

**J. Antonio Ortega Martínez<sup>a</sup>**  
**Isabel Rosich Martí<sup>b</sup>**  
**María Francesca Ortín Font<sup>c</sup>**  
**Rosa Tomás Puig<sup>b</sup>**  
**Maria Soler Cera<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Programa d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva del Garraf. Institut Català de la Salut. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unitat de Farmacia. Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf. Institut Català de la Salut. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servei Català de la Salut. CS. Regió Sanitaria Terres de l'Ebre. Tortosa. Tarragona. España.

<sup>d</sup>Iasist. Barcelona. España.

Trabajo parcial de la tesis doctoral «Influencia de las alertas de seguridad de medicamentos sobre la prescripción de medicamentos en el ámbito de la atención primaria de salud» (beca predoctoral de la Fundación Jordi Gol i Gurina).

**Correspondencia:**

Sra. I. Rosich.  
Manuel Marqués, s/n. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.  
Correo electrónico: irosich.cp.ics@gencat.net

Fecha de recepción: 14/5/2007.

Aceptado para su publicación: 12/9/2007.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el impacto de evidencias científicas y alertas farmacéuticas (período 2002-2004) sobre la prescripción de la terapia hormonal sustitutiva (THS).

**Material y método:** Estudio observacional retrospectivo donde se han analizado las variaciones en la prescripción de la hormonoterapia realizada por facultativos del servicio de atención primaria (292.000 habitantes). Se ha evaluado la prescripción de la THS según los períodos de las alertas farmacéuticas y se ha estratificado el cambio en la prescripción según períodos preestablecidos. La unidad de medida utilizada fue la dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día, en nuestro estudio referida a la población de mujeres (DHD<sub>mujeres</sub>).

### Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

689

*Impact of safety alerts on prescription of hormone replacement therapy*

**Resultados:** Se observó una disminución inmediata del 5,5% en la prescripción de THS tras la publicación de la alerta 2002 que llegó al 29,6% al año de su difusión. La nota informativa 2004 produjo una reducción inicial del 29,8%, que llegó al 56,9% al año. En los ginecólogos, observamos una respuesta más tardía y menos intensa a la alerta 2002 (reducción del 6,6% al año), con una respuesta inicial a la alerta 2004 del 39,4 y del 64,3% al año.

**Conclusiones:** La respuesta a las alertas de seguridad en la prescripción de THS fue variable según el período estudiado y el colectivo profesional.

### PALABRAS CLAVE

Terapia hormonal sustitutiva. Alertas de seguridad. Prescripción.

## 690 ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the impact of scientific evidence and pharmaceutical safety alerts on prescription of hormone replacement therapy (HRT) from 2002 to 2004.

**Material and method:** An observational retrospective study of prescription of HRT was carried out by physicians from a primary care service (292,000 inhabitants). Variations in HRT prescription were evaluated according to publication of safety alerts between 2002 and 2004 and changes in prescription were stratified by pre-established periods. The unit of measure employed was the defined daily dose per 1,000 inhabitants per day (DID). In this study, the DID referred to the female population (DID<sub>women</sub>).

**Results:** After the publication of the 2002 alert, HRT prescription immediately decreased by 5.5%. A year after the alert was issued, prescriptions had fallen by 29.6%. After the 2004 safety alert, HRT prescription fell by 29.8 %, reaching a 56.9% decrease after 1 year. Gynecologists showed a later and less intense response to the 2002 alert (6.6% decrease at 1 year) than to the 2004 alert, which produced an initial decrease in prescription of 39.4%, which fell further to 64.3% 1 year later.

**Conclusions:** Response to the publication of safety alerts on HRT prescription was erratic, depending on the period and the professional group studied.

## KEY WORDS

Hormone replacement therapy. Safety alerts. Prescription.

## INTRODUCCIÓN

El estudio Women's Health Initiative investigators (WHI) 2002<sup>1</sup>, en el que se valoraba el papel de la terapia hormonal sustitutiva (THS) como medida preventiva sobre la salud de 16.608 mujeres estadounidenses posmenopáusicas sanas con útero intacto, se interrumpió ya que se observó un incre-

mento significativo del riesgo de coronariopatía, ictus, tromboembolia pulmonar y cáncer de mama.

La Agencia Española del Medicamento (AEM), de forma coordinada con el resto de agencias europeas, revisó la evidencia científica derivada del ensayo clínico WHI y emitió un comunicado<sup>2</sup> (AEM 2002/07) en el que advertía de los probables efectos adversos de la THS. Se recomendaba no utilizar el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos a largo plazo como prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque no se descartaba el beneficio del tratamiento a corto plazo de los síntomas climáticos.

Posteriormente, nuevas publicaciones confirmaron un incremento de los riesgos de la THS, y la AEM publicó una nueva nota informativa<sup>3</sup> (AEM 2004/01) con nuevas recomendaciones más restrictivas sobre el tratamiento de la osteoporosis y de los síntomas climáticos. Por primera vez, las recomendaciones hacían referencia a todas las especialidades de THS, tanto a los que contenían estrógenos exclusivamente como a los que contenían estrógenos y progestágenos combinados, así como a la tibolona.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto que las alertas farmacéuticas tuvieron sobre la prescripción de THS después de las distintas comunicaciones de riesgos y beneficios de la THS que se difundieron en la literatura científica, desde el año 2002 hasta el 2004.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo sobre la prescripción de THS en el servicio de atención primaria (SAP) Alt Penedès-Garraf. Este territorio está constituido por 7 áreas básicas de salud (ABS) con cobertura sanitaria a una población total de 212.658 habitantes (padrón de 31 de diciembre de 2004).

Los datos de prescripción de la población estudiada se obtuvieron a través de la aplicación de farmacia del Instituto Catalán de la Salud (ICS). Se monitorizaron todas las prescripciones de THS realizadas por médicos del ICS de nuestro SAP, efectuadas en el modelo de receta oficial de asistencia pública del Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) y que fueron facturadas por las oficinas de farmacia, por lo que no se incluyeron en el estudio las recetas privadas. Se consideraron las especialidades far-

**Tabla 1. Variación en la prescripción del THS en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP y diferenciada por ABS y ginecólogos del PASSIR. Año 2002**

	<i>P1-2002 Abril-junio de 2002</i>	<i>P2-2002 Julio-septiembre de 2002</i>	<i>P3-2002 Abril-junio de 2003</i>	<i>Variación inmediata 2002</i>	<i>Variación tardía 2002</i>
SAP	202,54	191,38	142,57	-5,51	-29,61
ABS 1	204,06	179,41	132,76	-12,08	-34,94
ABS 2	235,39	176,29	183,47	-25,11	-22,06
ABS 3	172,92	144,60	106,56	-16,38	-38,38
ABS 4	180,36	173,68	90,27	-3,70	-49,95
ABS 5	129,29	129,33	121,03	0,03	-6,39
ABS 6	167,80	187,83	121,82	11,94	-27,40
ABS 7	106,66	110,52	69,26	3,61	-35,06
PASSIR	42,20	46,87	39,43	11,07	-6,55

P1-2002: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2002/07); P2-2002: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2002/07); P3-2002: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2002/07); THS: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P2-2002; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P3-2002.

macéuticas con indicación terapéutica en la menopausia correspondientes a los principios activos estrógeno más progestágeno, estradiol, estrógenos conjugados y tibolona.

Para el análisis sobre el consumo de THS se establecieron períodos trimestrales según las publicaciones de las alertas de seguridad. Se consideró período basal al trimestre anterior a la notificación de la primera alerta (AEM 2002/07) y se le denominó período P1-2002. El segundo período fue la postalerta inmediata (trimestre en el que se emitió la nota informativa) (P2-2002). Finalmente, se estableció el período postalerta tardía (P3-2002), que se correspondía al análisis de la prescripción trimestral al año de su comunicación. Para evaluar el efecto de la segunda alerta farmacéutica (AEM 2004/01) se determinaron períodos similares: período basal (P1-2004), período postalerta inmediata (P2-2004) y período postalerta tardía (P3-2004). Denominamos variación postalerta inmediata a la variación observada al comparar los períodos P1/P2 y variación postalerta tardía al comparar los períodos P1/P3, tanto para la alerta AEM 2002/07 como la AEM 2004/01.

Se monitorizó trimestralmente el consumo de THS en dosis diaria definida (DDD) cada 1.000 mujeres/día (DHD mujeres) total y por principio activo, todo ello para el global del SAP, las ABS y los especialistas de ginecología y obstetricia de atención primaria (PASSIR).

La unidad de medida que se utilizó fue la unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos. La DDD es un concepto que se aproxima al número de tratamientos diarios de un fármaco o grupo de fármacos establecido a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que se expresa por 1.000 habitantes/día (DHD), en nuestro estudio referida a la población de mujeres (DHD mujeres).

## RESULTADOS

La población inicial media del territorio estudiado era de 184.142 personas, de las cuales 82.738 eran mujeres. Se observó un incremento del 13,3% en la población durante el período de estudio (2001-2004) hasta llegar a 208.576 personas, de las cuales 88.470 eran mujeres (crecimiento del 6,9%).

Al evaluar la prescripción de THS posterior a la primera nota informativa (tabla 1), se observó una disminución inmediata del 5,5% en el primer período postalerta 2002 en el global del SAP. Este descenso alcanzó una reducción del 29,6% al año. A pesar de la solidez de estos resultados, no todas las áreas de salud que componían el SAP tuvieron la misma tendencia. La reducción en el período postalerta inmediata 2002 para el ABS 2 fue del 25,1% (reducción máxima), mientras que, por el contrario, en

**Tabla 2. Variación en la prescripción de THS en dosis diaria definida 1.000 mujeres/día para el global del SAP y diferenciada por ABS y ginecólogos del PASSIR. Año 2004**

	<i>P1-2004</i> <i>Octubre-diciembre de 2003</i>	<i>P2-2004</i> <i>Enero-marzo de 2004</i>	<i>P3-2004</i> <i>Octubre-diciembre de 2004</i>	<i>Variación</i> <i>inmediata 2004</i>	<i>Variación</i> <i>tardía 2004</i>
SAP	130,17	93,17	59,11	-28,43	-54,59
ABS 1	113,81	64,43	30,30	-43,39	-73,38
ABS 2	114,16	83,84	61,34	-26,56	-46,26
ABS 3	97,93	91,53	66,29	-6,54	-32,31
ABS 4	90,49	56,96	25,50	-37,05	-71,82
ABS 5	97,81	67,01	50,36	-31,49	-48,51
ABS 6	109,96	93,96	54,41	-14,55	-50,51
ABS 7	76,39	52,31	29,62	-31,52	-61,22
PASSIR	31,79	19,28	11,35	-39,35	-64,31

P1-2004: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2004/01); P2-2004: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2004/01); P3-2004: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2004/01); THA: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P2-2004; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P3-2004.

**Tabla 3. Variación en la prescripción de THS por principio activo y en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP. Año 2002**

<i>Principio activo</i>	<i>P1-2002</i> <i>Julio-septiembre de 2002</i>	<i>P2-2002</i> <i>Julio-septiembre de 2002</i>	<i>P3-2002</i> <i>Julio-septiembre de 2003</i>	<i>Variación</i> <i>inmediata 2002</i>	<i>Variación</i> <i>tardía 2002</i>
Estrógeno + progestágeno	79,58	74,93	54,27	-5,85	-31,80
Estradiol	116,42	110,27	82,92	-5,28	-28,77
Estrógenos conjugados	0,39	0,47	0,34	18,88	-13,88
Tibolona	6,15	5,71	5,04	-7,12	-18,12
DHD totales	202,54	191,38	142,57	-5,51	-28,62

P1-2002: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2002/07); P2-2002: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2002/07); P3-2002: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2002/07); THA: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P2-2002; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P3-2002.

el área básica 6 no sólo no se produjo una reducción en el consumo, sino un aumento que fue del 11,9%. Se observa un efecto similar en el período postalerta tardía, en que se observó una reducción del 50% para el ABS 4 y del 6,4% para el ABS 5.

El efecto de la nota informativa del 2004 se refleja en la tabla 2. La reducción inicial en la prescripción fue del 29,8%, y llegó al 56,9% al año. De nuevo, se evidenció una variabilidad entre ABS, con un rango de reducción del 6,5 al 43,4% en la variación postalerta inmediata 2004, y del 32,3 al 73,4% en la variación postalerta tardía 2004.

Al analizar la prescripción efectuada por los especialistas ginecólogos, observamos que la pres-

cripción de THS, en DHD, se incrementó un 11,1% en el período postalerta inmediata 2002 y respondió a las comunicaciones de riesgos y beneficios de forma tardía, con una reducción modesta en la prescripción de un 6,6% al año y un 24,7% al año y medio. Las disminuciones experimentadas a partir de la comunicación de la segunda nota informativa fueron del 39,4% para el período postalerta inmediata (P2-2004) y del 64,3% al año (P3-2004) (tablas 1 y 2).

Las variaciones más significativas por principio activo se observaron para el estradiol y el estrógeno más progestágeno, que llegaron a disminuir un 28,8 y un 31,8%, respectivamente, en el P3-2002 (tabla 3)

**Tabla 4. Variación en la prescripción del THS por principio activo y en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP. Período 2004**

Principio activo	P1-2004 Octubre-diciembre de 2003	P2-2004 Enero-marzo de 2004	P3-2004 Octubre-diciembre de 2004	Variación inmediata 2004	Variación tardía 2004
Estrógeno + progestágeno	43,71	24,62	15,60	-43,67	-64,30
Estradiol	71,78	55,82	32,82	-22,23	-54,27
Estrógenos conjugados	0,30	0,20	0,24	-32,65	-18,92
Tibolona	5,36	4,44	3,52	-17,13	-34,40
DHD totales	121,14	85,08	52,18	-29,77	-56,92

P1-2004: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2004/01); P2-2004: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2004/01); P3-2004: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2004/01); THS: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P2-2004; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P3-2004.

y un 54,3 y un 64,3%, respectivamente, en el P3-2004 (tabla 4).

## DISCUSIÓN

La utilización de hormonoterapia sustitutiva en nuestro ámbito respondió a la comunicación de los riesgos y beneficios de la AEM, aunque de forma variable según la alerta (AEM 2002/07; AEM 2004/01), y según el colectivo de médicos ginecólogos y médicos generales de cada ABS estudiada.

En el global del SAP, la reducción del consumo al año de la primera alerta (2002) fue del 29,6% y de la segunda (2004), del 56,9%. En la interpretación global de estos datos, hay que tener en cuenta que en la alerta 2004 el grado de utilización en el período basal era menor debido al impacto de la primera.

Respecto al impacto de las alertas en el colectivo de ginecólogos de nuestro ámbito, observamos una respuesta tardía y de menor intensidad a la alerta 2002 (reducción del 6,6%). La respuesta a la alerta del 2004 fue similar a la del resto de los profesionales del SAP.

El consumo de THS en nuestro país en mujeres mayores de 40 años se ha estimado, en algunos estudios, como bajo comparado con el de otros países<sup>4</sup>. Este diferente punto de partida podría explicar, en parte, que el impacto de la alerta-2002 a corto plazo fuera modesto respecto a lo sucedido en países como EE. UU., Canadá y Nueva Zelanda. En estos países en los que la prevalencia de utilización de

estos medicamentos era más alta, el efecto de los resultados del estudio WHI fue inmediato: se observaron reducciones más evidentes en la utilización de THS<sup>5-8</sup>.

Posteriormente al estudio WHI (2002), numerosas publicaciones, artículos científicos y recomendaciones de uso racional se suceden en el ámbito internacional por lo que se explica, en parte, la tendencia progresiva de reducción en el uso de THS.

En un estudio estadounidense que se llevó a cabo en San Francisco<sup>6</sup> y que tenía como objetivo examinar si los estudios HERS y WHI tuvieron un impacto en el uso de THS en las mujeres posmenopáusicas, se concluyó que los resultados del HERS generaron una disminución del uso de THS del 1% por trimestre, mientras que los resultados del estudio WHI tuvieron como consecuencia una reducción del 18% en la prescripción de estos fármacos. Haas et al<sup>6</sup> justificaron estas diferencias en la reducción del consumo por el hecho de que los resultados del estudio WHI fueron ampliamente difundidos a la vez que más dirigidos a las mujeres posmenopáusicas.

Hersh et al<sup>7</sup> observaron que la prescripción de THS después de los resultados del estudio HERS II y WHI empezó a disminuir y alcanzó el nivel más bajo en julio 2003, por lo que se pudo concluir que muchas pacientes o bien interrumpieron el tratamiento o bien disminuyeron las dosis. Wysowski et al<sup>8</sup> encontraron que el número de prescripciones orales de estrógenos, o combinación de estrógeno más progestágeno, dispensadas a pacientes ambulatorios, de julio de 2002 a junio de 2003, se había re-

**694** ducido un 32% y los preparados transdérmicos, un 10%. Guay et al<sup>5</sup> observaron, después de la publicación del estudio WHI, reducciones mensuales del 28% en las prescripciones de THS.

En España, al igual que en otros países como Finlandia<sup>9</sup> y Holanda<sup>10</sup>, se generó un amplio debate sobre la validez de los resultados del WHI en nuestro entorno. Tanto las agencias reguladoras (AEM) como el panel de expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia<sup>11</sup> analizaron los resultados del estudio. Sus conclusiones iniciales fueron que los datos que se aportaban no debían modificar de forma sustancial la actuación en la prescripción de estos fármacos. Se recomendaba individualizar la prescripción de estos fármacos valorando e informando de sus riesgos y beneficios. Se argumentaba que los resultados sólo eran aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua y que era posible que otros tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produjesen efectos distintos de los observados en el estudio WHI. Todo ello podría explicar la variabilidad entre ABS, así como el menor impacto observado entre el grupo de ginecólogos. Se observó una variabilidad amplia en la respuesta de las distintas ABS a la comunicación de los riesgos de la THS por la AEM, tanto para el período de respuesta inmediata como para la respuesta tardía. Los rangos de variación fueron importantes en ambos análisis temporales y probablemente condicionados por los mensajes dubitativos de la AEM y de las publicaciones del momento.

Respecto al impacto de las alertas en el colectivo de ginecólogos de nuestro ámbito, observamos una respuesta de menor intensidad a la alerta 2002 que en la del año 2004. La prescripción de THS se incrementó, tras la publicación de la alerta 2002, un 11,9%, posiblemente por las controversias surgidas respecto a la aplicabilidad de los resultados del estudio WHI a la población española. Los resultados de un reciente estudio<sup>12</sup> en el que se pasó una encuesta sobre la relevancia del estudio WHI (noviembre de 2002 a enero de 2003) a más de 3.500 ginecólogos

españoles, aportaron la conclusión de que los ginecólogos encuestados conocían ese estudio y declaraban que estos resultados no podían ser extrapolados a su entorno. Sin embargo, los autores señalaron que, después de su publicación, un 10% de los tratamientos se retiraron, y se limitaron sus indicaciones y se redujo la duración de los tratamientos.

El perfil de utilización de THS en España y, como se observa en nuestro trabajo, por principio activo es diferente del utilizado en EE. UU.<sup>7</sup>, donde los estrógenos equinos conjugados, solos o asociados a progestágenos, eran los más utilizados y los que experimentaron más cambios en la prescripción después de los resultados del estudio WHI. El mayor impacto sobre la prescripción por principio activo en nuestro entorno se observó en los principios activos más utilizados, es decir, las especialidades con estradiol y estrógeno más progestágeno, por vía tanto transdérmica como oral.

En la prescripción de los tratamientos existen múltiples factores (conocimientos, habilidades, experiencia, formación continuada, presión asistencial, población atendida y comorbilidad) que influyen en la implementación de las evidencias, sin olvidar a todos los agentes implicados: médico, paciente, especialistas, expertos, industria, medios de comunicación y organización sanitaria. Todos ellos explicarían la variabilidad observada en función del colectivo profesional de ginecólogos y médicos generales estudiados.

Este trabajo, como cualquier estudio longitudinal, presenta una serie de limitaciones. Además de las limitaciones propias del diseño, hay que tener en cuenta que los datos analizados provienen de la facturación de recetas, a partir de las cuales sólo se puede hacer una estimación de la población expuesta y no de población realmente expuesta. Los datos tampoco aportan información de la indicación, de la dosis empleada ni de la duración de los tratamientos.

Finalmente, creemos que sería muy interesante y conveniente realizar un estudio posterior a éste en el que se valoraran las indicaciones clínicas y la adecuación de los tratamientos con hormonoterapia sustitutiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Women's Health Initiative investigators (WHI). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
2. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos: nuevos datos. Julio 2002. Disponible en: [http://www.agemed.es/alertas/seguimiento/cont\\_seguimiento.htm](http://www.agemed.es/alertas/seguimiento/cont_seguimiento.htm)
3. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución. Enero 2004. Disponible en: [http://www.agemed.es/alertas/seguimiento/cont\\_seguimiento.htm](http://www.agemed.es/alertas/seguimiento/cont_seguimiento.htm)
4. Benet Rodríguez M, Carvajal García-Pando A, García del Pozo J, Álvarez Requejo A, Vega Alonso T. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:4-8.
5. Guay MP, Dragomir A, Pilon D, Moride Y, Perreault S. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:17-27.
6. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberg EP, KerliKowsKe K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med*. 2004;140:184-8.
7. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy Annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291:47-53.
8. Wysowski DK, Governale LA. Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:171-6.
9. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, Van de Berg PB, Egberts TC, De Jong-Van den Berg LT. Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:641-7.
10. Hemminki E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy*. 2004;69:283-91.
11. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ. Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el estudio de la menopausia. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:146-7.
12. Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, Palacios S. Relevance of the results of the women's health initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. *Climacteric*. 2005;8:36-48.