

# Productos no hormonales o naturales para el manejo de los síntomas vasomotores de la menopausia\*

Jaime Urdinola, MD\*\*

## Resumen

Hay gran preocupación sobre los efectos secundarios o riesgos de la terapia de reemplazo hormonal combinada o solo con estrógenos, particularmente aquellas mujeres que han sobrevivido a cáncer de seno por temor de presentar recurrencia del cáncer. Existen opciones alternativas en las mujeres que prefieren no tomar TH o TE para el tratamiento de sus síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica. Esta revisión presenta la evidencia disponible más relevante acerca de la eficacia y de la seguridad de algunos compuestos muy usados en el manejo de este problema. [Urdinola J. *Productos no hormonales o naturales para el manejo de los síntomas vasomotores de la menopausia*. MedUNAB 2005; 8(2): 89-93].

**Palabras clave:** Menopausia, tratamiento alternativo.

## Summary

**Natural products and no-hormone therapy for the treatment of vasomotor symptoms affecting menopause women.** Among menopausal women receiving hormone therapy, whether combined or with estrogens alone, there has always been a great worry about the side effects or the potential development of cancer. This is especially true among women that have survived breast cancer, in the event the disease may reoccur. However there are alternatives for women not willing to take these standard therapies for their estrogen deficiency. This revision presents the up-to-date evidence about the efficiency and safety of these compounds used to treat this problem.

**Key words:** Menopause, Alternative treatment.

## Introducción

Muchas mujeres se preocupan en relación con los efectos secundarios o con los riesgos de la terapia hormonal combinada (TH) o con la terapia solo con estrógenos (TE). Aquellas mujeres que han padecido y sobrevivido al cáncer de seno le tienen temor al riesgo de presentar una recurrencia de su cáncer. Por estas razones, son necesarias las opciones alternativas en las mujeres que prefieren no tomar TH o TE para el tratamiento de sus síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica.

Aunque el objetivo terapéutico en menopausia y postmenopausia incluye prevención de la enfermedad cardiaca y osteoporosis, esta revisión se concentrará en el manejo y alivio de los síntomas vasomotores, los síntomas más comunes que llevan a una paciente a consultar -que cuando son severos pueden afectar dramáticamente la calidad de vida de la mujer-, mediante estrategias de salud y productos no hormonales o naturales. Estos últimos se pueden obtener generalmente sin prescripción médica.

\* Trabajo presentado en el Almuerzo sobre Menopausia de Febrero 23, 2005, en la sala de Juntas de la Asociación Médica de los Andes, Bogotá, Colombia.

\*\*Asociación Médica de los Andes.

**Correspondencia:** Dr. Urdinola, Avenida 9 # 117-20, Cons. 326, Bogotá D.C. 10 – Colombia. e-mail: jaime.urdinola@ama.com.co

Artículo recibido: 14 de marzo de 2005; aceptado: 24 de abril de 2005.

*Nota del editor: Los nombres comerciales que aparecen en este artículo se presentan solo con fines ilustrativos dado que es imposible reemplazarlos por su nombre genérico. Estos nombres que pueden reconocerse por la presencia del signo de marca registrada ©. MedUNAB ni el autor se hacen responsables de las consecuencias de su uso, ya sea bajo indicación médica o como parte del consumo libre permitido por la Ley, dado que la intención de este artículo es solo de presentar al cuerpo médico la evidencia de investigación que a la fecha de recepción del artículo existía entorno a las estrategias no hormonales para el tratamiento de la menopausia sintomática.*

Se revisa la evidencia disponible más relevante acerca de la eficacia y de la seguridad de algunos compuestos muy usados en el manejo de este problema.

## Panorama

Se conoce en español a los síntomas de la inestabilidad vasomotora que se asocian con la menopausia, como los calores, bochornos, sofocos u oleadas de calor. Pueden afectar hasta 70% de las mujeres en post-menopausia. Pueden iniciarse antes de la menopausia, pueden continuar seis meses o hasta cinco años después de la menopausia e inclusive en un porcentaje pequeño de mujeres durar hasta 15-20 años después de la misma.<sup>1</sup>

Estos son episodios transitorios pero recurrentes de rubor o abochornamiento, transpiración y una sensación desde tibieza hasta intenso calor, localizada en la parte superior del cuerpo y en la cara, que en ocasiones es seguida por escalofrío. A la oleada de calor y transpiración que se presenta en la noche, se le conoce como sudoración nocturna.

Estos síntomas son considerados como uno de los signos claves de la perimenopausia, así su causa exacta aun no haya sido claramente establecida. La concentración endógena de los estrógenos juega un papel importante aunque no es predictiva de la severidad o la frecuencia de las oleadas de calor. La mayoría de ellas son leves o moderadas en intensidad y pasan con el tiempo sin ningún tipo de terapia, pero el momento exacto no puede ser predicho, aún por el mismo médico. Cuando las mujeres presentan síntomas de intensidad severa es cuando buscan tratamiento médico, así la terapia no los cure pero sí produce alivio significativo de los mismos.

## Estrategias de salud

Para las oleadas de calor leves, estrategias relacionadas con el estilo de vida, como mantener fresca la temperatura corporal,<sup>2</sup> realizar ejercicio en forma regular<sup>3</sup> y utilizar una respiración pausada<sup>4</sup> han demostrado ser eficaces sin tener efectos adversos. Un alto índice de masa corporal predispone a oleadas de calor más frecuentes o más severas, pero no se ha estudiado si la disminución del peso reduce el riesgo para presentar oleadas de calor.<sup>5</sup> Las mujeres que no fuman también experimentan menos síntomas que las fumadoras, aunque aún no se ha estudiado específicamente el efecto de dejar de fumar sobre la severidad y la tasa de presentación de las oleadas de calor.<sup>1</sup>

## Fármacos no hormonales

**Clonidina.** Es un agonista  $\alpha_2$  – adrenérgico que reduce el flujo eferente simpático desde el sistema nervioso central y que está indicado primariamente para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Se ha elaborado la hipótesis, que ya que las oleadas de calor están asociadas con un exceso de norepinefrina, la clonidina puede usarse para su tratamiento. Se han realizado varios estudios en mujeres con menopausia natural o quirúrgica, sus resultados han sido conflictivos y estos han cuestionado a su vez la significancia clínica del compuesto para este propósito.

Por ejemplo, se aprecia mejoría aunque no significativa en las mujeres que toman inicialmente el placebo y después la clonidina, hasta en dosis de 0.075 mg dos veces al día, en uno de los primeros estudios realizados, el cual era multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo y cruzado en 86 mujeres postmenopáusicas.<sup>6</sup> Otro investigó la clonidina en dosis dos veces al día de 0.05 mg vs. placebo (edad promedio de las mujeres: 47 años) durante ocho semanas, en un ensayo doble enmascarado, controlado con placebo y cruzado. Las mujeres que en forma aleatoria la recibieron, tuvieron reducciones significativas de 78, 89 y 88% en la frecuencia, severidad y duración de las oleadas de calor, respectivamente, y comparadas con las que recibieron placebo.<sup>7</sup> En ocasiones en algunos de estos estudios, las mujeres se han retirado por efectos adversos tales como fatiga severa, náusea, cefalea, irritabilidad y mareo.<sup>8</sup>

Otro ensayo aleatorio, doble enmascarado, controlado con placebo y cruzado en mujeres posmenopáusicas con síntomas severos, durante 13 semanas, no demostró que la clonidina estuviera asociada con menos oleadas de calor, sin observar efectos sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca o los niveles de gonadotropina durante el ensayo.<sup>9</sup>

Como algo novedoso y que debería producir un mejor resultado y menos efectos secundarios, se evaluó también la clonidina transdérmica en un estudio similar a los descritos antes, con dosis de hasta 0.1 mg en 24 horas durante ocho semanas. La diferencia en el grupo que recibió el tratamiento transdérmico fue significativa en relación a la frecuencia, severidad y duración de las oleadas de calor.<sup>10</sup>

En todos los estudios mencionados se excluyó a las mujeres que presentaban hipertensión arterial y en general; tampoco se informó sobre los efectos de la clonidina sobre la presión arterial de estas mujeres.

**Venlafaxina.** La venlafaxina, y en especial su metabolito más activo, la *O*-desmetilvenlafaxina, son inhibidores potentes de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina por parte de las neuronas y a la vez inhibidores débiles de la recaptación de la dopamina. Aunque su rango de dosis, para el tratamiento de la depresión y de los desórdenes asociados con ansiedad fluctúa entre 75 a 225 mg/día, la evidencia sugiere que las propiedades farmacológicas de la droga cambian si la dosis se incrementa dentro del rango anotado. La inhibición de la recaptación de serotonina se presenta en dosis altas y bajas, pero la inhibición de la recaptación de la norepinefrina ocurre más intensamente con dosis más altas, alrededor de 150 mg/día.

No solo el grupo de la Clínica Mayo ha estudiado este compuesto. También un grupo de la Universidad de California en San Francisco, realizó un estudio aleatorio durante 12 semanas, con dosis entre 37.5 y 75 mg, que aunque no demostró una mejoría significativa en la severidad de las oleadas de calor, indicó una mejoría mensual en la evaluación subjetiva de las mismas mujeres participantes en el estudio, sin que se demostrara un incremento en la incidencia de sequedad en la boca, somnolencia o apetito reducido.<sup>11</sup>

**Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Debe recordarse que existe evidencia sobre el efecto de algunos ISRS, como paroxetina -la de efecto más intenso-, seguida por fluoxetina, sertralina y citalopram, en la inhibición del genotipo del citocromo P<sub>450</sub> (CYP) 2D6. Al inhibir esta enzima, secundariamente se inhibe la producción de endoxifeno, el metabolito activo del tamoxifeno, compuesto este utilizado en mujeres en tratamiento reciente de cáncer de seno.<sup>12</sup>

Por otra parte, el estudio de paroxetina más grande para el manejo de los síntomas vasomotores fue realizado de manera multicéntrica en 165 mujeres en 17 sitios en Estados Unidos, en dosis de 12.5, 25 mg o con placebo. El índice compuesto de oleadas de calor disminuyó desde la primera semana, aunque la disminución no haya sido significativa, influencia dependiente del efecto sobre el humor o la ansiedad del medicamento.

La fluoxetina sólo ha mejorado de manera muy modesta y subjetiva la presentación de las oleadas de calor.<sup>13</sup> Comparando el efecto de fluoxetina con citalopram, de manera prospectiva y aleatorizada, controlada con placebo y en forma doble enmascarada, no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, en relación al número de oleadas de calor. El índice de Kupperman y la Escala de Depresión de Beck mostraron alguna tendencia a favor de los medicamentos frente al placebo y el insomnio mejoró en el grupo con citalopram, aunque son necesarios más estudios que permitan comprobar que este medicamento efectivamente modifica la calidad del sueño. Pero estos resultados no permiten todavía la recomendación de estos dos compuestos para el manejo de los síntomas vasomotores.<sup>14</sup>

**Gabapentina.** La gabapentina se utiliza como anticonvulsivante y en el tratamiento de otras condiciones como la migraña y el dolor neuropático. Estructuralmente es similar al neuro-transmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). Su mecanismo de acción aun no está aclarado, ya que aunque parece tener propiedades GABA-miméticas, no se une a los receptores ni tiene influencia sobre la captación nerviosa del GABA.

Un estudio aleatorio, doble enmascarado, en 59 mujeres posmenopáusicas que presentaban más de siete episodios de oleadas de calor al día, durante 12 semanas con un tratamiento de tres tabletas de gabapentina de 300 mg c/u o de placebo, demostró una disminución de 45% en la frecuencia de las oleadas de calor, la cual fue

significativa. Durante las cinco semanas siguientes a la terminación formal del estudio, todas las pacientes -si lo deseaban- continuaron sólo con gabapentina, pudiendo aumentar la dosis total hasta 2.700 mg al día; así las cosas, 72% de pacientes experimentaron una reducción de las oleadas de calor de más del 50%. Los eventos adversos más comunes -sólo en el grupo que recibió gabapentina- fueron la somnolencia (20%), mareo (13.3 %) y brote cutáneo (6.7%), sin que las dosis mayores estuvieran asociadas con un aumento de los eventos adversos.<sup>15</sup>

## Productos naturales

En Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea muchas mujeres utilizan productos naturales para tratar sus oleadas de calor, como las isoflavonas, el radúnculo o la *Cimicifuga racemosa* en latín o "black cohosh" en inglés, y la vitamina E. Algunas plantas contienen fitoestrógenos, muchos de los cuales se consumen en la dieta usual. Son compuestos primariamente más fenólicos que esteroideos e incluyen las isoflavonas, los lignanos y los cumestanos.

En la soya y en otros tipos de fríjol se encuentran los precursores de las isoflavonas. Las isoflavonas tienen acción estrogénica ya que pueden unirse a los receptores de estrógenos, más a los receptores β que a los receptores α, aunque en posesión de ambas propiedades, antagonista o agonista de los estrógenos. Las isoflavonas pueden encontrarse en comidas completas, en preparados comerciales, como suplementos purificados de isoflavonas, en preparaciones mixtas con contenido de isoflavonas o en comidas fortificadas. Fuera de la soya, el trébol rojo también las contiene. Algunas personas con alergia a la soya pueden presentar reacciones adversas.<sup>16</sup>

Un estudio sobre el trébol rojo o *Trifolium platense* ha demostrado que no hay beneficio en el tratamiento de las oleadas de calor,<sup>17</sup> así contenga un aporte abundante de genisteína y daidzeína. Los efectos adversos informados con este producto natural han sido mínimos, aunque su seguridad a largo plazo no se ha establecido. Se realizó otro estudio con dos productos que se encuentran en Australia comparándolos con placebo, encontrando algún efecto biológico con uno de ellos, pero sin que ninguno de los dos suplementos tuviera un efecto clínico importante sobre las oleadas de calor.<sup>18</sup>

Estudios clínicos aleatorios y controlados<sup>19-22</sup> han demostrado en general, que las oleadas de calor se reducen ligeramente en las mujeres que consumen isoflavonas derivadas de la soya, cuando se las compara con los controles. Sin embargo, otros cuestionan la validez de estas afirmaciones.<sup>23</sup>

Ahora bien, comparar los estudios que se han realizado es bastante difícil, ya que en general se usan productos diferentes con cantidades diferentes de isoflavonas., así como escalas diferentes para medir la sintomatología.<sup>21</sup> Un 30 a 50% de las isoflavonas en forma de daidzeína son convertidas a equol, metabolito y estrógeno no esteroideo,

que produce el mayor alivio de las oleadas de calor como se ha observado en mujeres japonesas.<sup>20</sup> La mayoría de estudios sobre oleadas de calor han utilizado cantidades de isoflavona entre 40 y 80 mg/día, con un promedio de 50 mg/día, que parece ser la dosis mínima efectiva a utilizar, teniendo en cuenta que este es el promedio obtenido en una dieta japonesa usual. Utilizando estas cantidades, el potencial para presentar efectos adversos es mínimo.

Otro estudio realizado en Holanda concluye que si se produjera una gran ingesta de isoflavonas e inclusive de lignanos de origen mamífero, no habría que preocuparse por un aumento en relación al cáncer de seno.<sup>22</sup> Aún así, los datos existentes no permiten concluir con certeza acerca de la estrogenicidad de las isoflavonas ni de su seguridad a largo plazo, no tanto en relación a la suplementación de la dieta, sino a la administración generalmente en dosis elevadas de las isoflavonas que se venden sin ningún control médico.

Los productos actualmente disponibles en Colombia son Osteoflavona®, tabletas de 200 mg; Fitoflavona®, cápsulas de 17-18 mg de isoflavona, recordando que la dosis efectiva mínima es de 50 mg; Citracal D + Soya®, tabletas de 62.5 mg de isoflavona; Caltrate 600 D + soya®, tabletas de 25 mg de isoflavona; Absorcal D 600 + soya®, tabletas con 300 mg pero de soya entera sin discriminar el contenido real de isoflavona; y otros dos productos en polvo como complemento nutricional, Calprosoy® y Calprovit®.

A los precursores de los lignanos se les puede hallar en los granos enteros, en semillas (especialmente las de lino), frutas, vegetales, centeno, mijo y legumbres. Las bacterias intestinales convierten los lignanos de las plantas en los lignanos de los mamíferos (enterolactona y enterodiol) y convierten también a las isoflavonas conjugadas en las isoflavonas no conjugadas activas biológicamente (genisteína, daidzeína y equol).

La *Cimicifuga racemosa* en latín o “black cohosh” en inglés o radúnculo en español, se elabora a partir de los rizomas de la planta, denominada en latín también como *Actaea racemosa*. Ha sido estudiada para el alivio de las oleadas de calor, así su mecanismo preciso de acción en los humanos sea aún desconocido. Entre las sustancias que contiene con un rol terapéutico, están los glucósidos triterpenos, incluyendo la acetina, la 27-deoxiacetina y el cimifugosido. La preparación comercial más estudiada fuera de Colombia ha sido el Remifemin®, aunque también hay otras preparaciones como Klimadynon® y Menofem®. Las tabletas disponibles de Remifemin® están estandarizadas con un contenido de 1 mg de 27-deoxiacetina, en 20 mg que pesa la tableta, aunque la dosis y la formulación han cambiado con el tiempo, lo que impide o hace difícil la comparación entre estudios.

Existe controversia sobre los estudios con la *Cimicifuga racemosa*, ya que ninguno de ellos ha sido realizado comparando contra placebo, sino con estrógenos conjugados 0.625mg o con tamoxifeno.<sup>23, 24</sup> Aunque la monografía de 1989 de la Comisión E del Gobierno alemán (que

regula la eficacia y seguridad de los productos herbales) postuló que tenía efectos estrogénicos, informes recientes lo niegan.<sup>25, 26</sup> Por esta razón, como los datos son contradictorios, su uso no puede presumirse como seguro en mujeres con antecedente de cáncer de seno.

No existen informes de efectos adversos serios o interacciones medicamentosas con la *Cimicifuga racemosa*. Sin embargo, no se conocen sus efectos a largo plazo, ya que los ensayos publicados no han ido más allá de seis meses, aunque estudios de duración mayor están en ejecución.

## Vitaminas

Con la vitamina E se realizó un estudio muy bien controlado en 1953, doble enmascarado, el cual encontró que dosis de 50-150 UI/día no eran más efectivas que el placebo, para el alivio de las molestias de la menopausia en 658 mujeres, registradas con un índice que no analizó las oleadas de calor en forma separada.<sup>27</sup>

También se ha evaluado esta terapia en mujeres con cáncer de seno, como en un estudio aleatorio, doble enmascarado, controlado con placebo y controlado con dosis de 400 UI de succinato de Vitamina E (la Asociación Norteamericana del Corazón no recomienda hoy en día usar dosis mayores, ya que su uso a largo plazo puede asociarse con problemas cardiovasculares importantes), en sobrevivientes de cáncer que presentaban oleadas de calor, durante cuatro semanas. La Vitamina E fue estadísticamente superior al placebo **sólo** en aquellas mujeres que habían tomado primero el placebo y después la Vitamina E, no al contrario, siendo la diferencia muy pequeña, reducción de sólo un episodio de oleada de calor en el día.<sup>28</sup>

Otros productos menos conocidos y menos usados son, el denominado en chino “dong quai” o en latín *Angelica sinensis* que contiene vitaminas E, A y B12, así como por lo menos 6 derivados cumarínicos que ejercen efectos antiespasmódicos y vasodilatadores. Su aceite esencial es la ligustilida y también se encuentra ácido ferúlico. El aceite primaveral de la tarde u *Oenothera biennis*, extraído de una flor salvaje de color amarillo que se encuentra en Norteamérica, Europa y partes de Asia y que se transforma en el organismo a ácido gamma linolénico.

El ginseng que contiene panax, el licorice o regaliz o en latín *Glycyrrhiza glabra* y mezclas de hierbas chinas, que aquí no se analizarán en detalle.

En relación al *dong quai*, el aceite primaveral de la tarde, el ginseng, el licorice o regaliz, o las mezclas de hierbas chinas, generalmente se encuentran sólo estudios clínicos sencillos que no demuestran que afecten o modifiquen de manera efectiva las oleadas de calor.<sup>16</sup> Desafortunadamente y en general debe aclararse y enfatizarse, que las pruebas o evidencia en relación a la eficacia y seguridad a largo plazo de estos productos aún no se conocen. En casi todos los países del mundo

se les considera aún como suplementos de la dieta y no están, por lo tanto, regulados como drogas por los entes de control gubernamentales (como el Invima en el caso de Colombia ); por lo tanto, su eficacia y seguridad no está comprobada antes de entrar al mercado y no se dispone de datos sobre las interacciones, entre sí o con otros medicamentos o drogas de prescripción facultativa.<sup>18</sup>

## Algunas conclusiones y recomendaciones

Esta breve revisión indica que las opciones no hormonales o productos naturales o ciertas estrategias de salud para manejar los síntomas vasomotores de la menopausia, han demostrado en general alguna efectividad para aliviar las oleadas de calor. Puede que su eficacia no sea superior a los medicamentos farmacológicos en sí, pero se constituyen en enfoques razonables teniendo en cuenta la ausencia de efectos adversos serios durante el tratamiento a corto plazo.

Venlafaxina y paroxetina podrían usarse -si no existen contraindicaciones- en dosis de hasta 75 y 25 mg/día respectivamente, en mujeres que no pueden recibir terapia hormonal o son sobrevivientes de cáncer de seno. El efecto antidepressivo adicional podría ser de alguna ayuda en mujeres con trastornos del humor. Su efecto en los síntomas vasomotores es generalmente inmediato, dentro de la primera semana, aunque su efecto antidepressivo no se observe usualmente antes de 6-8 semanas de tratamiento. Deben seguirse cuidadosamente las recomendaciones para el seguimiento y control de este tipo de terapia así como las precauciones que hay que tener con su discontinuación.

La gabapentina puede ser otra opción no hormonal, iniciándola en la noche por su tendencia a producir mareo/rebote. Se debe tener en cuenta que los antiácidos pueden disminuir su absorción.

La clonidina se usa en ocasiones para tratar las oleadas de calor leves, aunque es menos efectiva que las opciones anteriores, así se use el parche transdérmico.

Los tratamientos deben reevaluarse con el tiempo, ya que el hipoestrogenismo será más marcado con el paso de los años. Al cambiar de una terapia a otra, debe permitirse un período de “wash-out” o de “lavado” de la terapia previa.

Los cambios en el estilo de vida pueden ser beneficiosos en el caso de síntomas leves, combinados con isoflavonas en la dieta o con la *Cimicifuga racemosa*.

Finalmente, aunque el seguimiento que se ha hecho de estas terapias es a corto plazo, permanece aún el interrogante de cuánto tiempo se seguirán presentando los síntomas vasomotores en forma espontánea o si estos desaparecerán sin ninguna intervención por parte del médico.

## Referencias

- Bachman GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:S 312-16.
- Kronenberg F, Barnard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperatura. *J Therm Biol* 1992; 17:43-9.
- Ivansson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 29: 139-46.
- Freedman RR, Woodward S, Brown B. Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 1995; 2:211-18.
- Whiteman MK, Staropoli CA, Lengenber PW, et al. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 264-72.
- Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushin: a double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974; 1: 409-12.
- Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980; 123:23-6.
- Laufer LR, Erlik Y, Meldrun DR, Judd HL. Effects of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60:583-6
- Lindsay R, Hart DM. Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. *Maturitas* 1978; 1:21-5.
- Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 561-5
- Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:161-6.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee J. CYP2D6 Genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30-9.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez E, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 1578-83.
- Suvanto-Luukkonen E, Kolvunen R, Sundstrom H. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9 months, placebo controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12:18-26.
- Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-45.
- Kronenberg F, Fugh-Bergman AF. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-13.
- Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85-92.
- Tice JA, Ettinger B, Ensrud K. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: The Isoflavone Clover Extract (ICE ) Study. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290: 207-14.
- Position Statement. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.
- Uchiyama S, Ueno T, Shiota T. The relationship between soy isoflavones and the menopausal symptoms in Japanese perimenopausal women (abstract). *Ann Nutr Metal* 2001; 25: 113.
- Huntley A, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas* 2004; 47: 1-9.
- Keinan-Boker L, Tvan der Schow Y, Grobbee DE, Peeters PHM. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 282-8.

23. Jacobson S, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne E. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-45.
24. Stoll W. Phytotherapy influences atrophic vaginal epithelium – double-blind study- Cimicifuga vs. estrogenic substances (en alemán). *Therapeutikon* 1987; 1:23-31.
25. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause* 2002; 9: 145-50.
26. Klein KO, Janfaza M, Wong JA, Chang RJ. Estrogen bioactivity in Fo-Ti and other herbs used for their estrogen-like effects as determined by a recombinant cell bioassay. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 4077-9.
27. Blatt MHG, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome. *Arch Intern Med* 1953; 91:792-96.
28. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK. Prospective evaluation of Vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.