2001 SCIENTIFIC DISCUSSION Name of the medicinal product: Raloxifene. <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/Evista/107098en6.pdf>
392. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.
393. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-565.
394. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 140-151.
395. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
396. Valimaki MJ, Laitinen K, Patronen A, Puolijoki H, Seppanen J, Pylkkanen L, et al. Prevention of bone loss by clodronate in early postmenopausal women with vertebral osteopenia: a dose-finding study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 937-947.
397. McCloskey E, Selby P, de Takats D, Bernard J, Davies M, Robinson J, et al. Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone* 2001; 28: 310-315.
398. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-516.

399. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2003;19: 383-94.
400. Marshall JK. The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 71-78.
401. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 517-525
402. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int* 2000; 11: 171-176.
403. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1057-1064.
404. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-463.
405. Reginster JY, Christiansen C, Roux C, Fechtenbaum J, Rouillon A, Tou KP. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 169-177.
406. Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 30: 320-324.
407. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298-307.
408. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, Hawker G, Bianchi G, Wilson K, et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4609-4615.
409. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 969-975.
410. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-661.
411. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
412. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 383-394.
413. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Ettinger MP, Mulder H, Josse RG, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 262-270.
414. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 540-551.
415. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
416. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2297-2309.
417. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212-5220.
418. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 18-23.
419. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Teriparatide for the treatment of osteoporosis. N° 44. 2003
420. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 106-111.
421. Sigurdsson G, Franzon L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med* 2001; 250: 51-56.

422. Schoofs MWCJ, van der Klift M, Hofman A, de Laet C, Herings RMC, Stijnen T, Pols HAP, et al. Thiazide Diuretics and the Risk for Hip Fracture. *Ann Int Med* 2003; 139: 476-482.
423. Reid IR, Ames RW, Or-Walker BJ, Clearwater JM, Home AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109: 362-370.
424. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516-526.
425. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468.
426. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6 Suppl): 1375S-1379S.
427. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-265.
428. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-852.
429. Adami S, Bufalino L, Cervetti R, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporos Int* 1997; 7: 119-125.
430. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, et al. Effect of ipriflavone a synthetic derivative of natural isoflavones- on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5: 9-15.
431. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482-1428.
432. Valente M, Bufalino L, Castiglione GN, D'Angelo R, Mancuso A, Galoppi P, et al. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 377-380.
433. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173-185.
434. Wenger NK. The current state of hormonal prevention of coronary heart disease in menopausal women. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 1-8.
435. Col NF, Pauker SG. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy: did expectations shape experience? *Ann Intern Med* 2003; 139: 923-929.
436. White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ* 2002; 325: 987.
437. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
438. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
439. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262-268.
440. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953.
441. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-1062.
442. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
443. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al.; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-8.
444. Oger E, Scarabin PY. Hormone replacement therapy in menopause and the risk of cerebrovascular accident. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60: 232-241.
445. Teede HJ. The menopause and HRT. Hormone replacement therapy, cardiovascular and cerebrovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 73-90.

446. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
447. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
448. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680-690.
449. Hoibraaten E, Qvigstad E, Amesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-967.
450. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
451. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.
452. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
453. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.
454. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748.
455. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 367-375.
456. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 22: 472-479.
457. Negri E, Tzonou A, Beral V, Lagiou P, Trichopoulos D, Parazzini F, et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80: 848-851.
458. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-1465.
459. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-341.
460. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880-888.
461. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582.
462. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.
463. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
464. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
465. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al; WHIMS Investigators. 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.
466. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, 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: 2651-2662.
467. Mamdani MM, Tu K, van Walraven C, Austin PC, Naylor CD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ* 2000; 162: 1421-1424.

468. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kim DS, et al. Significant differential effects of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1889-1894.
469. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999; 2: 284-6.

