

Actividades preventivas en el climaterio y menopausia

A. López García-Franco, P. Alonso Coello, E. Bailón Muñoz, B. Gutiérrez Teira, M. J. Iglesias Piñeiro, J. Ojuel Solsona, M. Fuentes Pujol y J. Landa Goñi

Grupo de Actividades Preventivas en la Mujer del PAPPS

La menopausia es el cese definitivo de la menstruación por pérdida de la actividad folicular ovárica. Se precisan por lo menos 12 meses de amenorrea para confirmar su fecha de instauración. En España, la edad de aparición es a los 50 ± 2 años; si ocurre antes de los 40 años se habla de menopausia precoz¹.

Según se ha demostrado, el descenso de los estrógenos se asocia con las alteraciones del ciclo durante la premenopausia, y con dos cuadros clínicos, trastornos vasomotores y atrofia urogenital. No existe una base científica para asociar el climaterio con aumento de las alteraciones del estado del ánimo² ni del riesgo de complicaciones cardiovasculares^{3,4}. La disminución de la masa ósea secundaria a la privación estrogénica representa un proceso fisiológico ligado al envejecimiento, sin trascendencia clínica durante el climaterio. Las intervenciones dirigidas a prevenir la aparición de fracturas se realizarán en edades con un riesgo de fracturas suficiente: 65 y 80 años para las fracturas vertebrales y de cadera, respectivamente.

Síntomas vasomotores y urogenitales

Magnitud del problema

Los sofocos se dan, aproximadamente, en el 50 % de las mujeres, son autolimitados y en un 50 al 75 % de ellas remitirán a lo largo de 5 años (persisten en cerca del 30 % de las mujeres mayores de 60 años⁵). Además de otros factores, entre ellos la dieta, la variabilidad en la presencia de síntomas se relaciona con la significación (más o menos positiva) que las diferentes culturas conceden a la menopausia, siendo menos frecuentes en las mujeres orientales⁶.

Los síntomas urogenitales, debidos a la atrofia y sequedad vaginal, afectan al 10-40 % de las mujeres, pudiendo producir dispareunia, micción imperiosa y poliuria.

Tratamiento

El tratamiento se debe instaurar cuando dichos síntomas son de suficiente entidad, no estando indicada la prevención primaria.

Estrógenos

Los estrógenos, con o sin progestágenos, se han mostrado eficaces tanto para el tratamiento de los síntomas vasomotores⁷ como para los síntomas derivados de la atrofia vaginal⁸. Una reciente revisión sistemática concluye que el tratamiento con estrógenos puede ser eficaz en la urgencia miccional, mientras que la progesterona reduce este efecto⁹.

En mujeres con útero, el tratamiento con estrógenos debe ir asociado con gestágenos para evitar el adenocarcinoma de endometrio. La presencia de sangrado, antes de finalizar la toma del gestágeno obliga a investigar¹⁰ el endo-

metrio (estudio ecográfico transvaginal, histeroscopia o biopsia de endometrio).

Efectos secundarios del tratamiento con estrógenos

El Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. patrocinó un estudio (*Women's Health Initiative* [WHI]) para evaluar los beneficios y riesgos de la THS en una población de mujeres sanas. Dicho estudio, cuyos resultados vieron la luz en el año 2002, ha sido determinante para analizar en términos de morbimortalidad, y no de variables subrogadas, el verdadero efecto de la terapia hormonal. El estudio WHI¹¹, en su rama de tratamiento combinado de estrógenos y gestágenos, tuvo que ser suspendido prematuramente a los 5,2 años al constatarse un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) y cáncer de mama. Tratando a 10.000 mujeres con estrógenos y progesterona, durante 1 año, se producirían por causa de la medicación, 7 episodios cardiovasculares, 8 ACVA, 8 embolismos pulmonares, y 8 cánceres de mama, al tiempo que se evitarían 6 cánceres de colon y 5 fracturas de cadera. El estudio WHI sólo con estrógenos en mujeres histerectomizadas sin tratamiento combinado¹² fue interrumpido tras 7 años de tratamiento por aumento en la incidencia de ictus. Si fueran tratadas 10.000 mujeres/año, se producirían 12 ictus adicionales y se evitarían 6 fracturas de cadera. No se evidenció un aumento de la incidencia de cáncer de mama, aunque se cree que también lo produce, si bien en menor cuantía que con el tratamiento combinado. A continuación se enumeran los riesgos de la terapia hormonal, según las últimas evidencias disponibles:

- Adenocarcinoma de endometrio: el incremento del riesgo de cáncer de endometrio con el tratamiento con estrógenos se evita al asociar gestágenos en dosis y períodos adecuados¹³. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y persiste al menos 15 años tras suspenderlo¹⁴.
- Enfermedad tromboembólica: existen pruebas^{11,15} de un incremento del riesgo de trombosis venosa profunda dos veces superior al de la población general.
- Cáncer de mama: hasta el año 2002, cuando se publicó el primer ECA¹¹, el WHI, que analizaba la relación entre hormona tiroestimulante (THS) y cáncer de mama, no se ha dispuesto de datos concluyentes sobre el incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con tratamiento hormonal combinado. Datos de metaanálisis previos¹⁶ apuntaban a un incremento de cáncer en las mujeres tratadas durante más de 5 años y se iguala al de las no usuarias 5 años después de su interrupción^{17,18}.

El mayor riesgo de cáncer de mama con el tratamiento combinado fue sugerido en estudios previos¹⁹: el número de pacientes en tratamiento (NNT) para producir un cáncer de mama era de 1.100 con estrógenos solos y de 641 con combinado.

Otros efectos

El efecto protector de los estrógenos sobre el cáncer de colon ha sido sugerido por estudios observacionales, desapareciendo tras 5 años sin tratamiento²⁰, y por ensayos clínicos (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* [HERS II] y WHI) aunque sus resultados no son todavía concluyentes.

Datos de estudios observacionales, provenientes de dos metaanálisis^{21,22} y dos estudios posteriores^{23,24} indican un incremento del cáncer de ovario con el tratamiento estrogénico.

La información es insuficiente para establecer una asociación causal entre estrógenos y melanoma²⁵.

También el estudio WHI ha servido para aclarar el papel de la terapia hormonal a nivel cognitivo: tanto la combinada como la terapia con estrógenos solos parece que incrementan el riesgo de demencia²⁶. La falta de efectividad del tratamiento hormonal en la prevención de la enfermedad de Alzheimer fue sugerida anteriormente^{27,28}.

En junio de 2008, la Sociedad Española de Ginecología (SEGO) y la Asociación Española para el estudio de la menopausia (AEEM)²⁹ emitieron un comunicado conjunto en el que se vuelve a promocionar el tratamiento hormonal (TH) con unos planteamientos discutibles.

Lo que más sorprende del comunicado de la SEGO-AEEM es la afirmación de que el «tratamiento hormonal tiene un efecto cardiovascular y metabólico favorable si es administrado hasta los 60 años, en mujeres sin patología previa». Esta conclusión se basa en un análisis de subgrupos posterior del propio estudio WHI³⁰, y del que no se pueden concluir certezas, sino tan sólo hipótesis más o menos sugerentes. Son conocidas las limitaciones de los análisis de subgrupos en general y existen claros ejemplos de su inadecuada utilización, como en el caso del raloxifeno. En concreto, en el caso de la mujer posmenopáusica, un análisis de subgrupos del estudio original MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), detectó un potencial efecto protector del raloxifeno en las mujeres con riesgo cardiovascular elevado (RR 0,60; IC 95 % 0,38-0,95)³¹. Algo más tarde, los resultados del estudio RUTH, diseñado para evaluar esta hipótesis, no la confirmaron y, más aún, obligaron a interrumpir prematuramente el estudio por un aumento del riesgo de ictus y de tromboembolismos en el grupo que estaban recibiendo raloxifeno³².

En el reanálisis del estudio WHI en el que se apoya el comunicado de la SEGO-AEEM, se evalúan los resultados por grupos de edad (50-60 años, 60-69 años y más de 70 años) sobre la incidencia de episodios cardiovasculares. En dicho reanálisis se observó, en mujeres mayores de 70 años, un aumento, en el límite de la significación estadística de los episodios coronarios, tanto globalmente (HR 1,26; IC 95 % 1,00-1,59), como en mujeres con TH combinado (HR [hazard ratio] 1,48; IC 95 % 1,04-2,11). En el grupo de mujeres entre 60 y 69 años se observó un incremento del número de ictus tanto globalmente (HR 1,50; IC 95 % 1,17-1,92), como en mujeres con tratamiento estrogénico aislado (HR 1,62; IC 95 % 1,15-2,27). En el caso de las mujeres entre 50 y 60 años, a las que se refiere el comunicado, se aprecia una disminución de la mortalidad total, en el análisis global de estudio (HR 0,70; IC 95 % 0,51-0,96), sin encontrar efecto significativo en la rama de TH combinada (HR 0,69; IC 95 % 0,44-1,07) ni en la rama con terapia sólo con estrógenos (HR 0,63; IC 95 % 0,36-1,09).

La hipótesis que sugieren los autores del citado comunicado es que la TH protegería frente a los episodios cardiovasculares a las mujeres que por su edad no tienen todavía establecida la placa de ateroma, la cual, al consolidarse, po-

dría ejercer, por mecanismos inflamatorios, un papel precipitante de complicaciones cardiovasculares. Esta teoría, bautizada como *timing hypothesis*, es atractiva intelectualmente, pero debe ser confirmada mediante ensayos clínicos diseñados específicamente con este fin. Recientemente, dos prestigiosas investigadoras del campo de la salud de la mujer, las doctoras Deborah Grady y Elizabeth Barrett-Connor³³, en un interesante editorial, han dado réplica al posicionamiento de la North American Menopause Society (NAMS) sobre la TH, que llega a idénticas conclusiones que las defendidas en el comunicado de la SEGO y la AEEM. Como respuesta al comunicado de la SEGO, el grupo de la mujer del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), emitió un comunicado en forma de editorial en la revista *Atención Primaria*³⁴, rebatiendo esos argumentos.

Tibolona

Es un gestágeno derivado de la testosterona, con acción estrogénica, gestagénica y androgénica, eficaz tanto en los síntomas vasomotores como en la sequedad vaginal¹. Los resultados del *Million Women Study*³⁵ indicaban que las mujeres tratadas con tibolona presentaban una mayor incidencia de cáncer de mama. Además, como consecuencia del efecto androgénico, produce una disminución temporal en la concentración de colesterol HDL y de apolipoproteína A1³⁶, recuperándose a lo largo del tratamiento³⁷.

En relación con la prevención de la osteoporosis, existían datos que indicaban un aumento de la densidad mineral ósea (DMO)³⁸ pero se desconocía su efecto sobre la incidencia de fracturas. Recientemente, un ensayo clínico³⁹ ha demostrado que el tratamiento con tibolona reduce en un 45 % las fracturas vertebrales morfométricas y en un 26 % las fracturas no vertebrales, evidenciándose una reducción del cáncer de mama en un 68 % y del cáncer de colon en un 69 %. Desafortunadamente, la tibolona incrementó también el riesgo de ictus (incremento de ACVA en un 100 %), por lo que el balance riesgo/beneficio es desfavorable para esta indicación.

Fitoestrógenos

Son moléculas no esteroideas, de origen vegetal, con actividad estrogénica, presentes en alimentos como cereales, frutas, legumbres y hortalizas. Los tipos más frecuentes son los coumestanos, los lignanos y las isoflavonas. Estas últimas son las más potentes desde el punto de vista estrogénico⁴⁰. Tienen una potencia menor que los estrógenos, con los que compiten a nivel de receptor. Por esta razón, su efecto varía en función de los niveles de estrógenos endógenos. En mujeres premenopáusicas, actuarían como antagonistas, y en posmenopáusicas, con niveles muy bajos de estrógenos, tendrían una acción agonista⁴¹.

Los fitoestrógenos han demostrado un modesto efecto beneficioso en el tratamiento de los síntomas vasomotores, y la mayor parte del efecto desaparece a las 6 semanas de iniciar el tratamiento^{42,43}. Tres revisiones sistemáticas⁴⁴⁻⁴⁶ encuentran que en los resultados de los estudios analizados, los fitoestrógenos no producen efecto o si lo producen, es mínimo. Esto es debido a la pobre calidad de los ensayos clínicos disponibles y a su corta duración.

Se han constatado algunas acciones beneficiosas sobre la densidad mineral ósea⁴⁴ y el perfil lipídico⁴⁵, pero se desconoce su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular y las fracturas⁴⁶. En algunos estudios no se ha encontrado relación entre consumo alto de isoflavonas y pérdida de densi-

dad mineral ósea⁴⁷. En un ensayo clínico el tratamiento con ipriflavona no ha demostrado eficacia en la prevención de pérdida ósea ni en la incidencia de fracturas⁴⁸.

Además, existen dudas sobre la seguridad de los fitoestrógenos en tratamientos a largo plazo. Estudios observacionales apuntan a una disminución en la incidencia de cáncer de endometrio⁴⁹, por posible disminución de los niveles de estrona y de estradiol, en las mujeres que siguen una dieta rica en isoflavonas⁵⁰. Sin embargo, el consumo de fitoestrógenos se ha relacionado con un incremento en la incidencia de hiperplasia endometrial^{51,52}.

En relación con el cáncer de mama, si bien no hay datos concluyentes, analizando el estudio observacional de la cohorte europea de 15.555 mujeres entre 49 y 70 años (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), no se encontró relación entre consumo de isoflavonas y riesgo de cáncer de mama⁵³.

Tratamientos no hormonales

El veralipride, fármaco antidopaminérgico eficaz en el tratamiento de los sofocos, fue retirado en mayo de 2005 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tras la notificación de reacciones medicamentosas adversas graves.

La Cimicifuga racemosa⁵⁴, recomendada como alternativa para los sofocos, se ha relacionado con reacciones de hepatotoxicidad grave⁵⁵, por lo que en julio de 2006 la AEMPS recomendó utilizar con precaución esta sustancia, contraindicando su uso en mujeres con patología hepática.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (paroxetina^{56,57}, venlafaxina^{58,59}), y de la norepinefrina, la clonidina y la gabapentina alivian moderadamente los sofocos, y son útiles en mujeres muy sintomáticas que no puedan tomar estrógenos⁶⁰. De los estudios disponibles con clonidina, tan sólo el 50 % de ellos demuestran eficacia y en términos muy discretos (reducción de un sofoco al día)¹. Existen estudios con fluoxetina, pero no han demostrado resultados satisfactorios frente a placebo en la reducción de síntomas vasomotores⁶¹. La gabapentina ha demostrado eficacia en la reducción de sofocos en dosis de 900 mg/día^{62,63}, pero no en dosis de 300 mg/día⁶¹.

En relación con el ejercicio físico, en una reciente revisión⁶⁴ no se ha demostrado que produzca beneficio comparado con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) o con otros tratamientos en la reducción de sofocos o sudores nocturnos, debido a la falta de ensayos clínicos concluyentes.

Síntomas dudosamente relacionados con la privación estrogénica

La relación causal entre menopausia y disminución de la libido^{65,66} es mínima. Para Kosler⁶⁷, el único predictor significativo de la disminución del deseo sexual a los 51 años fue la disminución de la frecuencia de relaciones sexuales previa a la menopausia.

En los últimos años, se está postulando el uso de la testosterona para el deseo sexual inhibido en las mujeres, sobre todo después de la menopausia. Una revisión Cochrane sobre el efecto de testosterona sugiere que aquélla ejerce un efecto beneficioso, que se refleja en los cuestionarios de satisfacción sexual utilizados como medidas de resultado. Sin embargo, la misma revisión encuentra un efecto adverso sobre los valores de colesterol HDL y advierte de la falta de información en los estudios sobre el resto de posibles efectos secundarios, que incluyen enfermedad cardiovascular y

cáncer de mama. Existen, por lo tanto, serias dudas sobre la seguridad de la testosterona y se desaconseja su uso para el tratamiento de la insatisfacción sexual en la perimenopausia y posmenopausia⁶⁸.

La incontinencia urinaria (IU) de esfuerzo es un síntoma frecuente que aparece en las mujeres progresivamente con la edad y relacionado con los traumatismos del parto. La terapia hormonal no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la IU⁶⁹. En varios estudios epidemiológicos, el riesgo de IU fue mayor en las mujeres mayores de 60 años que realizaron tratamiento hormonal^{70,71}. Los resultados del estudio WHI mostraron un incremento de la incontinencia urinaria en el grupo con estrógenos solos (de estrés, mixta y de urgencia), y con terapia combinada (estrés y mixta); en las mujeres con incontinencia previa, el tratamiento hormonal empeoró los síntomas⁷².

En los grandes estudios poblacionales (Proyecto Manitoba⁷³, Massachusetts Women Health Study⁷⁴, Seattle Midlife Women's Health Study⁷⁵, The Ohio Midlife Women's Study⁷⁶) no se ha observado ninguna relación entre menopausia y trastornos psicoafectivos. Algunas de las manifestaciones psicológicas que se producen están relacionadas con la transición en el ciclo vital familiar (etapa de nido vacío, jubilación, pérdida de pareja o padres, etc.).

Prevención en la menopausia

Complicaciones cardiovasculares

Existe el mito de que el riesgo de enfermedad coronaria se dispara en las mujeres a partir de la menopausia⁷⁷. Sin embargo, al comparar las curvas de mortalidad específica por edad y sexo para enfermedad cardiovascular^{78,79} (ECV), se observa un paralelismo a lo largo de la vida, manteniéndose las tasas de mortalidad en mujeres siempre inferiores a las de los hombres. El punto de inflexión en ambas curvas se encuentra entre los 65-70 años, alejado de la edad de la menopausia.

En una revisión⁸⁰ sobre riesgo cardiovascular se concluye que el 99,6 % de la variabilidad en las tasas de mortalidad por ECV en los hombres y el 99,95 % en las mujeres es debido a la edad; por lo tanto, sería la edad (y el consiguiente aumento de los factores de riesgo) y no los estrógenos lo que determina dicha mortalidad.

Inicialmente, en las décadas de 1980 y 1990, la mayoría de los resultados de los estudios observacionales concluían que los estrógenos tenían un efecto cardioprotector, con un 35-50 % de reducción del riesgo cardiovascular⁸¹. El primer ensayo clínico que evaluó la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular fue el estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study⁸²), no observándose reducción de la tasa de episodios coronarios (morbilidad y mortalidad) tras 4 y 7 años de seguimiento (HERS II)⁸³.

El raloxifeno, indicado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, a pesar de su efecto sobre el perfil lipídico tampoco ha demostrado beneficio cardiovascular. Los resultados del estudio RUTH⁸⁴ no muestran efecto en el riesgo coronario y sí un incremento de tromboembolismo venoso y accidentes cardiovasculares mortales.

Fracturas osteoporóticas

Magnitud del problema

En España, la osteoporosis causa 500.000 fracturas al año, siendo responsable de 80.000 estancias hospitalarias⁸⁵. Las

consecuencias de la fractura de cadera son muy importantes: alrededor del 30 % de los pacientes mueren en el primer año, y más de un tercio de los supervivientes quedan imposibilitados para hacer vida independiente. En las mujeres españolas, la tasa de incidencia anual por 100.000 es de 300, aumentando con la edad: 175 para las de entre 60 y 75 años y 1.135 para mayores de 74 años. La media de edad de las pacientes con fracturas de cadera son los 80 años⁸⁶.

La osteoporosis representa un problema de salud pública cuando origina fracturas. La «osteoporosis densitométrica», lejos de ser una enfermedad, tan sólo supone un factor de riesgo de fracturas. En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó unos criterios densitométricos de clasificación de la osteoporosis: menos de 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto de la media de las mediciones de densidad mineral ósea (DMO) en población joven (*T-score*) son diagnósticas de osteoporosis; la osteopenia se define con cifras de DMO entre < -1 DE y $> -2,5$ DE. Dichos criterios sirven para clasificar y no para diagnosticar o tratar, son arbitrarios y contemplan sólo uno de los factores de riesgo de fracturas.

Considerando los criterios de la OMS, en España, el 17,2 % de las mujeres entre 50 y 60 años serían osteoporóticas, aumentando al 35,2 % en el grupo de 60-70 años y a un 52,5 % en las mayores de 70 años⁸⁷. En la tabla 1 se expone el porcentaje de osteoporosis densitométrica en mujeres españolas⁸⁸.

Eficacia de las actividades de prevención primaria

A pesar de que no hay estudios disponibles de calidad suficiente que evalúen la reducción de fracturas con la modificación de estilos de vida saludable, se aconseja evitar el sedentarismo y el tabaquismo, tomar el sol al menos 10 minutos al día con una zona de exposición de al menos la cara y las manos, y tomar una dieta rica en calcio (entre 1.200 a 1.500 mg/día) y vitamina D (> 800 U/día).

No está claro si es preciso dar suplementos de calcio y vitamina D a las mujeres que no ingieren las dosis recomendadas de ambas. Existe controversia sobre la eficacia del tratamiento con calcio y vitamina D en la prevención de fracturas, pues en los estudios no siempre se encuentra beneficio, ni en prevención primaria⁸⁹ ni en secundaria⁹⁰. Tampoco se encontraron resultados satisfactorios en la cohorte de mujeres del estudio WHI, que fueron distribuidas aleatoriamente para recibir 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D⁹¹. Dadas las limitaciones de estos estudios, entre otras, las bajas dosis de vitamina D en el último estudio, y el elevado porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento en los otros dos estudios citados (cerca del 45 %), las conclusiones parecen no ser definitivas.

Un metaanálisis publicado en mayo de 2005 (en el que no se incluyeron los estudios anteriormente citados), revisó sie-

te ensayos clínicos y llegó a la conclusión de que en dosis de 700-800 U de vitamina D se reducía el riesgo de fractura de cadera y otras no vertebrales, tanto en pacientes institucionalizados como ambulant⁹². Dosis de vitamina D inferiores a 400 UI no conseguían este efecto.

En el año 2007 otro metaanálisis⁹³ sí encontró eficacia en el tratamiento con calcio y vitamina D con la dosis superiores a 1.200 mg de calcio al día y a 800 UI de vitamina D.

Con los datos disponibles, parece razonable pautar tratamiento con calcio y vitamina D en mujeres institucionalizadas, así como valorar esta posibilidad en aquéllas en las que el beneficio de la intervención farmacológica puede producir mayores beneficios; según los datos del metaanálisis de Tang et al., en mujeres mayores de 70 años con ingesta de calcio por debajo de 700 mg/día.

Validez de las pruebas de cribado

Los **marcadores bioquímicos** de resorción y de formación ósea no son útiles como pruebas de cribado de osteoporosis.

Tanto la sensibilidad como la especificidad de la **radiología** para detectar osteopenia son bajas.

La **densidad mineral ósea** tiene un escaso valor predictivo positivo de fracturas cuando se aplica a poblaciones de bajo riesgo (tabla 2). Se han publicado estudios epidemiológicos que evalúan la importancia relativa de la DMO y de otros factores de riesgo y que muestran con claridad que son más importantes los factores de riesgo no densitométricos⁹⁴. Las fracturas tienen un origen multifactorial: densidad mineral ósea, predisposición a las caídas (alteraciones visuales, fármacos psicotrópicos, etc.), estructura y geometría del hueso, factores familiares, etc. La baja sensibilidad de la técnica (40 %) para cualquier nivel de riesgo la hace inapropiada para su aplicación como método de cribado⁹⁵. El pobre valor predictivo positivo de fracturas hace que su indicación deba ser realizada en población de elevado riesgo, en cuyo caso es muy importante considerar la edad. Sirva como ejemplo el elevado número de personas que hay que tratar (NNT) con alendronato para evitar una fractura, si consideramos mujeres de alto riesgo (NNT = 72 [61-92]) o de bajo riesgo (NNT = 1.790 [1.507-2.455])⁹⁶.

La densitometría presenta problemas de variabilidad de los diferentes aparatos (diferente marca, aun utilizando el mismo método de medición, por ejemplo la densitometría por rayos X [DEXA]) o diferentes métodos de medición de los múltiples disponibles en la actualidad. Más aún, las mediciones en un mismo sujeto con el mismo aparato y en la misma localización también varían en torno a una media $\pm 0,5$ DE (error de exactitud) y pueden presentar un error de precisión del 2 %. Por otra parte, la mejor capacidad predictiva se produce cuando la evaluación de la masa ósea se

TABLA 1. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia por densidad mineral ósea en la población española

Años	Osteoporosis		Osteopenia	
	Columna lumbar (porcentaje de población)	Cuello femoral (porcentaje de población)	Columna lumbar (porcentaje de población)	Cuello femoral (porcentaje de población)
45-49	4,31	0,00	31,9	26,7
50-59	9	1,3	41,99	38,26
60-69	24	5,17	50	51,43
70-79	40	24,2	40	57,58

Datos tomados de Díaz Curiel M, et al., 2001.

TABLA 2. Estimaciones de sensibilidad y especificidad de la densitometría para predecir futuras fracturas en 10 años con una DMO < -1 DE (*Z-score*). Con 2 DE, la sensibilidad es del 14 % y la especificidad del 99 %

	Mujeres con bajo riesgo (mayores de 65 años con dos factores de riesgo como máximo)	Mujeres con alto riesgo (mayores de 65 años con más de cinco factores de riesgo)
Sensibilidad	40 %	40 %
Especificidad	85 %	94 %
Valor predictivo de un test positivo	8 %	75 %

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. DMO: densidad mineral ósea; DE: desviación estándar.

realiza en el sector anatómico donde se evalúa el riesgo de fractura, lo que limita la utilidad de las determinaciones periféricas.

Los ultrasonidos se han propuesto como una alternativa barata y asequible a la DEXA, para el diagnóstico y/o cribado de osteoporosis (OP). Presentan, sin embargo, importantes limitaciones. Sólo se ha demostrado su asociación con el riesgo de fractura a partir de los 65-70 años⁹⁷, y no en todos los estudios⁹⁸. Además, si bien los coeficientes de correlación del ultrasonido con la DEXA se sitúan en el límite (0,66-0,8), al comparar diferentes zonas anatómicas dichos coeficientes son muy bajos (0,3-0,6).

Una revisión sistemática⁹⁹, en relación con la utilidad de los ultrasonidos, llegó a la conclusión de que dada la baja sensibilidad de la técnica y la falta de datos sobre la eficacia terapéutica en función de los resultados de los ultrasonidos, no se aconseja como método de cribado, ni siquiera de pre-cribado.

El procedimiento de medición de la DMO debe ser la DEXA sobre el cuello del fémur, técnica considerada como de referencia.

Efectividad de la intervención

Todos los fármacos han demostrado eficacia en mujeres con fracturas vertebrales (estrógenos^{100,101}, etidronato^{102,103}, alendronato^{104,105}, risedronato¹⁰⁶, ibandronato¹⁰⁷, ácido zoledrónico¹⁰⁸, raloxifeno¹⁰⁹, calcitonina¹¹⁰, ranelato de estroncio¹¹¹, teriparatida¹¹² y PTH¹¹³).

En mujeres con osteoporosis densitométrica y sin fracturas vertebrales, existen estudios con raloxifeno¹¹² y alendronato¹¹⁴ que demuestran su eficacia (T score $< -2,5$ DE), aunque el beneficio del alendronato se basa en un estudio *post-hoc* en el que se analiza el subgrupo de mujeres con una T -score de $-2,5$ DE. No existen estudios que permitan analizar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis densitométrica en mujeres menores de 65 años. En un estudio previo con alendronato¹⁰⁸ que incluyó a mujeres con o sin fracturas vertebrales y DMO baja, se observó que en el grupo de mujeres menores de 65 años no había eficacia significativa en fracturas. No se han vuelto a publicar estudios que ofrezcan este tipo de datos por edades.

No existen datos de la eficacia del tratamiento en mujeres con osteopenia. Sí se han realizado reanálisis de los estudios principales de algunas moléculas. Además de los problemas metodológicos de estos análisis *post-hoc*, estos estudios presentan aspectos engañosos que todavía hacen más invalidantes sus resultados. En el reanálisis del estudio FIT¹¹⁵, se mezclan las poblaciones del estudio FIT I y FIT II, y tan sólo se obtienen resultados en mujeres osteopénicas con antecedentes de fracturas vertebrales. En el reanálisis del raloxifeno¹¹⁶, los autores cambian a *posteriori* el criterio de clasificación de las mujeres con osteoporosis. La falta de rigor metodológico de estos estudios se ha expuesto en una reciente revisión¹¹⁷.

En mujeres sanas, disponemos de los resultados del ensayo clínico aleatorizado WHI¹¹ en población general de mujeres sanas (sin antecedentes de fracturas) sometidas a tratamiento con TH. El tratamiento hormonal redujo la totalidad de las fracturas, incluidas las de cadera. Sin embargo, los efectos secundarios que provoca lo convierten en una alternativa de segunda elección.

En cuanto a fracturas de cadera, sólo se han conseguido resultados positivos en cuatro estudios: con calcio y vitamina D en ancianos institucionalizados (Chapuy et al); con alendronato¹⁰⁷ fue preciso tratar a 90 mujeres con densitometría baja y aplastamientos vertebrales durante 3 años

para evitar una fractura de cadera; el risedronato¹¹⁸ redujo la incidencia en mujeres entre 70 y 80 años con densitometría de cadera < -3 DE, con o sin fracturas vertebrales (en el análisis de subgrupos esta eficacia sólo se observa en mujeres con aplastamientos vertebrales), y con ácido zoledrónico¹¹¹. La supuesta eficacia del ranelato de estroncio en la reducción de fracturas de cadera sólo se evidencia en un análisis sin intención de tratar de subgrupos (análisis *post-hoc*) del estudio TROPOS¹¹⁹.

Es importante destacar que en muchos de los estudios en los que se aprecian diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo control, las diferencias tienen muy escasa relevancia clínica. La reducción absoluta del riesgo de fractura de cadera en mujeres con fracturas vertebrales previas y tratadas con alendronato¹⁰⁷ fue del 1,1 (2,2% de fracturas de cadera en el grupo control y 1,1% en el grupo tratado). El NNT fue de 90, en 3 años, con intervalos de confianza que van de 43 a 8.724.

Igualmente es muy importante garantizar la seguridad de los tratamientos para evitar futuras fracturas, máxime en tratamientos en población sana (prevención primaria). En este sentido, cabe destacar los efectos secundarios de los bifosfonatos (medicamentos de primera elección), que aunque poco frecuentes, pueden alterar la relación beneficio/riesgo, al aplicarlos en población con mínimo riesgo de fracturas. A los efectos secundarios descritos en los ensayos clínicos (molestias gastrointestinales, osteonecrosis mandibular, fibrilación auricular, etc.) hay que añadir las fracturas de estrés atípicas, en pacientes con tratamiento con alendronato durante largos periodos de tiempo (18 meses-10 años). Posiblemente, en algunos casos, la inhibición permanente del remodelado óseo puede producir un hueso con un aumento de masa ósea (hueso congelado) pero más vulnerable a las fracturas por su mala calidad¹²⁰.

Recomendaciones de otras organizaciones

Las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, tanto españolas^{88,121} como internacionales^{98,122-123} coinciden en desaconsejar el cribado densitométrico. La mayoría de las sociedades científicas reconocen la no pertinencia de dicho cribado aunque algunas, en la práctica, lo postulan al vincular su realización a la posesión de alguno de los múltiples factores de riesgo que proponen, muchos de ellos de altísima prevalencia. Tal es el caso de la National Osteoporosis Foundation (NOF)^{124,125}, que aconseja el cribado poblacional en mujeres mayores de 65 años o antes si presentan factores de riesgo tan prevalentes como baja ingesta de calcio, inadecuada actividad física o fumadora activa o pasiva. En su informe de 1999, lo recomendaba, además, si la mujer está preocupada por la «salud de los huesos» (actitud ésta que alimenta el alarmismo mediático de ciertas campañas de promoción de la osteoporosis y de sus consecuencias, promovidas por la industria).

Recientemente, la OMS ha elaborado, con datos epidemiológicos de varias cohortes, unas tablas de riesgo de fractura en las que, incluyendo diferentes factores de riesgo (edad sexo, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas de cadera, tabaquismo, índice de masa corporal, ingesta mayor de 3 unidades de alcohol al día), analiza el riesgo en los próximos 10 años de fractura de cadera y de otras fracturas. Dichas tablas, denominadas FRAX, están accesibles en Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/faq.htm>) y traducidas en diferentes idiomas, incluido el español (lo cual no significa que las tablas que allí se exponen correspondan a cohortes españolas). Las guías europeas de diagnóstico y manejo de la osteoporosis recomiendan la utilización de

dichas tablas, no aconsejándose la realización de densitometría cuando el riesgo de fractura es bajo¹²⁶. En su última guía de práctica clínica, la National Osteoporosis Foundation (NOF) estadounidense recomienda el cálculo del riesgo absoluto de fracturas con las tablas FRAX. Aconseja iniciar tratamiento farmacológico cuando la densitometría presente valores por debajo de -1 DE y el riesgo absoluto de fractura de cadera en los próximos 10 años sea superior al 3 % o presente un riesgo de cualquier fractura en los próximos 10 años mayor del 20 %. Dichas recomendaciones, elaboradas por consenso de expertos (no apoyadas en evidencias científicas), son excesivamente intervencionistas y supone tratar a mujeres con mínimo riesgo, por lo que la relación beneficio/riesgo del tratamiento sería más que dudosa. Además, en absoluto se atiene a las evidencias científicas, ya que no hay estudios que demuestren la eficacia de los tratamientos disponibles, en prevención primaria, con *T-score* entre -1 y $-2,5$ DE. De la misma manera, justifica el tratamiento a cualquier mujer que tenga una *T-score* menor de $-2,5$ DE, a partir de los 50 años. Con esto, no sólo promueve la realización de cribados poblacionales a partir de esta edad, sino que somete a los riesgos del tratamiento a muchísimas mujeres que no se van a beneficiar del mismo. Estas recomendaciones han sido adoptadas por la American College of Physicians¹²⁷ en una reciente publicación del *Annals of Internal Medicine*. La falta de validez científica de estos criterios fue denunciada por miembros de nuestro grupo en una carta publicada en dicha revista¹²⁸.

La U.S. Preventive Services Task Force¹²⁹ desaconseja el cribado en mujeres de edad inferior a 60 años, pero sí lo recomienda (fuerza de la recomendación B) a partir de los 65 años. Entre 60 y 64 años sugiere que podría estar indicado «si la mujer presenta factores de riesgo». En la tabla 3 se exponen los resultados a los 5 años sobre fracturas vertebrales y de cadera, que se obtendrían con la realización del cribado.

En la guía NICE¹³⁰ se recomienda realizar cribado a partir de los 65 años si la paciente presenta determinados factores de riesgo de disminución de la DMO (IMC < 22 o menopausia precoz no tratada) o factores de riesgo de fracturas (antecedentes familiares de primer grado de fracturas de cadera y consumo de alcohol > 4 unidades/día). Tan sólo recomienda el cribado por debajo de los 65 años en el caso de que se vaya a instaurar tratamiento con alendronato, justificándolo sólo si la densitometría se encuentra en rango de osteoporosis, a pesar de que reconoce que tratar a pacientes menores de 65 años no es coste-efectivo.

Recomendación del PAPPS

Dado el escaso valor predictivo de la DMO, lo razonable es evitar su aplicación sistemática en población general. La decisión de iniciar tratamiento farmacológico preventivo se

debe tomar en función del riesgo absoluto de fractura en los siguientes años. Recomendamos realizar densitometría cuando, en función de la edad y los factores de riesgo, los resultados de la densitometría supongan una estimación del riesgo absoluto de fractura en los siguientes años que justifique la intervención farmacológica preventiva. Acorde con las recomendaciones de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) estadounidense, la edad debe ser un factor limitador a la hora de establecer los criterios de indicación de densitometría. Si el criterio de intervención se cifrase en tener un riesgo absoluto de fracturas de cadera en los próximos 5 años superior al 5 %, como preconizan algunos autores¹³¹, dicha situación en España, por su baja incidencia de fracturas, se daría en mujeres mayores de 70 años y con un riesgo relativo (RR) de 2 (tabla 4).

En Europa se dispone de información del riesgo de fractura a 10 años dependiendo de la edad, para mujeres en Suecia¹³², y en Holanda¹³³. Actualmente un modelo matemático permite calcular el gradiente de riesgo a partir de la combinación de factores de riesgo y edad, con lo que, una vez definido el umbral de riesgo por encima del cual intervenir, se podría seleccionar a la población susceptible de cribado¹³⁴. Este modelo ha sido elaborado con los datos del estudio Rotterdam¹³⁵ (tabla 5). La puntuación de riesgo se obtiene adjudicando a los factores con RR cercanos a 2 una puntuación de 1 punto, y a los factores con RR cercanos a 4, una puntuación de 2 puntos.

Con esta metodología, la Sociedad Madrileña de Reumatología, y la Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria, han establecido una estrategia de intervención sobre indicaciones de tratamiento/solicitud de densitometría en mujeres sanas (sin osteoporosis secundaria)¹³⁶. Dicha estrategia se ha basado en el análisis realizado por el Grupo de Trabajo en Osteoporosis promovido por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid¹³⁷, y en el que han participado miembros del grupo de la mujer del PAPPS. Permite una estrategia de toma de decisiones rigurosa en función de los datos epidemiológicos sobre el riesgo absoluto de fractura en los siguientes 10 años.

Tras el análisis de la literatura científica, los factores de riesgo que tenían más consistencia fueron la fractura después de los 50 años (de húmero, extremidad distal de radio, pelvis, fémur y pierna), el antecedente familiar de fractura de cadera (padre, hermana o madre) y el índice de masa corporal (IMC) menor de 19, cada uno con una puntuación de 1 punto; la fractura vertebral morfométrica previa (disminución de la altura del cuerpo vertebral del 20 %) supondría una puntuación de 2 puntos (tabla 6). Los factores relacionados con los estilos de vida, como la utilización de tabaco, alcohol o cafeína, baja ingesta de calcio y el ejercicio físico,

TABLA 3. Resultados del cribado de osteoporosis en una población de 10.000 mujeres posmenopáusicas: impacto a lo largo de 5 años en las fracturas vertebrales y de cadera (se asume una reducción, con el tratamiento, del 37 % de fracturas de cadera y del 50 % de fracturas vertebrales; adherencia = 70 %)

	50-54 años	55-59 años	60-64 años	65-69 años	70-74 años	75-79 años
Diagnóstico osteoporosis	305	445	650	1.200	2.025	2.850
Fracturas de cadera prevenidas	1	2	5	14	39	70
NNS para prevenir una fractura de cadera	7.446	4.338	1.856	731	254	143
NNT para prevenir una fractura de cadera	227	193	121	88	51	41
Fracturas vertebrales prevenidas	5	7	22	40	95	134
NNS para prevenir una fractura vertebral	1.952	1.338	458	248	105	75
NNT para prevenir una fractura vertebral	60	60	30	30	21	21

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

TABLA 4. Probabilidad de presentación de una fractura de cadera en los próximos 10 años.

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

Riesgo relativo	Moderado riesgo (Barcelona, España)				Bajo riesgo (Beijing, China)			
	50 años	60 años	70 años	80 años	50 años	60 años	70 años	80 años
1,0	0,2	0,9	3,6	10,4	0,2	0,6	1,1	1,9
2,0	0,4	1,8	7,0	19,4	0,4	1,2	2,1	3,7
3,0	0,7	2,6	10,4	27,2	0,6	1,8	3,1	5,4
4,0	0,9	3,5	13,6	34,0	0,9	2,3	4,2	7,1

han mostrado mayor variabilidad y menor consistencia entre diferentes estudios. No se encontró relación en el estudio EPOS¹³⁸, y en un estudio británico el tabaco de nuevo tuvo poco peso relativo en la predicción de fracturas mientras que el IMC fue un factor de riesgo importante¹³⁹.

En la presente recomendación se considera de riesgo alto a las mujeres que tienen riesgo absoluto de fractura de cadera o de fractura vertebral mayor del 20 % en 10 años, que serían candidatas a tratamiento sin necesidad de realizar densitometría. Las mujeres en las que el riesgo absoluto esté entre el 10 y el 20 % se consideran de riesgo medio, y en ellas se justifica la realización de densitometría ya que de su resultado, si es patológico, se vincula a una intervención farmacológica al situarse como de riesgo alto. Las mujeres con un riesgo a 10 años menor del 10 % se consideran de riesgo bajo, y en ellas no se recomienda densitometría, ya que su resultado, aunque fuese de osteoporosis densitométrica, no supondría un riesgo absoluto candidato a tratamiento (tabla 5). Analizando el común denominador de las tablas de

fractura de cadera y vertebrales, se establece la indicación de cribado en los siguientes supuestos: en mujeres menores

Recomendaciones

- En mujeres con síntomas vasomotores y sequedad vaginal que, por su intensidad o frecuencia, puedan repercutir en la calidad de vida de la mujer, considerar el tratamiento hormonal con estrógenos/gestágenos. El tratamiento debe realizarse a la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible (no superior a 5 años).
- En mujeres con síntomas vasomotores no se recomienda el tratamiento con fitoestrógenos (no existen datos de eficacia ni de seguridad a largo plazo). Tampoco se recomienda el tratamiento preventivo de las fracturas óseas con los fitoestrógenos.
- No se recomienda el tratamiento con estrógenos y progesterona para la prevención de complicaciones vasculares, las fracturas óseas, la demencia o los problemas psicológicos.
- El tratamiento preventivo de las fracturas en mujeres sin antecedentes de fractura consiste en la promoción de estilos de vida saludable (adecuado aporte de calcio y vitamina D, práctica de ejercicio, abstinencia del tabaco, etc.).
- El cribado con densitometría selectivo o en población general no se recomienda en mujeres climatéricas en edades inferiores a 60 años. La realización de densitometría en este grupo de población se recomienda únicamente en presencia de enfermedades osteopenizantes, o en caso de haber realizado tratamiento con fármacos que disminuyan la densidad mineral ósea (corticoides en dosis mayores de 6 mg de prednisona/día, o equivalentes, durante más de 6 meses).
- No se recomienda el cribado poblacional en mujeres mayores de 60 años; no está justificado, salvo que tengan un riesgo de fractura en los próximos 10 años superior al 10 % (por lo que se debe tener algún factor de riesgo de fracturas). Por encima del 20 % no sería necesario realizar cribado inicial, ya que estaría justificado el tratamiento.
- No se recomienda realizar un tratamiento farmacológico en mujeres con osteopenia (*T-score* entre -1 y -2,5 DE).
- El cribado se debe realizar con la DEXA en la columna lumbar o el cuello femoral. No se recomiendan los ultrasonidos como prueba de cribado ni de diagnóstico.

TABLA 5. Riesgo absoluto en porcentaje de *fractura de cadera* en los próximos 10 años, dependiendo de la edad y de la puntuación de riesgo

	0	1	2	3	4	5
50	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
60	1,0	2,1	4,1	6,1	8,0	9,9
70	3,0	5,8	11,3	16,4	21,1	25,5
80	5,3	10,2	19,1	20,5	25,5	37,4

Riesgo bajo (< 10 %). Riesgo medio (10-20 %). Riesgo alto (> 20 %)

Riesgo absoluto en porcentaje de fractura vertebral morfométrica en los próximos 10 años, dependiendo de la edad y de la puntuación de riesgo

	0	1	2	3	4	5
50	0,9	1,8	3,6	5,4	7,1	8,8
60	3,3	6,5	12,5	18,1	23,3	28,1
70	4,7	9,2	17,4	24,7	31,1	36,4
80	4,2	8,1	15,4	21,8	27,4	32,1

Riesgo bajo (< 10 %). Riesgo medio (10-20 %). Riesgo alto (> 20 %)

En las mujeres con riesgo alto se recomienda tratamiento. En las mujeres con riesgo medio se recomienda la realización de densitometría por rayos X (DEXA) en columna lumbar/cuello femoral y si el resultado es $T < -2,5$, se recomienda tratamiento.

Con valores extremos en los factores de riesgo (p. ej., múltiples fracturas después de los 50 años; IMC de 15 en mujeres mayores de 70 años o presencia de fracturas vertebrales múltiples) se deberá considerar de forma individualizada y no sobre la base de recomendaciones.

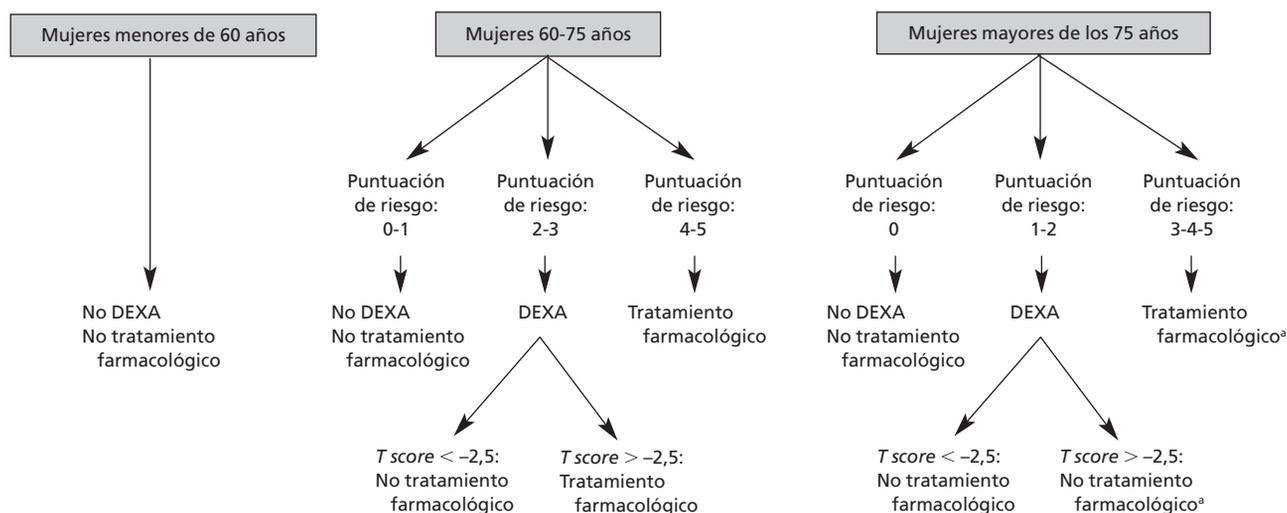


FIGURA 1. Algoritmo para la toma de decisiones en prevención primaria de fracturas en mujeres, según la edad y puntuación de riesgo.

Los factores de riesgo: fractura periférica después de los 50 años, antecedente familiar de fractura de cadera e índice de masa corporal < 19 equivalen a una puntuación de riesgo de 1. La presencia de una fractura vertebral morfométrica equivale a una puntuación de riesgo de 2.

^aAl considerar la administración del tratamiento farmacológico en mujeres mayores de 80 años, hay que tener en cuenta que, en general, son excluidas de los ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de los fármacos.

DEXA: densitometría por rayos X.

TABLA 6. Factores a considerar para el cálculo de la puntuación de riesgo

Factores de riesgo	Puntuación
Índice de masa corporal menor de 19	1
Fractura después de 50 años	1
Fractura de cadera en madre, padre o hermana	1
Deformidad vertebral morfométrica (disminución del 20 % de la altura del cuerpo vertebral) ^a	2

^a Se recomienda hacer radiografía a mujeres mayores de 60 años cuando exista pérdida de estatura significativa (4 cm) y/o hipercefosis.

de 60 años, no se justifica ninguna intervención diagnóstica y terapéutica; en mujeres entre 60 y 75 años con una puntuación de riesgo de 2 o 3 o en mujeres mayores de 75 años con una puntuación de riesgo de 1 o 2, se realizará densitometría y el tratamiento se recomienda cuando la DMO se sitúe por debajo de $-2,5$ DE; en mujeres mayores de 60 años con puntuaciones mayores de las comentadas anteriormente, se realizará tratamiento independientemente de los resultados de la densitometría. La aproximación debe ser individualizada cuando hay acumulación o valores extremos de los factores de riesgo. En la figura 1 se plantea el algoritmo de toma de decisiones. Las tablas FRAX suponen una alternativa válida al criterio considerado anteriormente, de manera que si el riesgo de fractura se sitúa entre el 10-20 %, estaría justificada la realización de densitometría. Las tablas permiten incorporar el resultado de la densitometría y ajustar el riesgo de fractura en los próximos 10 años.

La densitometría que se realizaría sería la DEXA de cuello femoral o de columna lumbar, dado que la fractura de cadera es el episodio más importante que hay que prevenir. La densitometría utilizada en la mayor parte de los ensayos clínicos ha sido la DEXA de cuello femoral, el mejor predictor densitométrico de fractura de cadera es la DEXA de cuello femoral y, además, también predice fractura vertebral.

Bibliografía

- Nelson HD. Menopause. Lancet. 2008;371:760-70.
- Pearlstein TB. Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause and hormone replacement therapy?. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:646-53.
- Menopausal Combined Hormone Therapy Update. Therapeutics Letter. Oct-Dec 2002;46. Disponible en: www.ti.ubc.ca/pages/letter46.htm
- Wenger NK. Situación actual de la prevención hormonal de la enfermedad coronaria en la menopausia. Rev Esp Cardiol. 2003;56:1-8.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2000;96:351-8.
- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. The Lancet. 1999;353:571-80.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. [Systematic Review] Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3, 2002.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol. 1998;92:722-7.
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
- Spencer CP, Cooper JA, Whitehead MI. Management of abnormal bleeding in women receiving hormonal replacement therapy. BMJ. 1997;315:37-42.
- Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk 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.
- Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;291:1701-12.

13. Gambrell RD Jr. Update on hormone replacement therapy. *Am Fam Physician*. 1992;4666:87-96.
14. Spencer CP, Cooper JA, Whitthead MI. Management of abnormal bleeding in women receiving hormonal replacement therapy. *BMJ* 1997;315:37-42.
15. Grady D, Hulley S, Furberg C. Venous Thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA*. 1997; 278:477-83.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350:1047-59.
17. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens SH, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332:1589-93.
18. Steinberg K, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders D, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991;265: 1985-90.
19. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000;283:485-91.
20. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1999;93:880-8.
21. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;22:472-9.
22. 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;53:367-75.
23. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002;288: 334-41.
24. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:497-504.
25. Pesson I, Yuen J, Begkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy-long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996;67:327-32.
26. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2663-72.
27. Mulnard R, Cotman C, Carl W, Kawas C, Van Dyck C, Sano M, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(8):1007-15.
28. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58(3):435-40.
29. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Comunicado AEEM-SEGO sobre terapia hormonal. Disponible en: http://www.acienginecologia.com/site_media/comunicado-sego-aeem-08.pdf [consultado 19 enero 2009].
30. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
31. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287:847-57.
32. Barrett-Connor E, Mosca L, Collin P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006; 355:125-37.
33. Grady D, Barret-Connor E. Postmenopausal therapy. Symptom should be treatment with lowest effective dose of hormone therapy for the shortest time possible. *BMJ*. 2007;334:860-1.
34. López García-Franco A, Alonso Coello P, del Cura González I, Ojuel Solsona J, Arribas Mir L, Fuentes Pujol M, et al. ¿Debemos cambiar de actitud sobre el tratamiento hormonal en la mujer posmenopáusicas? *Aten Primaria*. 2009;41(6):295-7.
35. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
36. Farsi E, Barnes JF, Fletcher CD, Ekevall K, Calder A, Hart DM. Effects of tibolone on serum lipoprotein levels compared with cyclical estrogen/progestogen regimen. *Menopause*. 1999;6(2): 98-104.
37. Kloosterboer HJ, Benedek-Jaszmann LJ, Kicovic PM. Long-term effects of Org OD 14 on lipids metabolism in menopausal women. *Maturitas*. 1990;12:37-42.
38. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(Suppl 19):1-21.
39. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708.
40. Muskies AL, Wilcox G, Davis S. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:297-303.
41. Seidl MM, Stewart DE. Alternative treatment for menopausal symptoms. *Can Fam Physicians*. 1998;44:1299-307.
42. 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.
43. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas*. 2002;42:173-85.
44. De Fu M, Li Qiang Qi, Pei Yu Wang, Ryohei Katoh. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2008;27:57-64.
45. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995;333:276-82.
46. Bilezikian JP. Dietary phytoestrogens and bone metabolism. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00010686>
47. Brink E, et al. Long term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density bone metabolism, on hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):761-70.
48. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1482-8
49. Xu WH, Zheng W, Xiang YB, et al. Soy food intake and risk of endometrial cancer among Chinese women in Shanghai: population based case-control study. *BMJ*. 2004;328:1285-9.
50. Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Effect of soy milk consumption on serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90: 1830-5.
51. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effect of long term treatment with phytoestrogens: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82(1):145-8.
52. Phytoestrogens and endometrial hyperplasia. *Prescrire Int*. 2006;15(82):62-3.
53. Keinan-Boker L, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PH. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):282-8.
54. Lynch CH, Folkers ME, Hutson W. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: A case report. *Liver Transplantation* 2006;12(6):989-92.
55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2005.
56. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2827-34.

57. Stearns V, Slack R, Grep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flushes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:6919-30.
58. Loprincl CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63.
59. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12:124-35.
60. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, et al. Management of menopause-related symptoms. evidence report/technology assessment N.º 120 AHRQ Publication N.º 05-E016-2, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
61. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:2057-71.
62. 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;366:818-24.
63. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, et al. Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108:41-8.
64. Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Ejercicio para los síntomas vasomotores menopáusicos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
65. New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. 2001. p. 1-111. Disponible en: http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/gynae_hrt/
66. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Guthrie J. Sexuality. *Am J Med.* 2005;118(suppl 2):59-63.
67. Kosler A, Garde K. Sexual desire and menopausal development: a prospective study of Danish women born in 1936. *Maturitas.* 1993;16:49-60.
68. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterona para las mujeres peri y posmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
69. Fantl JA, Cardozzo L, McClidsh DK. Oestrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynaecol.* 1994;46:1411-7.
70. Thom DH, Brown JS. Reproductive and hormonal risk factors for urinary incontinence in later life: a review of the clinical and epidemiologic literature. *J Am Geriatr Soc.* 1998 46:1411-7.
71. Grady D, Brown JS, Vittighoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97(1):116-20.
72. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesias C, et al. Effects of estrogen with or without progestin on urinary incontinence. *JAMA.* 2005;293(8):935-48.
73. Kauffer PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas.* 1992;14:143-55.
74. Avis EN, Brambilla DJ, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol.* 1994;4:214-20.
75. Mitchell ES, Woods NF. Symptom experiences of midlife women; observation from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Maturitas.* 1996;25:1-10.
76. Glazer G, Zeller R, Delumba L, et al. The Ohio Midlife Women's Study. *Health Care Women Int.* 2002;23:612-30.
77. Tunstall-Pedoe H. Mito y paradoja del riesgo coronario y la menopausia. *The Lancet* (ed. esp.) 1998;351:1425-7.
78. Indicadores de salud. 3.ª evaluación en España del programa regional europeo Salud para todos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
79. Rodríguez Artalejo F, Guallar P, Banegas JR, Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980. *Eur Heart J.* 1997;18:1771-9.
80. Mckinlay JB. Some contributions from the Social System to the Gender inequalities in Heart Disease. *J Health Soc Behav.* 1996;37:1-26.
81. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Ann Rev Public Health.* 1998;19:55-72.
82. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-17.
83. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone replacement therapy. heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288(1):58-66.
84. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006; 355:125-37.
85. Espallargues M, Estrada MD, Sampietro-Colom L, Granados A. Cribado de la osteoporosis en las personas mayores. *Med Clin (Barc).* 2001;116 (Supl 1):77-82.
86. Cabasés Hita JM, Carmona López G, Fernández Vecino R. Incidencia, riesgo y evolución de las fracturas osteoporóticas de cuello de fémur en las mujeres en España, a partir de un modelo de Markov. *Med Clin (Barc).* 2000;114(supl 2):63-7.
87. Del Llano JE. Medicina basada en la evidencia. Su empleo en el estudio de la osteoporosis y sus consecuencias. En: Reunión científica de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías sanitarias, 21 noviembre 1996, Oviedo. Oviedo: Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 1996.
88. Díaz Curriel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz CP. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en población femenina española. *Med Clin.* 2001;116(3):86-8.
89. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamine D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330:1003.
90. The 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;365:1621-8.
91. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
92. Bischoff-Ferrari HA, Willet 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.
93. Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657-66.
94. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;333(12):767-73.
95. Bone density measurement-a systematic review. Report from SBU. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med.* 1997;241(suppl 739):1-60.
96. Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith I, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23(4):508-16.
97. Nelson HD, Helfand M, Woolf H, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S.Preventive Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137:529-41.

98. McGrother CW, Donaldson MMK, Clayton D, Abrams K, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: The Melton Osteoporosis Fracture (MOF) Study. *Osteoporos Int.* 2002;13:89-96.
99. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen E, et al. Meta-analysis: Accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2006;144:832-41.
100. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas.* 1998;31(1):45-54.
101. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med.* 1992;117(1):1-9.
102. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;323(2):73-9.
103. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;322(18):1265-71.
104. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535-41.
105. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;333:1437-43.
106. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis—a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
107. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. 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;19:1241-9.
108. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
109. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.
110. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med.* 2001;109:267-76.
111. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
112. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
113. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:326-39.
114. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82.
115. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of Alendronate on vertebral Fracture Risk in Women With Bone Mineral Density T Score of -1,6 to -2,5 at the femoral neck: The Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(3):343-9.
116. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone.* 2003;33:293-300.
117. Alonso Coello P, López García-Franco A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ.* 2008;336:126-9.
118. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zipel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-40.
119. Reginster JY, Seeman E, De Vemejoul MC, Adami S, Compton J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-22.
120. Seeman E. To stop or not stop, that is the question. *Osteoporos Int.* 2009;20:187-95.
121. Del Llano JE. Medicina basada en la evidencia. Su empleo en el estudio de la osteoporosis y sus consecuencias. En: Reunión científica de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías sanitarias, 21 de noviembre de 1996, Oviedo. Oviedo: Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 1996.
122. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. An international collaborative review. *Int J Technol Assess Health Care.* 1998;14(2):237-54.
123. Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, et al. Biphosphonates for the Primary and Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal women. A meta-analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2006.
124. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis National Foundation. 2009. Disponible en: <http://www.nof.org>
125. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What they mean to the bone densitometrist and Bone Technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11(4):473-7.
126. Kanis JY, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom E, et al. European Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.
127. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forden MA, Owens DK. Pharmacologic Treatment of Low Bone density or Osteoporosis to Prevent Fractures. A clinical Practice Guidelines from The American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149:404-15.
128. Alonso Coello P, López García-Franco A, Pencille LJ, Montori VM. Osteoporosis treatment guidelines: too interventionist?. Rapid responses to: McLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:197-213. Disponible en: <http://www.annals.org/cgi/content/full/149/6/404#related>
129. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med.* 2002;137:526-8.
130. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160. October 2008.

131. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1237-44.
132. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11:669-74.
133. Van der Klift M, de Laet CD, Pols HA. Assessment of fracture risk: who should be treated for osteoporosis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Dec;19(6):937-50.
134. De Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16(3):313-8.
135. Van der Klift M, de Laet CD, Pols HA. Assessment of fracture risk: who should be treated for osteoporosis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Dec;19(6):937-50.
136. Vázquez Díaz M, López García-Franco A, Isasi Zaragoza C, Aguado Acín P. Fractura osteoporótica: Valoración del riesgo en la práctica clínica. *Med Clin (Barc).* 2007;129 (11):418-23.
137. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad; 2007.
138. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al; European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003 Jan;14(1):19-26.
139. Van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HG, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in post-menopausal women. *QJM.* 2006 Oct;99 (10):673-82.