



## Trabajo Fin de Grado

Terapia de reemplazo hormonal para el manejo de los síntomas vasomotores y la mejora de la calidad de vida en la menopausia: Una revisión sistemática

Hormone replacement therapy for the management of vasomotor symptoms and the improvement of quality of life in menopause: A systematic review

Autor

José Ignacio Dueso Belver

Director/es

Fernando Urcola Pardo

Facultad de Ciencias de la Salud

Curso 2023/2024



## AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar este espacio para expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de manera directa o indirecta, han contribuido a la realización de este Trabajo Fin de Grado.

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres M<sup>a</sup> José Belver Millán y José Antonio Dueso Archilla, por su apoyo constante e incondicional, su ánimo, su comprensión y los valores que me inculcaron desde niño basados en el amor, el esfuerzo y el respeto a los demás.

También quiero agradecer a mi tutor Fernando Urcola Pardo por su paciencia infinita, su orientación y su apoyo durante todo este proceso. Su experiencia y dedicación fueron claves para el desarrollo de este trabajo.

Por último, me gustaría agradecer a todas las enfermeras con las que me he cruzado a lo largo de mis estancias clínicas durante estos cuatro años. Su vocación, empatía y compañerismo me motivaron a seguir adelante en este camino y me demostraron que no me equivoque en escoger la profesión más bonita del mundo.



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>4</b>
a)    Objetivo General: .....	4
b)    Objetivos específicos: .....	4
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>5</b>
a)    Estrategia de búsqueda .....	5
b)    Criterios de selección .....	6
c)    Análisis de estudios .....	7
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>8</b>
Selección de estudios: .....	8
Diseño del estudio, año y país.....	16
Participantes.....	16
Intervención y seguimiento.....	16
Principios activos y formas medicamentosas.....	17
Síntomas vasomotores .....	17
Calidad de vida .....	18
Otros hallazgos .....	19
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
Fortalezas y limitaciones .....	21
Futuras líneas de investigación.....	22
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>28</b>
Anexo 1: Herramienta de evaluación de la calidad metodológica .....	28
Anexo 2: Estudios excluidos tras lectura de texto completo .....	29
Anexo 3: Evaluación de la calidad metodológica.....	30



## ACRÓNIMOS

SVM: Síntomas Vasomotores en la Menopausia.

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

TRH: Terapia de Reemplazo Hormonal.

THM: Terapia hormonal en la Menopausia.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

SERM: Modulador Selectivo de Receptores Estrogénicos.

CEE: Estrógenos equinos conjugados.

E2V: Valerato de estradiol.

E: Estradiol.

t-E2: Estradiol Transdérmico.

MPA: Acetato de medroxiprogesterona.

MP: Progesterona Micronizada (progesterona natural).

D: Didrogesterona.

NETA: Acetato de noretisterona.

DRSP: Drosipronona.

WHQ: Cuestionario de Salud de la Mujer.

15D Cuestionario: Instrumento genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la Salud.

EVA: Escala Visual Analógica.

EMPOI: Menopausia Temprana por Insuficiencia Ovárica Prematura.



## RESUMEN

**Introducción:** Los síntomas vasomotores son el resultado de una situación de hipoestrogenismo que tiene lugar durante la menopausia. La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progesterona resulta ser el tratamiento más eficaz para esta problemática. Sin embargo, el desconocimiento, el miedo a los efectos adversos y los mitos alrededor de este tratamiento dan lugar a que más del 70% de las mujeres en la menopausia no soliciten atención sanitaria y vean limitada su calidad de vida.

**Objetivos:** Analizar el impacto de la terapia de reemplazo hormonal sobre los síntomas vasomotores y la calidad de vida de las mujeres en la menopausia.

**Metodología:** Esta revisión sistemática fue llevada a cabo de acuerdo a la declaración PRISMA. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scielo y Cuiden entre los meses de enero y abril de 2024. Todos los estudios escogidos fueron ensayos clínicos aleatorizados en inglés o español. Además, fueron seleccionados de acuerdo a una estrategia de búsqueda y unos criterios de inclusión y exclusión comunes entre todas las bases de datos. Su calidad metodológica se evaluó a través de herramientas específicas para este tipo de estudio, la escala JADAD.

**Resultados:** Fueron incluidos un total de diez artículos (n= 21.724 participantes) para su análisis. En todos ellos hubo una disminución en la frecuencia e intensidad de los sofocos tras recibir tratamiento de reemplazo hormonal con estrógenos y progesterona. Además, la mayoría de los estudios reflejan mejoras en la calidad de vida de las mujeres, mostrando una fuerte correlación con el alivio de los síntomas vasomotores.

**Conclusión:** Dosis bajas de estrógenos en combinación con progesterona natural micronizada, resulta ser el tratamiento farmacológico más eficaz para los síntomas vasomotores de la menopausia. Además, se asocia a una mejora en la calidad de vida autopercibida por las mujeres. Sin embargo, se requiere estandarizar escalas de calidad de vida, establecer protocolos de actuación, y realizar estudios experimentales que analicen nuevos medicamentos y vías de administración con mejores resultados en el bienestar de las pacientes.

**Palabras clave:** menopausia, sofocos, síntomas vasomotores, terapia de reemplazo hormonal, calidad de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Vasomotor symptoms are the result of a situation of hypoestrogenism occurring during menopause. Hormone replacement therapy with estrogens and progesterone proves to be the most effective treatment for this issue. However, lack of knowledge, fear of adverse effects, and the myths surrounding this treatment lead to over 70% of menopausal women not seeking medical attention and experiencing a diminished quality of life.

**Objectives:** To analyze the impact of HRT on vasomotor symptoms and quality of life in menopausal women.

**Methodology:** This systematic review was conducted according to the PRISMA statement. A literature search was performed in PubMed, Scielo, and Cuiden databases between January and April 2024. All selected studies were randomized clinical trials written in English or Spanish. They were chosen according to a common search strategy and inclusion/exclusion criteria across all databases. Their methodological quality was assessed using specific tools for this type of study, the JADAD scale.

**Results:** A total of ten articles (n= 21,724 participants) were included for analysis. All of them showed a decrease in the frequency and intensity of hot flashes after receiving hormone replacement therapy with estrogen and progesterone. Furthermore, most studies reflected improvements in women's quality of life, indicating a strong correlation with the relief of vasomotor symptoms.

**Conclusion:** Low-dose estrogen in combination with micronized natural progesterone proves to be the most effective pharmacological treatment for vasomotor symptoms of menopause. Furthermore, it is associated with an improvement in women's self-perceived quality of life. However, standardization of quality of life scales, implementation of protocols for managing menopause and conducting experimental studies analyzing new drugs and administration routes with better results in patients' well-being are required.

**Keywords:** menopause, hot flashes, vasomotor symptoms, hormone replacement therapy, quality of life.

## INTRODUCCIÓN

La menopausia es el cese definitivo de la menstruación por la pérdida de la actividad folicular ovárica. Es un proceso natural para la mayoría de las mujeres, aunque puede producirse también por una ooforectomía bilateral o por el tratamiento de algunos cánceres. La menopausia natural o fisiológica se sitúa alrededor de un espectro que va de los 45 a los 55 años y se diagnostica ante la presencia de amenorrea durante al menos 12 meses. Las mujeres experimentan la menopausia de diferentes maneras; algunas no experimentan síntomas o presentan síntomas leves, mientras que otras sufren síntomas debilitantes que pueden afectar seriamente a su calidad de vida. Esta sintomatología puede comenzar incluso antes del último periodo menstrual, e incluyen síntomas vasomotores, síntomas urogenitales, síntomas musculoesqueléticos y afectaciones en el estado de ánimo y la esfera sexual (Aizpurua et al., 2022; Organización Mundial de la Salud, 2022; Santoro et al., 2015).

Las enfermeras desempeñan un papel fundamental para la mejora de la calidad de vida. A través de la práctica clínica, debemos eliminar cualquier connotación de enfermedad, patología o anormalidad asociada al proceso del climaterio. La menopausia constituye un proceso de adaptación a cambios físicos y emocionales donde es imprescindible establecer una visión holística de la mujer. Incluir sus dimensiones fisiológicas, sociales, culturales y laborales, resulta esencial para orientar, educar y brindar un espacio seguro donde las mujeres puedan expresar sus dudas y preocupaciones durante este proceso (José Urdaneta et al., 2010; Lopera et al., 2016; Taebi et al., 2018).

Los síntomas vasomotores en la menopausia (SVM) incluyen principalmente sofocos y sudores nocturnos, además de palpitaciones, parestesias, cefalea y vértigos. Los SVM pueden provocar alteraciones del sueño que favorecen la aparición de cuadros de fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y pérdida de memoria. Estos síntomas son resultantes de una situación de hipoestrogenismo (secundarios a la pérdida definitiva de la actividad folicular del ovario) que tiene lugar durante la menopausia. En general, son autolimitados y aunque no presentan un problema grave de salud para las mujeres, pueden percibir de manera importante una afectación de su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (Abdi et al., 2016; Fasero Laiz et al., 2023).

Los sofocos son el síntoma más característico de la menopausia y el principal motivo de consulta en esta etapa de la vida de la mujer (Johnson et al., 2019). Se definen como sensaciones repentinas y subjetivas de calor o rubor, asociados a una vasodilatación cutánea y sudoración que se acompaña de un descenso de la temperatura corporal, y una aceleración transitoria de la frecuencia cardiaca. Generalmente, comienzan en el pecho y se extienden a cuello y cara con una duración de pocos segundos a 3-4 minutos. Pueden ser diurnos o nocturnos, aislados o múltiples y su intensidad varía desde leve a moderados y severos, siendo estos últimos los más incapacitantes (Fasero Laiz et al., 2023).

Aproximadamente, un 70-80% de las mujeres refieren sofocos durante la menopausia, el 25% de ellas los refieren como moderados o severos y en un 10 % de los casos interfieren en su vida cotidiana. La duración media de los sofocos desde la última menstruación es de 4-5 años, pudiendo extenderse hasta 10-15 años en un tercio de las mujeres. La mayoría de las mujeres refieren estos síntomas como severos, pero sólo un 20-30% solicitan atención médica para su tratamiento (Abdi et al., 2016; Fasero Laiz et al., 2023). La frecuencia de los sofocos parece que varía según etnia y cultura, siendo más frecuente en las mujeres africanas que en las caucásicas y menos en la población asiática (Barnabei et al., 2005; Fasero Laiz et al., 2023).

El manejo de los sofocos depende de distintos factores como su intensidad y frecuencia, antecedentes clínicos y las preferencias de la paciente o la coexistencia de otros síntomas de la menopausia (Aizpurua et al., 2022). Entre los factores protectores para el desarrollo de los sofocos se encuentran: un estilo de vida saludable y dieta mediterránea o dieta rica en fitoestrógenos (Fasero Laiz et al., 2023). La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores, sin embargo, existen alternativas terapéuticas en caso de contraindicación tales como: medidas generales no farmacológicas (ejercicio físico regular, estilo de vida saludable), terapia cognitivo conductual, fitoestrógenos, plantas medicinales (cimicifuga racemosa), alternativas farmacológicas (SERM, antidepresivos, tibolona...) o el bloqueo del ganglio estrellado (Aizpurua et al., 2022; Belardo et al., 2018).

Se debe valorar de manera individual el uso de la terapia hormonal sistémica en el caso de síntomas menopáusicos severos e incapacitantes. Tanto la vía oral como la vía transdérmica son efectivas para el tratamiento de los sofocos. Actualmente, el enfoque es reducir la dosis a la mínima eficaz (0.5mg/día de estradiol por vía oral o 0.025mg/día por vía transdérmica) para reducir efectos secundarios, y valorar periódicamente si es necesario aumentar para aliviar los síntomas.

Según los últimos estudios la duración del tratamiento no debería ser menor a 5 años, con posibilidad de continuar hasta los 10 posteriores a la fecha de la última regla o hasta los 60 años (Aizpurua et al., 2022; Fasero Laiz et al., 2023; Hill et al., 2016; Nieto Pascual et al., 2020). Las dosis bajas de estrógeno requieren combinación con dosis relativamente bajas de progestágeno para mantener la seguridad endometrial. Estas combinaciones de dosis bajas pueden reducir ciertos riesgos, incluidos los accidentes cerebrovasculares y la tromboembolia venosa, y tener menos probabilidades de causar eventos adversos como sensibilidad en los senos y sangrado vaginal (Hill et al., 2016; Stevenson et al., 2010).

A pesar de que no todas las mujeres refieren SVM limitantes o incapacitantes, debemos llevar a cabo un manejo adecuado de la sintomatología. Dado que las recomendaciones sobre estilos de vida y las alternativas no farmacológicas a menudo resultan ineficaces, se plantea la necesidad de sintetizar la evidencia científica disponible para elucidar el impacto de la TRH en la calidad de vida de las mujeres. Por ello, se ha llevado a cabo esta revisión sistemática que permite estudiar la efectividad de la TRH en mujeres con menopausia natural y sintomatología vasomotora.

## OBJETIVOS

### *a) Objetivo General:*

- 1- Analizar el impacto de la TRH sobre los síntomas vasomotores y la calidad de vida de las mujeres en la menopausia.

### *b) Objetivos específicos:*

- 1- Analizar la evidencia científica sobre el uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con menopausia natural.
- 2- Identificar los principales efectos adversos de la TRH en el tratamiento de síntomas vasomotores en la menopausia.
- 3- Recopilar escalas específicas e inespecíficas que evalúen la CVRS de las mujeres en la menopausia.

## METODOLOGÍA

La metodología de esta revisión sistemática fue guiada mediante la lista de comprobación “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analyses” (PRISMA)(Page et al., 2021).

### *a) Estrategia de búsqueda*

Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: PubMed, Scielo y Cuiden, con la intención de analizar la evidencia científica actualmente disponible sobre el tratamiento hormonal de los sofocos en la menopausia.

Para alcanzar este objetivo se ha establecido la siguiente pregunta de investigación: ¿Debería usarse la terapia hormonal en la menopausia (THM) en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los sofocos y mejora de la calidad de vida? Esta pregunta se llevó a cabo siguiendo el principio PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Desenlace u Outcome) (Tabla 1).

**Tabla 1. Descripción de la pregunta PICO**

Término	Significado
Paciente	Mujeres en menopausia natural
Intervención	Terapia de reemplazo Hormonal
Comparación	Placebo o terapias no hormonales (farmacológicas, soja, mejora de estilos de vida...)
Outcome/Resultado	<ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Intermedio</u>: Disminución de los síntomas vasomotores</li><li>- <u>Final</u>: Mejora de la calidad de vida</li></ul>

Las palabras clave y operadores booleanos utilizados para establecer la estrategia de búsqueda fueron: menopause AND ("hot flashes" OR "vasomotor symptoms") AND "hormone replacement therapy" AND "quality of life". No se limitó la fecha de los artículos publicados ni se aplicó ningún filtro. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante dos períodos de tiempo, de enero a febrero de 2024 y desde marzo hasta el cierre de la búsqueda en abril de 2024.

Con todas las referencias obtenidas tras la revisión de las bases de datos, se realizó un cribado inicial, por dos revisores, de los artículos potencialmente elegibles en base al título, el resumen y el tipo de estudio, siguiendo los criterios de inclusión-exclusión que se definen a continuación: (Tabla 2).

*b) Criterios de selección*

<b>Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>- <u>De acuerdo con la muestra de estudio</u>: presentar información sobre sofocos o SVM, tratamiento con THM/TRH y evaluación de la calidad de vida de mujeres menopáusicas mediante escalas validadas o presencia de síntomas.</li><li>- <u>Según el tipo de estudio</u>: ensayos clínicos aleatorizados que analicen los síntomas vasomotores, la calidad de vida y la terapia de reemplazo hormonal vs placebo o grupo controlado alternativo.</li><li>- <u>Según el idioma</u>: se escogieron aquellos artículos publicados en inglés o en español</li></ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Artículos cuya muestra de estudio fueran exclusivamente mujeres con menopausia inducida (no natural) por histerectomía, salpingooforectomia (quirúrgica, farmacológica...)</li><li>- Artículos que no proporcionen datos originales (meta-análisis, revisiones, artículos de opinión, cartas, comentarios, resúmenes de comunicaciones o congresos)</li><li>- Mujeres en uso concomitante de otras terapias no hormonales para el tratamiento de los SVM.</li><li>- Mujeres con presencia de sangrado vaginal en los 6-12 meses previos al estudio.</li><li>- Artículos que no trate sobre la peri-postmenopausia</li><li>- Mujeres en tratamiento previo o concomitante (quimioterapia, antiagregantes...) por otros problemas de salud (patologías tromboembólicas, cáncer de mama, VIH entre otros.)</li></ul>

### c) Análisis de estudios

Todos los artículos empleados para la realización de esta revisión sistemática fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Estos son el diseño metodológico que nos proporciona una información de mayor calidad y que a menudo están adheridos a los criterios de redacción y publicación CONSORT “*Consolidated Standards of Reporting Trials*” mediante un check-list de comprobación de 25 ítems (Cobos-Carbó, 2005; Molinas Arias, 2013).

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos se llevó a cabo a través de la escala validada “JADAD”, que consta de 5 ítems y aporta una puntuación global de 0 al 5 (Anexo 1). Un ECA con un resultado menor a 3 puntos se traduce en un estudio de baja calidad (Centre for Evidence in Transplantation, 2020; Clark et al., 1999).

## RESULTADOS

### Selección de estudios:

Tras aplicar la estrategia de búsqueda en las bases de datos citadas se obtuvieron, 214 resultados en Pubmed, 1 en CuidenPlus y 1 en Scielo. De estas 216 referencias se excluyó una por tratarse de un registro duplicado y de las restantes se seleccionaron 35 que correspondían a estudios clínicos aleatorizados, descartándose las revisiones, estudios observaciones, metaanálisis y textos bibliográficos. Tras la lectura de título y abstract, de los 35 ECAs se incluyeron 11 estudios para su revisión a texto completo. Uno de ellos fue excluido por no ajustarse a los objetivos propuestos (Anexo 2). Los 10 restantes estudios fueron finalmente seleccionados por cumplir con los criterios de inclusión y haber podido acceder al texto completo (Figura 1).

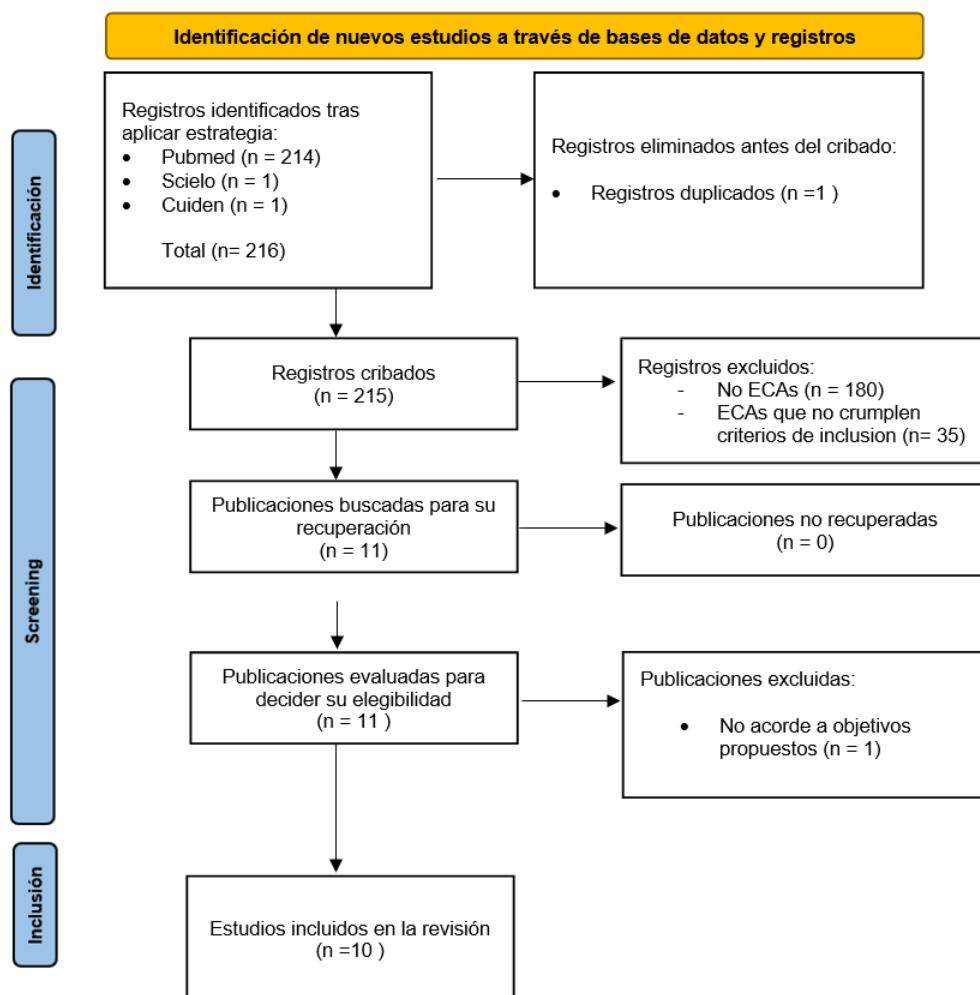


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Page et al., 2021).

Los diez estudios seleccionados para su análisis fueron evaluados metodológicamente de acuerdo a la escala JADAD. Siete de los diez estudios obtuvieron una puntuación de 3-4 puntos sobre 5, por lo que refieren una buena calidad metodológica. Por otro lado, los tres estudios restantes obtuvieron la máxima puntuación en la escala (5/5), siendo muy buena su calidad metodológica. Ninguno de los ECAs analizados tuvo que ser excluido por una mala calidad metodológica, o lo que es lo mismo, por obtener una puntuación en la escala menor a 3 puntos (Anexo 3).

Para cada estudio se extrajeron y presentaron los siguientes datos en tablas: Referencia, Diseño del estudio, Muestra, Intervención, Grupo de control, Duración de la intervención, Evaluación y Seguimiento de los SVM y calidad de vida de las mujeres, y los Resultados y conclusiones de los estudios (Tabla 3)

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos.

Referencia	Diseño del estudio y país	Muestra	Intervención	Grupo de control	Duración de la Intervención (estudio)	Evaluación y seguimiento	Resultados y conclusiones
(Barnabei et al., 2005)	ECA, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. (EEUU)	16.608 mujeres post-menopáusicas de 50 a 79 años de edad.	<b>0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA</b> (n= 8.506)	<b>Placebo</b> (n=8.102)	3 años	Seguimiento durante una media de 5,6 años a través de contactos semestrales y controles anuales.  <u>CVRS</u> : mediante la aparición de síntomas. Cuestionario de síntomas al comienzo y al año del estudio.	El estrógeno más progestina alivió los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal o genital, pero contribuyó a la aparición de efectos secundarios relacionados con el tratamiento: como sangrado, sensibilidad en los senos y una mayor probabilidad de cirugía ginecológica. El tratamiento activo demostró efectos beneficiosos en la CVRS de mujeres jóvenes y sintomáticas.
(Cieraad et al., 2006)	ECA, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos. (Reino Unido)	193 mujeres en peri- y postmenopausia (de 40 a 60 años de edad)	<b>0,625 mg CEE</b> (días 1 a 28) + <b>0,15 mg de norgestrel</b> (días 17 a 28) (n=93)	<b>1 mg Estradiol</b> (días 1 a 28) + <b>10 mg didrogestrona</b> (días 15 a 28) (n=100)	Seis ciclos de 28 días (24 semanas) de estradiol oral secuencial 1 mg/didrogestrona 10 mg o CEE 0,625 mg/norgestrel 0,15 mg.	<u>CVRS</u> : Cuestionario integrado de evaluación de síntomas y calidad de vida.  <u>Sofocos</u> : Greene Climacteric Symptom Scale + libro de registro personal (número de sofocos por día)  Seguimiento en semanas 12 y 24 de tratamiento.	El número medio de sofocos/día disminuyó en un 86% en ambos grupos al final del estudio. Además, el estradiol/didrogestrona muestra ventajas en términos de perfil lipídico y sangrado.  Ambos tratamientos tuvieron efectos positivos sobre la calidad de vida.

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos. Continuación.

Referencia	Diseño del estudio y país	Muestra	Intervención	Grupo de control	Duración de la Intervención (estudio)	Evaluación y seguimiento	Resultados y conclusiones
(Derman et al., 1995)	ECA, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo.	82 mujeres de 40 a 60 años.	Cuatro ciclos (de 4 semanas) de Trisequens ( <b>17<math>\beta</math> estradiol + acetato de Noretindrona</b> ) (n=40)  En cada ciclo: <u>12 días</u> : 2 mg 17B-estradiol <u>10 días</u> : 2 mg 17B-estradiol + 1 mg Noretindrona <u>6 días</u> : 1 mg 17B-estradiol.	<b>Placebo</b> (n=42)	2 semanas de periodo de preinclusión + 16 semanas de tratamiento (4 ciclos de 4 semanas)	4 visitas en la semana -2,0, 4, 16 - Diario de síntomas <u>Calidad de vida</u> : Índice Kupperman, Índice Green, escala de Beck.	<p>La mejora en los síntomas vasomotores fue evidente por la reducción significativa en el número y la gravedad de los sofocos/sudores nocturnos, que se registró en el diario de síntomas de los pacientes y se apoyó en los resultados del Índice Kupperman y el Factor 3 de la Escala Greene.</p> <p>El alivio de los síntomas vasomotores (<math>p&lt;0,0003</math>) a menudo va acompañado de una mejora en el bienestar general.</p> <p>Además, las escalas de calidad de vida proporcionan datos adicionales para apoyar la utilidad del uso de TRH.</p>
(Gambacciani et al., 2011)	ECA unicéntrico, prospectivo, y controlado con calcio.	70 mujeres caucásicas en postmenopausia < 60 años	<b>1 mg de 17<math>\beta</math>estradiol + 2 mg de drospirenona</b> (n=35)	<b>Calcio</b> (1000 mg/día) (n=35)	Periodo de preinclusión: 3 semanas. + 3 meses de tratamiento	<u>Calidad de vida</u> : Cuestionario de Salud de la Mujer (WHQ) al inicio y después de 6 y 12 semanas de tratamiento.  Visitas de seguimiento cada 3 semanas de tratamiento.	<p>En mujeres posmenopáusicas, la administración de dosis bajas de E2+DRSP mejora los síntomas vasomotores (<math>p&lt;0.05</math>) y los aspectos generales de la calidad de vida.</p> <p>Además, puede influir positivamente en los factores de riesgo cardiovascular.</p>

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos. Continuación.

Referencia	Diseño del estudio y país	Muestra	Intervención	Grupo de control	Duración de la Intervención (estudio)	Evaluación y seguimiento	Resultados y conclusiones
(Gelfand et al., 2003)	ECA multicéntrico, de doble ciego y controlado con placebo. (Canada)	119 mujeres de entre 40 y 65 años de edad con útero intacto.	Prefest: estrógeno continuo con administración intermitente de Progestágeno. <b>1mg de 17beta-estradiol + 90 µg norgestimato</b> (n=59)	<b>Placebo</b> (n= 60)	90 días de estudio controlado con placebo + 90 días adicionales de libre elección para recibir tratamiento activo.	<u>Calidad de vida: The Menopause Quality of Life questionnaire (MENQOL)</u> + SVM: Índice Kupperman Ambos antes de la aleatorización, a los 45 días de tratamiento y a los 90 días.	El régimen de estrógenos constantes y progestágenos intermitentes fue muy eficaz en aliviar los síntomas de la menopausia, especialmente disminuyendo los síntomas vasomotores ( $p<0,0001$ ) y mejorando la calidad de vida ( $p<0,0001$ ). Además, fue bien recibido por los participantes y el perfil de efectos adversos no fue notable.
(Mittal et al., 2020)	ECA, multicéntrico con dos brazos de tratamiento (Reino Unido)	67 mujeres con menopausia temprana (<45 años) por insuficiencia ovárica prematura	<b>t-E2 (50 mcg/día) + MP (200 mg VO)</b> los días 15-26 de un ciclo de 28) (n=33)	<b>t-E2 (50 mcg/día) + MPA (10 mg VO)</b> los días 16-26 de un ciclo de 28) (n=34)	12 meses	Cuestionario autoinformado de presencia de síntomas con escalas de calificación matricial y se repitió después de los meses 3,6 y 12.	Los SVM disminuyen significativamente en ambos grupos de tratamiento. Las mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con un EMPOI perciben una mejora general en su calidad de vida con TRH. La tolerabilidad de t-E2 combinado con MP parece ser mejor. La TRH, en mujeres posmenopáusicas menores de 45 años, se recomienda al menos hasta la edad promedio de la menopausia.

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos. Continuación.

Referencia	Diseño del estudio y país	Muestra	Intervención	Grupo de control	Duración de la Intervención (estudio)	Evaluación y seguimiento	Resultados y conclusiones
(Paoletti et al., 2015)	ECA multicéntrico, doble ciego, y controlado con placebo (Italia)	100 mujeres con una de media de edad de 51 años.	(E/NETA)=1mg de estradiol + 0,5mg de acetato de noretisterona (n=40)  (E/DRSP)=1mg de estradiol + 3mg de drospirenona (n=40)	Placebo (n=20)	El tratamiento duró 12 meses.	Cada 3 meses se evaluaron los síntomas climatéricos con el índice de Kupperman (versión italiana de 13 ítems) y la calidad de vida relacionada con la menopausia con MEN-QOL.(versión italiana de 39 ítems)	Ambos tratamientos, pero no el placebo, mejoraron notablemente las puntuaciones del índice de Kupperman y MENQOL. Es decir, los síntomas climatéricos disminuyeron significativamente ( $p<0,0001$ ) y mejoró la calidad de vida.
(Pitkin et al., 2007)	ECA, multicéntrico internacional, de doble ciego (Finlandia, Suecia, Dinamarca, Rusia, Polonia, República Checa y Hungría)	459 mujeres (edad media 51.5 años) reclutadas en 45 centros de 8 países	tres regímenes de E2V y MPA  <b>(1mg E2V + 2.5 mg MPA)</b> (n=152)  <b>(1mg E2V + 5mg MPA)</b> (n=153)  <b>(2mg E2V+ 5mg MPA)</b> (n=154)	Tres grupos de intervención controlados entre sí.	52 semanas (estudio). La duración media del tratamiento del estudio fue de 319-340 días.	<u>Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS):</u>  - 15D questionnaire, - Visual analogue scales (VAS)  <u>Síntomas:</u>  - Women's Health Questionnaire (WHQ),  Seguimiento en la visita inicial semana 12,24,36 y 52.	Hubo mejoras significativas tanto en la CVRS como en los SVM (sofocos y sudores nocturnos) utilizando un instrumento genérico y específico para la menopausia.  Las mujeres tratadas con regímenes de TRH en dosis bajas, han demostrado que existe una fuerte correlación entre el alivio de los síntomas vasomotores y las mejoras en la calidad de vida autopercibida.

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos. Continuación.

Referencia	Diseño del estudio y país	Muestra	Intervención	Grupo de control	Duración de la Intervención (estudio)	Evaluación y seguimiento	Resultados y conclusiones
(Stevenson et al., 2010)	ECA multicéntrico internacional, doble ciego, controlado con placebo.	305 mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas (de 45 a 65 años de edad). (Francia, Polonia, Rumania y Rusia)	<b>0,5 mg de estradiol + 2,5 mg didrogesterona (n= 122)</b>  <b>1 mg estradiol + 5 mg didrogesterona (n=59)</b>	<b>Placebo (n=124)</b>	53 semanas  (2 sem. Selección + 13 sem. Controlado con placebo + 39 sem. seguimiento)	<u>Calidad de vida:</u> Menopause rate scale (MRS).  <u>Síntomas vasomotores:</u> documentados en una tarjeta diaria personal.  Evaluación en semanas: 0, 4, 13, 26, 39, 52 y 54.	Reducción significativa (p<0.001) del número de sofocos totales como medios y severos frente al grupo placebo en ambos grupos de tratamiento.  Dosis oral ultra baja continua combinada fueron eficaces para aliviar los síntomas vasomotores y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.  Además, ambos tratamientos activos presentaron alta tasa de amenorrea y buena tolerabilidad (menor sangrado/manchado con E 0.5 mg/D 2.5mg que con E 1 mg/D 5 mg).

**Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos. Continuación.**

Referencia	Diseño del estudio y país	Muestra	Intervención	Grupo de control	Duración de la Intervención (estudio)	Evaluación y seguimiento	Resultados y conclusiones
(Welton et al., 2008)	ECA, multicéntrico internacional, doble ciego, controlado con placebo.  (Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda)	3721 mujeres postmenopáusicas con útero entre 50-69 años	<b>0,625 mg CEE + MPA 2,5/5,0 mg/día por VO (n= 1862)</b>	<b>Placebo (n=1859)</b>	El ensayo fue diseñado para tratar a los pacientes una media de 10 años, pero debido al cierre prematuro del estudio su duración fue de 1 año.	<u>Calidad de vida:</u> EuroQoL (EQ-VAS + EQ-5D) <u>Síntomas Vasomotores:</u> WHQ Cuestionario de síntomas de 28 ítems.  Visitas programadas cada 4, 27, 40, 52 semanas y visitas anuales a partir de entonces.	Disminución de los sofocos y sudores nocturnos significativa en el grupo de intervención al año ( $p<0.001$ ).  No se observaron mejoras significativas en la calidad de vida general al año.  Interrupción permanente de la TRH combinada por sangrado vaginal (36%) y la sensibilidad mamaria (11%).

CEE: estrógenos equinos conjugados, MPA: acetato de medroxiprogesterona , E2V: valerato de estradiol, E:Oestradiol=  $17\beta$ -estradiol, D:Didrogesteron, NETA: acetato de noretisterona, DRSP: Drosipronona, CVRS: calidad de vida relacionada con la salud, WHQ: Cuestionario de Salud de la Mujer, Cuestionario 15D: Instrumento genérico de medición de la CVRS, EVA: escala visual analógica, SVM: Síntomas Vasomotores, MP: Progesterona micronizada (progesterona natural), t-E2: estradiol transdérmico , EMPOI: menopausia temprana por insuficiencia ovárica prematura.

## *Diseño del estudio, año y país.*

Los estudios (n=10) fueron publicados entre el año 1995 y 2020. En relación al diseño del estudio el 90% fueron ECAs multicéntricos frente al 10% que fue ECA unicéntrico llevado a cabo en Italia (Gambacciani et al., 2011).

Atendiendo a los estudios multicéntricos, tres fueron de carácter internacional, llevados a cabo en países Europeos, Nórdicos, Australia y Nueva Zelanda (Pitkin et al., 2007; Stevenson et al., 2010; Welton et al., 2008). Mientras que los 6 restantes se llevaron a cabo de manera independiente en EEUU (Barnabei et al., 2005; Derman et al., 1995), Canada (Gelfand et al., 2003), Reino Unido (Cieraad et al., 2006; Mittal et al., 2020) e Italia (Paoletti et al., 2015).

## *Participantes*

Un total de 21.724 mujeres participaron en los estudios seleccionados, de las cuales 17.389 presentaban síntomas vasomotores al comienzo de los estudios frente a las 4.335 restantes que únicamente referenciaban otros síntomas diversos de la menopausia. En el 80% de los estudios (n=8) las mujeres habían permanecido al menos 12 meses sin menstruación (Barnabei et al., 2005; Cieraad et al., 2006; Gambacciani et al., 2011; Mittal et al., 2020; Paoletti et al., 2015; Pitkin et al., 2007; Stevenson et al., 2010; Welton et al., 2008), frente al 20 % de los estudios donde no se especificaba la ausencia de menstruación durante más de 6 meses (Derman et al., 1995; Gelfand et al., 2003).

11.482 mujeres recibieron tratamiento de reemplazo hormonal para la menopausia, mientras que 10.207 recibieron placebo frente a 35 que recibieron calcio.

## *Intervención y seguimiento*

La intervención consistió en la administración de TRH como tratamiento de los SVM y mejora de la calidad de vida. En el 60% de las investigaciones (n=6) se administró terapia hormonal basada estrógenos y progesterona frente al grupo placebo (Barnabei et al., 2005; Derman et al., 1995; Gelfand et al., 2003; Paoletti et al., 2015; Stevenson et al., 2010; Welton et al., 2008). El 30% (n=30) de los estudios correspondían a intervenciones de estrógenos y progesterona controladas entre sí (Cieraad et al., 2006; Mittal et al., 2020; Pitkin et al., 2007) y el 10% (n=10) restante estaban controlados con calcio (Gambacciani et al., 2011).

El 50% (n=5) tuvo una duración aproximada de un año (Mittal et al., 2020; Paoletti et al., 2015; Pitkin et al., 2007; Stevenson et al., 2010; Welton et al., 2008), mientras que uno se extendió a 3 años (Barnabei et al., 2005). El 20% tuvo una duración de tres a cuatro meses (Derman et al., 1995; Gambacciani et al., 2011) y el 20% restante de seis meses (Cieraad et al., 2006), siendo en uno los tres últimos meses del estudio de libre elección por los participantes (Gelfand et al., 2003). En todos los estudios se llevó a cabo un seguimiento de los participantes generalmente cada 2 meses.

Los hallazgos y conclusiones de los estudios se recogen en la tabla 3. A continuación, se detallan los principales resultados de acuerdo a los objetivos propuestos:

### *Principios activos y formas medicamentosas*

En todos los estudios analizados los progestágenos se han administrado mediante píldoras orales, siendo principalmente: Medroxiprogesterona (Barnabei et al., 2005; Mittal et al., 2020; Pitkin et al., 2007; Welton et al., 2008), Noretisterona (Paoletti et al., 2015), Drosipronona (Gambacciani et al., 2011; Paoletti et al., 2015), Norgestimato (Gelfand et al., 2003), Norgestrel (Cieraad et al., 2006), Didrogesterona (Cieraad et al., 2006; Stevenson et al., 2010), Progesterona micronizada (Mittal et al., 2020) y Noretindrona (Derman et al., 1995).

En cuanto a los estrógenos, los principales utilizados en los estudios revisados fueron: Estrógenos equinos conjugados (Barnabei et al., 2005; Cieraad et al., 2006; Welton et al., 2008) y 17 $\beta$  estradiol (Cieraad et al., 2006; Derman et al., 1995; Gambacciani et al., 2011; Gelfand et al., 2003; Mittal et al., 2020; Paoletti et al., 2015; Pitkin et al., 2007; Stevenson et al., 2010).

### *Síntomas vasomotores*

Todos los estudios evaluaron el efecto de la TRH (estrógenos más progesterona) en la mejora de los síntomas vasomotores. Los 6 estudios que compararon la TRH frente al placebo (Barnabei et al., 2005; Derman et al., 1995; Gelfand et al., 2003; Paoletti et al., 2015; Stevenson et al., 2010; Welton et al., 2008) coincidieron en que todas las combinaciones de THM son superiores frente al placebo en el tratamiento de los sofocos. Se observó una reducción significativa ( $p<0.05$ ) en el número de los sofocos por día con respecto al inicio del tratamiento y al grupo placebo en todos los estudios controlados con placebo, así como en el ensayo cuyo grupo de control fue con calcio (Gambacciani et al., 2011).

El estradiol transdérmico asociado a progesterona también resultó ser eficaz en la reducción de los síntomas vasomotores ( $p<0.05$ ), produciendo menos efectos adversos como sangrado y sensibilidad en senos en aquellas mujeres que recibieron progesterona micronizada (natural) frente a medroxiprogesterona (Mittal et al., 2020).

Las mejoras en los síntomas vasomotores y los problemas del sueño fueron significativamente mayores ( $P<0,005$ ) en aquellas mujeres sin uso previo de TRH que en usuarias anteriores de terapia hormonal (Pitkin et al., 2007).

### *Calidad de vida*

La mejoría de la CVRS autopercibida por las mujeres en la menopausia tiene una fuerte correlación con el alivio de los síntomas vasomotores. Puede medirse mediante escalas específicas o genéricas, o bien mediante la disminución o aparición de los SVM (Pitkin et al., 2007).

En el ensayo de Barnabei et al. (2005) se observó una mejora de la calidad de vida en las mujeres jóvenes y sintomáticas que recibieron el tratamiento activo, aunque no resultó ser estadísticamente significativa y no se evaluó mediante escalas específicas de calidad de vida, sino mediante la mejora de síntomas. Tampoco se observaron mejoras significativas en la CVRS al año de tratamiento con TRH en el estudio de Welton et al. (2008).

Por el contrario, dosis ultrabajas de TRH continua de estradiol y didrogestrona fueron eficaces para aliviar los síntomas vasomotores y mejorar la CVRS ( $p<0,05$ ), mediante la Menopause Rating Scale (MRS) (Stevenson et al., 2010). Otras escalas como la “Menopause-specific Quality of Life Questionnaire” (MENQoL), “Women’s Health Questionnaire” (WHQ), “Índice de Kupperman” o la “escala Green” evaluadas en los ensayos (Derman et al., 1995; Gambacciani et al., 2011; Gelfand et al., 2003; Paoletti et al., 2015; Pitkin et al., 2007), también establecen una mejora significativa de la calidad de vida de las mujeres que se someten a terapia oral combinada de estrógenos y progestágenos en la menopausia.

De la misma manera Cieraad et al. (2006) y Mittal et al. (2020) a través de unos cuestionarios de evaluación de síntomas que rellenan las mujeres durante el estudio, reflejan mejoras y efectos positivos en la calidad de vida de las mujeres en tratamiento hormonal. Al final del estudio, el 65,3% de las mujeres que recibieron estradiol y didrogestrona y el 70,4 % de las que recibió CEE/norgestrel afirmaba sentirse "mejor" o "mucho mejor" que al inicio del estudio (Cieraad

et al., 2006). La mejora más significativa en el impacto de los síntomas de la menopausia sobre la calidad de vida de las mujeres, se produjo a los 12 meses de tratamiento con estradiol transdérmico en combinación con progesterona natural oral. (Mittal et al., 2020)

### *Otros hallazgos*

Según el estudio (Barnabei et al., 2005) la prevalencia de los síntomas vasomotores moderados y graves cambió en función de la etnia y raza de las mujeres siendo hasta 2-3 veces más prevalente su aparición en mujeres afroamericanas (21.8%) e hispánicas (19%) que en mujeres blancas (7.9%) u asiáticas (6.4%)  $p<0.001$ .

La TRH, en mujeres posmenopáusicas menores de 45 años, se recomienda al menos hasta la edad promedio de la menopausia (Mittal et al., 2020).

Los resultados de Cieraad et al. (2006) mostraron que tanto estradiol/didrogesterona y CEE/norgestrel fueron igualmente efectivos para mejorar los síntomas climatéricos, y ambos redujeron el número de sofocos en un 86% después de 6 meses. Sin embargo, el tratamiento con CEE/norgestrel se asoció con mayor sangrado vaginal y sensibilidad en senos. Por otro lado, se observó una diferencia significativa ( $P=0,001$ ) en las concentraciones sanguíneas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ambos grupos. En el grupo “estradiol/didrogesterona” se produjo un aumento de las HDL del 8,6 %, mientras que en los pacientes en “CEE/norgestrel” las HDL disminuyeron un 3,5%.

## DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión sistemática fue reunir la evidencia científica existente sobre la utilidad clínica de la TRH como principal tratamiento de los síntomas vasomotores en la menopausia, así como su repercusión en la calidad de vida de las mujeres que la reciben. La literatura publicada hasta el momento coincide en el uso de la TRH como tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores, especialmente en aquellos severos e incapacitantes que no ceden con terapéutica alternativa. Todos los ECAs revisados utilizaron terapia hormonal combinada de estrógenos y progesterona y en el 90% de los casos se administró vía oral. Esta uniformidad en el método de aplicación del tratamiento, ha permitido una mayor comparabilidad de sus hallazgos.

Por un lado, se ha observado que los síntomas vasomotores como sofocos y sudores nocturnos disminuyen en frecuencia e intensidad tras la administración de terapia hormonal. Actualmente, el uso combinado de dosis bajas de estrógenos y progestágenos parece ser la alternativa más eficaz ante esta problemática. Los progestágenos se usan junto con estrógenos, en mujeres con útero intacto, como componente protector para mantener la seguridad endometrial, ya que el uso únicamente de estrógenos puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Estos hallazgos coinciden con las revisiones sistemáticas de MacLennan et al. (2001) y MacLennan et al. (2004) que evaluaron la eficacia de la TRH vs placebo en el tratamiento de los sofocos.

Dada la gran variedad farmacológica de la TRH, resulta difícil comparar los resultados y recomendar una opción frente a otra. Pero actualmente, si podemos afirmar que todas las dosis de terapia hormonal superan al placebo en el tratamiento de SVM. Del mismo modo, dosis bajas de estradiol transdérmico en combinación con progesterona natural micronizada previenen la hiperplasia endometrial y minimizan el riesgo de trombosis, uno de los principales efectos adversos que más preocupa a las pacientes (Mittal et al., 2020). Estos resultados coinciden con la guía de consulta para profesionales que publica la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) (Fasero Laiz et al., 2023).

Comparar mejoras en la CVRS de las mujeres resulta complejo debido a la gran variabilidad entre las escalas que la evalúan. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que reciben TRH perciben una mejor calidad de vida que al inicio del tratamiento, y esto se debe generalmente al alivio de los SVM que a menudo resultan limitantes e incapacitantes (Cieraad et al., 2006; Mittal et al., 2020).

Establecer un seguimiento durante la menopausia es una labor esencial que debe llevarse a cabo principalmente desde la consulta de la matrona. Las enfermeras que se dedican al cuidado de la salud de la mujer resultan imprescindibles en la difusión de estilos de vida saludables y recomendaciones no farmacológicas como medidas preliminares obligatorias a la TRH. El tratamiento hormonal no debería tratarse de una terapia generalizada, sino de una recomendación individualizada, dirigida a mejorar esos SVM que no ceden con tratamientos alternativos y que suponen limitaciones importantes en el bienestar de las mujeres. Desde la consulta de enfermería, debemos realizar una valoración previa que nos permita detectar limitaciones en la calidad de vida asociadas a la menopausia (Araya Gutierrez et al., 2006; Hossein Mirzaee Beni et al., 2022). Además, debemos investigar las principales razones de abandono terapéutico, siendo principalmente la falta de efectividad de terapias no hormonales y los efectos adversos derivados del tratamiento activo con TRH, como sangrado vaginal de tipo manchado, náuseas, palpitaciones y dolor o aumento de sensibilidad en mamas (Derman et al., 1995).

### *Fortalezas y limitaciones*

Como fortalezas de esta revisión cabe destacar: la utilización de bases de datos científicas, el diseño de los artículos incluidos (ECA) que es considerado de mayor evidencia científica, la validación de las elecciones de selección por parte de dos revisores y la utilización de herramientas específicas para la evaluación metodológica.

La presente revisión tiene diversas limitaciones, entre las que se encuentra el escaso número de ECAs actualizados que reflejen la posición actual de las mujeres menopáusicas ante la TRH. Además, algunos estudios relevantes podrían no haber sido incluidos si sus resultados no fueron publicados, o si lo fueron en un idioma distinto al inglés o al español, o en revistas no indexadas en las bases de datos utilizadas. Por consiguiente, la variabilidad en los registros de la CVRS, junto con la subjetividad de cada mujer en la interpretación de la misma, dificultan la comparación de resultados. Además, el hecho de que las mujeres que participaron en los estudios supieran que estaban siendo observadas y evaluadas ha podido influenciar su percepción de CVRS (efecto Hawthorne).

La suspensión prematura en 2002 del estudio estadounidense “Women's Health Initiative” (WHI)(Barnabei et al., 2005), por considerar que los riesgos de la TRH superaban los beneficios en las mujeres durante la menopausia, ha provocado grandes tasas de abandono entre las pacientes de los estudios revisados, así como el cierre prematuro de Welton et al. (2008) .

### *Futuras líneas de investigación*

Como futuras líneas de investigación se propone la estandarización de escalas de calidad de vida, que evalúen la CVRS de las mujeres durante la menopausia de manera directa y validada a nivel global. Además, se plantea la necesidad de elaborar protocolos que recojan guías prácticas para profesionales sanitarios. A través de estos protocolos, se fomentaría un registro y evaluación continua de las pacientes durante la menopausia mediante visitas programadas con la matrona.

Quedan por estudiar aspectos importantes como cambios a largo plazo en la calidad de vida de las mujeres menopáusicas con TRH frente a otras intervenciones alternativas, o el impacto de la menopausia y la TRH en la salud mental de las mujeres (depresión, ansiedad, cambio en los roles sociales). A su vez, sería interesante investigar nuevas formas de administración que eviten el primer paso hepático, y reduzcan las reacciones adversas de los tratamientos hormonales actuales.

## CONCLUSIÓN

Dosis bajas de estrógenos en combinación con progesterona natural micronizada, ha resultado ser el tratamiento de reemplazo hormonal más eficaz para los síntomas vasomotores durante la menopausia. Existe una fuerte correlación entre el alivio de esta sintomatología y mejoras en la calidad de vida autopercibida por las mujeres a través de escalas específicas de CVRS y escalas generales. Además, los principales efectos adversos de la TRH, como sangrado de tipo manchado o el aumento de sensibilidad en senos, se han visto disminuidos con el uso de estrógenos transdérmicos y progesterona natural.

Es crucial dirigir las investigaciones hacia la unificación de criterios de evaluación de la CVRS, así como hacia la creación de protocolos de educación y acompañamiento durante el climaterio. Somos las enfermeras con nuestra atención integral las encargadas de mejorar el bienestar general de las mujeres durante la menopausia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abdi, F., Mobedi, H., & Roozbeh, N. (2016). Hops for Menopausal Vasomotor Symptoms: Mechanisms of Action. *Journal of Menopausal Medicine*, 22(2), 62. <https://doi.org/10.6118/JMM.2016.22.2.62>
- Aizpurua, I., Albizuri, M., Alfonos, I., Armendáriz, M., Domingo, S., Elola, M., Etxebarria, A., Fernández, J., Fontán, I., Gil, L., Giménez, A., Iglesias, J., & Iríbar, J. (2022). Manejo de los síntomas de la menopausia. *INFAC*, 30(8), 76–88.
- Araya Gutierrez, A., Urrutia Soto, M. T., & Cabieses Valdes, B. (2006). Climaterio y Postmenopausia: Aspectos educativos a considerar según la etapa del periodo. *Ciencia y Enfermería* , 7(1), 19–27.
- Barnabei, V. M., Cochrane, B. B., Aragaki, A. K., Nygaard, I., Williams, R. S., McGovern, P. G., Young, R. L., Wells, E. C., O'Sullivan, M. J., Chen, B., Schenken, R., & Johnson, S. R. (2005). Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstetrics and Gynecology*, 105(5), 1063–1073. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18>
- Belardo, M. A., Starvaggi, A., Cavanna, M. M., & Pilnik, S. (2018). Estrategias no farmacológicas para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(1), 61–67.
- Centre for Evidence in Transplantation. (2020). *Transplant Library : Assessment of RCTs*. Retrieved March 20, 2024, from <https://www.transplantevidence.com/library-rct.php>
- Cieraad, D., Conradt, C., Jesinger, D., & Bakowski, M. (2006). Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 274(2), 74–80. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0132-4>
- Clark, H. D., Wells, G. A., Huét, C., McAlister, F. A., Salmi, L. R., Fergusson, D., & Laupacis, A. (1999). Assessing the Quality of Randomized Trials: Reliability of the Jadad Scale. *Controlled Clinical Trials*, 20(5), 448–452. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(99\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(99)00026-4)
- Cobos-Carbó, A. (2005). Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med Clinic Barcelona*, 125, 21–7. [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

Derman, R. J., Dawood, M. Y., & Stone, S. (1995). Quality of life during sequential hormone replacement therapy -- a placebo-controlled study. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*, 40(2), 73–78.

Fasero Laiz, M., Sánchez, M. T., Baquedano, L., Gippini Requeijo, I., Fuentes, D., Navarro, C., Beltrán, E., Lilue, M., Porce, I., Pingarrón, C., Herrero, M., Romero, P., Ortega Hernández-Agero, T., Carretero Accame, M. E., Palacios, S., Mendoza, N., & Coronado, P. J. (2023). *Sofocos, MenoGuía AEEM*.

Gambacciani, M., Rosano, G., Cappagli, B., Pepe, A., Vitale, C., & Genazzani, A. R. (2011). Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 14(1), 18–24.  
<https://doi.org/10.3109/13697137.2010.520099>

Gelfand, M. M., Moreau, M., Ayotte, N. J., Hilditch, J. R., Wong, B. A., & Lau, C. Y. (2003). Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: A placebo-controlled study. *Menopause*, 10(1), 29–36.  
<https://doi.org/10.1097/00042192-200310010-00006>

Hill, D. A., Crider, M., & Hill, S. R. (2016). Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *American Family Physician*, 94(11), 884–889.  
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/1201/p884.html>

Hossein Mirzaee Beni, Z., Maasoumi, R., Pashaeypoor, S., & Haghani, S. (2022). The effects of self-care education based on the health literacy index on self-care and quality of life among menopausal women: a randomized clinical trial. *BMC Women's Health*, 22(1).  
<https://doi.org/10.1186/S12905-022-02007-2>

Johnson, A., Roberts, L., & Elkins, G. (2019). Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 24, 1–14.  
<https://doi.org/10.1177/2515690X19829380>

José Urdaneta, M., Maritza Cepeda De, V., Mery Guerra, V., Nasser Baabel, Z., & Alfi Contreras, B. (2010). Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 75(1), 17–34.  
<https://doi.org/10.4067/S0717-75262010000100004>

Lopera, J. S., Parada Perez, A. M., Martínez, L. M., Jaramillo, L. I., & Rojas, S. (2016). Calidad de vida en la menopausia, un reto en la práctica clínica. *Rev Cubana Medicina General Integral*, 32(3).

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252016000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300010)

MacLennan, A., Lester, S., & Moore, V. (2001). Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1.  
[https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978/MEDIA/CDSR/CD002978/REL0001/CD002978/I\\_MAGE\\_N/NCD002978-CMP-006-04.PNG](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978/MEDIA/CDSR/CD002978/REL0001/CD002978/I_MAGE_N/NCD002978-CMP-006-04.PNG)

MacLennan, Alastair H., Broadbent, J. L., Lester, S., & Moore, V. (2004). Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978.PUB2>

Mittal, M., Panay, N., Supramaniam, P. R., Savvas, M., Cardozo, L., & Hamoda, H. (2020). A direct comparison of women's perceptions and acceptability of micronised progesterone and medroxyprogesterone acetate in combination with transdermal oestradiol in the management of young postmenopausal women, under 45 years of age. *Post Reproductive Health*, 26(4), 210–219.  
<https://doi.org/10.1177/2053369120960960>

Molinas Arias, M. (2013). El ensayo clínico aleatorizado. *Pediatria Atención Primaria*, 15(60), 398–396.

Nieto Pascual, L., Iglesias Bravo, E., & Cuerva González, M. (2020). *Manual básico de Menopausia* (IMC S.A.). chrome-extension://efaidnbmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://aeem.es/wp-content/uploads/2022/10/n1870\_libro-jovenes-aeem-04-05-20-baja12.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2022, October 17). *Menopausia* . <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/menopause>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Paoletti, A. M., Cagnacci, A., Di Carlo, C., Orrù, M. M., Neri, M., D'Alterio, M. N., & Melis, G. B. (2015). Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with noretisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo controlled study. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(5), 384–387.

<https://doi.org/10.3109/09513590.2014.1003294>

Pitkin, J., Smetnik, V. P., Vadász, P., Mustonen, M., Salminen, K., & Ylikangas, S. (2007). Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause International*, 13(3), 116–123.

<https://doi.org/10.1258/175404507781605622>

Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 497.

<https://doi.org/10.1016/J.ECL.2015.05.001>

Stevenson, J. C., Durand, G., Kahler, E., & Pertyński, T. (2010). Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 67(3), 227–232.

<https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2010.07.002>

Taebi, M., Abdolahian, S., Ozgoli, G., Ebadi, A., & Kariman, N. (2018). Strategies to improve menopausal quality of life: A systematic review. *Journal of Education and Health Promotion*, 7(1), 93.

[https://doi.org/10.4103/JEHP.JEHP\\_137\\_17](https://doi.org/10.4103/JEHP.JEHP_137_17)

Welton, A. J., Vickers, M. R., Kim, J., Ford, D., Lawton, B. A., MacLennan, A. H., Meredith, S. K., Martin, J., & Meade, T. W. (2008). Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *The BMJ*, 337(7669), 550–553.

<https://doi.org/10.1136/BMJ.A1190>

## ANEXOS

### *Anexo 1: Herramienta de evaluación de la calidad metodológica*

<b>Tabla 4. Criterios de la escala JADAD para ECAs</b>	
<b>Criterios</b>	<b>Resultado</b>
1- ¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	
2- ¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	
3- ¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio? (*)	
4- ¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	
5- ¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	

(\*) Sí=1 / No= 0      (\*\*) Sí=1 / No=-1.  
N/A (no aplicable)= si no se describe en el estudio.  
Resultado <3 = mala calidad metodológica.  
Resultado 3-4 = buena calidad metodológica.  
Resultado 5= muy buena calidad metodológica

*Anexo 2: Estudios excluidos tras lectura de texto completo*

<b>Tabla 5. Artículos excluidos</b>	
<b>Referencia</b>	<b>Motivo</b>
(Manson et al., 2013)	No acorde a los objetivos propuestos (Análisis de la fase posterior a la intervención de los dos “Women’s Health Initiative (WHI) hormone therapy (HT) trials”).

*Anexo 3: Evaluación de la calidad metodológica*

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>RESULTADO</b>
(Barnabei et al., 2005)	1	1	1	1	1	5
(Cieraad et al., 2006)	1	1	1	1	1	5
(Derman et al., 1995)	1	1	1	N/A	1	4
(Gambacciani et al., 2011)	1	0	1	1	N/A	3
(Gelfand et al., 2003)	1	1	1	1	N/A	4
(Mittal et al., 2020)	1	0	1	1	N/A	3
(Paoletti et al., 2015)	1	1	1	1	1	5
(Pitkin et al., 2007)	1	1	1	N/A	N/A	3
(Stevenson et al., 2010)	1	1	1	1	N/A	3
(Welton et al., 2008)	1	1	1	N/A	N/A	3

N/A: No applicable