

Efectividad y uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparacen en el climaterio

Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climacterium - related problems. *Full text.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/29



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Efectividad y uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio

Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climaterium-related problems. *Full text.*

Efectividad y uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio = Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climacterium related problems. [Traducido por: Alison Turner].- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

107 p.; 24 cm

1. Climaterio 2. Menopausia 3. Terapia de reemplazo de estrógeno 4. Sofocos 5. Osteoporosis posmenopáusica 6. Posmenopausia 7. Premenopausia 8. Efectos de los medicamentos. I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias II. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Traducido al inglés por: Alison Turner.

Dirección técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Este documento ha sido realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA - 2ª Planta

41020 Sevilla

España - Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

© de los contenidos: Consejería de Salud - JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-935951-9-7

NIPO: 354-07-019-0

Depósito Legal: SE - 6814 - 07

Imprime: Utrera Gráfica - 955 86 49 17 - utreragrafica@gmail.com

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

<http://publicaciones.administracion.es>

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

Efectividad y uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio

Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climacterium-related problems. *Full text.*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AE
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Revisión Bibliográfica

Centro Cochrane Iberoamericano

Panel de Expertos:

Grupo de coordinación del panel

- Dirección Técnica: Purificación Gálvez Daza. Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- Coordinación Clínica: José Manuel Silván Alfaro. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Área de Gestión Sanitaria de Osuna.
- Coordinación Metodológica: Juan Ramón Lacalle Remigio. Profesor Titular del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Sevilla.
- Apoyo Estadístico: María de la Luz Buzón Barrera. Asesora Técnica del Apoyo Estadístico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Grupo de Expertos

- Dra. Emilia Bailón Muñoz. Unidad docente Medicina Familiar y Comunitaria.
- Dr. Joaquín Calaf i Alsina. Director del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
- Dr. José Luis Dueñas Díez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
- Dr. Javier García Alegría. Director del Área Integrada de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Málaga.
- Dr. Carlos Isasi Zaragoza. Reumatólogo. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.
- Dra. Jacinta Landa Goñi. Médico de Familia del Centro de Salud Pozuelo - Estación. Miembro de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Pozuelo de Alarcón, Madrid.
- Dr. Alberto López García-Franco. Instituto Madrileño de Salud. Centro de Salud Huerta de los Frailes. Leganés. Madrid.
- Dr. Antonio Ramón Martín Gutiérrez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Empresa Pública Hospital Costa del Sol. Málaga.
- Dr. Manuel Muñoz Torres. Sociedad Andaluza de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Granada.
- M^a Teresa Nieto Rodríguez. Técnico CADIME. Granada.
- Dr. Rafael Torrejón Cardoso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jerez de la Frontera y Vicepresidente de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia. Cádiz.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones. Los revisores han sido:

Revisores externos:

Dra. Misericordia Basora. Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Clinic. Barcelona.

Dr. Arturo Pereira Saavedra. Servicio de Hematología y Hemoterapia .
Hospital Clinic. Barcelona.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, de la revisión y del grupo de expertos procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Resumen ejecutivo	11
Introducción	15
Objetivos	19
Material y Métodos	21
1. Síntesis crítica de la literatura científica	21
1.1 Revisiones sistemáticas	21
1) Criterios de inclusión	21
2) Criterios de exclusión	22
3) Estrategia de búsqueda	23
1.2 Guías de práctica clínica	23
1.3 Ensayos clínicos aleatorizados	23
1) Criterios de inclusión	23
2) Criterios de exclusión	24
3) Estrategia de búsqueda	24
2. Panel de expertos	24
2.1 Proceso previo del panel	25
2.2 Preparación del panel	25
2.3 Desarrollo de las rondas	26
Resultados	31
1. Síntesis crítica de la literatura científica	31
Síntomas y problemas de salud y su relación con la menopausia y la postmenopausia	31
Síntomas vasomotores	32
Síntomas vaginales y urinarios (incontinencia urinaria), sexualidad y calidad de vida	34

Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal	34
Osteoporosis y riesgo de fractura	35
Evaluación del riesgo de fractura	35
Pruebas para la detección de los cambios de la masa ósea y la tasa de recambio óseo	36
Prevención y tratamiento de la osteoporosis y el riesgo de fractura	36
Cribado de la osteoporosis	38
2. Panel expertos	38
2.1. Primera ronda	38
2.2. Tercera ronda	42
Conclusiones	45
1. Manifestaciones clínicas	45
2. Medidas para el tratamiento de los síntomas vasomotores	45
3. Medidas para el tratamiento de los síntomas vaginales	46
4. Medidas para el tratamiento de otros síntomas	47
5. Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal	47
6. Osteoporosis y riesgo de fractura	48
Bibliografía	53
Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climacterium-related problems. Full text.	65

Resumen ejecutivo

Título: Efectividad y uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio.

El climaterio es 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. La OMS define la menopausia natural como el cese permanente de la menstruación que resulta de la pérdida de la actividad folicular ovárica 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.

La postmenopausia es el período que se inicia a partir de los 12 meses de la fecha de la última regla.

Existe controversia sobre cuales son los problemas que pueden ser asociados realmente al climaterio y la postmenopausia, si deben ser tratados y como. Esto se ha hecho mas patente, a partir de la publicación del estudio WHI sobre tratamiento de mujeres posmenopáusicas con terapia hormonal (TH). A los cinco años de seguimiento la rama del estudio en la que se valoraba el papel preventivo sobre determinadas enfermedades crónicas de los estrógenos conjugados equinos asociados a acetato de medroxiprogesterona fue suspendida al observarse que las mujeres presentaban un aumento significativo en el número de cáncer de mama y eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovascular y tromboembolismo pulmonar) en relación a las tratadas con placebo. Sus conclusiones y las implicaciones de las mismas han suscitado reacciones que van desde el desconcierto hasta el desacuerdo, tanto entre los profesionales como entre las propias mujeres.

En el año 2005, the National Institutes of Health realizó una conferencia de consenso para identificar los síntomas relacionados con la menopausia y evaluar los tratamientos utilizados en base a la evidencia científica existente. Las conclusiones de la revisión sistemática de la literatura, que se llevó a cabo como apoyo a la conferencia de consenso, definían los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal como los de mayor consistencia en la asociación con el periodo de la transición menopáusica. Además, planteaban que “el análisis de riesgos y beneficios es importante para la mujer con síntomas vasomotores graves y que suponen una carga en su vida diaria. Estas mujeres, pueden estar dispuestas a asumir mayores riesgos para reducir estos síntomas”. The National Institute of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms (<http://www.annals.org/cgi/>

reprint/0000605-200506210-00117v1.pdf).

En nuestro país, la Guía de Práctica Clínica sobre la menopausia y postmenopausia, publicada en el año 2004 por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y el Centro Cochrane Iberoamericano, define el tratamiento con estrógenos -con o sin progestágenos- como efectivo y determina que continúa siendo apropiado en el tratamiento de los síntomas vasomotores intensos que afectan la calidad de vida.

La situación de incertidumbre que ha generado en las mujeres -e incluso en los profesionales- el tratamiento de la menopausia ha dado lugar a que sea prioritario profundizar en la evaluación de la efectividad de las intervenciones sanitarias en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio y la postmenopausia.

En este contexto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía propone al Ministerio de Sanidad y Consumo el desarrollo de un Proyecto de investigación de especial interés. Dicho proyecto tiene como objetivo evaluar la efectividad y el uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio y la postmenopausia.

La metodología que se ha empleado ha sido la realización de una revisión síntesis crítica de la literatura y un panel de expertos.

La síntesis, realizada con la colaboración del Centro Cochrane Iberoamericano, parte de un documento previo que sintetiza críticamente la evidencia disponible hasta el año 2003 y que sirve de base para la elaboración de la anteriormente citada Guía de Práctica Clínica sobre menopausia y postmenopausia. Este documento se completa con una síntesis crítica de la evidencia disponible sobre la menopausia y postmenopausia durante los años 2004 y 2005, preferentemente en forma de documentos de síntesis (revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica [GPC]). Sólo cuando se percibió que éstos no estaban actualizados (según la fecha de búsqueda reflejada en estos documentos), se procedió a la identificación de ensayos clínicos aleatorizados publicados con posterioridad a esa fecha. La búsqueda se hizo en bases de datos específicas de GPC y en las bases electrónicas habituales. Se elaboró una estrategia de búsqueda y se definieron criterios de inclusión y exclusión.

Para el panel de expertos se utilizó el método RAND. Para ello se creó un grupo de coordinación y se constituyó el panel seleccionando a los expertos en base a explícitos.

Los resultados de la revisión indican que los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal son los problemas asociados de manera más consistente con el climaterio y la postmenopausia.

Por otra parte, la asociación de las alteraciones del sueño, las molestias urinarias, la disfunción sexual, el estado de ánimo y la calidad de vida con el climaterio y la postmenopausia es inconsistente.

Respecto a los tratamientos hormonales que han demostrado efectividad para los síntomas vasomotores y de sequedad vaginal, se incluyen los estrógenos, con o sin progestágenos. La efectividad está ligada al uso, así cuando dejan de ser utilizados desaparece su efecto. Ahora bien, hay que considerar que el uso de estrógenos con progestágenos puede conllevar riesgos.

El uso de estrógenos solos puede aumentar el riesgo de tromboembolismo, ictus, demencia, y disminuir la capacidad cognitiva. De forma global, los efectos perjudiciales de los estrógenos solos son probablemente mayores que los beneficios potenciales en las afecciones crónicas.

La terapia hormonal (TH) combinada con estrógenos y progestágenos puede reducir el riesgo de fracturas y cáncer colorectal, pero no tiene efectos beneficiosos sobre la enfermedad coronaria. Asimismo, puede conllevar un aumento del riesgo de cáncer de mama, tromboembolismo venoso, ictus, colecistitis, demencia, y una menor función cognitiva global.

En el balance entre beneficios y riesgos, la mujer tiene un papel primordial en la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir.

Para otros tratamientos no hormonales, alternativos o incluso otras técnicas, la evidencia sobre su efectividad es inconsistente. La calidad de los estudios en los que se sustentan es baja, suelen estar basados en muestras pequeñas, con información limitada o nula sobre efectos adversos, por lo que sus resultados son poco generalizables.

Los resultados del Panel Expertos indican que no es adecuado tratar a mujeres sin síntomas o con síntomas que ellas no consideran problemáticos; tengan o no factores de riesgo. Así mismo, los expertos consideran que es adecuado tratar a mujeres sanas sin factores de riesgo y con síntomas vasomotores con los estrógenos (específicamente el 17-beta estradiol transdérmico, los estrógenos equinos y el valerato de estradiol). En caso de que se tenga que asociar estrógenos con un progestágeno, los dos fármacos que se consideran adecuados son la progesterona natural y la 17-alfa hidroxiprogesterona.

Los fitoestrógenos y la cimífuga racemosa se consideran inadecuados para el tratamiento de los síntomas vasomotores en el climaterio y la postmenopausia.

Es adecuado el uso de los estrógenos como tratamiento para los síntomas vaginales, en concreto el estriol y el promestrieno por vía vaginal, tanto en mujeres sin factores de riesgo como con alguno de ellos.

Con relación a la osteoporosis postmenopáusica los expertos consideran adecuado realizar una densitometría solo a mujeres mayores de 65 años

y con factores de riesgo de tener una fractura osteoporótica. En cuanto a la adecuación de tratar, se considera que las mujeres menores de 65 años y con factores de riesgo de fractura osteoporótica o mujeres mayores de 65 años, tengan o no factores de riesgo de fractura, deben ser tratadas con suplementos de calcio y vitamina D. En aquellas mayores de 65 años, con factores de riesgo de fractura osteoporótica, se considera adecuado asociar a este suplemento el tratamiento con bisfosfonatos o ranelato de estroncio.

Introducción

El climaterio es el período de vida de la mujer que comienza entre 2 y 8 años antes de la fecha de la menopausia y finaliza en un período situado entre 2 y 6 años posteriores a la menopausia. La OMS define la menopausia natural como el “cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva, después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas”. A partir de la menopausia se inicia un periodo denominado postmenopausia.

La menopausia natural se sitúa entre los 45 y 55 años, con una media en torno a los 50 años tanto en la población mundial como en nuestro entorno. En esta etapa de la vida, suceden cambios en el organismo que determinan la aparición de síntomas o problemas y la vivencia de estos cambios depende tanto de la propia mujer, como de factores culturales (De la Gándara J et al. 329-36). 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.

Los problemas que pueden ocurrir en este periodo de la vida de la mujer van desde los relacionados con síntomas vasomotores y sequedad vaginal, hasta la osteoporosis. Sin embargo existe controversia cuando se trata de definir cuales son los problemas que pueden ser asociados realmente al climaterio y la postmenopausia. Dicha controversia se ha focalizado en los últimos años en el uso de terapia hormonal (TH) para prevenir o aliviar problemas o síntomas que pueden aparecer en este periodo.

Estudios epidemiológicos realizados entre los años 1980 y 2000 sugerían un posible papel preventivo y protector de los estrógenos para enfermedades cardíacas y otros importantes problemas de salud en mujeres menopáusicas sometidas a TH.

La aparición en el año 2002 de los resultados preliminares del estudio controlado y aleatorio conocido como *Women's Health Initiative* (WHI) (Anderson et al. 1701-12) en la revista JAMA, marcó un antes y un después en el uso de la terapia hormonal (TH).

Este estudio, realizado en mujeres postmenopáusicas, fue diseñado con la intención de evaluar diversas estrategias de prevención atribuidas a la TH, para lo cual se estudiaron dos regímenes terapéuticos distintos: estrógenos conjugados de equino más acetato de medroxiprogesterona en mujeres con útero o estrógenos conjugados equinos solos en mujeres sin útero. La rama del estudio que analizaba los efectos preventivos de la TH en mujeres con

útero fue suspendida a los 5,2 años al encontrarse que los riesgos de la TH superaban a los beneficios. En concreto se observó un incremento significativo anual de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), cáncer de mama y trombosis venosas, y solo pudo demostrarse útil como estrategia preventiva en el caso del cáncer colorectal y las fracturas de cadera, no existiendo diferencias significativas anuales entre esta rama del estudio y placebo en cuanto a cáncer de endometrio o muertes anuales.

La rama del estudio que analizaba los efectos preventivos de la TH con estrógenos solos en mujeres sin útero, fue prolongada hasta los 6,8 años, periodo en que se decidió dar por finalizado el estudio. En ese momento se demostró un incremento significativo anual de ACV en la rama de estudio, no pudiendo pronunciarse definitivamente sobre el efecto potencialmente beneficioso o perjudicial sobre los episodios de trombosis venosas o de cáncer de mama. No se reflejaron diferencias entre ambos grupos a la hora de comparar las tasas anuales de cáncer colorectal, o muertes generales, mientras que se mantenía en este grupo un efecto protector del tratamiento con estrógenos sobre las fracturas de cadera.

Según resultados más recientes de este estudio, la terapia hormonal utilizada no parece aumentar de forma significativa la calidad de vida en las mujeres postmenopáusicas, excepto en aquellas con síntomas vasomotores severos.

Si antes del estudio WHI se consideraba la TH el tratamiento preventivo de distintos problemas de salud que aparecían con mayor frecuencia después de la menopausia, en la actualidad, y según los resultados del citado trabajo, no se aconseja el uso de TH para la prevención de estos problemas en las mujeres postmenopáusicas.

The National Institutes of Health (NIH) realizó en el año 2005 un informe sobre la conferencia de consenso de expertos que se organizó para identificar los síntomas relacionados con el climaterio y evaluar los tratamientos utilizados en base a la evidencia científica existente. Dicho informe surgió de la necesidad, tanto de los profesionales como de las mujeres, de conocer los tratamientos médicos o no médicos más seguros y efectivos para tratar los síntomas del climaterio.

Las conclusiones de la revisión sistemática de la literatura, que se llevó a cabo como apoyo a la conferencia de consenso, definían los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal como los de mayor consistencia en la asociación con el periodo de la transición menopáusica y planteaban que “el análisis de riesgos y beneficios es importante para la mujer con síntomas vasomotores graves y que suponen una carga en vida diaria. Estas mujeres, pueden estar dispuestas a asumir mayores riesgos para reducir estos síntomas”

En nuestro país, la Guía de Práctica Clínica sobre la menopausia y postmenopausia, publicada en el año 2004 por la Sociedad Española de

Ginecología y Obstetricia, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y el Centro Cochrane Iberoamericano, define el tratamiento con estrógenos, con o sin progestágenos, como efectivo y determina que continúa siendo apropiado en el tratamiento de los síntomas vasomotores intensos que afecten la calidad de vida.

Desde otra perspectiva, algunos autores ponen de manifiesto que existe una tendencia a la medicalización en temas en los que no hay evidencia a favor del tratamiento, especialmente en el farmacológico (Márquez S and Meneu R 47-53).

Todo ello ha originado una situación de incertidumbre en las mujeres —e incluso en los profesionales— en relación con el tratamiento de los síntomas que aparecen en el climaterio y la postmenopausia, que ha dado lugar a que sea prioritario profundizar en la evaluación de la efectividad de las intervenciones sanitarias en el manejo de los problemas que aparecen en este periodo con la finalidad de aportar información clara y basada en la evidencia científica que permita a las mujeres y los profesionales sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.

Además de lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta los resultados de un estudio cualitativo sobre las expectativas y experiencias de las mujeres en la etapa del climaterio llevado a cabo por la Escuela Andaluza de Salud Pública, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha identificado como un tema de investigación de especial interés “Intervenciones Sanitarias en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio: Efectividad y Uso Adecuado”, por sus implicaciones y connotaciones socioculturales y por la controversia existente desde hace unos años sobre su tratamiento y lo ha propuesto al Ministerio de Sanidad y Consumo como proyecto a desarrollar en el marco del convenio de colaboración para el desarrollo del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud.

Objetivos

Evaluar la efectividad y el uso adecuado de las intervenciones en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio y la postmenopausia, con los siguientes objetivos específicos:

1. Revisar la evidencia sobre la efectividad de las intervenciones sanitarias en el manejo de los problemas que aparecen en el climaterio y la postmenopausia.
2. Recoger la opinión de los clínicos, en aquellas áreas donde no hay suficiente evidencia científica o existe controversia sobre las circunstancias en que es adecuado tratar y que tipo de tratamiento es el más indicado.

Material y Métodos

Dada la especificidad de los objetivos, fue necesario abordarlos con distintas metodologías a fin de dar respuesta a los mismos:

1. Para el primer objetivo se consideró oportuno solicitar al Centro Cochrane Iberoamericano la realización de la revisión de la literatura científica que aportara una síntesis crítica de la evidencia científica.
2. Para el objetivo segundo, el método que se consideró adecuado fue una reunión de expertos.

1. Síntesis crítica de la evidencia científica

La revisión, realizada con la colaboración del Centro Cochrane Iberoamericano, parte de un documento previo que sintetiza críticamente la evidencia disponible hasta el año 2003 y que sirve de base para la elaboración de la anteriormente citada Guía de Práctica Clínica sobre menopausia y postmenopausia. Este documento se completa con una síntesis crítica de la evidencia disponible sobre la menopausia y postmenopausia durante los años 2004 y 2005.

Puesto que se trataba de tipos de estudio distintos que requieren de métodos específicos (tanto para su búsqueda como para su valoración crítica e interpretación de los datos), a continuación se detallan, en apartados separados, los métodos empleados para cada tipo de estudio.

1.1 Revisiones sistemáticas

1) Criterios de inclusión

Tipos de estudios

Revisiones sistemáticas publicadas entre 2004 y 2005 que hayan evaluado ensayos clínicos realizados sobre 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.

Para aceptar un estudio como revisión sistemática los autores deben haber definido con precisión:

- Cuál era el tema clínico de la revisión
- Haber explicitado qué estrategias se habían seguido para recuperar la evidencia científica relevante en relación con el tema de revisión (búsqueda bibliográfica exhaustiva de la literatura científica información sobre bases de datos fechas, listado de las instrucciones)
- Haber establecido unos criterios explícitos para la selección de estudios y para la valoración de la calidad de los estudios incluidos.

Se incluyeron informes de evaluación si estos incluían detalles acerca de la estrategia búsqueda y la valoración metodológica de los estudios.

El idioma de publicación fue el inglés o el español.

Tipos de participantes

Las revisiones incluyeron ensayos clínicos aleatorizados realizados en mujeres en la etapa de la postmenopausia.

Tipos de intervenciones

Las revisiones se centraron en la evaluación de cualquier intervención relacionada con la atención de las mujeres posmenopáusicas, con un enfoque amplio abarcando cualquier manifestación clínica que a priori se considere asociada a esta etapa de la vida de la mujer. Éstas incluían tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas.

2) Criterios de exclusión

Revisiones realizadas exclusivamente con estudios no aleatorios.

Revisiones narrativas.

Documentos de consenso.

Revisiones en que la búsqueda bibliográfica fuera manifiestamente incompleta o no estuviera especificada en absoluto.

3) Estrategia de búsqueda

Para la identificación de las revisiones sistemáticas se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline (1964-2005; acceso mediante PubMed), y en la Biblioteca Cochrane.

Se revisaron además las listas de referencias bibliográficas de las revisiones relevantes, así como de los archivos personales, para la identificación adicional de estudios potencialmente elegibles.

1.2 Guías de práctica clínica

Se realizó una búsqueda de Guías de Práctica Clínica a través del buscador de información médica Tripdatabase (www.tripdatabase.com) y en sitios web de agencias y GPC, o repertorios de reconocido prestigio internacional en la elaboración y compilación de Guías.

Sólo se aceptaron para su consideración aquellas guías elaboradas por instituciones de las que se conocían los métodos de trabajo según la metodología internacionalmente reconocida para la elaboración de GPC de calidad (AGREE).

Obviamente, las GPC debían incluir revisiones que cumplieran los criterios detallados en el apartado anterior.

1.3 Ensayos clínicos aleatorizados

1) Criterios de inclusión

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la eficacia de los tratamientos existentes para la atención de mujeres en la etapa de la postmenopausia. El idioma de publicación fué el inglés o el español.

Tipos de participantes

Los ensayos clínicos debían haber sido realizados con mujeres en la etapa de la postmenopausia.

Tipos de intervenciones

Se aplicaron los mismos criterios que para las revisiones sistemáticas, recogiendo los ensayos clínicos que evaluaban cualquier intervención, farmacológica o no farmacológica, relacionada con la atención de las mujeres postmenopáusicas.

2) Criterios de exclusión

Ensayos no aleatorizados.

Ensayos con una calidad metodológica deficiente .

Ensayos clínicos con muy pocos pacientes o una tasa de abandono superior al 40% de las mujeres inicialmente aleatorizadas.

3) Estrategia de búsqueda

Para la identificación de los ensayos clínicos se siguió la misma estrategia de búsqueda diseñada para la identificación de las revisiones sistemáticas.

2. Panel de expertos

En determinadas ocasiones, los ensayos clínicos de los que se dispone no proporcionan evidencias al nivel de detalle suficiente para decidir el tratamiento de todos los tipos de pacientes que se dan en la realidad clínica. Aunque se carezca de evidencias científicas robustas, diariamente los médicos deben tomar decisiones sobre la indicación de tratamientos.

Para esas situaciones se han desarrollado métodos, genéricamente llamados “de consenso” que combinan las mejores evidencias científicas disponibles, con la opinión colectiva de los expertos en un problema, para establecer la indicación de un tratamiento con el grado de detalle suficiente de las características del paciente.

En el tema que nos ocupa, se ha empleado para obtener la opinión colectiva de los expertos el método de Uso Adecuado de RAND. Este método se basa en la técnica de consenso Delphi, aunque con modificaciones. Una descripción bastante completa aparece en la publicación Metodología de Expertos. Consenso en Medicina (Berra A, Marín I, and Álvarez R)

2.1 Proceso previo del panel

Un técnico de la AETSA se ocupó de la planificación y la coordinación técnica de la conferencia de consenso.

La coordinación metodológica se llevó a cabo por un experto en método RAND al que se sumaron un clínico y una técnica estadística de la AETSA, quien ha desarrollado las rutinas informáticas para el panel y el análisis estadístico de los resultados.

2.2 Preparación del panel

2.2.1 Revisión de publicaciones y de evidencia científica

Se proporcionó como documento base para la el grupo de expertos la revisión sistemática.

2.2.2 Preparación previa de las preguntas o recomendaciones

Con los resultados de la revisión se elaboraron las cuestiones sobre las que el panel de expertos debía pronunciarse.

2.2.3 Elaboración de una lista de escenarios o indicaciones

Se elaboraron los escenarios y se seleccionaron las variables.

Un escenario categoriza a los pacientes o sujetos a partir de sus características personales (p.e. edad), sus síntomas, los resultados de pruebas diagnósticas o de su historia clínica.

Las variables elegidas para construir los escenarios son aquellas que se consideran que influyen en el clínico, a la hora de tomar la decisión de indicar un tratamiento.

Las características que sirven de base para construir los escenarios se seleccionaron en el paso anterior, y se combinaron para obtener una lista exhaustiva (ningún sujeto puede quedarse sin verse reflejado en un escenario) y mutuamente excluyente (un paciente no debe reflejarse más que en un escenario y solamente en uno).

2.2.4 Constitución del panel

Tipo de panel. El panel ha tenido un carácter multidisciplinar, dado los objetivos del mismo. Para ello, se ha contado con profesionales de distintas especialidades médicas así como personas que, sin que necesariamente sean especialistas en el tema, puedan enriquecer las discusiones del panel. Dado que es positivo consultar a las sociedades científicas para que nominen una parte de los panelistas, se contó también con ellas para incluir profesionales que participaran en calidad de expertos representantes de las mismas. El número final de expertos fue 11 (los paneles de esta metodología aconsejan entre 8 y 12).

Los criterios para seleccionar a los panelistas han sido:

- Liderazgo clínico y científico reconocido.
- Ausencia de conflicto de intereses.
- Diversidad geográfica.
- Diversidad en el tipo de hospital y servicio.
- Capacidad de trabajo en equipo, ausencia de visiones rígidas.
- Compromiso para participar en las actividades del panel (puntuaciones, reunión, etc).

2.3 Desarrollo de las rondas

La participación de los expertos se ha realizado en etapas que se denominan rondas. En cada una de ellas, los expertos asignan una puntuación a cada escenario. La diferencia entre rondas se refiere a si este trabajo lo hacen de forma aislada o junto con otros expertos

2.3.1 Primera ronda

Los panelistas o expertos recibieron un cuadernillo, junto con la revisión de la literatura en su domicilio. En ese cuadernillo se recogían las indicaciones o escenarios construidos por el equipo de investigación, y en cada escenario una escala numérica de 1 a 9.

Inicialmente, el grupo de coordinación del Panel elaboró una lista de 104 escenarios. Los escenarios se elaboraron partiendo de la revisión

sistemática, a la que se sumó la experiencia del asesor clínico. Dichos escenarios se remitieron a los panelistas en un cuadernillo junto con la revisión sistemática y un documento de apoyo en el que se les explicaba en que consistía el método RAND y como trabajar con él. Este cuadernillo incluía una relación de los capítulos y escenarios, además de un glosario de términos que permitiera trabajar con conceptos homogéneos.

Los resultados de esta primera ronda fueron analizados estadísticamente. Una vez que se dispuso de los datos estadísticos, el grupo de coordinación del panel se reunió para elaborar el listado de nuevos escenarios y capítulos.

Los panelistas trabajaron de forma individual y sin intercambiar opiniones con otros panelistas, sobre el cuadernillo, marcando su opinión en la escala.

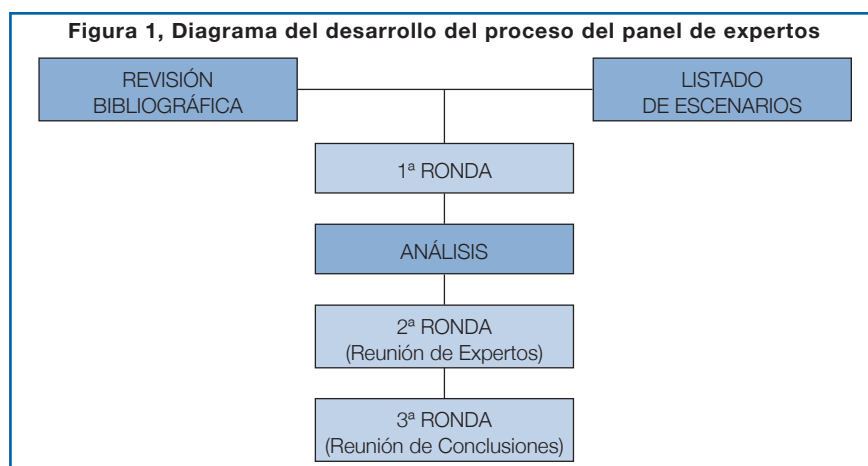
Las puntuaciones permiten graduar la opinión de los expertos sobre la adecuación de un tratamiento en un escenario, desde 1 (muy inadecuado) a 9 (muy adecuado). La puntuación en el intervalo de 4 a 6 califica tanto que:

- los beneficios y riesgos de las dos alternativas se igualan
- ninguna de las dos indicaciones es adecuada, o
- el experto no tiene claro cómo calificar la indicación.

La revisión de la literatura sirve de material de apoyo, y el experto es libre de tenerla en cuenta para puntuar.

Se entiende por desacuerdo la falta de consenso, ya sea porque el grupo está polarizado en posiciones discrepantes, o bien sus calificaciones están dispersas a lo largo de toda la gama entre el 1 y el 9. Para hacer operativa la situación de “desacuerdo”, esta se da si 3 o más de las calificaciones caen en los intervalos 1-3 frente a 7-9. (Alonso C et al.).

El equipo investigador recopiló los cuadernillos de todos los panelistas, grabando los datos y aplicando unos criterios previamente establecidos, para realizar el análisis de las puntuaciones de la primera ronda.



2.3.2 Segunda ronda

Se celebró una reunión de un día entre los investigadores y los miembros del panel para discutir las circunstancias clínicas o escenarios, así como las puntuaciones obtenidas, haciendo hincapié en los escenarios de menor acuerdo.¹ Después los panelistas volvieron a evaluar los diferentes escenarios en la misma reunión.

La finalidad de la segunda ronda era determinar en qué circunstancias es adecuado tratar los síntomas de la menopausia. Para ello, como ya se ha comentado, con los resultados de la primera ronda el grupo de coordinación elaboró un listado de los 28 escenarios, agrupados en 4 capítulos, que se enviaron a los panelistas para su votación. Los tres primeros capítulos se referían a síntomas de la menopausia, y el cuarto abordaba la osteoporosis y densitometría ósea.

Una vez cumplimentados, los cuadernillos fueron devueltos a la AETSA para su análisis, tras lo cual se convocó la reunión de expertos (panel de expertos).

¹ En este punto el Panel de Expertos decidió unificar criterios sobre los factores de riesgo a considerar, basados en la mejor evidencia disponible al respecto. En este sentido fueron consensuados los siguientes factores de riesgo a tener en cuenta a la hora de valorar la adecuación de una intervención en cada caso:

- Factores de Riesgo de Cáncer de Mama
 - Antecedentes de cáncer de mama en familiar de 1º (especialmente la madre)
- Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular
 - HTA
 - Hipercolesterolemia
 - Diabetes Mellitus
 - Tabaquismo
 - Baja fracción sérica HDL-colesterol
 - Edad avanzada
- Factores de Riesgo de Enfermedad Tromboembólica
 - Antecedente previo de episodio de enfermedad tromboembólica
- Factores de Riesgo de Fractura Osteoporótica

Se consideró a la edad con la suficiente importancia como para establecer dos subgrupos de escenarios en base a este parámetro (65 años).

- Historia personal de Fractura Osteoporótica
- Historia familiar (1º) de Fractura Osteoporótica (especialmente si es cadera)
- Antecedentes de tratamiento sistémico con corticoides (> 3 meses)
- Índice de masa corporal < 20

2.3.3 Tercera ronda

La tercera ronda es un complemento que se introdujo en el método hace varios años para obtener información sobre la necesidad de un tratamiento. Sobre ese uso primitivo, se han ido asociando otras finalidades como la de fijar prioridades, o como en este trabajo, la selección de un procedimiento o tratamiento específico.

Así pues, una vez puntuados los escenarios en la segunda ronda y aplicando los criterios estadísticos, se planteó una tercera ronda para identificar qué tratamientos específicos eran más adecuados. Con este propósito se seleccionaron solamente aquellos escenarios que habían sido clasificados como adecuados en la segunda ronda.

Mientras que la opinión del panel expresada en la segunda ronda sirvió para establecer en qué mujeres es adecuado instaurar un tratamiento, las conclusiones de la tercera ronda han servido para esclarecer qué tratamiento(s) es indicado prescribir.

2.3.4 Redacción del documento con los resultados y análisis del panel

Finalmente la opinión de los panelistas se ha recogido en el apartado resultados del presente informe. En cada escenario se refleja la calificación del uso de tratamiento con las categorías de adecuado, inadecuado o dudoso; el valor de la mediana de las puntuaciones y la distribución de frecuencias de dichas puntuaciones. Así mismo se define si existe acuerdo o desacuerdo entre los panelistas en relación con la adecuación, inadecuación o duda expresada por los miembros del panel.

Resultados

1. Síntesis crítica de la evidencia científica

A continuación se expone un extracto de los resultados de la síntesis crítica de la evidencia científica².

La búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas generó 550 registros, de los cuales se recuperaron 91 a texto completo. Tras la lectura de los mismos y aplicando los criterios de inclusión finalmente quedaron 47 estudios.

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

¿Qué síntomas o problemas de salud presentan una asociación causal con la disminución de estrógenos en la mujer postmenopáusica?

1. Los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal son los síntomas asociados de manera más consistente con la transición menopáusica.
2. La asociación de las alteraciones del sueño, las molestias urinarias, la disfunción sexual, el estado de ánimo y la calidad de vida con la transición menopáusica es inconsistente.
3. No se dispone de información sobre la relación entre la transición menopáusica y las alteraciones del área cognitiva y sangrado uterino. Tampoco se dispone de información sobre el inicio, duración e intensidad de los síntomas de manera específica.
4. Tampoco se dispone de datos concluyentes sobre la influencia de la etnia o la raza, la edad de comienzo de la sintomatología, el índice de masa corporal, la ooforectomía previa, la presencia de depresión o el consumo de tabaco.
5. La información disponible está limitada por las diferencias en las definiciones utilizadas, en la evaluación de los síntomas, así como por la variabilidad de las poblaciones estudiadas.

² Para más información sobre esta revisión contactar con www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa.

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

Síntomas vasomotores

Intervenciones no farmacológicas

1. La evidencia sobre una relación entre el IMC o el consumo de tabaco con los síntomas menopáusicos es contradictoria y no concluyente.
2. La evidencia sobre la eficacia del ejercicio físico sobre los síntomas vasomotores es débil y no concluyente.
3. Son necesarios más estudios de calidad sobre la relación de estos factores de riesgo y sobre la influencia del ejercicio en la sintomatología menopáusica.

Intervenciones farmacológicas

Tratamientos hormonales

1. Los únicos tratamientos efectivos para los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal siguen siendo los estrógenos con o sin progestágenos*.
2. La tibolona se muestra eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores pero la evidencia es menos robusta que para los estrógenos con o sin progestágenos*.
3. Algunos de los ensayos, pero no todos, que evaluaron sueño, estado de ánimo y depresión, sexualidad y calidad de vida también mostraron algún grado de beneficio del tratamiento hormonal en comparación con placebo*.

** Valorar riesgos y beneficios del tratamiento hormonal.*

Tratamientos no hormonales

1. Los antihipertensivos muestran efectos modestos y, a menudo contradictorios o inconsistentes, para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Los estudios disponibles, en general, son pequeños y con un seguimiento a corto plazo. La gabapentina ha mostrado resultados favorables con respecto al placebo, pero los datos disponibles son todavía escasos y el efecto modesto. Así mismo, no está exenta de efectos adversos.
2. Los antidepresivos muestran resultados inconsistentes para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Los estudios disponibles

son de pequeño tamaño, con un seguimiento a corto plazo y de calidad variable. Algunos de ellos, como la paroxetina y la venlafaxina, podrían disminuir los sofocos de manera moderada y mejorar la calidad de vida de las mujeres sintomáticas, tanto de las que presentan una menopausia normal, como para las supervivientes de un cáncer de mama. Entre los efectos adversos conocidos de los antidepresivos se encuentran la disminución de la libido, insomnio, cefalea y náuseas. Los efectos adversos a largo plazo son desconocidos.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha suspendido la comercialización de veraliprida (Agregal®) debido a que el balance beneficio-riesgo resultaba desfavorable en las indicaciones autorizadas (tratamiento de los sofocos y de las manifestaciones psicofuncionales de la menopausia confirmada).
4. La retirada del tratamiento con veraliprida debe realizarse reduciendo paulatinamente la dosis. Hay que tratar de tranquilizar a la mujer con una explicación clara de que existen alternativas de tratamiento eficaces. Deberá prestarse especial atención a las pacientes en las que tras la retirada aparezcan síntomas de depresión, ansiedad o ataques de pánico.

Tratamientos alternativos

1. Los ensayos disponibles sobre los tratamientos alternativos muestran en ocasiones resultados favorables, como en el caso de los fitoestrógenos o la cimífuga racemosa, para el tratamiento de los síntomas vasomotores. No obstante, los resultados son a menudo inconsistentes, la calidad de los estudios es baja, suelen ser de pequeño tamaño y sus resultados poco generalizables.
2. El considerable efecto placebo observado refleja la considerable fluctuación de la sintomatología.
3. Los datos sobre los efectos secundarios y la seguridad a largo plazo sobre los tratamientos alternativos son todavía escasos.
4. Se necesitan más estudios de calidad, pues algunos de los tratamientos actuales para los que se dispone de escasa evidencia o evidencia inconsistente podrían, en un futuro, mostrarse también efectivos en el caso de que sean evaluados convenientemente.

Otras técnicas

1. La evidencia sobre la efectividad de la relajación para los síntomas vasomotores muestra un efecto beneficioso de manera consistente aunque actualmente los datos son escasos y la calidad de los estudios, mejorable.

2. Actualmente, la calidad y la cantidad de la evidencia sobre otras técnicas (acupuntura, manipulación osteopática, etc.) es muy limitada y los escasos resultados disponibles son inconsistentes.

Síntomas vaginales y urinarios (incontinencia urinaria), sexualidad y calidad de vida

1. El tratamiento hormonal con estrógenos con o sin progestágenos es efectivo para el tratamiento de los síntomas vaginales.
2. El tratamiento hormonal con estrógenos con o sin progestágenos puede empeorar los síntomas de incontinencia urinaria e incluso producirla en mujeres previamente sanas.
3. La testosterona añadida al tratamiento hormonal presenta un beneficio modesto sobre la función sexual de las mujeres postmenopáusicas.
4. El tratamiento hormonal muestra resultados inconsistentes sobre la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas.

Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal

¿Cuáles son los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal?

1. El uso de estrógenos solos puede aumentar el riesgo de tromboembolismo, ictus, demencia, y una disminución de la capacidad cognitiva. La evidencia es limitada para determinar sus efectos sobre el cáncer de mama, el cáncer de ovario, o el cáncer colorectal así como sobre la mortalidad por cáncer de mama o la mortalidad por todas las causas. De forma global, los efectos perjudiciales de los estrógenos solos son probablemente mayores que los beneficios potenciales en las afecciones crónicas.
2. La TH combinada con estrógenos y progestágenos puede reducir el riesgo de fracturas y cáncer colorectal pero no tiene efectos beneficiosos sobre la enfermedad coronaria. Asimismo, puede conllevar un aumento del riesgo de cáncer de mama, tromboembolismo venosos, ictus, colecistitis, demencia, y una menor función cognitiva global.
3. El tratamiento hormonal para la prevención de las afecciones crónicas presenta un balance beneficio riesgo desfavorable. Aunque

es posible que otros tipos de tratamiento hormonal u otras dosis no presenten estos resultados adversos, es necesario que los datos provengan de ensayos con variables de resultado relevantes para las mujeres, antes de que puedan ser recomendados para esta indicación.

4. No es adecuado aplicar de forma genérica los resultados sobre los efectos adversos observados en los grandes estudios como el WHI sin distinguir grupos de edad, dado que el riesgo absoluto para muchas afecciones se dobla cada diez años. En este sentido, las mujeres de alrededor de 50 años presentan aproximadamente la mitad del riesgo de las de 60 y una cuarta parte del riesgo de las de 70 años.
5. El balance entre los riesgos y beneficios se verá influenciado por las preferencias personales de cada mujer, su riesgo de presentar una afección crónica, y la presencia o no de síntomas menopáusicos. La toma de decisiones conllevará, por tanto, la consideración de los factores de riesgo individuales y sus preferencias a la hora de seleccionar las intervenciones para reducir el riesgo de fractura, la enfermedad coronaria y el cáncer.

Osteoporosis y riesgo de fractura

Evaluación del riesgo de fractura

Los principales factores de riesgo de fractura y de caídas se confirman en la evidencia publicada recientemente. Para riesgo de fractura: antecedentes de fractura previa, antecedentes maternos de fractura de cadera, índice de masa corporal bajo (en ausencia de DMO baja definido como menor de 19 kg/m²), uso prolongado de corticoides y afecciones asociadas a pérdida de masa ósea tales como la artritis reumatoide.

En el caso de las caídas los factores de riesgo son: antecedentes de caídas, alteraciones de la marcha, alteraciones del equilibrio, dificultades para la movilidad, el miedo, problemas visuales, alteraciones cognitivas, la incontinencia urinaria y los obstáculos en el hogar.

La evidencia sobre las escalas para evaluar el riesgo de presentar una DMO baja es todavía escasa y con insuficientes datos propios de nuestro entorno.

Son necesarios estudios de validación de las escalas, tanto de las elaboradas para evaluar el riesgo de presentar DMO baja, riesgo de fractura o caídas, en el ámbito local antes de su aplicación generalizada.

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

Actualmente no se dispone de evidencia sobre la precisión a largo plazo ni sobre la exactitud diagnóstica de los ultrasonidos, pero sobre todo sobre su utilidad para la predicción de fracturas (variable de interés para el paciente).

Prevención y tratamiento de la osteoporosis y el riesgo de fractura

Tratamiento no farmacológico

Los estudios sobre el ejercicio físico presentan resultados inconsistentes, principalmente para el ejercicio de alto impacto. No obstante, en términos generales, la evidencia sobre el ejercicio parece mostrar un efecto protector sobre la densidad mineral ósea. No hay datos concluyentes sobre el riesgo de fractura.

Tratamiento farmacológico

Calcio, Vitamina D y vitamina A.

1. La evidencia disponible sugiere que los suplementos de calcio y altas dosis de vitamina D son efectivas en la prevención de las fracturas de cadera y vertebrales en población anciana, en especial en personas institucionalizadas.
2. La evidencia disponible sobre la vitamina A es por el momento no concluyente.

Tratamiento hormonal

1. El tratamiento hormonal proporciona un efecto protector frente a las fracturas pero el balance riesgo-beneficio es negativo, no siendo un tratamiento de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis.
2. Se están llevando a cabo estudios en poblaciones de mujeres postmenopáusicas más jóvenes y con dosis bajas de tratamiento hormonal. Estos estudios tienen, principalmente, variables intermedias (densidad mineral ósea, aterosclerosis, etc.).

Raloxifeno

1. El raloxifeno se ha mostrado eficaz para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas.
2. No se dispone de evidencia sobre la eficacia del raloxifeno para el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con osteopenia.
3. A medio plazo el raloxifeno aumenta la incidencia de tromboembolismos (1,8 por 1000 mujeres/año). No se dispone de datos sobre seguridad a largo plazo con el raloxifeno.
4. Son necesarios estudios con comparaciones directas con otros tratamientos para la osteoporosis.

Bisfosfonatos

1. Los bisfosfonatos (aledronato y risedronato) son eficaces para el tratamiento de la osteoporosis, tanto en el caso de las fracturas vertebrales y no vertebrales, especialmente en mujeres mayores de 70 años de alto y muy alto riesgo de fractura.
2. El etidronato se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas.
3. El ibandronato se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas.
4. No se dispone de evidencia sobre la eficacia de los bifosfonatos para el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con osteopenia.
5. A pesar de que a corto-medio plazo los bifosfonatos no han mostrado efectos adversos graves la información sobre la seguridad es escasa.
6. Son necesarios estudios con comparaciones directas con otros tratamientos para la osteoporosis.

Teriparatide

1. El teriparatide se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa.
2. La evidencia sobre la eficacia para la prevención de fracturas no vertebrales del teriparatide debe de confirmarse, especialmente para las fracturas de cadera donde ha mostrado una reducción no significativa.
3. Hasta que no se disponga de comparaciones directas con otros fármacos, las decisiones sobre qué tratamiento es el más eficaz deberán tomarse a partir de evidencias indirectas.

Ranelato de estroncio

1. El ranelato de estroncio se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas.
2. La evidencia sobre la eficacia para la prevención de fracturas no vertebrales del ranelato de estroncio debe de confirmarse, especialmente para las fracturas de cadera donde ha mostrado una reducción no significativa.
3. Hasta que no se disponga de comparaciones directas con otros fármacos, las decisiones sobre qué tratamiento es el más eficaz deberán tomarse a partir de evidencias indirectas.

Cribado de la osteoporosis

1. No se dispone de evidencia empírica sobre la efectividad del cribado de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
2. No se conoce qué estrategia es la más adecuada a la hora de seleccionar la población subsidiaria de ser cribada.
3. Diversas instituciones están desplazando los esfuerzos en el cribado de la osteoporosis hacia poblaciones ancianas con riesgo alto o muy alto de fractura.

2. Panel expertos

2.1. Primera ronda

En el **Capítulo 1** se preguntaba sobre la adecuación de tratar a las mujeres menopáusicas **sin síntomas**. La opinión de los panelistas fue que es inadecuado emplear tratamiento en estos escenarios. En todos los escenarios de este capítulo la mediana fue 1, lo que indica un alto grado de acuerdo entre los expertos.

Capítulo 1: ¿Considera adecuado proponer algún tipo de intervención a mujeres sin síntomas, o bien con síntomas que la mujer no considera problemáticos?

Sin Factores de Riesgo	Inadecuado	1
Con Factores de Riesgo		
Cáncer de Mama	Inadecuado	1
Enfermedad Cardiovascular	Inadecuado	1
Enfermedad Tromboembólica	Inadecuado	1

El **Capítulo 2** consideraba la adecuación de tratar a una mujer **con síntomas vasomotores**. Los expertos calificaron como adecuado el uso de tratamientos solamente si la mujer no presenta ninguno de los factores de riesgo considerados. Sin embargo, cuando los escenarios se referían a si existían algunos factores de riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular o enfermedad tromboembólica, la mediana de las puntuaciones pertenece al intervalo intermedio, y esos tres escenarios se califican como indeterminados. Esto indica que esa puntuación califica los beneficios y riesgos de las dos alternativas como iguales, o que ninguna de las dos indicaciones es adecuada, o que el experto no tiene claro cómo calificar la indicación.

El **Capítulo 3** incluyó los escenarios sobre la adecuación de tratar a la mujer **con síntomas vaginales**. En todos los escenarios se calificó como adecuado el tratamiento, tanto si hay o no factores de riesgo. El valor de la mediana es más alto cuando no hay factores de riesgo.

Capítulo 2: ¿Considera adecuado proponer algún tipo de intervención a mujeres con síntomas vasomotes?

Sin Factores de Riesgo		
	Adecuado	8
Con Factores de Riesgo		
Cáncer de Mama	Indeterminado	4
Enfermedad Cardiovascular	Indeterminado	6
Enfermedad Tromboembólica	Indeterminado	4

Capítulo 3: ¿Considera adecuado proponer algún tipo de intervención a mujeres con síntomas vaginales?

Sin Factores de Riesgo		
	Adecuado	9
Con Factores de Riesgo		
Cáncer de Mama	Adecuado	7
Enfermedad Cardiovascular	Adecuado	8
Enfermedad Tromboembólica	Adecuado	7

El **Capítulo 4** abordó **la adecuación en osteoporosis**, dividiéndose en dos subcapítulos:

- a) adecuación de realización de densitometría
- b) adecuación de intervención terapéutica.

En el subcapítulo sobre si consideraban **adecuada la realización de densitometría**, solamente se calificó como adecuada la densitometría cuando la mujer tiene más de 65 años y presenta además algún factor de riesgo de fractura osteoporótica. En cambio, cuando la mujer no presenta factores de riesgo, independientemente de su edad, los expertos consideraron como inadecuado la realización de densitometría. Finalmente, el panel de expertos no pudo determinarse sobre la adecuación de solicitar una densitometría a mujeres menores de 65 años con factores de riesgo de fractura osteoporótica.

En el segundo subcapítulo se preguntó si **es adecuado proponer alguna intervención terapéutica** (sin entrar en especificar que opción). Si hay osteoporosis demostrada y la mujer tiene más de 65 años, los expertos consideraron que es adecuado el tratamiento.

Sin embargo, si la densitometría es normal, o hay evidencia de osteopenia -pero sin factores de riesgo-, se consideró inadecuada la indicación de tratamiento. Observando los valores de las medianas, se aprecia que los panelistas tendían a puntuar más inadecuado cuando la mujer tenía menos de 65 años.

Capítulo 4.1: ¿Considera adecuado proponer la realización de densitometría?				
	< 65 años		≥ 65 años	
Sin Factores de Riesgo	Inadecuado	1	Inadecuado	3
Con Factores de Riesgo	Indeterminado	5	Adecuado	8

Los restantes escenarios constituyen una “zona gris” para los panelistas, calificando como indeterminado el tratamiento cuando la mujer –independientemente de su edad– además de osteopenia tiene factores de riesgo. También se situaron en esa “zona gris” las mujeres menores de 65 años con osteoporosis. Especialmente en ese último caso, el estudio de las puntuaciones pone de manifiesto que las opiniones estaban polarizadas calificando como adecuado e inadecuado la indicación de tratamiento. Así, cuando se observa la distribución de las puntuaciones, se aprecia que hubo cuatro panelistas que votaron en el intervalo 1-3, y seis en el intervalo opuesto 7-9.

Capítulo 4.2: ¿Considera adecuado proponer algún tipo de intervención en los siguientes supuestos?					
		< 65 años		>= 65 años	
Densitometría Normal	Sin Factores de Riesgo	Inadecuado	1	Inadecuado	1
	Con Factores de Riesgo	Inadecuado	2	Inadecuado	3
		< 65 años		>= 65 años	
Osteopenia	Sin Factores de Riesgo	Inadecuado	2	Inadecuado	3
	Con Factores de Riesgo	Indeterminado	4	Indeterminado	6
		< 65 años		>= 65 años	
Osteoporosis	Sin Factores de Riesgo	Indeterminado	6	Adecuado	7
	Con Factores de Riesgo	Adecuado	8	Adecuado	9

2.2. Tercera ronda

Como se ha recogido anteriormente, en esta ronda fueron seleccionados solamente los escenarios donde se acordó adecuado tratar en la ronda anterior.

En este punto el panel de expertos decidió no pronunciarse sobre aquellas intervenciones en las que existe suficiente evidencia científica sobre su escasa o nula efectividad en el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia. Estas intervenciones fueron los medicamentos homeopáticos, determinadas hierbas medicinales y otras técnicas tales como la acupuntura, la relajación o la manipulación osteopática.

Para el Capítulo 2, es decir cuando las mujeres presentan síntomas vasomotores, los tratamientos que se consideran adecuados son los estrógenos (específicamente el 17-beta estradiol transdérmico, los estrógenos equinos y el valerato de estradiol).

En caso de que se tenga que asociar con un progestágeno, los dos fármacos que se consideran adecuados son la progesterona natural y la 17-alfa hidroxiprogesterona (medianas de 8 y 7 respectivamente). La indicación

de los otros dos gestágenos se consideró como indeterminada, al igual que la tibolona.

Con respecto a los fitoestrógenos, los panelistas consideraron que su uso es inadecuado (mediana de 3).

El Capítulo 3 recoge la adecuación de los tratamientos para los síntomas vaginales: el estriol, el estradiol y el promestrieno por vía vaginal. En todos los escenarios, se calificaron como adecuados, tanto en mujeres sin factores de riesgo, como con alguno de ellos. Comparando las medianas, eran más altas en aquellos escenarios que se refieren a mujeres sin factores de riesgo (mediana 8) que en aquellas con factores (mediana 7).

En el Capítulo 4, los escenarios se construyeron a partir de los tres señalados en la ronda segunda. Si la mujer con osteoporosis, es menor de 65 años y presenta factores de riesgo de fractura, el único tratamiento considerado adecuado es el suplemento de calcio y vitamina D, (mediana 7).

Los bisfosfonatos (alendronato y risedronato), fueron considerados por el panel como indeterminados (mediana de 6 y 5). Como ya se ha referido a lo largo de este informe esto puede ser porque los beneficios y riesgos de las dos alternativas se igualan, porque ninguna de las dos indicaciones es adecuada, o porque el experto no tiene claro cómo calificar la indicación. Los tratamientos que el panel consideró como inadecuados son el ranelato de estroncio (mediana 3), la calcitonina (mediana 2) y el teriparatide (mediana 1).

Cuando se examinan las conclusiones del panel con respecto a la mujer con osteoporosis, mayor de 65 años y sin factores de riesgo de fractura, el único tratamiento considerado adecuado es el suplemento de calcio y vitamina D, (mediana 7). Por tanto, las conclusiones son idénticas a las enunciadas en el grupo anterior, pues la única diferencia está en algunos valores de las medianas.

Por último, en mujeres con osteoporosis, mayores de 65 años y con factores de riesgo de fractura, el tratamiento con calcio se sigue considerando adecuado, pero con una mediana 9. En los bisfosfonatos y el ranelato de estroncio, las medianas aumentan hasta 8 y 7 respectivamente, pasando a ser considerados adecuados en esta circunstancia. Con respecto al raloxifeno y teriparatide, aunque las medianas aumentan, la valoración de los panelista es indeterminada.

Conclusiones

1. Manifestaciones clínicas

- Los únicos síntomas que presentan una asociación causal con la disminución de estrógenos en la mujer postmenopáusica son los síntomas vasomotores (sofocos y sudoración) y la sequedad vaginal.
- No existe una asociación causal consistente entre la disminución de estrógenos en la mujer postmenopáusica y las alteraciones del sueño, las molestias urinarias, la disfunción sexual, el estado de ánimo o la menor calidad de vida, por lo que en el manejo clínico de estos problemas no debe incluirse el tratamiento estrogénico.

2. Medidas para el tratamiento de los síntomas vasomotores

- No es adecuado proponer algún tipo de intervención a mujeres posmenopáusicas sin síntomas o bien con síntomas que ella no considera problemáticos.

2.1. Intervenciones no farmacológicas

- No existen suficientes evidencias que sustenten que el abandono del consumo de tabaco o el ejercicio físico puedan mejorar los síntomas vasomotores.

2.1. Intervenciones farmacológicas hormonales

- Los únicos tratamientos efectivos para los síntomas vasomotores son los estrógenos, solos o asociados a progestágenos.
- Se considera adecuado el empleo de estrógenos en sus distintas vías de administración, especialmente el estradiol transdérmico u oral, así como los estrógenos conjugados equinos.
- La tibolona se muestra eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero la evidencia es menos robusta que para los estrógenos, con o sin progestágenos.
- En el caso de mujeres con útero es necesario asociar un progestágeno, considerándose adecuado el uso de los derivados de la progesterona natural y los derivados de la 17α hidroxiprogesterona.

- Es adecuado proponer un tratamiento con estrógenos a mujeres sanas, sin factores de riesgo, que consultan por presentar síntomas vasomotores. La propuesta deberá ser con la mínima dosis efectiva y el menor tiempo posible.
- Las mujeres que consultan por síntomas vasomotores y presentan algún tipo de factor de riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular o enfermedad tromboembólica deberán ser atendidas de forma individualizada en su tratamiento, debiendo ser adecuadamente informadas del perfil riesgo/beneficio al que se someten. En cualquier caso, si así se acuerda, la propuesta deberá ser con la mínima dosis efectiva y el menor tiempo posible.

2.3. Intervenciones farmacológicas no hormonales

- En general los tratamientos no hormonales, incluidos los antihipertensivos y los antidepresivos, muestran resultados inconsistentes o contradictorios en el tratamiento de los síntomas vasomotores, por lo que su uso para este fin no es adecuado.

2.4. Tratamientos alternativos

- Los ensayos disponibles sobre los tratamientos alternativos, especialmente con fitoestrógenos o cimífuga racemosa, muestran resultados inconsistentes y poco generalizables, su calidad es baja y su tamaño muestral bajo, por lo que, si bien se necesitan estudios futuros de calidad, en la actualidad no se considera adecuado su empleo en el tratamiento de los síntomas vasomotores.
- La evidencia sobre técnicas de acupuntura, manipulación osteopática o ejercicios de relajación es muy limitada y de resultados inconsistentes, por lo que no se considera adecuada su indicación en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

3. Medidas para el tratamiento de los síntomas vaginales

- El tratamiento hormonal con estrógenos, con o sin progestágenos, es efectivo para el tratamiento de los síntomas vaginales.
- La vía de administración más adecuada para el tratamiento hormonal en estos casos es la vaginal, siendo su uso adecuado por esta vía tanto en mujeres sin riesgo como en mujeres con factores de riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular o enfermedad tromboembólica.
- Tanto estriol como promestrieno aplicados localmente se muestran efectivos en el tratamiento de la sequedad vaginal.

4. Medidas para el tratamiento de otros síntomas

- El tratamiento hormonal con estrógenos, con o sin progestágenos, puede empeorar los síntomas de incontinencia urinaria e incluso producirla en mujeres previamente sanas.
- La testosterona añadida al tratamiento hormonal presenta un beneficio modesto sobre la función sexual de las mujeres postmenopáusicas.
- El tratamiento hormonal muestra resultados inconsistentes sobre la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas, a excepción de aquellas que presentan síntomas vasomotores severos.

5. Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal

El uso de estrógenos solos puede aumentar el riesgo de tromboembolismo, ictus, demencia, y una disminución de la capacidad cognitiva. La evidencia es limitada para determinar sus efectos sobre el cáncer de mama, el cáncer de ovario, o el cáncer colorectal así como sobre la mortalidad por cáncer de mama o la mortalidad por todas las causas. De forma global, los efectos perjudiciales de los estrógenos solos son probablemente mayores que los beneficios potenciales en las afecciones crónicas.

La TH combinada con estrógenos y progestágenos puede reducir el riesgo de fracturas y cáncer colorectal pero no tiene efectos beneficiosos sobre la enfermedad coronaria. Asimismo, puede conllevar un aumento del riesgo de cáncer de mama, tromboembolismo venosos, ictus, colecistitis, demencia, y una menor función cognitiva global.

El tratamiento hormonal no debe ser empleado para la prevención de las afecciones crónicas, ya que presenta un balance beneficio riesgo desfavorable.

No es adecuado aplicar los resultados sobre los efectos adversos observados en los grandes estudios como el Women's Health Initiative (WHI) en mujeres más jóvenes sintomáticas que reciben TH durante periodos breves de tiempo. En general, el riesgo absoluto para muchas afecciones se dobla cada diez años. Por tanto, las mujeres de alrededor de 50 años presentan aproximadamente la mitad del riesgo de las de 60 y una cuarta parte del riesgo de las de 70 años.

El balance entre los riesgos y los beneficios se verá influenciado por las preferencias personales de cada mujer, su riesgo de presentar una afección crónica, y la presencia o no de síntomas menopaúsicos. La toma común de decisiones conllevará, por tanto, la consideración individual de los factores de riesgos.

Los estrógenos sistémicos, asociados o no a progestágenos, solo deben ser empleados en mujeres sanas, sin factores de riesgo relevantes y con síntomas vasomotores de suficiente intensidad como para solicitar atención médica.

6. Osteoporosis y riesgo de fractura

6.1. Evaluación del riesgo de fractura

- Los principales factores de riesgo de fractura son: antecedentes de fractura previa, antecedentes maternos de fractura de cadera, índice de masa corporal bajo, uso prolongado con corticoides y afecciones asociadas a pérdida de masa ósea, tales como la artritis reumatoide.
- Los principales factores de riesgo de caídas son: antecedentes de caídas, alteraciones de la marcha, alteraciones del equilibrio, dificultades para la movilidad, miedo a caerse, problemas visuales, alteraciones cognitivas, la incontinencia urinaria y los obstáculos en el hogar.
- No existe aún suficiente evidencia como para considerar adecuado el uso de escalas para la valoración tanto del riesgo de presentar una densidad mineral ósea baja como para valorar el riesgo de fractura o caída.

6.2. Pruebas para el diagnóstico de la osteoporosis

- Actualmente no se dispone de evidencia sobre la precisión a largo plazo ni sobre la exactitud diagnóstica de los ultrasonidos, así como sobre la principal variable de interés para la paciente, es decir, sobre su utilidad para la predicción de fracturas.
- La medición de la densidad mineral ósea de columna lumbar y cadera mediante densitometría dual fotónica se considera la prueba de elección en el diagnóstico de la osteoporosis.
- La realización de una densitometría solo se considera adecuada en mujeres mayores de 65 años con factores de riesgo de fractura.
- La realización de una densitometría en mujeres sin factores de riesgo se considera inadecuada, independientemente de la edad de la mujer.

- En mujeres menores de 65 años con factores de riesgo de fractura será necesario individualizar el caso a la hora de considerar adecuada la solicitud de una densitometría.

6.3. Prevención y tratamiento de la osteoporosis y el riesgo de fractura

- Los estudios sobre el ejercicio físico presentan resultados inconsistentes, principalmente para el ejercicio de alto impacto. En términos generales la evidencia parece demostrar un efecto protector del ejercicio sobre la densidad mineral ósea, si bien no hay datos concluyentes sobre la prevención de fracturas.
- En mujeres con densitometría ósea normal se considera inadecuado proponer algún tipo de intervención, independientemente de la edad de la mujer o de la presencia de factores de riesgo de fractura.
- En mujeres con osteopenia (DMO entre -1 y -2,5 D.S.) y ausencia de factores de riesgo de fractura se considera inadecuado proponer algún tipo de intervención, independientemente de la edad de la mujer.
- En mujeres con osteopenia (DMO entre -1 y -2,5 D.S.) y presencia de factores de riesgo de fractura se debe individualizar el caso a la hora de proponer o no algún tipo de intervención, independientemente de la edad de la mujer.
- En mujeres con osteoporosis (DMO inferior a -2,5 D.S.), sin factores de riesgo de fractura y edad menor de 65 años se considera dudoso el proponer algún tipo de intervención, por lo que será necesario individualizar cada caso.
- En mujeres con osteoporosis (DMO inferior a -2,5 D.S.), con factores de riesgo de fractura y edad menor de 65 años se considera adecuado el proponer algún tipo de intervención.
- En mujeres con osteoporosis (DMO inferior a -2,5 D.S.) y edad superior a los 65 años se considera adecuado proponer algún tipo de intervención, independientemente de la coexistencia o no de factores de riesgo de fractura.

6.4. Tratamientos farmacológicos de la osteoporosis y el riesgo de fractura

6.4.1 Calcio y Vitamina D

- Los suplementos de calcio y altas dosis de vitamina D son efectivos en la prevención de fracturas de cadera y vertebrales, especialmente en población anciana institucionalizada.
- Su empleo se considera adecuado en mujeres menores de 65 años con osteoporosis y factores de riesgo de fractura.
- Su empleo se considera adecuado en mujeres con osteoporosis mayores de 65 años, independientemente de que tengan o no factores de riesgo de fractura.

6.4.2 Calcitonina

- Su empleo se considera inadecuado para el tratamiento de mujeres con osteoporosis, independientemente de la edad y la existencia o no de factores de riesgo de fractura.

6.4.3. Tratamiento Hormonal

- El tratamiento hormonal proporciona un efecto protector frente a las fracturas, si bien el balance riesgo-beneficio es negativo, por lo que no se considera adecuado su empleo en la prevención de fracturas.

6.4.4 Raloxifeno

- El Raloxifeno se ha mostrado eficaz para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas.
- No se dispone de suficientes evidencias sobre la eficacia del raloxifeno para el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas osteopénicas.
- Son necesarios estudios de comparación directa con otros tratamientos para la osteoporosis.
- Su empleo es inadecuado en la prevención de fracturas en mujeres menores de 65 años con osteoporosis y sin factores de riesgo de fractura.
- Su utilidad en la prevención de fracturas en mujeres menores de 65 años con osteoporosis y factores de riesgo de fractura ha sido determinada como dudosa por el panel de expertos, por lo que su indicación deberá ser individualizada.
- Su utilidad en la prevención de fracturas en mujeres mayores de 65 años con osteoporosis, tengan o no factores de riesgo de fractura, ha sido determinada como dudosa por el panel de expertos, por lo que su indicación debe ser individualizada.
- A medio plazo Raloxifeno aumenta la incidencia de tromboembolismos, no disponiéndose de datos de seguridad a largo plazo.

6.4.5 Bisfosfonatos

- Los bisfosfonatos (alendronato y risedronato) son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis, tanto en el caso de fracturas vertebrales como no vertebrales, especialmente en mujeres mayores de 70 años con alto o muy alto riesgo de fractura.
- El etidronato se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas.
- El ibandronato se ha mostrado eficaz en la prevención de

fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas.

- No se considera adecuado en la actualidad, por no disponer de suficiente evidencia, el uso de bisfosfonatos para el tratamiento de las mujeres con osteopenia.
- El empleo de bisfosfonatos en mujeres osteoporóticas menores de 65 años y con factores de riesgo de fractura ha sido determinado por el panel de expertos como dudoso, por lo que su indicación debe ser individualizada.
- El empleo de bisfosfonatos en mujeres osteoporóticas mayores de 65 años y sin factores de riesgo de fractura ha sido determinado por el panel de expertos como dudoso, por lo que su indicación debe ser individualizada.
- Se considera adecuado el empleo de bisfosfonatos en mujeres osteoporóticas mayores de 65 años y con factores de riesgo de fractura.
- Los bisfosfonatos no han mostrado efectos adversos graves a corto-medio plazo.
- Son necesarios estudios con comparaciones directas con otros tratamientos para la osteoporosis.

6.4.6. Ranelato de Estroncio

- El ranelato de estroncio se ha mostrado eficaz para la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas, si bien no ha demostrado una reducción significativa para las fracturas de cadera.
- Su uso se considera adecuado exclusivamente en mujeres osteoporóticas mayores de 65 años y con factores de riesgo de fractura.

6.4.7. Teriparatide

- El teriparatide se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa.
- Su uso se considera inadecuado en mujeres con osteoporosis, independientemente de la edad o de la existencia de factores de riesgo de fractura.

6.5. Cribado de la osteoporosis

- No se dispone de evidencia empírica sobre la efectividad del cribado de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
- No se conoce qué estrategia es la más adecuada a la hora de seleccionar la población subsidiaria a cribar.

Bibliografía*

- Toy PTCY, Kaplan EB, McVay PA, Lee SJ, Strauss RG, Stheling LC. AHRQ. Osteoporosis in Postmenopausal Women: Diagnosis and Monitoring. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 28. Publication Number 01-E031, February 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/osteosum.htm>
- AHRQ 2005: Management of Menopause-Related Symptoms. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 120. AHRQ Publication No. 05-E016-1, 74 March 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/menosum.htm>
- Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS, et al. Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(4):382-8.
- Alonso C, González C, González de la Puente M, Marín I, Medrano FJ, Rincón M, Romero A, Sanz R, Santos J, and Villar E. Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. SADEMI. Internet , 27. 2006. 17-7-0006. Ref Type: Electronic Citation
- Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Lopez A, Isasi C, Landa J, Nishyshinya B. Guía de práctica clínica sobre menopausia y postmenopausia: evaluación del riesgo de fractura y cribado de la osteoporosis (parte 2). *Atencion Primaria* 2005;36(5):e9-15. Localizador web: 105.286.
- Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Ribes M, Delgado A, Coutado A, Gutierrez B. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Tratamiento de síntomas vasomotores y vaginales (parte 1). *Atencion Primaria* 2005;36(5):e1-8. Localizador web:97468.
- Andersen O, Engebretsen T, Solberg V M, Orbo A. Alpha-methyl dopa for climacteric hot flushes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:405-409.
- 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.

* La biografía recoge las referencias de la revisión sistemática, las aportadas por el equipo de expertos y las propias del informe.

- Anderson, GL. et al. «Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.» JAMA 291.14 (2004): 1701-12.
- Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. Sports Med 2004;34(11):753-78.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD000227.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub2. 68
- Avis NE et al. «Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups.» Social Science and Medicine 52.345 (2001): 346
- Banks-a: Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I; Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA. 2004;291(18):2212-20.
- Banks-b: Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the Million Women Study. BMJ 2004;328:1291-1292.
- Banks-c: Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. BMJ 2004;329(7464):477.
- Banks-d: Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Hormone replacement therapy and false positive recall in the Million Women Study: patterns of use, hormonal constituents and consistency of effect. Breast Cancer Research 2005;8(1):1-9.
- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG et al. Menopausal Symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2005;105:1063-73.
- Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-427.
- Bergmans MG, Merkus JM, Corbey RS, et al. Effect of Bellergeral Retard on climacteric complaints: a double-blind, placebo-controlled study. Maturitas 1987;9(3):227-34.

- Bergstrom I, Freyschuss B, Landgren BM. Physical training and hormone replacement therapy reduce the decrease in bone mineral density in perimenopausal women: a pilot study. *Osteoporos Int* 2005;16(7):823-8.
- Berra A, Marín I, and Álvarez R. Metodología de expertos. Consenso en medicina. 14[Escuela Andaluza de Salud Pública]. 1996. Serie Monografías. Ref Type: Report
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.
- Bogaisky M, Leipzig RM. Review: 700 to 800 IU/d of vitamin D reduces hip and nonvertebral fractures in older persons. *ACP J Club* 2005 Nov-Dec;143(3):72-4.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1582-9. 69
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R; Women's Health Initiative Investigators. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Hysterectomy: Results From the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005 May;105(5 Pt 1):944-52.
- Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G, Ola E, Jaglal SB. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 2004;15(5):361-6.
- Casper RF, Dodin S, Reid RL, Study Investigators. The effect of 20 ug ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate (Minestrin™), a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal women. *Menopause* 1997;4:139-47.
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.

- Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Diaz-Granados N, Dodin S; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004;170(11):1665-7.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effect of Estrogen Therapy on Gallbladder Disease. *JAMA* 2005;293:330-339.
- Cleary C, Fox JP. Menopausal symptoms: an osteopathic investigation. *Complement Ther Med* 1994;2(4):181-6.
- Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A et al. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol* 2004; 56(5):407-12.
- Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-Effectiveness of Alendronate Therapy for Osteopenic Postmenopausal Women; <http://www.annals.org/cgi/content/abstract/142/9/734>. 70
- 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.
- Crisafulli A, Marini H, Bitto A et al. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebocontrolled study. *Menopause* 2004;11(4):400-4.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-1580.
- De la Gándara J et al. "Influencia de las actitudes, expectativas y creencias en la adaptación a la menopausia." *Anales de Psiquiatría* 8 (2003): 329-36.
- 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.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004 Oct;15(10):792-8.
- Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Eval Health Prof* 2002;25(1):38-64.

- 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(8):1737-46.
- Espallargues M, Estrada MD, Parada I, García M, Rovira A. Cribado de la osteoporosis mediante densitometría por ultrasonidos frente a técnicas ionizantes por rayos X. Evaluación de la utilidad clínica y situación de uso en España. Febrero de 2004. <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/aatrm/pdf/in04msc1.pdf>
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2959-68.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004 sep; 104 (3):443- 51. 71
- Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):161-6.
- Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Tratamiento hormonal a largo plazo para mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhauser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005;51(4):397-404.
- Gabriel-Sánchez R, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002229.
- Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, Hogdall C, Christensen L, Hogdall E, Bock JE, Blaakaer J. Hormone Therapy and the Impact of Estrogen Intake on the Risk of Ovarian Cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:2253-2259.
- GPC meno-postmenopausia: 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.

- GPC Nice-Appraisal Document. Appraisal Consultation Document: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=273457>
- GPC NICE-Caídas. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Clinical practice guideline for the assessment and prevention of falls in older people. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004;185 p.
- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97(1):116-20.
- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):837-44.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. ; RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9471):1621-8. 72
- Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005;11:561-573.
- Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kieburtz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-345.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Philips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: reporting from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-8.
- Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:409-412.
- Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double blind study to evaluate the effect of methyl dopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 58:1158-1160.
- Hays J, Ockene J, Brunner R, et al. Effects of estrogen plus progestin on health related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348(19):1839-54.

- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–48.
- GPC Australia: Hormone Replacement Therapy For Women At Or After The Menopause. A Comprehensive Literature Review. National Health and Medical Research Council, Australian Government. Febrero 2004.
- Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial--do things look any better?. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1769-71.
- Hunter M, O’Dea I. An evaluation of a health education intervention for mid-aged women: five year follow-up of effects upon knowledge, impact of menopause and health. *Patient Educ Couns* 1999;38(3):249-55.
- Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2005;11(1):21-7.
- Kelley GA, Kelley KS. Efficacy of resistance exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13(3):293-300. 73
- Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004 Oct;104(4):824-36.
- Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137(10):805-13.
- Lacey et al. Endometrial Carcinoma Risks among Menopausal Estrogen plus Progestin and Unopposed Estrogen Users in a Cohort of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1724-1731.
- Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flashes and sweats per day. *Maturitas* 2005; 50(3):222-30.
- Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000402.
- Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women’s Health Study. *Osteoporos Int* 2004;15(7):552-9.
- Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, et al. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004;48(2):97-105.

- Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1316-23.
- MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41(5):708-14.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD002978.
- Mahady GB. Black cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*): review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. *Treat Endocrinol* 2005; 4(3):177-84.
- Márquez S and Meneu R. “La medicalización de las vidas y sus protagonistas.” *Gestión Clínica y Sanitaria* 5.2 (2003): 47-53.
- Marzo-Castillejo M, Bailón E, Alonso-Coello P, Marcos B, Calaf J, Bonfill X. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia: riesgos y beneficios del tratamiento hormonal (parte 3). *Atencion Primaria* 2005;36(5):e16-21. Localizador web:97472.
- Marzo-Castillejo M, Bailón E, Alonso-Coello P, Marcos B, Calaf J, Bonfill X. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia: riesgos y beneficios del tratamiento hormonal (parte 3). *Atencion Primaria* 2005;36(5):e16-21. Localizador web:97472.
- McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, et al. ; Women’s Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen- Plus-Progestin Use and Mammographic Density in Postmenopausal Women: Women’s Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1366- 1376.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Sergio O, Badurski J, Spector T et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2004;350(5): 459-468.
- Meunier PJ, Slosman D, Delmas P, Sebert J, Brandi M, Albanese C et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(5):2060-2066.
- Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1315-22.

- Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001405.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999;354(9193):1896-900. 75
- Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, et al. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330:68.
- NAMS (The North American Menopause Society). Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.
- Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005;20(1):30-5.
- National Institutes of Health. «National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms.» *Ann Intern Med* 142.12 Pt 1 (2005): 1003-13.
- Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 2005;51:154-162.
- 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>
- Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-1620.
- Nesheim BI, Saetre T. Reduction of menopausal hot flashes by methyl dopa: a double-blind crossover trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:413-416.
- 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.
- Nota AEM-I: Recomendaciones para la retirada del tratamiento con Agreal® (veraliprida). Nota informativa (Ref: 2005115) Agencia Española del Medicamento, septiembre 2005.

- Nota AEM-II: Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. Nota Informativa (Ref 2005/17). Agencia Española del Medicamento, noviembre 2005.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9488):818-24. 76
- Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330(7498):1003.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of oncemonthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006 Jan 5.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90 (5):2816-2822.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health 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(3):321-33.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
- Russo R, Corosu R. The clinical use of a preparation based on phytoestrogens in the treatment of menopausal disorders. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2003;74(3):137-43.
- Rymer J, Morris EP. Extracts from "Clinical evidence": Menopausal symptoms. *BMJ* 2000;321:1516-1519.
- Schachter HM, Clifford TJ, Cranney A, Barrowman NJ, Moher D. Raloxifene for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a systematic review of efficacy and safety evidence [Technology report no 50]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2005.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guidelines developers' handbook. Edinburgh: SIGN; May 2004.), y por el grupo QUOROM.

- Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study. *Int J Fertil* 1985;30(1):15,18-28. 77
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58.
- Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone Patch Increases Sexual Activity and Desire in Surgically Menopausal Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5226-33.
- Somboonporn W, Davis S, Seif M, Bell R, Davis S. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4): CD004509.
- Stearns et al. Paroxetine Is an Effective Treatment for Hot Flashes: Results From a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919-6930.
- Stevenson M, Lloyd JM, Denigris E, Brewer M, Davis S. A systematic review and economic evaluation of alendronate, risedronate, etidronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of osteoporosis and prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2005;9(22). <http://www.ncchta.org/fullmono/mon922.pdf>
- Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L, Tapanainen JS. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12(1):18-26.
- 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.
- Teoman N, Ozcan A, Acar B. The effect of exercise on physical fitness and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2004;47(1):71-7.
- Theroux R, Taylor K. Women's decision making about the use of hormonal and nonhormonal remedies for the menopausal transition. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003;32(6):712-23.
- USPSTF: Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/postmenrs.htm>

- Utian WH, Lederman SA, Williams BM, Vega RY, Koltun WD, Leonard TW. Relief of hot flushes with new plant-derived 10-component synthetic conjugated estrogens. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):245-53. 78
- Vainionpaa A, Korpelainen R, Leppaluoto J, Jamsa T. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(2):191-7.
- Waetjen LE, Brown JS, Modelska K, Blackwell T, Vittinghoff E, Cummings SR. Effect of raloxifene on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):261-6.
- WHI-E: The WHI Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric* 2005;8(2):162-70.
- World Health Organization. Report of a WHO Scientific Group: Research on the Menopause in the 1990's. WHO. 866. 1994. Geneva. Technical Report Series. Ref Type: Report
- 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(Suppl 1):S67-77.

Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climacterium-related problems. *Full text.*

Table of contents

Executive abstract	69
Introduction	73
Aims	77
Methods	79
1. Literature review	79
1.1 Systematic reviews	79
1) Inclusion criteria	79
2) Exclusion criteria	80
3) Search strategy	80
2. Experts' panel	81
2.1 The panel's preliminary process	81
2.2 Panel preparation	81
2.2.1 Review of the literature and other scientific evidence	81
2.2.2 Prior drafting of questions or recommendations	82
2.2.3 List of scenarios or indications	82
2.2.4 Setting up the Panel	82
2.3 Development of the rounds	83
2.3.1 First Round	83
2.3.2 Second round	84
2.3.3 Third round	85
2.3.4 Report on the Panel's results and analysis	85
Results	87
1. Bibliographical search	87
Menopause and postmenopause-related symptoms and health problems	87

Vasomotor symptoms	88
Vaginal and urinary symptoms (urinary incontinence) sexuality and quality of life	89
Risks and benefits of hormone therapy	90
Osteoporosis and risk of fractures	91
Assessing risk of fracture	91
Tests to detect changes in bone mass and rate of bone turnover	91
Prevention and treatment of osteoporosis and the risk of fracture	91
Osteoporosis screening	93
2. Experts' panel	94
2.1. First round	94
2.2. Third round	97
Conclusions	101
1. Clinical manifestations	101
2. Measures for treatment of vasomotor symptoms	101
3. Measures for treatment of vaginal symptoms	102
4. Measures for treatment of other symptoms	103
5. Risks and benefits of hormone therapy	103
6. Osteoporosis and risk of fracture	104

Executive abstract

Título: Effectiveness and appropriate use of interventions in the management of climacterium - related problems.

Climacterium is the term used to refer to the period in a woman's lifetime spanning 2 to 8 years before the onset of menopause, up until 2 to 6 years after the date of final menses. The WHO defines natural menopause as the permanent cessation of menstrual periods resulting from the lack of ovary follicle activity, and tends to occur at approximately 50 years of age. It is recognised following 12 consecutive months without menstrual periods that are not associated with pathologic or physiologic causes.

The postmenopausal period begins 12 months after the date of final menses.

Some controversy arises when attempting to identify the problems that may truly be associated with the climacteric and post-menopause periods, and whether they should be treated and in what manner. Controversy has been further fuelled by publication of the WHI survey on treatment of postmenopausal women undergoing hormone therapy (HT). After a five-year follow-up period of the treatment arm, to assess the preventive role of conjugated equine estrogen, combined with medroxyprogesterone acetate, in treating certain chronic diseases, the trial was abandoned after reports that subjects undergoing treatment presented a significant increase in the number of breast cancer cases and cardiovascular events – ischaemic cardiopathy, strokes and pulmonary thromboembolic events – compared with placebo. The conclusions and implications of that study have triggered a wide range of reactions; from utter dismay, to disagreement among health professionals and among women themselves.

In 2005, the National Institute of Health staged a Consensus Development Conference aimed at identifying menopause-related symptoms and to assess current courses of treatment on the basis of existing scientific evidence. The conclusions drawn from a systematic review of the literature – conducted to support the Consensus Conference – identified vasomotor symptoms and vaginal dryness as those most consistently associated with the menopause transition period. Moreover, the conclusions state that “risk–benefit analyses are important for women whose vasomotor symptoms are severe and create a burden on daily life. These women may be willing to assume greater risk for the sake of reducing those symptoms.” The National Institute of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms (<http://www.annals.org/cgi/>

reprint/0000605-200506210-00117v1.pdf).

In Spain, the Clinical Practice Guideline on menopause and post menopause - published in 2004 by the Spanish Society for Gynaecology and Obstetrics, the Spanish Association for the Study of Menopause, the Spanish Society for Family and Community Medicine and the Centro Cochrane Iberoamericano defines that the treatment with estrogens, with or without progestins is effective and continues to be appropriate in treating intense vasomotor symptoms which compromise quality of life.

Since the treatment of menopause has generated uncertainty among women and health professionals themselves, it has become a priority to further assess the effectiveness of healthcare interventions in addressing the problems that emerge during climacterium and post menopause.

In the light of the above, the Andalusian Agency for Healthcare Technology Assessment proposed the Ministry for Health and Consumer Affairs that it was of high interest to undertake a research project aimed at assessing the effectiveness and appropriate use of interventions to address the problems that appear during climacterium and menopause.

The methodology adopted for the project includes a systematic review of scientific literature and input from an experts' panel.

The starting point of the review – conducted in collaboration with the Cochrane Centre – was a document containing a critical summary of the evidence available until 2003. This document was also the cornerstone of the aforementioned Clinical Practice Guideline on menopause and post menopause. The document was completed with a critical summary of findings reported during 2004 and 2005 on menopause and post menopause, preferably in the form of summary documents (systematic reviews and Clinical Practice Guidelines, CPG). In cases where the material appeared to be out of date – according to the search dates that appear on the documents – it was necessary to identify randomised clinical trials published subsequently. Searches were conducted in specific CPG databases and the usual electronic sources. A search strategy was established along with inclusion and exclusion criteria.

The RAND was adopted for the Experts' Panel. A co-ordination group was set up and experts were selected on the basis of a set of explicit criteria.

The results of the review suggest that vasomotor symptoms and vaginal dryness are the problems most consistently associated with climacterium and menopause.

On the other hand, there appears to be an inconsistent link between climacterium and post menopause and sleep disturbances, urinary problems, sexual dysfunction, mood symptoms and quality of life.

Hormone-based treatments which have proven effective to address

vasomotor symptoms and vaginal dryness, include estrogen either by itself or with progestogens. Effectiveness is related to use, so when treatment is suspended, effects disappear. However, it must be borne in mind that therapy including estrogen with progestogens may entail risks.

The use of estrogen alone may increase the risk of thromboembolic events, strokes, dementia and cognitive impairment. Overall, the detrimental effects of estrogen alone are probably greater than the potential benefits from chronic conditions.

Hormone combined therapy (HT) with estrogen and progestogens may reduce the risk of fractures and colorectal cancer but there are no positive effects on coronary disease. Moreover, this form of treatment may involve increased risk of breast cancer, venous thromboembolism, strokes, cholecystitis, dementia and diminished overall cognitive function.

When balancing benefits and risks, women have a very important role in deciding which treatment to follow.

In terms of other forms of non-hormone based treatment, alternative therapies or even other techniques, evidence on effectiveness is inconsistent. The quality of the studies that support them is poor, they are generally based on small samples, with scarce or no data on adverse effects, and hence results cannot be extrapolated.

The outcome of the Experts' Panel indicates that it is inappropriate to treat women without symptoms, or with symptoms that they do not consider as impairing, regardless of whether or not they present risk factors. In addition, Experts agree that estrogen -therapy- specifically, 17-beta transdermal estradiol, equine estrogen and estradiol valerate - is appropriate to treat healthy women, without risk factors and presenting vasomotor symptoms. In cases where estrogen needs to be administered with progestogens, drugs considered adequate are natural progesterone and 17-alfa hydroxyprogesterone.

Phytoestrogens and *Cimifuga racemosa* (black cohosh) are considered to be inadequate to treat vasomotor symptoms during climacterium and post menopause.

Estrogen-based therapy – vaginal administration of estriol and promestriene - to treat vaginal symptoms, is adequate both for women without risk factors and those who present some.

Regarding postmenopausal osteoporosis, Experts agree that densitometry tests are appropriate but should only be conducted for women over 65 years of age at risk of suffering osteoporotic fractures.

As to appropriateness of treatment, calcium and vitamin D supplements should be given to women under 65 years of age at risk of osteoporotic fracture, or to women over 65 years of age whether or not they present risk of fracture. Women over 65 years of age, at risk of osteoporotic fracture

should be treated with the above supplements along with therapy based on bisphosphonates or strontium ranelate.

Introduction

Climacterium refers to the stage in a woman's lifetime that begins between 2 and 8 years before menopause and ends between 2 and 6 years after menopause. The WHO defines natural menopause as the permanent cessation of menstrual periods, determined retrospectively after 12 consecutive months of amenorrhea not associated with a pathologic cause. Post menopause begins 12 months after the onset of menopause.

Natural menopause occurs between 45 and 55 years of age, at an average age of 50, both in the world population and in this context. At this stage of life, a number of changes take place in the body, giving rise to symptoms or problems. The ways women experience these changes depend both on the subject and on cultural factors (De la Gándara J et al. 329-36). Lastly, it must also be borne in mind that the vast majority of changes that take place in the body are to be expected as part of normal aging. In addition, other events - personal, family and work related – typical in a woman's life cycle, also occur roughly at the same time as menopause and these may have an impact on quality of life.

Problems that may happen at this stage of woman's lifetime are wide ranging, and cover a broad spectrum: from vasomotor symptoms and vaginal dryness to osteoporosis. However, controversy exists when attempting to pinpoint the problems that can truly be associated to climacterium and post menopause. Over the last few years, this controversy has focussed on hormone therapy to prevent or alleviate the problems or symptoms that arise during this period.

Epidemiological studies conducted between 1980 and 2000 suggested the possible preventive and protective role of estrogen in dealing with coronary disease and other pressing health problems among menopausal women undergoing HT.

Publication in 2002, in JAMA, of the preliminary results from a randomised controlled study – known as the WHI (Women's Health Initiative, Anderson et al. 1701-12) – marked an inflexion point in the use of hormone therapy.

This study, focussing on postmenopausal women, was designed with the aim of assessing various prevention strategies, attributed to HRT. Two different therapeutic approaches were reviewed: (i) conjugated equine estrogen combined with medroxyprogesterone acetate, administered to women who had a uterus, and (ii) conjugated equine estrogen alone, administered to women without a uterus. The treatment arm which analysed the preventive effects of HT in women with a uterus was suspended 5.2 years

into the study, since it was reported that risks of HT outweighed the benefits. More precisely, significant annual increases of acute myocardial infarction, CVA, breast cancer and venous thrombosis were reported. Therapy only appeared to be useful as a prevention strategy for colorectal cancer, and hip fractures, and no significant annual differences were reported between this group and placebo in terms of endometrial cancer or annual mortality.

Regarding the treatment arm analysing the preventive effects of HT with estrogen alone in women without a uterus, the study was finalised at 6.8 years. At completion, it was possible to prove a significant annual increase of CVA in the treatment arm, but no definitive evidence was found to support the potential benefits or harmful effects on venous thrombosis events or breast cancer. No differences were detected among both groups when comparing annual rates of colorectal cancer, or general deaths. However, estrogen therapy had some protective effect against hip fractures.

According to more recent results from this study, HT does not appear to significantly increase quality of life among postmenopausal women, except for those with severe vasomotor symptoms.

Before the WHI survey, HT was seen as a preventive form of treatment to address a number of health problems that emerge most frequently after menopause. However, in the light of the outcome of this study, HT is not indicated at present for preventing these health problems in postmenopausal women.

On the other hand, the National Institute of Health (NIH) released a report in 2005 from the Consensus Development Conference which was organised to identify climaterium-related symptoms, and to assess the various treatments available on the basis of existing scientific evidence. This report emerged from the need, both of health professionals and women, to identify the safest and most effective medical or non-medical treatments available to address climaterium-related symptoms.

Conclusions drawn from a systematic literature review – conducted to support the Consensus Conference – identified vasomotor symptoms and vaginal dryness as the problems most consistently associated with the menopause transition period. The report stated that “risk– benefit analyses are important for women whose vasomotor symptoms are severe and create a burden on daily life. These women may be willing to assume greater risk for the sake of reducing those symptoms”.

In Spain, the Clinical Practice Guide on menopause and post menopause - published in 2004 by the Spanish Society for Gynaecology and Obstetrics, the Spanish Association for the Study of Menopause, the Spanish Society for Family and Community Medicine and the Cochrane Centre –states that therapy with estrogen or progestogens is effective and continues to be appropriate in treating intense vasomotor symptoms which compromise quality of life.

From a different perspective, some authors highlight the tendency towards medicalisation to address problems where there is no evidence to support treatment, especially pharmacological therapy (Márquez S and Meneu R 47-53).

This state of play has triggered uncertainty among women and health professionals in terms of how to treat the symptoms that appear at climacterium and post menopause. Hence it has become imperative to further assess the effectiveness of healthcare interventions to address the problems that arise with menopause, with the purpose of providing clear information, based on scientific evidence, to enable women and professionals to weigh up the pros and cons of hormone therapy.

In addition to the above, and bearing in mind the outcome of a qualitative study regarding the expectations and experience of women during climacterium – conducted by the Andalusian Public Healthcare School.

The Health Technology Assessment Agency (AETSA) has identified a particularly interesting research topic: **“Healthcare interventions to address climacterium-related problems: effectiveness and appropriate use”**, given the social and cultural implications and the controversy that has surrounded the topic over the last few years. AETSA has approached the Spanish Ministry for Health and Consumer Affairs, proposing that this project be carried out through a collaboration agreement, within the framework for implementation of the National Healthcare System’s Quality Plan.

Aims

To assess the effectiveness and adequate application of health interventions, to address the problems that arise at climacterium and post menopause. The following are more specific aims:

1. To review the literature for reports on health interventions regarding management of climacterium and post menopause-related problems.
2. To gather the views of clinicians in areas where scientific evidence is insufficient, or it exists controversy when assessing if treatment is appropriate, and which kind of treatment is most effective.

Methods

Given that the aims were very specific, a number of different methods were adopted in order to address each one:

1. For the first aim in this study enlisted the assistance of the Cochrane Centre for the scientific literature review.
2. For the second aim in this study, we convened a meeting of experts.

1. Critical appraisal

The review was carried out in collaboration with the Cochrane Centre. The starting point was a previously drafted document, containing a critical summary of the evidence available until 2003. This document was used to produce the aforementioned Clinical Practice Guide on menopause and post menopause. A critical summary of the evidence available on menopause and post menopause between 2004 and 2005 complements the said document.

Since this report covers different types of study, specific methods were required – both for searches, and critical assessment and interpretation of the data. The methods used for each type of study are outlined in separate sections.

1.1 Systematic reviews

1) Inclusion criteria

Types of study

Systematic reviews published in 2004-2005 which assessed the clinical trials conducted to evaluate provision of care to postmenopausal women (i.e. period of time spanning from date of final menses to approximately 8-10 years later) and their long-term consequences.

For a study to be accepted as a systematic review, the authors must have provided precise details on the following:

- Clinical topic under review
- Clear explanations on the strategies adopted to retrieve any

relevant scientific evidence for the topic under review (i.e. comprehensive literature search, information on databases, dates, list of instructions).

- The adoption of explicit criteria for selection of the studies and quality assessment.

Assessment reports were also included if they mentioned details regarding the search strategy and methodological assessment of the studies.

English and Spanish were the languages of publications.

Types of participants

Reviews included randomised clinical trials with postmenopausal women.

Types of interventions

The reviews sought to assess interventions regarding the provision of assistance to postmenopausal women. The approach adopted was broad, in order to cover any clinical manifestation *a priori* seen to be associated with this particular stage in a woman's life cycle. These included both pharmacological and non-pharmacological interventions.

2) Exclusion criteria

Reviews conducted exclusively on the basis of non-randomised studies.

Narrative reviews.

Consensus statements or documents.

Reviews in which the literature search was blatantly incomplete or where on detail at all was provided.

3) Search strategy

To identify systematic reviews we carried out a comprehensive search using the Medline data bases (1964-2005; access through PubMed), and the Cochrane Library.

In addition, we analysed the list of references of the most relevant reviews, as well as personal files, with the purpose of identifying potentially eligible studies.

2. Experts' panel

Occasionally, available clinical trials do not provide evidence in sufficient detail to decide which type of treatment is best suited to the vast majority of patients in day-to-day clinical practice. Even in the absence of robust scientific evidence, on a daily basis physicians have to make decisions on the appropriate treatment for each patient.

A number of methods – generally called “consensus” methods – have been developed to address this situation. They combine the best available scientific evidence, and experts' opinions on a given topic, to help establish treatment indications with sufficient detail to address each patient's personal requirements.

As to the topic addressed here, we have used the RAND appropriateness method to gather experts' opinions. This method is based on the Delphi consensus technique, although some changes have been made. For a fairly thorough description, readers are referred to the article “Metodología de Expertos. Consenso en Medicina” (Experts' Methodology. Consensus in Medicine) by Berra, A., Marín I and Alvarez R.

2.1 The panel's preliminary process

A staff member of AETSA (Agency for Health Technology Assessment in Andalusia) was responsible for planning and technical co-ordination of the Consensus Conference.

An expert in the RAND method, plus a clinician and a statistics expert from AETSA looked after methodological co-ordination. They implemented the computer routines to be used by the Panel, and performed statistical analysis of the results.

2.2 Panel preparation

2.2.1 Review of the literature and other scientific evidence

The experts were provided with the systematic review as the basic working document.

2.2.2 Prior drafting of questions or recommendations

Once the results of the review were available, questions were drafted and put to the experts for discussion and response.

2.2.3 List of scenarios or indications

A number of scenarios and variables were selected. For each scenario, women were grouped into different categories on the basis of their personal features (e.g. age), symptoms, results of diagnostic tests, or clinical history.

The variables selected to draw up the scenarios were those that are believed to influence clinicians when making decisions as to the appropriateness of treatment.

The features used to establish scenarios were selected during the previous stage and were combined to obtain a comprehensive list (no subject can be excluded from scenarios) that is mutually exclusive (any given patient can only be included in one scenario).

2.2.4 Setting up the Panel

Type of panel. Given the targets to be achieved, this was a multidisciplinary panel. It included health professionals from different fields of specialisation, together with others who are not necessarily specialists on the subject, in order to enrich the panel's debates. Consultation with scientific societies for appointing panellists is considered to be appropriate, so a number of societies were contacted to appoint professionals to represent them as experts on the panel. The final number of experts was 11 – note that the methodology adopted advises that there be between 8 and 12 experts on each panel.

Criteria for selecting experts were as follows:

- Renowned clinical and scientific leadership.
- Absence of vested interests.
- Geographical diversity.
- Diversity in terms of hospitals and departments.
- Ability for team-work, and open-mindedness.

Commitment to take part in the panel's activities (scores, meetings, etc).

2.3 Development of the rounds

The participation of experts was organised in a series of stages, which we call rounds. In each round, experts allocated scores to each scenario. The difference between rounds has to do with whether experts worked on their own or in collaboration with other panellists.

2.3.1 First Round

The literature review, along with a note-book, was sent to the home addresses of the panellists. The note-book contained the indications or scenarios put forward by the research team. Each scenario included a numerical score from 1 to 9.

Initially, the Panel's co-ordination group prepared a list of 104 scenarios. Scenarios were produced on the basis of the systematic review, together with contributions from a clinical advisor, based on his/her clinical practice. These scenarios were sent to the panellists – in the note-book – together with the systematic review, and a support document explaining the RAND method, and how to use it. The note-book also included a list of chapters and scenarios, along with a glossary of terms to ensure terminological consistency.

The results of the first round were statistically analysed. Once the statistical data were available, the Panel's co-ordination group met to produce a list of new scenarios and chapters.

Panellists worked on an individual basis, and did not share their views with other experts. They noted their opinions in the note-book using the range of scores provided.

Scores enabled experts to rate their views on appropriateness of treatment for a given scenario; from 1 (very inappropriate) to 9 (highly appropriate). Scores between 4 & 6 indicate either of the following:

- a) Risks and benefits of the two alternatives are even.
- b) None of the indications are adequate, or
- c) The expert was uncertain about a given indication and how to score it.

The literature review was merely a support document, and the expert was free to take it into account when allocating scores.

Disagreement was interpreted as lack of consensus, either because the group held opposite or discrepant views, or because scores were dispersed

throughout the range 1 to 9. To make the “disagreement” scenario more manageable, it was decided that “disagreement” meant that 3 or more scores were in the interval 1-3, as opposed to the range 7-9 (Alonso C et al.).

The research team retrieved all the note-books, entered the data and applied previously established criteria to analyse the scores allocated during the first round.

2.3.2 Second round

A one-day meeting was held with all the researchers and panellists to discuss the clinical circumstances or scenarios, as well as the scores obtained. Special emphasis was placed on scenarios where disagreement arose^{3*}. Later, at the meeting, panellists were asked to rate the various scenarios again.

The purpose of the second round was to understand under what circumstances is it appropriate to treat menopause-related symptoms. As explained above, with the results from the first round, the co-ordination group prepared a list of 28 scenarios, grouped under four headings, which was sent to panellists for scores to be allocated. The first three chapters referred to menopause-related symptoms, and the fourth dealt with osteoporosis and bone densitometry.

3 *At this point, the Experts' Panel decided to adopt unified criteria regarding the risk factors to be taken into account, on the basis of the best possible evidence. They agreed that the following risk factors should be borne in mind when deciding whether or not interventions are appropriate in each case:

- Risk factors relating to breast cancer
- Family history of breast cancer in first-degree relative (especially on mother's side)
- Risk factors relating to cardiovascular disease
- Hypertension
- Hypercholesterolemia
- Diabetes Mellitus
- Smoking
- Low serum HDL-cholesterol
- Old age
- Risk factors relating to thromboembolic disease
- History of prior thromboembolic events or disease
- Risk factors associated with risk of osteoporotic fracture

Experts agreed that age is an important variable and thus established two scenario sub-groups according to this parameter (65 years of age).

- Personal history of osteoporotic fracture
- Family history (first-degree relative) of osteoporotic fracture - especially hip fracture.
- Previous history of systemic corticoid treatment (> 3 months)
- Body Mass Index < 20

2.3.3 Third round

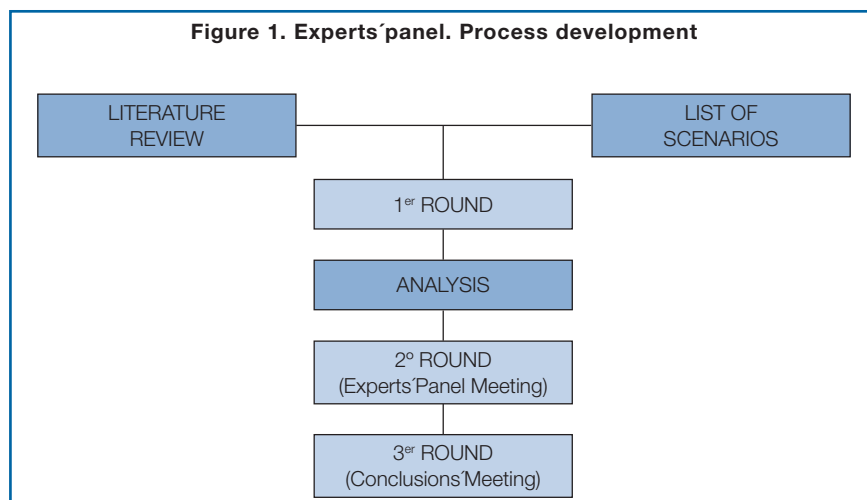
The third round was introduced in the method a few years ago, as a complementary stage to gain further insight into the need to administer treatment. From that initial scope, this round has evolved to include other topics such as establishing priorities or, as in the case of this report, to discuss the application of a specific procedure or treatment.

So, once the scenarios were scored in the second round, and once statistical criteria were applied, the third round set out to identify which specific treatments appear most appropriate. To this aim, we selected those scenarios that were rated as appropriate during the second round.

While experts' opinions in the second round were used to ascertain which women should be given treatment, the conclusions adopted in the third round have helped clarify which treatment(s) are appropriate.

2.3.4 Report on the Panel's results and analysis

Finally, Experts' opinions are compiled in the Results section of this report. For each scenario, we provide the scores for appropriateness of treatment – classed as adequate, inadequate, or uncertain – the mean value, and the frequency distribution of scores. In addition, we include notes indicating whether panellists agreed or disagreed on a given scenario, regarding appropriateness, inappropriateness or uncertainty of indication.



Results

1. Critical appraisal

An extract of the results of the critical appraisal conducted for this report is summarised below⁴.

Bibliographical searches in electronic databases generated 550 entries, of which 91 were retrieved with a complete text. After reading the available texts, and applying the inclusion criteria, 47 studies remained.

Menopause and postmenopause-related symptoms and health problems

Which symptoms or health problems present a causal link with estrogen decline in postmenopausal women?

1. Vasomotor symptoms and vaginal dryness are the symptoms most consistently associated with menopausal transition.
2. The link between menopausal transition and sleep disturbances, urinary problems, sexual dysfunction, mood symptoms and quality of life is inconsistent.
3. No data are available on the relation between menopausal transition and cognitive disturbances and uterine bleeding problems. There is no information either regarding the onset, duration and intensity of these specific symptoms.
4. No conclusive data are available on the influence of ethnicity or race, the age at which symptoms first arise, body mass index, prior oophorectomy, depression or smoking.
5. The data available are limited as a result of discrepancies in the definitions used, interpretation of symptoms and variability among the various population groups.

4 Further information on this critical appraisal at: www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa.

Which pharmacological and non-pharmacological measures are effective to treat vasomotor and vaginal symptoms in postmenopausal women?

Vasomotor symptoms

Non-pharmacological interventions

1. Evidence to support a link between BMI or smoking and menopausal symptoms is contradictory and inconclusive.
2. Evidence on the positive effect of physical exercise to relieve vasomotor symptoms is poor and inconclusive.
3. Further quality studies are necessary to understand the relation between these risk factors and menopausal symptoms and the influence of exercise.

Pharmacological interventions

Hormone therapy

1. Estrogen, either by itself or with progestogens, is the only effective treatment for vasomotor symptoms and vaginal dryness*.
2. Tibolone is effective for treatment of vasomotor symptoms but evidence is not as solid as that found for estrogen therapy either by itself or with progestogens^{5*}.
3. Some but not all of the trials that assessed sleep disturbances, mood symptoms and depression, sexuality and quality of life also showed some benefits with hormone therapy, compared with placebo*.

Non-hormonal therapy

1. Antihypertensives show modest and often contradictory or inconsistent outcomes for the treatment of vasomotor symptoms. In general, the studies available are short-term with small numbers of participants. Gabetin has shown favourable outcomes compared with placebo, but the data available are scarce and benefits are moderate. In addition, adverse effects cannot be ruled out.
2. Antidepressants show inconsistent outcomes in treatment of vasomotor symptoms. The trials available are small with short-term follow-up and varying degrees of quality. Some agents, such as paroxetine and venlafaxine may decrease hot flushes to a moderate degree and improve quality of life for symptomatic women

⁵ * Assess the risks-benefits of hormone therapy.

experiencing normal menopause, as well as for breast cancer survivors. Known adverse effects for antidepressants include diminished libido, insomnia, headache and nausea. Long-term effects are unknown.

3. The Spanish Agency for Drugs and Healthcare Products (AEMPS) has recalled veralipride (Agreal®) given that the risk-benefit ratio was unfavourable for the indications authorised – i.e. treatment of hot flashes and psychofunctional manifestations of confirmed menopause.
4. Interruption of treatment with veralipride requires gradual reduction of dosage. Women should be put at ease with a clear explanation regarding efficient, alternative approaches. Special attention should be given to patients who, after withdrawal of treatment, show signs of depression, anxiety or panic attacks.

Alternative therapies

1. Trials available on alternative treatments – such as phytoestrogens or *Cimifuga racemosa* (black cohosh) - sometimes yield favourable outcomes in treatment of vasomotor symptoms. However, outcomes are inconsistent, the quality of studies is poor, they include small numbers of participants and results cannot easily be generalised.
2. A significant placebo effect is noted, and this shows that symptoms fluctuate considerably.
3. Data on the side effects and long-term safety of alternative approaches are still scant.
4. Further high quality studies are required, since some of the current approaches for which there is little or mixed evidence, could prove effective in future, provided they are assessed properly.

Other techniques

1. Evidence on the effectiveness of relaxation to treat vasomotor symptoms shows consistent, beneficial effects although at present data are scarce and the quality of the studies needs to be improved.
2. At present, the quality and quantity of evidence to support other techniques – acupuncture, osteopathic management, etc – is very limited and the few outcomes available are inconsistent.

Vaginal and urinary symptoms (urinary incontinence) sexuality and quality of life

1. Hormone therapy with estrogen, by itself or with progestogens, is effective to treat vaginal symptoms.

2. Hormone therapy with estrogen, either alone or with progestogens, could worsen urinary incontinence symptoms or even trigger this condition in previously healthy women.
3. Testosterone in association with hormone therapy yields moderate benefits on postmenopausal women's sexual function.
4. Hormone therapy yields inconsistent outcomes in terms of postmenopausal women's quality of life.

Risks and benefits of hormone therapy

Which risks and benefits are associated with hormone therapy?

1. The use of estrogen alone may increase the risk of thromboembolic events, strokes, dementia, and cognitive impairment. Evidence is too scarce to determine its effects on breast cancer, ovarian cancer or colorectal cancer, as well as breast cancer mortality rates or all-cause mortality. Overall, the harmful effects of estrogen alone are probably greater than potential benefits in treating chronic conditions.
2. HRT combining estrogen and progestogens may reduce the risk of fractures and colorectal cancer but there are no beneficial effects on coronary disease. In addition, it may involve greater risk of breast cancer, venous thromboembolic events, strokes, cholecystitis, dementia, and diminished overall cognitive function.
3. The risk-benefit ratio of hormone therapy for preventing chronic diseases is unfavourable. However, it is possible that other types of HRT or other dosages may not present adverse effects. But to ascertain this would require data from trials that include outcome variables that are relevant to women, before HRT can be recommended for this particular purpose.
4. Outcomes regarding the adverse effects observed in large studies such as WHI should not be extended generically without drawing distinctions such as age groups, given that the absolute risk for many conditions increases two-fold every ten years. Likewise, women at roughly 50 years old present half the risks of 60 year old women and 25% of the risks for women at 70.
5. The balance between risks and benefits is influenced by each subject's personal preferences, the risk of presenting a chronic condition and the presence or absence of menopause-related symptoms. Decision-making must therefore take into consideration individual risk factors and preferences when deciding which interventions to

opt for in order to reduce the risk of fracture, coronary disease and cancer.

Osteoporosis and risk of fractures

Assessing risk of fracture

The main risk factors for fractures and falls have been confirmed by recently published findings. For risk of fracture: history of previous fracture, mother's previous history of hip fracture, low body mass index (in the absence of low BMD, i.e. lower than 19 kg/m²), prolonged use of corticoids and bone mass loss related conditions, such as rheumatoid arthritis.

In the case of falls, primary risk factors are: history of falls, gait and balance alterations, mobility impairment, fear, visual problems, cognitive disturbances, urinary incontinence and obstacles at home.

Evidence regarding ratings to assess the risk of presenting low BMD is as yet scant and evidence from our own country is insufficient.

Score validation studies are required - both for scores to assess the risk of low BMD and risk of fracture or falls - at the local level before these findings can be used on a general level.

Tests to detect changes in bone mass and rate of bone turnover

There is currently no evidence on the long-term accuracy or diagnostic precision of ultrasound but, above all, there is no evidence to support their usefulness in predicting fractures (variable of interest to patient).

Prevention and treatment of osteoporosis and the risk of fracture

Non-pharmacological treatment

Studies on physical exercise yield mixed results, primarily for high-impact exercise. However, in general terms, findings suggest that exercise appears to be beneficial for preserving bone mineral density. In terms of risk of fracture, data is inconclusive.

Pharmacological treatment

Calcium, Vitamin D and Vitamin A.

1. Available evidence suggests that calcium supplements and high doses of vitamin D are effective in preventing hip and vertebral fractures in the aging population, especially among institutionalised subjects.
2. Findings on vitamin A are currently inconclusive.

Hormone therapy

1. Hormone therapy is beneficial and decreases the risk of fractures. However, the risk-benefit ratio is negative, so it is not seen as a front-line treatment for osteoporosis.
2. Studies are being conducted among younger postmenopausal women, with lower dosages of hormone therapy. Primarily, these studies include intermediate variables - bone mineral density, atherosclerosis, etc.

Raloxifene

1. Raloxifene is effective in preventing vertebral fractures in postmenopausal women.
2. There is no evidence to support the use of raloxifene to treat osteopenic postmenopausal women.
3. In the medium-term, raloxifene increases thromboembolic events (1.8 cases per 1000 women/year). No data are available on long-term safety of raloxifene.
4. Further studies are required, including direct comparisons with other osteoporosis treatments.

Bisphosphonates

1. Bisphosphonates (alendronate and risendronate) are effective in osteoporosis treatment, both in the case of vertebral and non-vertebral fractures, especially in women over 70 years of age, with high and very high risk of fracture.
2. Etidronate is effective in preventing vertebral fractures in postmenopausal women.
3. Ibandronate is effective in preventing vertebral fractures in postmenopausal women.
4. There is no evidence on the effectiveness of bisphosphonates to treat osteopenic postmenopausal women.
5. Despite the fact that bisphosphonates have not shown severe adverse effects in the short-medium term, little is known regarding safety.

6. Further studies including direct comparisons with other osteoporosis treatments are required.

Teriparatide

1. Teriparatide is effective in preventing vertebral and non-vertebral fractures in severely osteoporotic postmenopausal women.
2. Evidence on the effectiveness of teriparatide to prevent non-vertebral fractures is yet to be confirmed, especially in the case of hip fractures where it has shown a negligible decrease.
3. Until direct comparisons with other medications are available, decisions on the most effective treatment will have to be made on the basis of indirect evidence.

Strontium Ranelate

1. Strontium ranelate is effective in preventing vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women.
2. Evidence on its effectiveness to prevent non-vertebral fractures is yet to be confirmed, especially in the case of hip fractures where it has shown a negligible decrease.
3. Until direct comparisons with other medications are available, decisions on the most effective treatment will have to be made on the basis of indirect evidence.

Osteoporosis screening

1. No empirical evidence is available on the effectiveness of osteoporosis screening among postmenopausal women.
2. The most adequate strategy for selecting population groups for screening is yet to be confirmed.
3. Various institutions are gearing their osteoporosis screening efforts towards elderly people with high or very high risk of fracture.

2. Experts' panel

2.1. First round

In **Chapter 1** experts discussed whether it is appropriate or not to treat **asymptomatic** menopausal women. Panellists agreed that treatment is not called for in this particular scenario. For all scenarios in this chapter, the median average was 1, indicating broad agreement among experts.

Chapter 1: In your view, is it appropriate to propose interventions for asymptomatic Women, or for those who do not perceive their symptoms as problematic?		
No Risk Factors	Inappropriate	1
With Risk Factors		
Breast Cancer	Inappropriate	1
Cardiovascular Disease	Inappropriate	1
Thromboembolic disease	Inappropriate	1

Chapter 2 discussed whether or not to treat women with **vasomotor symptoms**. Experts agreed that treatment should only be administered if subjects do not present any of the risk factors under consideration. However, when scenarios included some risk factors – breast cancer, cardiovascular or thromboembolic diseases – the median score is rated in the intermediate interval, so these three scenarios are assessed as uncertain. This suggests that the scores rate the benefits and risks of the two alternatives as equal, that neither one is adequate, or that the expert is uncertain about how to assess the indication.

Chapter 3 included scenarios to discuss whether or not to treat women with **vaginal symptoms**. In all cases, experts agreed that treatment is adequate, regardless of whether or not risk factors are present. The median value is higher when no risk factors exist.

Chapter 2: Is it appropriate to propose interventions for women with vasomotor symptoms?		
No Risk Factors	Appropriate	8
With Risk Factors		
Breast Cancer	Uncertain	4
Cardiovascular Disease	Uncertain	6
Thromboembolic disease	Uncertain	4

Chapter 3: Is it appropriate to propose interventions form women with vaginal symptoms?		
No Risk Factors	Appropriate	9
With Risk Factors		
Breast Cancer	Appropriate	7
Cardiovascular Disease	Appropriate	8
Thromboembolic disease	Appropriate	7

Chapter 4 discussed whether or not to treat osteoporosis, and was divided into two sub-chapters:

- a) Whether or not to perform densitometries
- b) Whether or not to conduct therapeutic interventions.

In the sub-chapter on **whether densitometries should be performed**, experts agreed that densitometries should only be carried out for women over 65 years of age who, in addition, present with at least one risk factor for osteoporotic fracture.

However, in the absence of risk factors, regardless of age, experts agreed that densitometries are unnecessary. Finally, experts were unable to reach agreement regarding densitometries for women under 65 years of age with risk of suffering osteoporotic fracture.

Chapter 4.1: It is appropriate to propose a densitometry test?				
	< 65 years old		>= 65 years old	
No Risk Factors	Inappropriate	1	Inappropriate	3
With Risk Factors	Uncertain	5	Appropriate	8

In the second sub-chapter, experts were asked if it is **appropriate to propose therapeutic intervention(s)** (without specifying treatment options). If osteoporosis is confirmed, and the subject is over 65 years of age, experts agree that treatment is appropriate.

Chapter 4.2: Is appropriate to propose interventions in the following scenarios?

		< 65 years		>= 65 years	
Normal Densitometry	No Risk Factors	Inappropriate	1	Inappropriate	1
	With Risk Factors	Inappropriate	2	Inappropriate	3
		< 65 años		>= 65 años	
Osteopenia	No Risk Factors	Inappropriate	2	Inappropriate	3
	With Risk Factors	Uncertain	4	Uncertain	6
		< 65 years		>= 65 years	
Osteoporosis	No Risk Factors	Uncertain	6	Appropriate	7
	With Risk Factors	Appropriate	8	Appropriate	9

However, if the densitometry test is normal, or there is evidence to suggest osteopenia – but no risk factors – experts agree that treatment is inappropriate. Median values suggest that panellists tend to rate scenarios as more inappropriate when subjects were under 65 years of age.

The remaining scenarios are a “grey area” for panellists. They are uncertain of treatment when – regardless of age – women suffer from osteopenia and present other risk factors. Also in this “grey area” are osteoporotic women under 65 years of age. Particularly in this latter case, analysis of the scores highlights the fact that opinions were highly polarised, and indication of treatment was rated as appropriate and inappropriate. Furthermore, looking at the distribution of scores, note that four of the experts scored in the interval 1-3, and six in the opposite interval (7-9).

2.2. Third round

As mentioned above, this round only discussed scenarios for which experts agreed – during the previous round – that treatment is appropriate.

At this stage, the Experts’ Panel decided not to give their views on interventions for which sufficient evidence exists on their scarce or null effectiveness in the treatment of menopause-related symptoms. Here we refer to homeopathic remedies, certain medicinal herbs and other techniques such as acupuncture, relaxation or osteopathic manipulation.

For **Chapter 2**, i.e. **when women present with vasomotor symptoms**, estrogen is seen as the most appropriate treatment – more specifically, 17-beta transdermal estradiol, equine estrogen and estradiol valerate.

Should estrogen be administered with a progestogen, the two drugs considered to be most appropriate are natural progesterone and 17-alfa hydroxyprogesterone (medians of 8 and 7 respectively). Appropriateness of the other two gestagens was rated as uncertain, and the same applies to tibolone.

With regard to phytoestrogens, panellists agreed that they are inappropriate (median of 3).

Women with vasomotor symptoms and no risk factors. Assess the following treatment options					
17β transdermal estradiol	Appropriate	8	If combining with gestagen		
Conjugated Equine Estrogens	Appropriate	7	Natural Progesterone Derivatives	Appropriate	8
Estradiol Valerate	Appropriate	8	19-Norderivatives	Uncertain	6
Tibolone	Uncertain	5	Derivatives of 17α Hydroxyprogesterone	Appropriate	7
Phytoestrogens	Inappropriate	3	Derivatives of 17α Spironolactone	Uncertain	5

Chapter 3 discusses the **appropriateness of treatment for vaginal symptoms**: vaginal administration of estriol, estradiol and promestriene. In all scenarios, these were rated as appropriate, both for women without risk factors, or with some. Comparing median scores, note that these were higher for scenarios referring to women without risk factors (median of 8) than for those with risk factors (median of 7).

Women with vaginal symptoms. Assess the following treatment options.					
No risk factors			Risk factor associated to breast cancer		
Vaginal Estriol	Appropriate	8	Vaginal Estriol	Appropriate	7
Vaginal Promestriene	Appropriate	8	Vaginal Promestriene	Appropriate	7
			Risk factor associated to cardiovascular disease		
			Vaginal Estriol	Appropriate	7
			Vaginal Promestriene	Appropriate	7
			Risk factor associated to thromboembolic disease		
			Vaginal Estriol	Appropriate	7
			Vaginal Promestriene	Appropriate	7

In **Chapter 4**, scenarios were established on the basis of the three scenarios discussed during round 2. For osteoporotic women under 65 years of age, with risk of fracture, the only appropriate treatment is a course of calcium and vitamin D supplements (median of 7).

The Panel rated bisphosphonates (alendronate and risendronate), as uncertain (medians of 6 and 5). As outlined throughout this report, this may be due to the fact that the benefits and risks associated with both alternatives are even, that neither is appropriate, or that experts were uncertain as to how to assess this particular indication. Experts agreed that the most inappropriate treatments in this case are strontium ranelate (median of 3), calcitonin (median of 2) and teriparatide (median of 1).

When examining the Panel's conclusions regarding osteoporotic women over 65 years of age, and no risk factors associated with fracture, the only treatment seen as appropriate is a course of calcium and vitamin D supplements (median of 7). Therefore, conclusions are identical to those drawn in the previous group, since the only differences arise in some median values.

Finally, for osteoporotic women over 65 years of age, and risk factors associated with fractures, calcium supplements continue to be appropriate,

but with a median value of 9. For bisphosphonates and strontium ranelate, median values increase to 8 and 7 respectively. So in this case, they are seen as appropriate. As to raloxifene and teriparatide, although median values increase, experts are doubtful, and rate them as uncertain.

Wome with densitometric diagnosis of osteoporosis. Assess the following treatment options.		
1. < 65 yrs old with risk of osteoporotic fracture		
Calcium and Vitamin D	Appropriate	7
Calcitonin	Inappropriate	2
Raloxifene	Uncertain	6
Alendronate	Uncertain	5
Risedronate	Uncertain	5
Strontium Ranelate	Inappropriate	3
Teriparatide	Inappropriate	1

Wome with densitometric diagnosis of osteoporosis. Assess the following treatment options.		
3. < 65 yrs old with risk of osteoporotic fracture		
Calcium and Vitamin D	Appropriate	9
Calcitonin	Inappropriate	3
Raloxifene	Uncertain	6
Alendronate	Uncertain	8
Risedronate	Uncertain	8
Strontium Ranelate	Inappropriate	7
Teriparatide	Inappropriate	4

Conclusions

1. Clinical manifestations

- The only symptoms that support a causal link with estrogen decline in postmenopausal women are vasomotor symptoms (hot flashes and night sweats) and vaginal dryness.
- No consistent causal link has been found between estrogen decline in postmenopausal women and sleep disturbances, urinary problems, sexual dysfunction, mood symptoms or lower quality of life. So estrogenic treatment should not be included in clinical management of these symptoms.

2. Measures for treatment of vasomotor symptoms

- It is inappropriate to propose health interventions for asymptomatic postmenopausal women or women who perceive their symptoms as non-problematic.

2.1. Non-pharmacological Interventions

- There is insufficient evidence to suggest that smoking cessation or physical exercise will relieve vasomotor symptoms.

2.2. Pharmacological hormone-based interventions

- Estrogen, by itself or with progestogens, is the only effective treatment to deal with vasomotor symptoms.
- Estrogen – in its various forms of administration – is appropriate, especially oral or transdermal estradiol, and conjugated equine estrogen.
- Tibolone is effective to treat vasomotor symptoms, although evidence is less robust than findings for estrogen, alone or with progestogens.
- In the case of women with a uterus, estrogen must be combined with progestogens. Derivatives of natural progesterone are appropriate, as well as derivatives of 17 α hydroxyprogesterone.
- It is appropriate to propose estrogen therapy for health women, without risk factors, who consult for vasomotor symptoms. The

intervention should be proposed with the lowest effective dose and for the shortest possible time.

- Women who consult for vasomotor symptoms, and present some risk factors – breast cancer, cardiovascular or thromboembolic diseases – should be provided with individual care and treatment. They must be properly briefed on the risk – benefits of the treatment. At any event, should patient and physician agree, treatment should be based on the lowest effective dose and for the shortest possible time.

2.3. Non-hormonal pharmacological interventions

- In general terms, non-hormonal treatments – including antihypertensives and antidepressants – show inconsistent or contradictory outcomes in the treatment of vasomotor symptoms, so their use is considered to be inappropriate in this particular case.

2.4. Alternative Treatments

- Studies available on alternative treatments – particularly with phytoestrogens or *Cimifuga racemosa* (black cohosh) – show mixed results that can hardly be extrapolated. Trials are of poor quality, with small samples. So, at present, these are considered to be inappropriate to treat vasomotor symptoms.
- Evidence on acupuncture, osteopathic manipulation and relaxation techniques is extremely limited, and results are inconsistent. So they are considered to be inappropriate for treating vasomotor symptoms.

3. Measures for treatment of vaginal symptoms

- Hormone therapy based on estrogen, by itself or with progestogens, is effective in treating vaginal symptoms.
- Vaginal administration of hormone therapy is the most effective in this case, both for women without risk factors and those with risk factors such as breast cancer, cardiovascular disease or thromboembolic events.
- Both locally applied estriol and promestriene are effective in treating vaginal dryness.

4. Measures for treatment of other symptoms

- Hormone therapy based on estrogen, alone or with progestogens may worsen urinary incontinence symptoms and shows increased risk for the development of this problem in healthy women.
- Hormone therapy including testosterone shows moderate benefits in treating sexual dysfunction in postmenopausal women.
- Hormone therapy shows inconsistent results in terms of improving quality of life for postmenopausal women, save for those who present with severe vasomotor symptoms.

5. Risks and benefits of hormone therapy

- The use of estrogen alone may increase the risk of thromboembolic events, stroke, dementia, and diminished cognitive function. Evidence is limited, so effects on breast, ovarian and colorectal cancers, breast cancer mortality, or all-cause mortality are yet to be determined. Overall, the harmful effects of estrogen alone are probably greater than potential beneficial effects on chronic conditions.
- HRT combining estrogen and progestogens may reduce the risk of fractures and colorectal cancer but there are no beneficial effects on coronary disease. In addition, HRT may increase the risk of breast cancer, venous thromboembolism, stroke, cholecystitis, dementia and diminished overall cognitive function.
- HRT should not be used to prevent chronic conditions, because the balance between risk and benefits is negative.
- It is not appropriate to apply these results to the adverse effects noted in large studies such as the Women's Health Initiative (WHI) for young asymptomatic women who receive HRT during short periods of time. In general, the absolute risk for many conditions increases two-fold every ten years. Thus, women at around 50 years of age show roughly half the risk of those at 60, and 25% of the risk for women at 70.

- The balance between risks and benefits is influenced by each subject's personal preferences, her risk of presenting with a chronic condition and the presence or absence of menopause-related symptoms. Joint decision-making must therefore include weighing up each individual's risk factors.
- Systemic estrogen, by itself or with progestogens, should only be administered to healthy women, without significant risk factors and whose vasomotor symptoms are sufficiently severe to require medical assistance.

6. Osteoporosis and risk of fracture

6.1. Assessing risk of fracture

- The main risk factors associated with risk of fracture are: a history of previous fracture, mother's previous history of hip fracture, low body mass index, prolonged use of corticoids, and conditions associated with bone mass loss such as rheumatoid arthritis.
- The main risk factors associated with falls are: history of falls, gait and balance alterations, mobility impairment, fear of falls, visual problems, cognitive disturbances, urinary incontinence and obstacles at home.
- As yet, there is insufficient evidence to support the use of scales as appropriate to assess the risk of presenting low bone mineral density, or to assess the risk of fracture or fall.

6.2. Osteoporosis diagnostic tests

- There is currently no evidence on the long-term accuracy or diagnostic precision of ultrasound, as well as on the variable of most interest to patients, i.e. their appropriateness to predict fractures.
- Measuring bone mineral density of the lumbar column and hip, via dual photon densitometry is the test of choice for diagnosing osteoporosis.
- Densitometries are only considered to be appropriate for women over 65 years of age with risk factors associated with fracture.
- Densitometries are inappropriate for women without risk factors, regardless of their age.

- For women under 65 years of age, and risk factors associated with fracture, it is necessary to assess subjects on a case-by-case basis before requesting a densitometry.

6.3. Prevention and treatment of osteoporosis and risk of fracture

- Studies on physical exercise show inconsistent results, primarily for high-impact exercise. In general terms, evidence appears to suggest that exercise has a protective effect on bone mineral density, although data are inconclusive regarding prevention of fractures.
- For women with normal bone densitometries, it is inappropriate to suggest health interventions, regardless of their age or the presence of risk factors associated with fracture.
- It is inappropriate to propose health interventions for osteopenic women (BMD in the range -1 & -2.5 S.D.) and no risk factors associated with fracture, regardless of age.
- When proposing health interventions for osteopenic women (BMD in the range -1 & -2.5 S.D.) and risk factors associated with fracture, they have to be assessed on a case-by-case basis regardless of age.
- The appropriateness of health interventions is uncertain for osteoporotic women (BMD below -2.5 S.D.) under 65 years of age, without risk factors associated with fracture, so case-by-case assessment is required.
- It is appropriate to propose health interventions for osteoporotic women (BMD below -2.5 S.D.), under 65 years of age, and risk factors associated with fracture.
- It is appropriate to propose health interventions for osteoporotic women (BMD below -2.5 S.D.), over 65 years of age regardless of whether or not there are risk factors associated with fracture.

6.4. Pharmacological treatments for osteoporosis and risk of fracture

6.4.1. Calcium and Vitamin D supplements

- Calcium supplements and high doses of vitamin D are effective in preventing hip and vertebral fractures, particularly in the case of institutionalised elderly people.
- Use is appropriate in osteoporotic women under 65 years of age, and risk factors associated with fracture.
- Use is appropriate in osteoporotic women over 65 years of age, regardless of whether or not there are risk factors associated with fracture.

6.4.2. Calcitonin

- Use is inappropriate to treat osteoporotic women, regardless of age and the existence (or not) of risk factors associated with fracture.

6.4.3. Hormone therapy

- HRT has a protective effect against fractures but the balance between risks and benefits is negative. So HRT is not considered to be appropriate for preventing fractures.

6.4.4. Raloxifene

- Raloxifene is effective to prevent vertebral fractures in postmenopausal women.
- There is a paucity of evidence on the effectiveness of raloxifene to treat osteopenic post-menopausal women.
- Further studies are necessary, including direct comparisons with other osteoporosis treatments.
- Use is inappropriate for preventing fractures in osteoporotic women under 65 years of age, without risk factors associated with fracture.
- The Experts' Panel assessed the use of raloxifene for preventing fractures in osteoporotic women under 65 years of age, and risk factors associated with fracture as uncertain, so indication of treatment must be evaluated on a case-by-case basis.
- The Experts' Panel assessed the use of raloxifene for preventing fractures in osteoporotic women over 65 years of age, as uncertain so indication of treatment must be evaluated on an individual basis.
- In the medium-term, raloxifene increases the risk of thromboembolic events, and there are no data on long-term safety.

6.4.5. Bisphosphonates

- Bisphosphonates (alendronate and risendronate) are effective in treating osteoporosis, both in the case of vertebral and non-vertebral fractures, especially in women over 70 years of age with high or very high risk of fracture.
- Etidronate has shown efficacy in preventing vertebral fractures in postmenopausal women.
- Ibandronate has shown efficacy in preventing vertebral fractures in postmenopausal women.
- Given the paucity of evidence, the use of bisphosphonates is currently considered to be inappropriate for treatment of osteopenic women.

- The Experts' Panel assessed as uncertain the use of bisphosphonates in osteoporotic women under 65 years of age and with risk factors associated with fracture, so indication of treatment must be evaluated on a case-by-case basis.
- The Experts' Panel assessed as uncertain the use of bisphosphonates in osteoporotic women over 65 years of age, without risk factors associated with fracture, so indication of treatment must be evaluated on a case-by-case basis.
- The use of bisphosphonates in osteoporotic women over 65 years of age and with risk factors associated with fracture is considered to be appropriate.
- Bisphosphonates have not shown severe adverse effects in the short or medium-term.
- Further studies are required, including direct comparisons with other osteoporosis treatments.

6.4.6. Strontium Ranelate

- Strontium ranelate is effective in preventing vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women, although it has failed to show a significant reduction in hip fracture cases.
- Its use is considered to be appropriate only for osteoporotic women over 65 years of age, with risk factors associated with fracture.

6.4.7. Teriparatide

- Teriparatide is effective in preventing vertebral and non-vertebral fractures in severely osteoporotic postmenopausal women.
- Its use is inappropriate in osteoporotic women, regardless of age or the existence of risk factors associated with fracture.

6.5. Osteoporosis screening

- No empirical evidence exists to support the efficacy of osteoporosis screening in postmenopausal women.
- The most appropriate strategy for selecting population groups for screening has not yet been determined.



9 788493 595197

Precio: 6,00 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es