

ORIGINALES

Tratamiento farmacológico de la menopausia en España en 2002

J. Calaf y M. Ferrer

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

SUMMARY

Rationale and goals: The treatment of menopausal consequences with estrogens is controversial. The recent publication of randomized clinical trials and new therapeutic approaches has raised our interest in evaluating the evolution of its prescription in Spain during recent years as a reflection of the perception of clinicians on this topic.

Methods: We have investigated the sales of prescription products with the indication of menopausal symptoms and osteoporosis from databases generated by International Marketing Services (IMS). We have gathered the annual data between 1990 and 2002 for women aged between 45 and 64. The number of units sold have been transformed in ETY's (estimated treatment years) and calculated the use trend for years.

Results: The use of estrogens has increased steadily since 1990 (1.3%) until 2000 (7.8%) and then decreased slightly (7.4%). There has been a geographical distribution with a trend to decrease in use from north to south and from east to west. The utilization rates of hormone replacement therapy is lower than that in countries of a similar economical environment and annual income levels. There are no objective data to explain these differences. The therapeutic family of estrogens and similar molecules is the most prescribed during the peri and early post-menopausal period. Thereafter raloxifene and biphosphonates are predominantly prescribed.

Conclusions: The prescribing patterns of hormone replacement, raloxifene and biphosphonates tend to coincide with a strategy based on quality evidences. Apparently prescription attitudes follow rational criteria and are based on clinicians objectives.

Aceptado para su publicación el 29 de septiembre de 2003.**INTRODUCCIÓN**

El incremento de la esperanza de vida y el descenso de la natalidad en las sociedades desarrolladas han dado lugar a una modificación significativa en la forma de la pirámide poblacional, ampliando su vértice. Este hecho tiene mayor relevancia en la mujer, ya que su expectativa de vida es alrededor de 4 años mayor que la del varón. Por otra parte, a diferencia del varón, la mujer experimenta una disminución brusca y significativa de la actividad gonadal y, en consecuencia, el cese de la actividad menstrual en lo que conocemos como menopausia.

La caída de los valores circulantes de estrógenos comporta consecuencias distintas en cada mujer. Esta diferencia nace de las distintas capacidades de seguir produciendo estrógenos (tanto a escala glandular como extraglandular), del estado de salud de sus órganos y sistemas, y de una distinta sensibilidad individual a la deprivación estrogénica.

La forma adecuada de abordar el estado de déficit estrogénico sigue siendo objeto de controversia. La alternativa aparentemente más racional sería la administración a largo plazo de estrógenos. No obstante, la impregnación estrogénica mantenida puede acarrear consecuencias negativas en los órganos hormonodependientes, lo que obliga a ajustar mucho la dosificación y a limitar el tiempo de administración. Por otra parte, el uso de productos sintéticos por vía oral crea un ambiente metabólico distinto del existente en la etapa de actividad gonadal y, finalmente, las mujeres no hysterectomizadas deben recibir también un gestágeno para evitar el adenocarcinoma de endometrio, que puede antagonizar hasta cierto punto los efectos beneficiosos de los estrógenos.

A estos hechos debe superponerse el proceso natural de envejecimiento y la acumulación de enfermedades que surgen en este segmento de edad, pero que adquieren un perfil distinto en el sexo femenino (hi-

pertensión, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares), lo que dificulta el proceso de asesoramiento a la mujer posmenopáusica.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas que tienen como objetivo aspectos específicos de la salud del proceso involutivo, especialmente la osteoporosis¹⁻⁷. Simultáneamente, estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados han aportado nueva información de calidad sobre los valores específicos de cada tipo de tratamiento. El objetivo de este estudio es analizar la evolución en el uso de las distintas alternativas terapéuticas, como un reflejo de la forma en la que los clínicos enfocan el problema. Los patrones de prescripción traducen la suma de decisiones adoptadas ante casos individuales por clínicos y pacientes y, por tanto, nos permiten adivinar, aunque muy indirectamente, las opciones por las que el clínico se decide en la mayoría de los casos. La aparición de los resultados de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados puede influir en la actitud de los prescriptores⁸⁻¹⁰. De ahí el interés en establecer la situación actual.

Las fuentes utilizadas constituyen una herramienta imperfecta pero, desgraciadamente, son la única información objetiva que tenemos hasta el momento, lo que obliga a manipulaciones matemáticas de los datos disponibles, que pueden desvirtuar ligeramente la realidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el ámbito de los productos de prescripción se ha investigado la venta de las especialidades médicas incluidas en las clases anatómicas y en los grupos terapéuticos (GT) de la European Pharmaceutical Market Research Association (EPhMRA, Asociación Europea para la Investigación del Mercado Farmacéutico), registrados para el tratamiento de los signos y síntomas del síndrome climatérico, y para la prevención y el tratamiento de una de las consecuencias mejor identificadas del hipoesrogenismo, la osteoporosis.

En consecuencia, se han tomado los datos recogidos en los GT siguientes: G3C, «Estrógenos solos»; G3F, «Asociaciones de estrógenos + progestágenos»; G3H, «Otras hormonas sexuales», que agrupa los productos a base de tibolona y raloxifeno (aunque se han evaluado por separado); M5B, «Reguladores del calcio óseo» (bisfosfonatos) y H4A, «Calcitoninas».

Se han utilizado los datos de ventas en unidades de los distintos medicamentos, facilitados en el informe mensual «El Mercado Farmacéutico» (EMF), de IMS Health España (Intercontinental Marketing Services, empresa internacional que suministra, entre otros servicios, información estadística en el ámbito de la salud).

Dichos datos corresponden, por tanto, al consumo de las mencionadas especialidades farmacéuticas e incluyen tanto las ventas con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) como las correspondientes a «recetas blancas» originadas en la consulta privada o de sociedades de seguro privadas, que, en el campo de la ginecología, es muy elevada (se estima en un 40% de la visita ginecológica, con un 25-30% de la receta total).

Asimismo, se ha usado la información sobre las características de las mujeres menopáusicas visitadas y las circunstancias de las prescripciones realizadas por los médicos correspondientes, recogidas en los paneles de datos trimestrales del Estudio de la Prescripción Médica (EPM) de IMS Health España.

Finalmente, y en relación con los fitoestrógenos, como productos de venta libre, se ha extraído la correspondiente información del Grupo 12D4 («Productos para la menopausia»), del Over The Counter-Report (OTC-Report), también de IMS Health España, que presenta los datos de ventas de productos de auto-prescripción, sin receta médica, dispensados en las oficinas de farmacia de nuestro país.

Se han recopilado los datos anuales (12 meses) de la evolución de los distintos grupos de preparados a escala española, correspondientes al período de 12 años 1990-2002. Para el análisis por áreas territoriales (comunidades autónomas), se han realizado cortes en la información de final de los años 1994 y 1998, y en junio de 2002. Se ha considerado como segmento básico de las mujeres menopáusicas susceptibles de ser tratadas con el THS y/o las demás terapias implicadas, las comprendidas entre los 45 y los 64 años, que concentran por encima del 75% de las consultas correspondientes al diagnóstico N95 de la EPhMRA, «Otros trastornos menopáusicos y perimenopáusicos» y, por tanto, presentan la mayor prevalencia de uso de este tipo de medicación.

Las unidades vendidas, que se consideran el consumo anual por parte de las mujeres menopáusicas del país, se han dividido por 13 (número de ciclos de 28 días de un año natural), para obtener los *estimated treatments per year* (ETY), que equivaldrían a la prevalencia de uso en mujeres de entre 45 y 64 años, o sea, en tratamiento continuado durante un año. Para la estimación del porcentaje de mujeres en tratamiento se han dividido los ETY de cada rango de edad por las mujeres totales dentro del citado segmento, es decir, que el porcentaje de mujeres de 45 a 64 años, sería el número calculado de ETY correspondiente a ese segmento sobre el total de mujeres de 45 a 64 años del país.

En 2002 se ha analizado el número de ETY por cada año de edad de las usuarias y tipo de terapia, en-

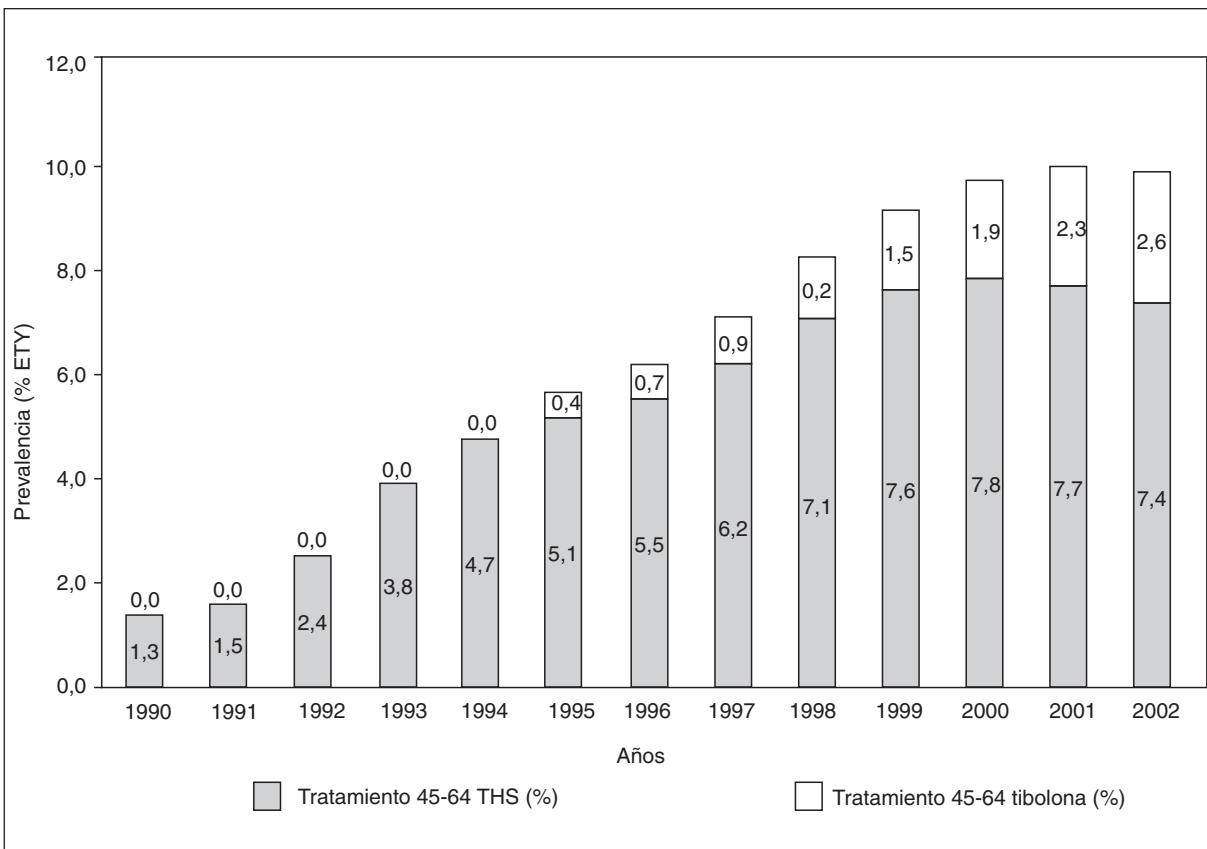


Fig. 1. Evolución del uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) y de la más reciente tibolona en mujeres posmenopáusicas, sobre la población total de las mujeres españolas de entre 45 y 65 años. Período de 12 años, 1990-2002. Datos expresados en porcentaje de las ETY (estimated treatments per year). Datos de 2002 estimados. (Datos de IMS Health España).

tre los 45 y los 75 años, comprendiendo aquí THS y tratamientos para la osteoporosis, y se han trazado las correspondientes líneas de tendencias, según un patrón polinómico de sexto grado (Excel, Office 2000, Microsoft®), que nos ha dado como resultado unas curvas ajustadas que indican los rangos de edad en los que se utilizan con mayor frecuencia las distintas terapias. Las ETY por rango de edad se han calculado a partir de las prescripciones generadas en cada uno de ellos (facilitadas por IMS Health España), multiplicándolas por 2,55 (factor de conversión de las prescripciones totales anuales de la THS a unidades reales de venta). Este factor se calcula a partir de la relación entre el número de prescripciones y el total de unidades vendidas, y refleja la media de unidades supuestamente utilizadas por prescripción. Este total anual se dividió por 13 (lo que las convierte en número estimado de mujeres en tratamiento continuado durante un año). El cálculo de las poblaciones de derecho, por

cada rango de edades de las mujeres, se ha realizado a partir de las proyecciones del Censo de Población de 1991 del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹¹.

RESULTADOS

La utilización de estrógenos aumentó de forma progresiva desde 1990 hasta final del siglo xx, momento en que se estabilizó, para iniciar un ligero descenso hasta la actualidad. Calculado en ETY, se partía de un 1,3%, que no varió hasta la introducción de los primeros parches transdérmicos, en 1992. A partir de este momento, el incremento fue claro hasta alcanzar el 5% en 1995. La progresión posterior fue más lenta, llegando a un máximo del 7,8% en el año 2000. Estimando la evolución, se puede esperar que en el año 2002 se haya acabado con una tasa de utilización del 7,4%. En 1995 se introduce la tibolona, un preparado esteroideo de síntesis que, sin ser un estrógeno, actúa

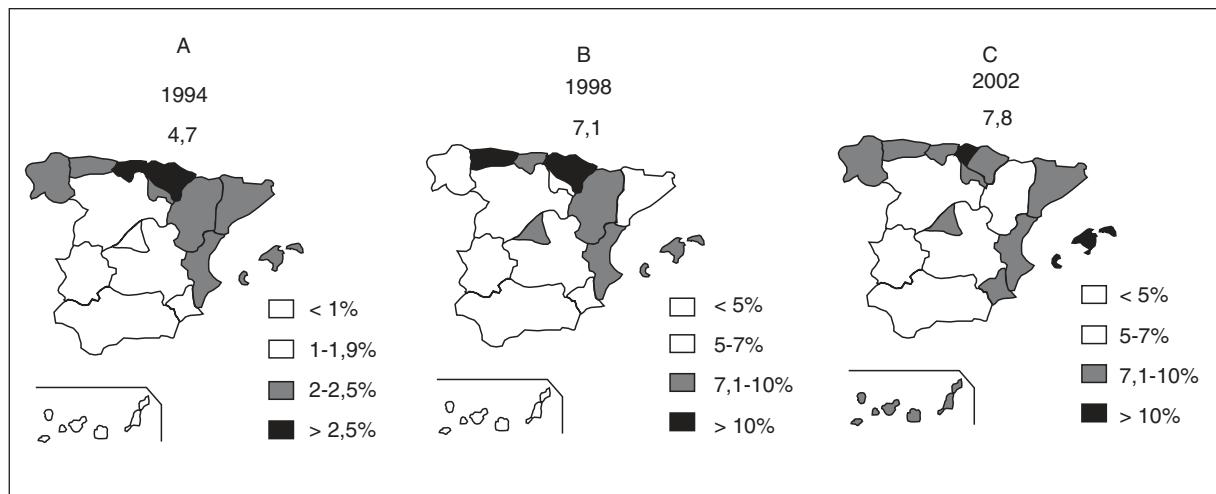


Fig. 2. Evolución de la prevalencia de uso o porcentaje de mujeres menopáusicas tratadas con la terapia hormonal sustitutiva (THS) sobre la población total de las mujeres españolas de entre 45 y 65 años. Distribución por comunidades autónomas. Datos expresados en porcentaje de las ETY (estimated treatments per year). (Datos de IMS Health España.)

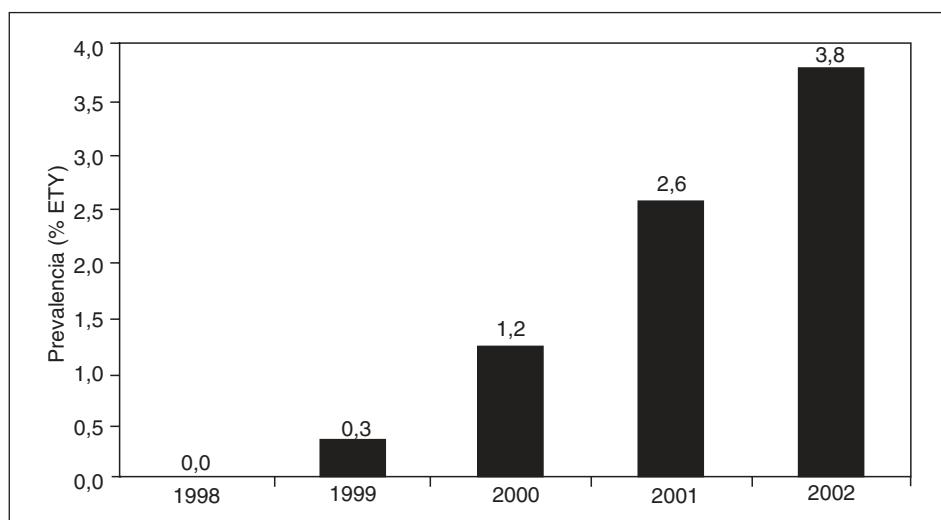


Fig. 3. Evolución acelerada del uso de fitoestrógenos (extractos de isoflavonas de soja y trébol rojo) en mujeres menopáusicas, sobre la población total de las mujeres españolas de entre 45 y 65 años. Datos expresados en porcentaje de las ETY (estimated treatments per year). (Datos de IMS Health España.)

biológicamente como estrógeno, andrógeno y gestágeno, y que experimenta una evolución similar a la de la THS; teniendo en cuenta la similitud química y el potencial perfil de ventajas y riesgos, así como la indicación con que se administra, podría considerarse que incrementa el porcentaje de mujeres tratadas farmacológicamente por su sintomatología menopáusica. En la figura 1 se presentan las gráficas de THS y tibolona acumuladas, que elevan el porcentaje de utilización al 10%.

Si observamos la distribución por comunidades autónomas en España, podemos identificar un patrón

que tiende a mantenerse a lo largo del tiempo. Hemos realizado 3 cortes en los años 1994, 1998 y 2002 (estimado). En la primera valoración se percibe un gradiente norte-sur y este-oeste. La franja constituida por la cornisa norte (País Vasco, Cantabria y Asturias) es la que tiene un mayor índice de utilización, seguida por la zona este (Aragón, Cataluña, Valencia y Baleares). Extremadura es la Comunidad con un nivel de uso más bajo (fig. 2).

En 1998 el porcentaje de utilización asciende en la mayoría de comunidades. La Comunidad de Madrid se incorpora a las comunidades del segundo escalón

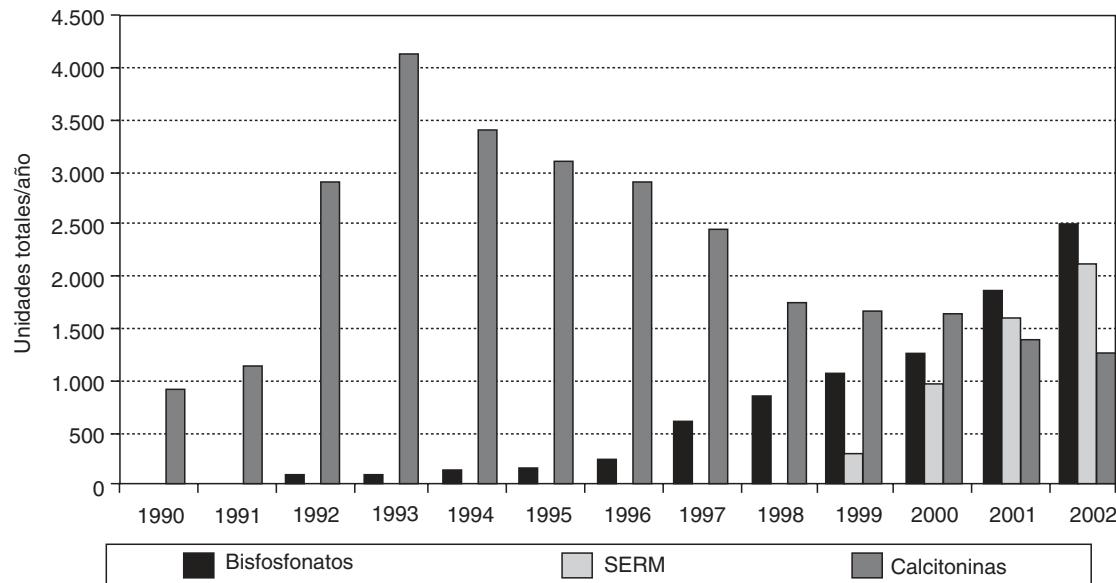


Fig. 4. Evolución de las ventas anuales totales (independientemente de la indicación), de las terapias distintas de la terapia hormonal sustitutiva (THS), dirigidas a la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Período total de 12 años, 1990-2002. Datos expresados en miles de unidades anuales. Datos de 2002 estimados. (Datos de IMS Health España.)

de utilización y Castilla-La Mancha pasa a ocupar el lugar que antes ostentaba Extremadura. Cataluña, Aragón, La Rioja y Galicia bajan un nivel, y Cantabria es sustituida por Asturias en el primer nivel.

En 2002, sin que haya habido cambios significativos en el porcentaje de utilización, sólo quedan en el primer nivel el País Vasco y Baleares. Ascienden al segundo nivel Galicia, Cataluña, La Rioja, Murcia y Canarias. Con lo que sigue manteniéndose en términos generales el patrón inicial de predominio en el uso de la franja noreste.

A partir de 1999, aparecen en el mercado los compuestos de isoflavonas, extraídas de la soja o del trébol rojo. Su grado de utilización crece desde entonces de forma continua, esperándose que en 2002 alcancen a cerca del 4% de la población diana. Las sustancias contenidas en estos compuestos (ginesteína, daizdeína y glicetina) comparten con los estrógenos un fragmento de su molécula y pueden ocupar sus receptores. Aunque coloquialmente se denominan *fitoestrógenos*, su potencia estrogénica es muy baja y conceptualmente no pueden considerarse THS. Por tanto, se presentan en un gráfico aparte (fig. 3).

En la prevención y el tratamiento específicos de la

osteoporosis disponemos de 3 familias terapéuticas distintas: calcitoninas, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM: raloxifeno) y bisfosfonatos. La calcitonina fue prácticamente la única alternativa terapéutica en la década de los noventa, en la que los bisfosfonatos están representados casi simbólicamente por el etidronato. En 1996 aparece el alendronato, primer bisfosfonato de segunda generación, que crece de una forma claramente progresiva y al que se sumará desde 1999 el risedronato. En 1999 aparecen los primeros datos sobre el raloxifeno, el primer SERM con indicación ósea que, por las características de su molécula, puede ejercer efectos en cualquier tejido con receptores estrogénicos. Su incremento es también progresivo hasta la actualidad (fig. 4).

DISCUSIÓN

Se ha estudiado la evolución del uso del THS y de otras terapias utilizadas para la protección de la salud de la mujer menopáusica en España. Por otra parte, se han localizado, en el período posmenopáusico, las prescripciones correspondientes a cada grupo tera-

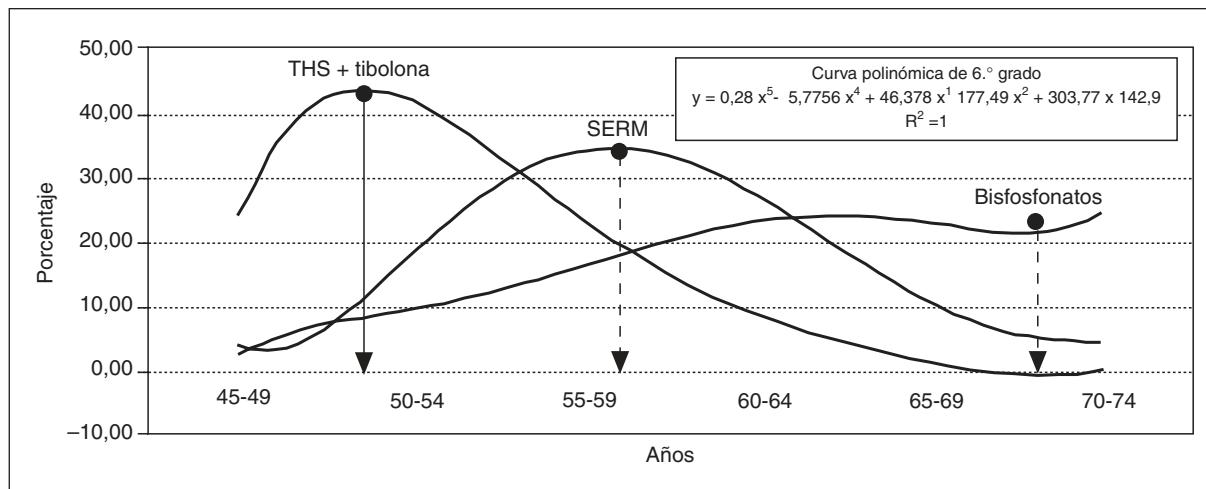


Fig. 5. Correlación de la prescripción de las distintas terapias en función de la edad de las mujeres menopáusicas. Distribución horizontal del consumo durante el año 2001 en porcentaje del total de cada terapia. Datos para las edades comprendidas entre los 45 y los 75 años. (Datos de IMS Health España.)

péutico, lo que permite estimar la adecuación del uso de las citadas terapias a los criterios de decisión establecidos de acuerdo con la medicina basada en la evidencia (MBE).

Los instrumentos usados (análisis en función de distintas variables de las cifras de utilización) son claramente imperfectos. Existen varios estudios realizados en otros países que muestran las diferencias entre prescripción, adquisición y cumplimiento¹². Por otra parte, es ilusorio pensar que los ETY calculados corresponden exactamente a años de tratamiento, especialmente cuando otros estudios nos dicen que en un alto porcentaje de mujeres el período de tratamiento difícilmente alcanza el año^{13,14}. Finalmente, varios de los cálculos se han realizado sobre cifras de ventas totales, pero circunscritos al período entre 45 y 75 años de edad, con lo que las prescripciones dirigidas a mujeres mayores o menores de estas edades se acumulan de forma homogénea en todos los grupos. Por ello, serían deseables estudios de campo específicos, que nos informaran sobre los elementos que condicionan la decisión. Por otra parte, los sistemas de información sanitaria que vinculan la adquisición de fármacos a un código de identificación personal nos permitirán en el futuro un análisis más fino de los patrones de utilización y cumplimiento. De los resultados disponibles podemos deducir una imagen del estado actual del tratamiento de la menopausia y sus complicaciones en España.

Debemos justificar la utilización de los productos de los grupos G3C y G3F para nuestras estimaciones.

Estos son los únicos productos de utilización específica en la posmenopausia. No se han tenido en cuenta los datos del GT complementario G3D, «Progestágenos», puesto que su prescripción para la THS se realiza casi exclusivamente en combinación con los estrógenos y no como tratamiento único y, además, se utilizan también en otras indicaciones.

La tasa de utilización de la THS está muy por debajo de las cifras que presentan países de nuestro entorno socioeconómico y nivel de renta similar¹⁵. Recientemente ha aparecido un estudio de utilización en el que Benet et al¹⁶ encuentran cifras incluso inferiores a las que nosotros hemos estimado. Hay que tener en cuenta que en su estudio el cálculo se restringe tanto al consumo en el Sistema Nacional de Salud (SNS), como a una encuesta realizada en el entorno público y de alcance geográfico reducido a una zona que, según nuestros datos, es de bajo nivel de prescripción. Por el contrario, nuestras cifras provienen de información de dispensación que engloba, como se ha dicho, también a las prescripciones privadas, que en este ámbito pueden tener un impacto elevado. Resulta difícil explicar de forma objetiva estas diferencias de utilización con los países europeos, aunque hay que señalar que guardan similitud con las de los países mediterráneos, como Grecia e Italia¹⁷. Aunque, una vez más, no disponemos de datos objetivos al respecto, el miedo al cáncer de mama, la mala tolerancia al sangrado y un rechazo genérico a las hormonas, incluso entre los prescriptores, pueden explicar este bajo nivel de utilización.

Resulta curioso observar el enlentecimiento en la instauración de la THS a partir del año 2000 y sería tentador asociar este cambio a la aparición de informaciones negativas sobre la capacidad preventiva de los tratamientos estrogénicos, como la publicación del estudio HERS. Será interesante valorar, en un futuro próximo, el efecto de los datos aparecidos recientemente de un brazo con THS combinada continua del Women's Health Initiative (WHI). Sin embargo, este tipo de noticias no deberían tener impacto cuando el grado de utilización es tan bajo. La distribución etaria de la prescripción hace pensar que la indicación más frecuente es el tratamiento de los síntomas y los resultados de los estudios antes mencionados no ponen en entredicho esta indicación, que debería quedar reforzada en detrimento de otras, basadas en estudios observacionales, que han demostrado no ser adecuadas. La aparición en escena de los fitoestrógenos y su espectacular crecimiento —a pesar de la ausencia de estudios de calidad sobre su eficacia terapéutica— constituiría un proceso de sustitución en aquellas prescripciones que se hicieron con esta indicación específica¹⁸.

Aunque, en términos generales, parece existir una correlación entre el nivel de renta por comunidades autónomas y el grado de utilización de la THS, se observan variaciones a lo largo del tiempo que no parecen seguir ningún criterio lógico. Teniendo en cuenta que las variaciones se dan dentro de márgenes muy estrechos, no creemos que existan intervenciones específicas, fuera de actuaciones puntuales como el Programa de Menopausia del Ayuntamiento de Madrid o los Programes d'Atenció a la Dona de la Generalitat de Catalunya, que pueden haber modificado positivamente la tendencia general.

Aunque tanto los SERM como los bisfosfonatos están registrados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, existen entre ellos diferencias cualitativas que perfilan el proceso de elección. Las acciones extraóseas de los SERM, junto con su tolerancia digestiva, pueden consolidar su papel como relevo de los estrógenos en la disminución del riesgo de osteoporosis, con el beneficio adicional sobre los casos con factores de riesgo cardiovascular y mamario. En cambio, la acción intensa y sostenida sobre la masa ósea de los bisfosfonatos, junto con la complejidad de administración que implica su tolerancia gastrointestinal, los hace percibir como más adecuados en las etapas más avanzadas de la vida.

La posmenopausia es un período que puede durar unos 30 años y, durante este tiempo, los problemas varían de forma progresiva. Por tanto, las actitudes terapéuticas deben centrarse en aquellos productos que

resuelvan de una manera más eficiente el problema de cada paciente en concreto y de cada segmento de edad. Se ha preconizado un abordaje secuencial y por objetivos de las complicaciones del hipoestrogenismo^{18,19}. Por esta razón, nos pareció interesante estudiar hasta qué punto los hábitos de prescripción se adaptaban a las características de las usuarias en función de los grupos de edad y de los atributos de los productos disponibles.

Para ello, hemos correlacionado los datos de prescripción con la edad de las mujeres. Las curvas representan el porcentaje de utilización de cada familia terapéutica para cada grupo de edad. Con ello observamos un patrón polifásico, en el que cada familia terapéutica ocupa un período distinto (fig. 5). Los estrógenos y similares son la familia terapéutica más utilizada en el período peri y posmenopáusico calculado en número de ETY por año etario. El raloxifeno aparece en una segunda etapa y alcanza su grado más alto de utilización a los 57 años, para disminuir lentamente a partir del inicio de la séptima década. Los bisfosfonatos empiezan a prescribirse prácticamente desde los primeros años de la posmenopausia y ascienden progresivamente hasta el inicio de la octava década, para iniciar a partir de este momento un descenso paulatino. Hay que señalar que la aplicación de un patrón polinómico imprime a las curvas modificaciones menores, que explican que en algún momento el porcentaje de uso esté incluso por debajo de cero. También da lugar a un «efecto re-punte» artificioso, que aparece en los extremos de todas las curvas.

Sorprende positivamente observar cómo las curvas de utilización de THS, raloxifeno y bisfosfonatos tienden a coincidir con esta estrategia racional de tratamiento, tanto en números absolutos, como en porcentajes de mujeres tratadas por grupo de edad, lo que nos anima a pensar que las conductas de prescripción siguen criterios de racionalidad y, por tanto, los clínicos tienen presentes sus objetivos en el momento de plantear la intervención.

Sería conveniente profundizar en el análisis de las guías de práctica clínica ya existentes o en la elaboración de una adaptada a nuestro medio para reforzar, aún más, la adecuación de la asesoría clínica en la menopausia a las evidencias de calidad disponibles.

RESUMEN

Fundamentos y objetivo: La administración de estrógenos como tratamiento de los síntomas de la menopausia es motivo de controversia. Dada la gran can-

tidad de alternativas terapéuticas y de información de calidad aparecida recientemente, nos ha parecido interesante analizar la evolución de su uso como reflejo de la forma en que los clínicos enfocan el problema.

Métodos: Se ha investigado la venta en España de los productos de prescripción médica dedicados al tratamiento del síndrome climatérico y de la osteoporosis a partir de los archivos de International Marketing Services (IMS). Se han recopilado los datos anuales correspondientes al período 1990-2002, considerando como segmento básico las mujeres comprendidas entre los 45 y los 64 años de edad. Las unidades vendidas se han pasado a ETY (*estimated treatments per year*) y con ellas se han calculado las líneas de tendencia de uso por edades.

Resultados: Se constata que la utilización de estrógenos aumentó de forma progresiva desde 1990 (1,3%) hasta un máximo en 2000 (7,8%), descendiendo luego ligeramente (7,4%). Observando la distribución geográfica, se ha comprobado un gradiente de uso norte-sur y este-oeste, con unos índices de uso superiores hacia el noreste y menores hacia el suroeste.

La tasa de utilización de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en España está muy por debajo de las cifras que presentan países de nuestro entorno socioeconómico y nivel de renta similar. No disponemos de datos objetivos que expliquen estas diferencias. Los estrógenos y similares son la familia terapéutica más utilizada en el período peri y posmenopáusico calculado en ETY por año etario. El raloxifeno y los bisfosfonatos tienen períodos posteriores de implantación mayoritaria. Las curvas de utilización de THS, raloxifeno y bisfosfonatos tienden a coincidir con una estrategia racional basada en estudios de calidad.

Conclusiones: Aparentemente, las conductas de prescripción siguen criterios de racionalidad y, por tanto, los clínicos tienen presentes sus objetivos en el momento de plantear la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- Black DM, Cummings SR, Karf DB, Cauley JA, Thompson DE, Newitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Haugarten T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandy ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11: 83-91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel M, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Ettinger B, Black D, Cummings S, Genant H, Gluer C, Lipp P, et al. Raloxifene reduces the risk of incident vertebral fractures: 24 months interim analysis. *Osteoporosis Int* 1998;8(Suppl 3):11.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2003;360:942-4.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, RIGGS B, et al, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Instituto Nacional de Estadística. Poblaciones de derecho por grupos de edad y sexo. Proyecciones a partir del censo de población de 1991. *Boletín Mensual de Estadística (BME)* 2001;120:35.
- Thorp JM, Gavin NI, Ohsfeldt RL. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: utilization of health care resources by new users. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:318-26.
- Groeneveld FPMJ, Bareman FP, Barentsen R, Dokten HJ, Drogendijk H, Hoes AW, et al. Duration of hormonal replacement therapy in general practice: a follow-up study. *Maturitas* 1998;29:125-31.
- Olensen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J, Bergman U, et al. Low use of long-term hormone replacement therapy in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:323-8.
- Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain 1996-2000. *BJOG* 2002;109:1319-30.
- Benet MB, Carvajal A, García del Pozo J, Álvarez Requejo A, Vega Alonso T, et al. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin (Barc)* 2002;119:4-8.
- Progetto Menopausa Study Group. General and medical factors associated with hormone replacement therapy among women attending menopause clinics in Italy. *Menopause* 2001;8:290-5.
- Calaf J. SERM's: efectos secundarios y posicionamiento clínico. En: Cano A, Calaf J, editores. *Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos*. Barcelona: Doyma, 2000; p. 143-61.
- Rozenberg S, Lefever A, Kroll M, Vandromme J, Paesmans M, Ham H, et al. Prescription attitudes among gynecologists towards two particular risk factors of osteoporosis: the patient's age and her bone mineral density. *Maturitas* 1999;32:19-24.