

## Sumario

### ANALGÉSICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESPONDIENDO A PREGUNTAS

- ¿CUÁL ES LA EFICACIA COMPARATIVA DE LOS ANALGÉSICOS EN EL DOLOR AGUDO?
- PARACETAMOL A DOSIS ALTAS EN LA ARTROSIS: ¿ES SEGURO Y EFICAZ?
- ¿ESTÁ INDICADO EL USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO CANCEROSO?
- METAMIZOL (NOLOTIL®): AGRANULOCITOSIS, MEGADOSIS Y OTRAS CUESTIONES

### TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA ¿AÚN ESTÁ INDICADA?

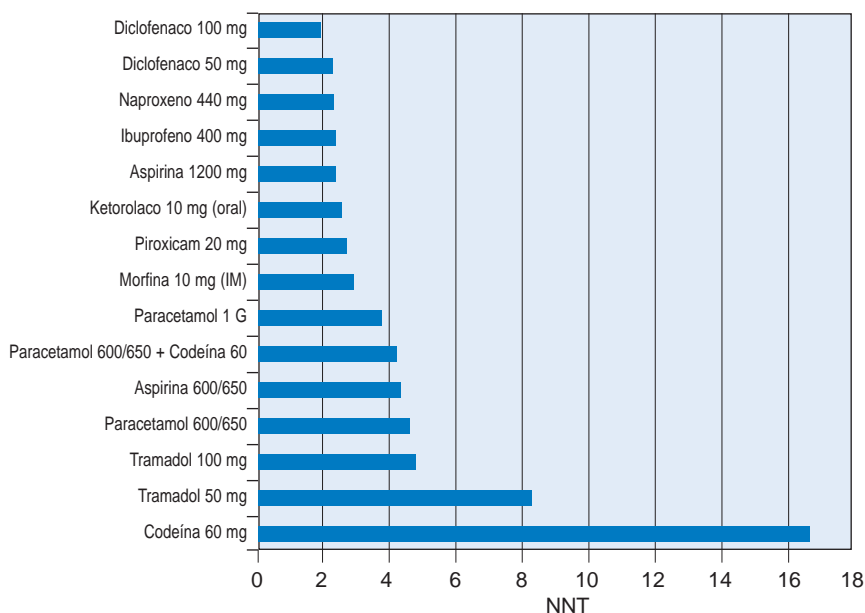
## ANALGÉSICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESPONDIENDO A PREGUNTAS

Los analgésicos son los fármacos más utilizados en atención primaria. Una revisión completa sobre este tema sería difícilmente abordable en un solo boletín, por lo que hemos optado por escoger únicamente algunos aspectos novedosos o controvertidos sobre el uso de analgésicos en atención primaria, que tratamos de responder a continuación.

### ¿CUÁL ES LA EFICACIA COMPARATIVA DE LOS ANALGÉSICOS EN EL DOLOR AGUDO?

La sede internet sobre el dolor de Oxford "Oxford Pain Internet Site" ha realizado una clasificación de los analgésicos para el dolor agudo, a partir de los datos obtenidos de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con dolor moderado-severo postoperatorio. Los ensayos están realizados con dosis única de analgésicos frente a placebo (1). A continuación se representa la eficacia de algunas pautas que son utilizadas habitualmente en nuestro medio y en las que los ensayos clínicos incluyen al menos 250 pacientes.

Figura 1:  
Clasificación de analgésicos en el dolor agudo



**NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar):** número de pacientes que necesitan recibir un medicamento para que uno consiga al menos un 50 % de alivio del dolor comparado con placebo durante 4-6 horas de tratamiento.

**Los analgésicos más eficaces tienen un NNT bajo, sobre 2.** Esto significa que por cada dos pacientes que reciben el medicamento un paciente conseguirá al menos un 50% de alivio gracias al tratamiento (el otro paciente puede o no obtener alivio pero no llega al 50%).

De esta clasificación se deduce que **los AINE son muy eficaces en el dolor agudo postoperatorio, paracetamol tiene una eficacia intermedia, y los opioides débiles son poco eficaces si no se asocian con paracetamol.**

## PARACETAMOL A DOSIS ALTAS EN LA ARTROSIS: ¿ES SEGURO Y EFICAZ?

En las guías de tratamiento de la artrosis de los últimos años (2,3) se recomienda como tratamiento inicial paracetamol en dosis de hasta 4g/ día. Sin embargo, durante este último año, se han publicado algunos artículos que cuestionan tanto la seguridad gastrointestinal a esas dosis como la eficacia comparativa respecto a los AINE (4-6).

### Seguridad gastrointestinal (GI) con dosis altas de paracetamol

Hasta ahora, paracetamol se había considerado un fármaco seguro a nivel gastrointestinal. Sin embargo la seguridad gastrointestinal con las dosis altas se ha cuestionado en un reciente estudio de casos y controles (5) llevado a cabo para estudiar el riesgo de **hemorragia digestiva alta (HDA) o perforación** asociado al uso de AINE y de paracetamol. Los datos más relevantes de dicho estudio se muestran en la tabla 1.

*Paracetamol a dosis superiores a 2 g/día puede ser gastrolesivo.*

Del estudio se concluye que paracetamol a dosis superiores a 2 g se asocia a un riesgo de HDA y perforación aumentado, similar al riesgo medio observado con un AINE tradicional; además, cuando se asocia un AINE con paracetamol a dosis  $\geq 2$  g se observa un riesgo mayor del resultante de la simple suma de estas dos exposiciones, pero no hay interacción a dosis inferiores de paracetamol.

**Tabla 1:**  
**Resultados principales del estudio de seguridad GI de paracetamol y AINE**

	RR AJUSTADO*	IC 95%
Paracetamol 1,001-1,999 g	0,8	0,6 - 1,1
Paracetamol 2,000 g	1,9	1,4 - 2,6
Paracetamol > 2 g	3,6	2,6 - 5,1
AINE datos globales	4,1	3,6 - 4,8
AINE dosis bajas **	2,4	1,9 - 3,1
AINE dosis superiores **	4,9	4,1 - 5,8
AINE+paracetamol <2 g/día	4,1	3,1 - 5,5
AINE+paracetamol $\geq 2$ g/día	13,2	9,2 - 18,9

\* Ajustado por edad; sexo; historia de úlcera; hábito tabáquico; y uso de corticoides, anticoagulantes, gastroprotectores, AINE y paracetamol.

\*\* Las dosis diarias de AINE consideradas como bajas en el estudio son inferiores o iguales a: aceclofenaco 100 mg, diclofenaco 75 mg, ibuprofeno 1.200 mg, indometacina 75 mg, ketoprofeno 100 mg, meloxicam 7.5 mg, nabumetona 1.000 mg, naproxeno 500 mg, piroxicam 10 mg, tenoxicam 10 mg.

A la hora de interpretar la discrepancia entre estos resultados y la literatura clínica, tenemos que tener en cuenta varios factores:

- La mayoría de los estudios previos con paracetamol se han hecho con dosis inferiores a 2 g y en sujetos sanos.
- Las limitaciones propias de los estudios de casos y controles. Si bien en este estudio se realiza ajuste por los factores de riesgo conocidos, los estudios de casos y controles pueden verse afectados por factores de confusión desconocidos o sin un ajuste adecuado de los factores de riesgo conocidos (7). Es de resaltar que en este estudio, cuando se controló por posibles factores de confusión, la magnitud del riesgo se mantenía.

### Eficacia comparativa de paracetamol vs AINE

Eccles y cols (2) realizaron un metaanálisis de tres ensayos clínicos que comparaban paracetamol frente a AINE en el tratamiento de la artrosis, observándose una eficacia ligeramente superior con los AINE. Posteriormente se han publicado varios ensayos de corta duración que comparan la eficacia de paracetamol a dosis de 4 g/día frente a AINE (ibuprofeno 1.200 mg, diclofenaco 150 mg o rofecoxib 25 mg) en la artrosis (8-10). Los resultados de estos estudios sugieren que paracetamol es similar a los AINE en el tratamiento de la artrosis con dolor leve y menos eficaz en el dolor moderado a severo.

**Conclusiones:** Paracetamol parece similar a los AINE en el tratamiento de la artrosis con dolor leve y menos eficaz en dolor moderado a severo. El riesgo de HDA o perforación tanto con paracetamol como con AINE es dosis-dependiente. Paracetamol, a dosis superiores a 2 g, tiene un riesgo GI aumentado, similar al riesgo medio observado con un AINE. En la asociación con AINE es más seguro utilizar dosis de paracetamol de hasta 2 g.

## ¿ESTÁ INDICADO EL USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO CÁNCEROSO?

Actualmente, el papel de la terapia con opioides en las formas más severas del dolor agudo y en el dolor canceroso está bien establecido. No obstante, su uso en el dolor crónico de origen no canceroso es objeto de debate, en el que están presentes aspectos como son el temor a una posible pérdida de eficacia analgésica a largo plazo, deterioro del paciente debido al uso de opioides o un aumento del uso de éstos con fines no terapéuticos en la sociedad y, por otro lado, el derecho fundamental de una persona a no padecer un dolor evitable. Es por ello que **el balance eficacia/seguridad debe de ser medido cuidadosamente para cada paciente.**

Un reciente estudio escocés realizado mediante cuestionario estima que el 46,5% de la población

general sufre dolor crónico, siendo sus causas más frecuentes el dolor de espalda y la artrosis, que suponen un tercio de todas las causas de dolor (16% y 15,8% respectivamente) (11).

En una reciente revisión de ensayos clínicos sobre la **eficacia** de los opioides en el dolor crónico no canceroso se concluye que la respuesta a éstos es buena en el caso del dolor nociceptivo y algo menos favorable en el dolor neuropático, mientras que el dolor idiopático tiende a no responder a opioides (12).

*Los opioides pueden ser útiles en algunos pacientes con dolor crónico no canceroso.*

Los opioides pueden producir **efectos adversos** importantes, como son depresión respiratoria, sedación, deterioro cognitivo, náuseas o estreñimiento. A largo plazo, se suele desarrollar tolerancia a la mayoría de los efectos adversos, pero algunos pueden persistir (12).

A menudo los prejuicios y las concepciones erróneas acerca de los opioides han conducido a una infratiliación de los mismos (13). A continuación trataremos de aclarar algunas de las concepciones erróneas sobre el uso de opioides en el dolor crónico no canceroso (tabla 2).

**Tabla 2:**  
**Opioides en el dolor crónico no canceroso (Adaptado de 12-15)**

Depresión respiratoria:	Infrecuente, siempre que se utilice la dosis adecuada para obtener el efecto analgésico. Titular la dosis progresivamente.
Estreñimiento:	Se recomienda adecuar la dieta y pautar laxantes.
Deterioro cognitivo (capacidad de atención, motricidad "lenta")	Se asocia más al propio dolor que al uso de opioides; el deterioro cognitivo mejora a medida que disminuye la intensidad del dolor. No se ha detectado deterioro cognitivo durante el tratamiento a largo plazo con opioides en pacientes con dolor no canceroso.
Sedación:	Este efecto puede predisponer a los ancianos a un mayor riesgo de caídas. Evitar la conducción de vehículos.
Adicción (dependencia psicológica)	Se refiere a un patrón de comportamiento extremo asociado a conseguir y consumir opioides. El potencial de producir adicción es bajo cuando los opiáceos se utilizan para el alivio del dolor. Al prescribir un opioide, el médico debe intentar identificar a los pacientes con comportamiento adictivo o historia de abuso de fármacos, alcohol u otras sustancias.
Dependencia física:	Es el potencial de producir un síndrome de abstinencia cuando el fármaco se retira bruscamente. Es frecuente con el uso continuado de opioides. No es un problema si la retirada del opioide se hace de forma gradual. No implica adicción.
Tolerancia:	Se manifiesta como la necesidad de incrementar la dosis para producir un efecto analgésico equivalente. Sin embargo la necesidad de aumentar la dosis se debe generalmente a cambios en la intensidad del dolor, más que al fenómeno de tolerancia producido por los opioides. Habitualmente, la dosis de opioide se estabiliza con el tiempo (salvo en presencia de condiciones de deterioro del paciente).
Pauta:	Se deben pautar a dosis fijas y no a demanda.

Concluyendo, si bien el uso de opioides en el dolor crónico no oncológico es un tema controvertido, parece claro que **existe un pequeño grupo de pacientes que claramente se pueden beneficiar de este tratamiento**, y que es necesario identificar. A continuación se dan unas pautas que pueden ayudar a seleccionar a los pacientes candidatos a recibir opioides en el dolor crónico no oncológico (16):

1. **Fracaso de todos los tratamientos previos.**
2. El dolor debe ser **sensible a opioides.**
3. El **paciente**, tras clara exposición del tratamiento y discusión con la familia y su médico de familia, **quiere tomar opioides.**
4. Otros médicos implicados en el cuidado del paciente están de acuerdo con la prescripción de opioides.
5. Existe un seguimiento apropiado del tratamiento.

## METAMIZOL (NOLOTIL®): AGRANULOCITOSIS, MEGADOSIS Y OTRAS CUESTIONES

Metamizol es un AINE del grupo de las pirazonas, cuyo uso está muy extendido en nuestro medio (está entre los 10 principios activos más prescritos en la CAPV), así como en países del Este de Europa y en Latinoamérica. Sin embargo, resulta cuando menos asombroso que este fármaco haya sido retirado del mercado en muchos países, entre ellos Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Suecia, Noruega o Japón, a causa de sus efectos adversos graves, fundamentalmente agranulocitosis, anemia aplásica, y anafilaxia.

La asociación entre uso de metamizol y **agranulocitosis** está claramente establecida a través de estudios epidemiológicos y de farmacovigilancia. No obstante, la incidencia real es difícil de conocer. Los datos de incidencia de agranulocitosis varían ampliamente entre los diferentes estudios. Un estudio realizado en Suecia sugiere un riesgo de 1/3.000 entre los pacientes expuestos a metamizol (17). Sin embargo, el Estudio Internacional sobre la Agranulocitosis y la Anemia Aplásica (18,19), calculaba un exceso de riesgo de agranulocitosis después de tomar metamizol durante una semana de 1,1 por millón de usuarios. En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia se han registrado hasta la fecha 164 casos de agranulocitosis por metamizol, pero hay que tener en cuenta que su consumo es muy elevado (tabla 3).

*El uso de  
inyectables de  
metamizol vía  
oral no es  
adecuado.*

**Tabla 3:**  
Notificaciones de reacciones adversas con metamizol

METAMIZOL	AÑO 2001	AÑO 2000	DESDE COMIENZO FEDRA (1982)
Total notificaciones FEDRA	96	103	1.461
Nº RAM sangre:	21	21	298
• Agranulocitosis	11	11	164
• Anemia aplásica	0	0	7
Envases prescritos en el SNS	9.021.214	8.414.414	¿?

Los "defensores" del uso del metamizol argumentan que la incidencia de agranulocitosis en relación con el consumo de este medicamento es baja, y que es relativamente seguro a nivel gastrointestinal, lo que contrarrestaría el exceso de riesgo por otras reacciones adversas como la agranulocitosis o la anafilaxia (19,20).

Los "detractores" del metamizol, entre los que se encuentran las autoridades sanitarias de los países que lo han retirado, lo consideran un fármaco de riesgo en comparación con las alternativas analgésicas existentes.

Independientemente de la seguridad del fármaco "per se", lo que sí parece claro es que metamizol se utiliza de forma inadecuada en nuestro medio, en lo que se refiere a la dosificación y formulaciones utilizadas.

Así, de acuerdo a la ficha técnica, metamizol está aprobado para el tratamiento del dolor agudo (dolor cólico, dolor post-operatorio, dolor visceral), a la dosis de 500 ó 575 mg/ 6-8h por vía oral, y no se debe emplear durante más de 7-10 días. El uso rutinario de inyectables por vía oral no se considera adecuado por las altas dosis que contienen (2 g), y por el tipo de formulación (en la ficha técnica está contemplada su utilización en dolores oncológicos (1/2 -1 amp /6-8h), no debiéndose superar los 7 días de tratamiento).

Aunque los datos sobre la incidencia de agranulocitosis no estén del todo claros, teniendo en cuenta las indicaciones de metamizol y las alternativas existentes, no parece razonable el uso masivo actual de este fármaco en nuestro medio. Su uso sólo está justificado en el dolor severo cuando no hay otras alternativas adecuadas (21) y siempre respetando las indicaciones y las dosis recomendadas en la ficha técnica.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Clasificación de analgésicos. Web del dolor de Oxford. <http://infodoctor.org/dolor/>
2. Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North England Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998;317:526-530.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1905-1915.
4. Hochberg MC. What a difference a year makes: reflections on the ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:473-8.
5. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz, S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12(5):570-6.
6. Shamon M, Hoehberg MC. The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis. *Am J Med* 2001;110(3A):46S-49S.
7. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W y Haynes RB. *Medicina Basada en la Evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE*. Madrid: Churchill Livingstone; 1997.
8. Altman RD, for the IAP Study Group. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:S403.
9. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44(7): 1587-1598.
10. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ; Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287(1):64-71.
11. Elliot AM, Smith BH, Penny DI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354:1248-1252.
12. Collet BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87 (1):133-43.
13. Roth SH. A New Role for Opioids in the Treatment of Arthritis. *Drugs* 2002; 62(2):255-263.
14. Up To Date 2002 <http://www.uptodate.com>
15. The Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain. A Consensus Statement From the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. *The Clinical Journal of Pain* 1997; 13 (1):6-8.
16. HJ McQuay DM. Opioid use in chronic pain. Web del dolor de Oxford. <http://infodoctor.org/dolor/>
17. Böttinger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *BMJ* 1973; 3:339-43
18. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986;256:1749-57.
19. Laporte JR. Agranulocytosis y anemia aplásica inducidas por fármacos. *Med Clin* 1987;88:555-8.
20. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1357-65.
21. Dipyrrone. In: Gelman CR, Rumack BH and Hess AJ, editores. *DRUGDEX® Information System MICROMEDEX Inc, Englewood, Colorado, 2002.*

Fecha revisión bibliográfica: Julio 2002

**AGRADECIMIENTOS:** Agradecemos al Dr. Luis Alberto García Rodríguez (médico epidemiólogo del Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica) la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

## TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA ¿AUN ESTÁ INDICADA?

En 1992 el American College of Physicians, basándose en estudios observacionales, recomendaba la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) a mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria o a aquellas mujeres con alto riesgo de sufrir enfermedad coronaria (1). Por otra parte, basándose también en estudios observacionales, la THS ha sido durante años el tratamiento de elección en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. El uso de la THS en las mujeres postmenopáusicas se ha ido extendiendo en la práctica médica; así, en EEUU se estima que el 38% de las mujeres postmenopáusicas siguen esta terapia (2). En la actualidad es necesario redefinir el papel de la THS a la luz de las nuevas evidencias obtenidas de ensayos clínicos realizados en mujeres postmenopáusicas tratadas con THS en prevención primaria y secundaria de enfermedades crónicas.

En 1998 se publicaron los resultados del HERS(3), primer ensayo clínico aleatorizado de la THS en preven-

ción secundaria de la enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas, que incluía a 2.763 mujeres seguidas por un periodo de 4,1 años. Las conclusiones fueron que no existían diferencias significativas entre los grupos control y experimental en ninguno de los eventos cardiovasculares analizados. En julio de 2002 se han publicado los resultados del estudio HERS-II(4), que es un estudio de seguimiento de 2,7 años de las pacientes que participaron en el ensayo HERS. Tras 6,8 años de tratamiento se ha observado que la THS no reduce el riesgo de eventos coronarios.

**Las conclusiones del HERS II establecen que la THS no debe utilizarse para la reducción del riesgo coronario en mujeres con enfermedad coronaria (4).**

Dos semanas después de publicarse los resultados del HERS II se publicaron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con el objetivo de valorar los beneficios y riesgos de la THS en mujeres postmenopáusicas sanas, denominado ensayo WHI. Este

ensayo que incluía a 16.608 mujeres, seguidas durante un periodo planificado inicialmente de 8,5 años, hubo de interrumpirse precozmente después de un seguimiento de 5,2 años, debido al exceso de riesgo de cáncer de mama invasivo y al exceso del índice global de riesgo del grupo tratado con THS. Además se observó un incremento del riesgo de enfermedad coronaria, ictus, y embolias pulmonares y un descenso del riesgo de cáncer colorrectal y de fractura de cadera (tabla 1).

Tabla 1: Resultados Ensayo WHI (5)

EVENTO	RIESGO RELATIVO RR (IC)	RIESGOS: Aumento por cada 10.000 mujeres en tratamiento con THS durante 1 año	BENEFICIOS: Reducción por cada 10.000 mujeres en tratamiento con THS durante 1 año
Eventos coronarios	1,29 (1,02-1,63)	7	-
Ictus	1,41 (1,07-1,85)	8	-
Cáncer de mama	1,26 (1-1,59)	8	-
Embolia pulmonar	2,13 (1,39-3,25)	8	-
Cáncer colorrectal	0,63 (0,43-0,92)	-	6
Fractura de cadera	0,63 (0,45-0,98)	-	5
Índice global	1,15 (1,03-1,28)	19	-

Esto implica que se observarían globalmente 19 eventos más por cada 10.000 mujeres por año tratadas con THS. Si bien los riesgos absolutos calculados son pequeños a nivel individual, el impacto a nivel poblacional es enorme teniendo en cuenta que se trata de un estudio de prevención primaria. Por otro lado, es de destacar que tanto el riesgo de eventos

coronarios como el de embolismo pulmonar aumentan desde el primer año de tratamiento, mientras que el riesgo de cáncer de mama se incrementa a partir del 4º año de tratamiento (5).

**Las conclusiones del WHI establecen que la THS no debería iniciarse o continuarse para la prevención primaria de enfermedades crónicas (5).**

Posteriormente se han publicado un meta-análisis y una revisión sistemática que consta de varios meta-análisis (6,7), que incluyen los ensayos WHI y HERS II, presentando los siguientes resultados significativos: en las mujeres tratadas con THS se observó un aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama, ictus, y embolia pulmonar y una reducción del riesgo de sufrir cáncer colorrectal y fractura de cuello de fémur, con respecto a las mujeres tratadas con placebo.

### CONCLUSIONES:

1. No está justificada la utilización de la THS a largo plazo en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad coronaria.
2. No está justificada la utilización de la THS en la prevención y tratamiento de la osteoporosis debido a los riesgos asociados de cáncer de mama, ictus y embolia pulmonar, así como a la existencia de alternativas terapéuticas más seguras.
3. La decisión de utilizar la THS a corto plazo para el manejo de los síntomas de la menopausia debería ser consensuada entre el médico y la paciente, tras ser informada ésta del balance riesgo-beneficio y de otras alternativas terapéuticas disponibles. A corto plazo, el balance riesgo beneficio de la THS depende sobre todo del riesgo de enfermedad cardiovascular (aumenta desde el inicio del tratamiento) y de la intensidad de los síntomas del climaterio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117:1038-41.
2. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999; 130: 545-553.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 49-57.
5. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
6. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002, 360: 942-944.
7. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *Scientific Review. JAMA* 2002; 288: 872-881.

Fecha revisión bibliográfica: Septiembre 2002

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maite Callén, Aritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Josune Iribar, Juan José Iglesias, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Javier Urraca.

ISSN: 1575054-X  
 D.L.: BI-587-99



Osakidetza  
 Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA  
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD