

Retirada de la terapia hormonal sustitutiva: ¿por qué, cuándo y cómo?

Daniel M. Lubián

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz

Resumen

Durante varios años han sido múltiples los estudios sobre cuándo, cómo y cuanto tiempo debería usarse la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS). En la última década, también han sido varios las investigaciones sobre porqué y cuándo debería retirarse dicho tratamiento, pero poco se ha publicado sobre la forma de retirar dicha terapia. Como consecuencia, fundamentalmente, del estudio WHI, gran número de pacientes, ya sea por decisión propia o por prescripción facultativa, han abandonado la THS, y algunas de estas pacientes, recaen en su sintomatología ovariopriiva, mientras otras pueden empeorar su salud ósea. Por ello, y aunque la lógica nos recomendaría una retirada progresiva de la THS, actualmente desconocemos si la forma de dicha retirada (brusca versus paulatina) influye en la reaparición de la clínica. En el presente artículo pretendemos dar una visión general sobre porqué, cuándo y, sobre todo, cómo retirar la terapia hormonal sustitutiva, en aquellas pacientes que lo requieran. Así, se discuten las diferentes estrategias para retirar la THS y los factores condicionantes del tipo de retirada basado en la escasa bibliografía existente al respecto.

Palabras clave: Terapia Hormonal Sustitutiva. THS. Retirada. Manejo.

Summary

During several years multiple studies on when, how and as much as time the Hormonal Replacement Therapy (HRT) should be used have been published. In the last decade, several investigations about why and when she should retire this treatment have been written, but little it has been published on the form of retiring this therapy. As consequence, fundamentally, of the WHI study, a great number of patient, either for own decision or for medical prescription, THS has abandoned, and some of these patients, relapse in their clinic by estrogens deficiency, while others can worsen its bony health. Hence, and although the logic would recommend us a progressive retreat of HRT, at the moment we ignore if the form of this retreat (abrupt versus gradual) influences in the reappearance of the clinic. This article seeks to give a general vision on reason, when and, mainly, how to retire the hormonal replacement therapy, in those patients that require it. This way, the different strategies to retire HRT and the conditioning factors of the retreat type, based on the existent scarce bibliography in this respect, are discussed.

Key words: Hormone Replacement Therapy. HRT. Withdrawal. Management.

Introducción

Durante varios años se ha venido usando la terapia hormonal sustitutiva (THS) tanto para el tratamiento del síndrome climatérico como, en menor medida, para la prevención de los efectos deletéreos a largo plazo del déficit estrogénico postmenopáusico, especialmente sobre el sistema óseo y aparato cardiovascular.

Han sido múltiples los estudios sobre cuándo, cómo y cuanto tiempo debería usarse la THS. En la última década, también han sido varias las investigaciones sobre porqué y cuándo debería retirarse dicho tratamiento, pero poco se ha publicado sobre la forma de retirar dicha terapia. Como consecuencia de los estudios HERS, HERS-II, y especialmente el WHI, gran número de pacientes, ya sea por decisión propia o por prescripción facultativa, han abandonado la THS, tanto en EEUU como en Europa. Algunas de estas pacientes, tras el cese de la medicación, recaen en su sintomatología hormonopriva, mientras otras pueden empeorar su salud ósea. Por ello, y aunque la lógica nos recomendaría una retirada progresiva de la THS, actualmente desconocemos si la forma de dicha retirada (brusca versus paulatina) influye en la reaparición de la clínica. En el presente artículo pretendemos dar una visión general sobre porqué, cuándo y, sobre todo, *cómo retirar la terapia hormonal sustitutiva*, en aquellas pacientes que lo requieran.

¿Por qué suprimir la THS?

Desde la década de los 40 del pasado siglo, se postuló sobre el valor de la sustitución estrogénica en la prevención de la mayoría de las manifestaciones clínicas propias de la edad (enfermedad coronaria, fracturas osteoporóticas, deterioro cognitivo, disfunción sexual...), amén de sus claros efectos sobre la mejoría de la clínica vasomotora. Así, se describieron beneficios claros sobre el aparato cardiovascular, basados en estudios observacionales que hallaron una menor incidencia de ECV entre las usuarias, y ensayos clínicos que encontraban una mejoría del perfil lipídico y parámetros subrogados. En la década de los 80 se estableció la relación entre el tratamiento estrogénico sustitutivo (TES) y la aparición de cáncer de endometrio, observándose en la década de los 90 el papel protector, al respecto, de la asociación de diferentes pautas de gestágenos, convirtiendo a la asociación de estrógenos conjugados equinos (CEE) + acetato de medroxiprogesterona (MPA) en el régimen de THS más ampliamente usado en EEUU. Será en 1998, a partir del Estudio HERS¹, que encuentra un aumento de enfermedad coronaria en el 1º año, no beneficios cardiovasculares (CV) a más largo plazo e incremento de tromboembolismos venosos (TEV) en usuarias de THS, cuando se comienza a discutir sobre el valor de la THS en la prevención de enfermedades a largo plazo. Pero no será hasta la aparición del estudio WHI (2002)², que halla un incremento de riesgo de E. Coronaria, ACVA, Cáncer de mama y TEP que sobrepasan a los potenciales beneficios (reducción de fracturas de cadera y cáncer de colon), cuando el uso preventivo de la THS se ponga seriamente en duda, a pesar de que el estudio WHI sólo con TES (2004)³ no encontró dicho aumento de riesgo de cáncer de mama. Así, y conociendo el efecto carcinogénico humano de los estrógenos⁴ y los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) citados, la FDA en el 2003⁵ realiza un aviso de los efectos adversos de la THS, no recomendando la misma ni para prevención CV ni como 1ª línea para prevención de la osteoporosis. A partir de este momento, diferentes Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan no usar THS para prevención de enfermedades, y cuando se use para tratar síntomas, deberá hacerse a la menor dosis y el menor tiempo posible. A la vista de dichas recomendaciones, muchas mujeres decidieron no seguir tomando la THS.

Resumiendo, de las indicaciones actuales para la THS⁶:

1. Mujeres con sintomatología climatérica (Sd. Neurovegetativo, atrofia urogenital).
2. Mujeres con menopausia precoz.

3. Mujeres con menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis, aunque existen alternativas que pueden ser consideradas, por lo que habrá que valorar de modo individualizado cada caso en función de la relación riesgo/beneficio.
4. Mujeres con elevado riesgo de osteoporosis que no toleren otras opciones terapéuticas.
5. Mujeres que por su propia decisión elijan el THS como opción terapéutica con un conocimiento adecuado de los riesgos y beneficios; podemos decir, en concordancia con la IMS (Sociedad Internacional de Menopausia) y la AEEM-SEGO, que: "la THS es el mejor tratamiento para la corrección de los síntomas climatéricos, y que su administración, durante un periodo de 5 años, no se asocia a un incremento de problemas significativos para la salud de las mujeres, mientras que aporta beneficios claramente demostrables, pues, no existen alternativas que sean igual de eficaces" y, "deberá utilizarse la menor dosis eficaz durante el menor tiempo necesario para alcanzar el objetivo del tratamiento".

¿Cuándo suprimir la THS?

La Agencia Española del Medicamento (AEM) en su boletín del 11 de Julio de 2002 expone⁷: "Las pacientes que estén preocupadas por la seguridad de su THS deben consultar a su médico para que éste aconseje y resuelva cualquier duda que puedan tener al respecto. Los resultados del estudio (WHI) no sugieren que exista ninguna necesidad de que las pacientes interrumpen el tratamiento". Según Grady, *et al.*⁸, el uso de THS sería seguro, al menos, 4-5 años; en mujeres con menopausia precoz hasta los 55-60 años; y, sería adecuado retirar la THS a los 2-3 años de su inicio, a menos que exista una indicación para la prevención de la osteoporosis. Pero, *¿Cuáles serían las indicaciones teóricas para la suspensión de la THS?* Palacios, *et al.*⁶ las resume en:

1. Cuando no persista la indicación que motivó su prescripción.
2. Cuando el riesgo/beneficio sea desfavorable.
3. Cuando se usaba sólo para prevención de patologías crónicas ("Usuarías de tiempo prolongado").
4. Cuando la paciente lo decida personalmente, tras la entrevista e información por parte de su médico.

A pesar de ello, *¿Cuáles son las causas reales en la práctica clínica por las que las pacientes abandonan la THS?* Para diferentes autores⁹⁻¹¹ no difieren mucho de unos países a otros, y serían:

- Por aparición de efectos secundarios (sangrados, mastalgia, etc...).
- Cancerofobia.
- Mejoría de la clínica vasomotora.
- Creencia de que los estrógenos no son beneficiosos a largo plazo.
- Otras razones.

A estas razones "individuales" de cada paciente para el abandono de la THS hay que sumarle el efecto negativo que ha supuesto la publicación de los ECAs al respecto, especialmente el Women Health Initiative Study (Estudio WHI). Así, mientras tras la publicación del HERS disminuyó en un 1% las usuarias de THS, tras la publicación en el 2002 el estudio WHI se produjo una disminución del 18%, tanto por su mayor difusión como, probablemente, por intereses comerciales y el hecho de su aplicación a la población sana y no sólo a cardiópatas¹². El impacto de la publicación del WHI se refleja por un descenso en el número de prescripciones de THS a cifras similares a las del 1995 (57.000.000) frente a las 92.000.000 realizadas en el 2002, lo que supone una reducción el 38%¹³. En una

población sana de usuarias de largo tiempo, el 56% decidió suprimirla a los 6-8 meses de la publicación del WHI¹⁴, el 18% la reinició a los 6 meses, y de éstas, el 75,7% la reinició por reaparición de la sintomatología¹⁵.

¿Cómo suprimir la THS?

A pesar de que lo ideal es que la retirada de la THS sea de forma consensuada con el médico prescriptor (como ocurre en el 83% de las usuarias de Nueva Zelanda¹⁵), en la práctica habitual, la mayoría de las mujeres suspenderá la THS bruscamente sin asesoramiento médico, por lo que las pautas de retirada no serán útiles. Además, aunque la mayoría de las páginas webs remiten a las pacientes a su cuidador de salud para que les ofrezcan pautas de retirada, los médicos, realmente, no disponemos de dichas pautas basadas en ensayos clínicos adecuados. Y, es que, como dice Calaf¹⁶: *“Hemos estado tan ocupados estudiando el cómo y cuando iniciar las diferentes formas de THS que no hemos tenido aun tiempo de dedicarnos a estudiar las formas de cómo retirarlo”*.

Al respecto, podemos decir que son escasos los estudios desarrollados para valorar la evolución de los síntomas vasomotores tras la retirada de la THS y, aunque existe la opinión general de una recurrencia transitoria en algunas mujeres, no existen ECAs sobre el tiempo, curso o severidad de estos síntomas según el tipo de retirada. Ness, *et al.*¹⁷ encuentran una reaparición de clínica menopáusica en un 44% tras la retirada de la THS, siendo un 25% las que presentaron de nuevo clínica vasomotora, de las cuales un 40% no recibió ningún tipo de tratamiento.

Con todo ello, podemos decir que no está claro si la forma de retirada del THS (brusca vs paulatina) influirá en la reaparición de sintomatología ovaropriiva. Aunque, ¿qué podríamos esperar si se realiza una retirada brusca?. Probablemente, no se producirá la adaptación fisiológica propia de la postmenopausia (aumento de otros sitios productores de E2), no se producirá la adaptación de los receptores de estrógenos (RE) “sintéticos” a RE “naturales”, y aparecerá un “efecto rebote” más severo que la clínica inicial preindicación, hecho común a muchos fármacos y por la práctica de menores cuidados de salud que antes por parte de la mujer¹⁸. Por ello, y como dice Calaf¹⁶, parece lógico que la retirada paulatina (“destete lento”) sería mejor para evitar cambios en sintomatología y la pérdida brusca de los efectos positivos de los estrógenos.

Hemos encontrado dos Guías de Práctica Clínica^{19,20} y escasos ensayos o artículos de opinión^{8,21-26}, de escasa calidad tanto por el diseño como por el número de participantes, sobre la eficacia de las diferentes pautas de retirada de la THS.

Resumidamente, la GPC de Nueva Zelanda¹⁹ recomienda que cuando la mujer decide suprimir la THS, el médico debe ayudarla activamente, debiéndole advertir a la mujer que tomaba THS por sofocos que la retirada gradual es importante para evitar la reaparición de los mismos, que la dosis de estrógenos (E) debería reducirse gradualmente en 6-12 semanas, continuando con la dosis de progestágeno (P) hasta la retirada definitiva del E, que algunas mujeres necesitarán un período mayor para la reducción de las dosis, que los sofocos leves que puedan aparecer serán autolimitados y de corta duración, que el incremento de riesgo de cáncer de mama (CM) desaparece a los 5 años de abandonar el TES, aunque no se sabe cuando retorna al basal tras THSC, y que se desconoce cuando retorna al basal el riesgo CV y de TEV. Las diferentes estrategias para reducir gradualmente la dosis de THS según esta GPC están reflejadas en la Tabla 1.

La GPC del *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*²⁰, en sus guías para modificar la THS en usuarias de largo tiempo, concluye que:

1. No se ha demostrado que las diferentes pautas y vías sean comparables en seguridad a la más estudiada y usada (CEE+MPA).

2. Las usuarias de largo tiempo podrían usar preparado de “baja dosis” (CEE: 0,3 mg/día y MPA: 0,5 mg/día).
3. Estos preparados de “baja dosis” han demostrado similar mantenimiento de la masa ósea, pero no han demostrado aún similar protección frente a las fracturas.
4. Aunque los E transdérmicos presentan un perfil de riesgo más bajo, no existen evidencias que tengan menor riesgo de TEV, ACV o eventos cardíacos.
5. Se ha postulado a la P como responsable del aumento de riesgo de CM y disminución de beneficios de la THS, por lo que algunos médicos la utilizan cada 3-4 meses, aunque con estas pautas no existen evidencias de protección adecuada frente a la hiperplasia o el cáncer de endometrio. En sus recomendaciones, recogidas en la Tabla 2, destaca el uso de tratamientos alternativos durante la retirada y el paso previo de CEE a estradiol previo a la retirada.

**Guía de práctica clínica de Nueva Zelanda
Hormone Replacement Therapy, 2002**

- Usando una dosis menor de THS:
 - Dosis menor de la preexistente o preparado de baja dosis.
 - 2-3 semanas a baja dosis.
 - Alternando las píldoras un día sí y otro no.
 - Alternando las píldoras 1 día sí 2 no, sucesivamente hasta reducción completa.
- Cortando las píldoras por la mitad:
 - Algunos preparados comerciales pueden cortarse.
 - Seguir mismo régimen que antes.
- Usando parches de menor dosis:
 - Pasando a parches de menos dosis (100; 75; 50; 37,5; 25).
 - Cortando los parches cada vez más y semanalmente.
 - Puede ser más fácil que la retirada oral.
 - La dosis de E debería reducirse gradualmente en 6-12 semanas, continuando con la dosis de P hasta la retirada definitiva del E.

Tabla 1.
Estrategias para reducir las dosis de THS gradualmente

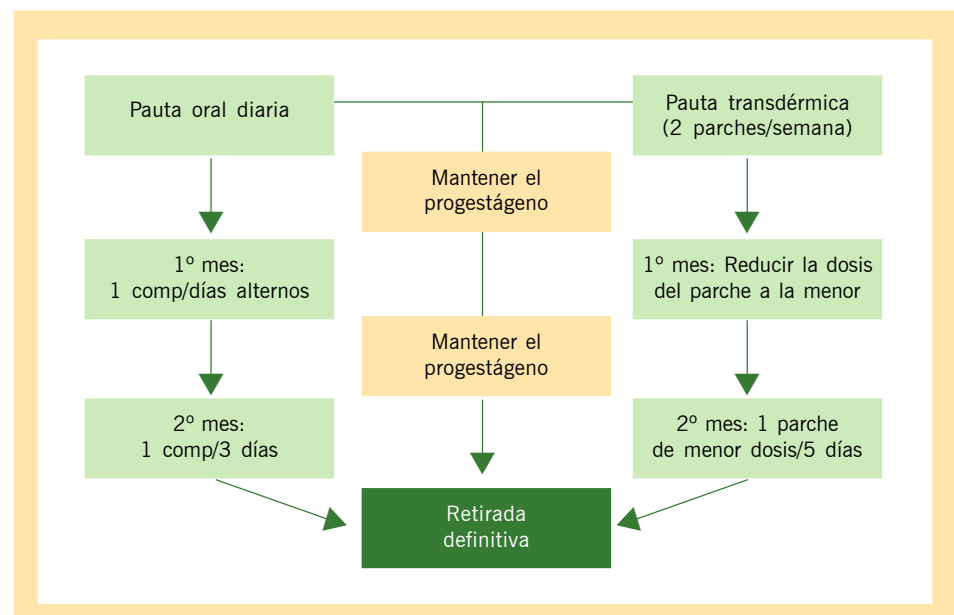
**Guía de práctica clínica del ICSI. Menopause and Hormone Therapy
www.icsi.org, Octubre 2003**

- Varios regimenes sugeridos y usados.
- Muy pocos datos apoyan esas recomendaciones.
- Muchas mujeres no experimentarán síntomas, incluso tras cese brusco, y en otras aparecerán sofocos.
- En la mujer de más edad: Alteraciones del sueño, más que sofocos.
- Existen bases biológicas para recomendar la retirada en varios meses más que de forma brusca.
- Debido a un periodo de lavado mayor con CEE, es conveniente cambiar a estradiol antes de la retirada.
- Considerar terapias alternativas mientras se retira la THS.
- Se debería realizar monitorización de la pérdida de masa ósea.

Tabla 2.
Guías para retirar la THS en usuarias de largo tiempo

En cuanto a los estudios citados se refiere, Jensen, *et al.*²¹ encuentran que el fenómeno de rebote es dosis y tiempo dependiente tras el cese brusco de la THS, y que éste desaparece entre 6 meses y 1 año del cese del THS. Por otra parte, Hammar, *et al.*²² en 40 postmenopáusicas encontró que mujeres sin sofocos previos, tras el cese brusco de la THS no desarrollaron sofocos. Concluyen que deben existir otros factores (producción extragenital de E) diferentes a la disminución de E ováricos implicados en la aparición de sofocos, y que es posible que las que no tuvieron sofocos pre-THS tengan una baja sensibilidad para disminuir la producción de b-endorfinas tras la caída estrogénica, y se preguntan si la THS fuera durante más tiempo si serían más probable los sofocos tras su retirada, concluyendo que es raro, pues si no aparecieron tras una vida fértil amplia, no debería aparecer tras la THS. En el mismo sentido, Ockene, *et al.*²³, encuentran una reaparición de síntomas vasomotores moderados-severos en el 55,5% de las que lo tenían al inicio del tratamiento vs sólo el 21,3% en las que no lo tenían en la situación basal. Grady⁸, afirma que se desconoce la proporción de mujeres que tendrán síntomas vasomotores tras la THS, y que no se han definido las características de aquellas que los desarrollarán (severidad de síntomas pre-THS, BMI, duración de la THS, etc). La mayoría serán asintomáticas, en las sintomáticas, estos serán leves y autolimitados en unos meses y sólo en 1 de 10, los síntomas serán severos y persistentes. No existen evidencias de como tratarlas (“Dose tapering” o “Day tapering”), aunque teóricamente “Day taper” tendría la ventaja de asegurar la protección progestagénica en THSC, aunque este hecho no se ha estudiado. Se debería utilizar otros fármacos/productos durante la retirada, y si a pesar de ello persiste la sintomatología severa, se deberá seguir con la THS para tratar los síntomas, peso no como prevención. En uno de los mejores estudios realizado hasta el momento y realizado por Grady y Ettinger²⁴, de 377 mujeres que intentaron abandonar la THS, el 74% lo consiguió mientras que el 26% reiniciaron la THS, principalmente por sofocos. De los éxitos de retirada, el 71% la abandonó bruscamente y el 29% lo hizo paulatinamente. No hubo diferencias en la retirada exitosa en ambos grupos (bruscamente vs lentamente) (74-75%), aunque se dieron, principalmente, sesgos de recuerdo (¿Tiempo de retirada paulatina?, ¿tratamientos adyuvante?...). En este mismo sentido, Haskell²⁵ no encuentra diferencias entre la retirada brusca y paulatina, aunque su estudio adolece de los mismos o más

Figura 1.
Conducta a seguir
para retirar
la THS²⁹



sesgos. Para Parvaiz²⁶, la retirada progresiva en 6-12 meses de la THS consigue una tasa elevada de éxito. Gordon, *et al.*²⁷ en un estudio para ver la necesidad de periodo de lavado tras la THS y previo al uso de raloxifeno, observó que los sofocos fueron máximos a las 8 semanas de la retirada brusca, los sudores nocturnos a las 12 semanas de la retirada y el alto valor del placebo (posible utilidad de fármacos no útiles per se).

Palacios²⁸ considera que el cese brusco de la THS puede volver a desencadenar los síntomas climatéricos y puede provocar una hemorragia de privación. Por ello, aconseja:

1. Avisar de ambas posibilidades.
2. Reducir paulatinamente las dosis en épocas favorables (evitar verano, situaciones stress...).
3. Reducción de dosis según esquema (Figura 1).
4. Ante recidiva de síntomas: Reiniciar el tratamiento o administrar tratamientos alternativos (progestágenos solos, clonidina, veralipride, etc.).

Los factores de los que dependerá la forma de retirada de la THS quedan resumidos en la Tabla 3.

Los efectos de la retirada de la THS, además de sobre la sintomatología vasomotora, podrá producirse sobre la sintomatología anímica y sobre el hueso. Parece lógico pensar que sólo las mujeres con historia de depresión relacionada con la perimenopausia experimentarán una recurrencia en su estado anímico durante la retirada aguda de la THS²⁹. Tras la retirada de la THS se produce un periodo de pérdida rápida de hueso similar a tras menopausia³⁰ y al año de suspensión de la THS, la DMO y el riesgo de fractura a más largo plazo se igualan al de la mujer nunca tratada³¹.

Se han propuesto múltiples posibles alternativas y estrategias no validadas para el control de la reaparición de la clínica ovaropriva tras el cese de la THS³². Como medidas de apoyo a la retirada de la THS dispondremos de:

- Medidas no farmacológicas (Ejercicio, psicoterapia, terapia de grupo, técnicas de relajación-respiración profunda, procesos para disminuir la T^a corporal -Ingesta líquidos fríos, baños fríos, aire acondicionado, etc.-)³³.

Condiciones propias de la THS:

1. La indicación de la THS
 - No sintomatología climatérica: Prevención (osteoporosis, CV), otras...
 - Sintomatología climatérica y su severidad.
 - Sofocos.
 - Atrofia urogenital.
 - Alteraciones del estado anímico.
2. El tiempo de THS.
3. El tipo de THS (TES vs THSC).
4. La vía de administración.
5. La pauta de THS.
6. La dosis.

Condiciones propias de la paciente:

- Edad (?)
- Patologías asociadas (?): Problemas digestivos, endocrinopatías (diabetes, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal...).
- Preferencias de la paciente.

Tabla 3.
Factores condicionantes del tipo de retirada de la THS

- Medidas farmacológicas - algunas de las cuales con su elevado potencial como placebo, pero válidas- (Antidepresivos IRRS, fitoestrógenos, estrógenos locales, e incluso reinicio de la THS, a baja dosis o a dosis estándar -sólo si sintomatología severa-)³⁴.

Tras la retirada de la THS serían recomendables una serie de controles³⁵:

1. Densitometría.
2. Medidas preventivas de la osteoporosis (Ca+Vit D, ejercicio).
3. Medidas preventivas cardiovasculares (Control del peso/dieta adecuada, ejercicio físico, control lipídico (Hipolipemiantes), control glucémico, control de la TA (antihipertensivos)...
4. Para asegurar la respuesta, monitorizar los efectos adversos, reexaminar sus necesidades y realizar ajustes.

Cuestiones por resolver

- ¿Cuál es la menor dosis y el menor tiempo posible?
- ¿Debemos suspender incluso antes de los 4-5 años de "seguridad"?
- Intento de retirada, ¿a todas o a las que tenían síntomas antes e iniciar el tratamiento? ¿cada cuánto tiempo?
- ¿Cambiar a todas a dosis menores antes de intento de retirada? ¿Durante cuánto tiempo?
- ¿Podremos dar pautas estandarizadas de retirada para cada combinación terapéutica existente? o ¿deberán ser guías orientativas para una valoración individualizada de cada caso?
- ¿Reaparecerá la clínica más en las nuevas pacientes que lo retiren (usuarias perimenopáusicas y con corto tiempo de uso)?
- ¿Y si reaparece la clínica tras un periodo asintomático sin THS?

Conclusiones

- Cada vez habrá más pacientes que retiren su THS tras un corto espacio de tiempo de uso.
- No existe publicada ninguna guía ni pauta de retirada progresiva de THS.
- Debemos recordar a ese 26-30% de pacientes que no consiguen dejar la THS por la reaparición de clínica vasomotora.
- Aunque la individualización de la pauta de retirada es buena, debemos, basado en algún ECA realizable, dar un "guión" al médico practico para que pueda orientar a su paciente en dicho proceso, a veces difícil, de "destete hormonal".

Bibliografía

1. 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. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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(3):321-33.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
4. Vastag B. Many questions, few answers for testosterone replacement therapy. *JAMA* 2003; 289(8):971-2.
5. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA* 2003;289(5):537-8.
6. Palacios S. The 'Million Women' Study should not change HRT prescription. *Maturitas* 2003; 46(2):97-8.
7. Agencia Española del Medicamento. Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos: Nuevos datos. *AEM Boletín* 11 de Julio de 2002.
8. Grady D. A 60-year-old woman trying to discontinue hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 287(16):2130-7.
9. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999;6(3):273-6. Review
10. Castelo-Branco C, Figueras F, Sanjuan A, Vicente JJ, Martinez de Osaba MJ, Pons F, *et al.* Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. *Menopause* 1999;6(4): 307-11.
11. Li C, Samsioe G, Lidfelt J, Nerbrand C, Agardh CD. Women's Health in Lund Area (WHILA) Study. Important factors for use of hormone replacement therapy: a population-based study of Swedish women. The Women's Health in Lund Area (WHILA) Study. *Menopause* 2000; 7(4):273-81.
12. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140 (3):184-8.
13. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291(1):47-53.
14. Ettinger B, Grady D, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(6):1225-32.
15. Lawton B, Rose S, McLeod D, Dowell A. Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Women's Health Initiative: cross sectional survey of users. *BMJ* 2003;327(7419): 845-6.
16. Calaf J. De la THS a los SERM. En: Cano A, Calaf J, Dueñas JL. *Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (Serm): Aspectos Básicos y Clínicos*. Madrid: Scientific Communication Management, S.L., 2003.
17. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006;53(3):356-61. Epub 2005 Jul 26.
18. <http://www.womentowomen.com>.
19. Hormonal Replacement Therapy: New Information for women. *New Zealand Guidelines Group*, Septiembre 2002. www.nzgg.org.nz
20. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Institute for Clinical Systems Improvement - Private Nonprofit Organization. 2002 Aug (revised 2005 Sep). 61 pages. NGC:004544. www.icsi.org.
21. Jensen J, Christiansen C. Dose-response and withdrawal effects on climacteric symptom after hormonal replacement therapy. A placebo-controlled therapeutic trial. *Maturitas* 1983;5(2): 125-33.
22. Hammar M, Ekblad S, Lonneberg B, *et al.* Postmenopausal women without previous or current vasomotor symptoms do not flush after abruptly abandoning estrogen replacement therapy. *Maturitas* 1999;31:117-22.
23. Ockene J, Barad DH, Cochrane BB, *et al.* Symptom Experience After Discontinuing Use of Estrogen Plus Progestin. *JAMA* 2005;294:183-93.
24. Grady D, Ettinger B, *et al.* Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol* 2003;102(6):1233-9.
25. Haskell SG. After the Women Health Initiative: Postmenopausal women's experiences with discontinuing estrogen replacement therapy. *J Women Health* 2004;13(4):438-42.
26. Parvaiz AK. HRT-slow withdrawal or reduced dose may be necessitated. *BMJ.com*, 17/2/2004.
27. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, *et al.* Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: Effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004;03(2):267-73.
28. Palacios S. *Protocolos Terapéuticos en Menopausia*. Edit Mirpal, 1994.
29. Nacional Institute Mental Health (NIMH), Marzo 2004. <http://www.clinicaltrial.gov>.
30. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12(5):385-90.
31. Landa MC. Role of hormone replacement therapy in the prevention and treatment of menopausal osteoporosis. *An Sist Sanit Navar* 2003;26(Suppl 3):99-105.
32. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33
33. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flashes. *Lancet* 2002;360(9348): 1851-61.
34. Yusuf S, Anand S. Hormone replacement therapy: a time for pause. *CMAJ* 2002;167(4):357-9.
35. Nelson HD. Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: clinical applications. *JAMA* 2004;291 (13):1621-5.