Declaración de posición. NAMS

Manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia: declaración de posición 2015 de la North American Menopause Society (NAMS). Parte II

Black cohosh

Nombre científico *Actaea Racemosa* (anteriormente *Cinicifugae Racemosa*). Ha sido usado por los nativos americanos como una planta medicinal, pero no fue usado en la medicina folclórica como un remedio para la menopausia. Sin embargo, es la botánica más comúnmente comprada para los síntomas menopaúsicos.

Los ingredientes activos en los extractos Black cohosh son desconocidos, y el mecanismo de acción es poco claro. Hubo un tiempo en que se pensaba que era estrogénico, con ensayos *in vitro* e *in vivo* que indicaban actividad similar al estrógeno.[68]

Estudios más recientes indican una actividad similar a los moduladores selectivos de RE[69] o modulación de las vías serotoninérgicas, así como efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

Una revisión de Cochrane 2012[70] analizó 16 ECA (Estudios Controlados Aleatorizados) de 2027 mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas tratadas con Black cohosh utilizando una dosis diaria media de 40 mg con una duración media de 23 semanas. No hubo diferencia significativa entre Black cohosh y el placebo en la frecuencia de los sofocos. Los datos sobre la seguridad también fueron no concluyentes. Los autores llegaron a la conclusión de que, en este momento, no hay pruebas suficientes para apoyar el uso del Black cohosh para los síntomas menopáusicos. Evidencia de nivel I.

El Black cohosh parece no tener ningún efecto sobre la hormona luteinizante (LH) circulante, hormona estimulante del folículo (FSH), prolactina o estradiol. Un estudio de 52 semanas tranquilizadoramente demostró que el Black cohosh no aumenta el espesor del endometrio en los informes de ultrasonido.[71] Reportes de posible hepatotoxicidad han comenzado a aparecer después del año 2000. Tras examinar todos los casos reportados por la US Pharmacopeial Convention's Dietary Supplements-Botanicals Expert Committee encuentra solo 30 informes posiblemente relacionadas con el Black cohosh. El comité emitió una directiva acerca de que los productos de Black cohosh deben llevar una declaración de advertencia:

«Suspenda su uso y consulte a un profesional de la salud si usted tiene un trastorno hepático o presenta síntomas de problemas de hígado, tales como dolor abdominal, orina oscura, o ictericia.»[72]

Crinum

Los crinums (género Crinum) son miembros de la familia amaryllis (Amaryllidaceae) y son ampliamente utilizados en la medicina popular en Asia del Sur. Los extractos se dice que ejercen efectos antitumoral, inmuno-modulador, analgésico y antimicrobiano.[73] El producto de marca, Crila, se vende para SVM. Pero no se pueden encontrar estudios de Crila en la investigación de la literatura médica. Nivel de evidencia V.

Dioscorea

(ñame silvestre). Dioscorea barbasco, D mexicana, villosa y D son las variedades más comúnmente utilizadas. D villosa, también

conocido como ñame mexicano o la raíz de ñame silvestre, contiene la diosgenina, un precursor de esteroides utilizados en la fabricación de esteroides sintéticos. La diosgenina se convierte *in vitro* a la progesterona, pero no hay ninguna vía bioquímica para esta conversión *in vivo*. Practicantes de medicina alternativa sugieren ñames que tienen una actividad similar a la dehidroepiandrosterona y pueden servir como precursores para la producción endógena de hormonas sexuales, incluyendo el estrógeno y la progesterona. Cuando D alata fue sustituido por otros hidratos de carbono dos veces al día durante 30 días en las dietas de 24 mujeres japonesas, estas mostraron aumentos significativos en las concentraciones séricas de estrógeno (26%) y globulina (9,5%) y una casi significativa fijación de hormonas sexuales, un aumento de estradiol (27%), a diferencia de 19 mujeres alimentadas con patatas dulces [74] La vía para estos efectos hormonales pueden residir en alteraciones metabólicas distintas de conversión esteroidea, quizás modificación de la circulación enterohepática.

La evidencia de la eficacia de Dioscorea en SVM es limitada. Un ensayo clínico empleando una crema de ñame para el tratamiento de los síntomas de la menopausia no mostró beneficios significativos.[75] Además, se ha probado que las cremas muchas veces no contienen ningún extracto de ñame, pues han sido adulteradas con esteroides no revelados, incluyendo estrógenos, progesterona y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Debido al daño potencial que podría resultar de los adulterantes y a la falta de datos de eficacia, las cremas de ñame no se recomiendan para VMS. Nivel II.

El dong quai

Dong quai, también conocida como Angelica sinensis, Dang gui y Tang Kuei, es la raíz de la polymorpha Angelica Maxim var sinensis Oliv. Se ha utilizado como agente en la medicina tradicional china y como una panacea para quejas ginecológicas. El dong quai tiene fama de ser estrogénico, según los informes de sangrado uterino con su uso y sus efectos uterotrópicos en los estudios en ratas.[76] En estudios en humanos, sin embargo, no se ha encontrado ninguna evidencia de actividad estrogénica.

Dong quai no parece ser efectiva para SVM, y hay una serie de problemas de seguridad, incluyendo la posible fotosensibilización y anticoagulación, y la probable carcinogenicidad. Hirata y colegas[77] inscribieron 71 mujeres en un ECA con 4,5 g de dong quai por día o placebo. Después de 24 semanas, hubo diferencias en la frecuencia de SVM; las puntuaciones del índice de Kupperman; los niveles de FSH, LH y estradiol; el índice de maduración vaginal; y el grosor endometrial. Los críticos han señalado que la dosis fue mucho menor que en las formulaciones de la medicina tradicional china y que el dong quai no se utiliza solo, sino que debe ser administrado en conjunto con otros productos botánicos para promover las sinergias necesarias para el efecto terapéutico. (Consúltese la información en combinación de productos botánicos.) Nivel de evidencia II.

Onagra

Oenothera biennis L es una planta rica en ácido linolénico y ácido gama-linolénico. Se recomienda el aceite de onagra (EPO) para una amplia gama de trastornos inflamatorios y autoinmunes, incluyendo alergias, eczema, artritis, neuropatía diabética, mastalgia/mastodinia y enfermedad inflamatoria del intestino irritable. Existe un único ensayo de EPO para la menopausia en el que 56 mujeres fueron asignadas al azar a 500 mg de EPO por día o placebo durante 6 meses. Solo 18 mujeres que tomaron EPO y 17 que tomaban placebo completaron la prueba. EPO ha demostrado ser ineficaz, en la disminución de los sofocos a 1.0 por día, mientras que se redujeron en un 2,6 por día con el placebo.[78] Nivel II de evidencia.

Linaza

La linaza o semillas de lino (Linum usitatissimum) es una rica fuente de lignanos, esteroles polifenólicos que, cuando actúa por la microbiota en el intestino, produce enterodiol y enterolactona, ambos esteroles débilmente estrogénicos. Los lignanos en linaza residen en las paredes celulares y no son biodisponibles sin extensa trituración. La harina de lino altamente refinado y harina de lino, pero no semillas de lino, son fuentes de lignanos en la dieta humana.

El aceite de linaza, una buena fuente de ácidos grasos poliinsaturados tales como ácido alfa-linolénico, no proporciona lignanos. En cuanto a la linaza, la harina y el aceite son seguros como alimentos. Pero hasta la fecha, las pruebas acumuladas de linaza no permiten apoyar su uso para SVM. Rocío y Williamson[79] revisaron la linaza como un remedio de la menopausia y se encontró un total de cinco estudios pertinentes que constan de al menos 437 con linaza y voluntarias como placebo, pero ninguno mostró un beneficio para la frecuencia o gravedad de los SVM más allá de placebo. Dentro de su opinión, Pruthi y colegas[80] mencionaron que se inscribieron 188 mujeres en un ensayo aleatorio utilizando una barra nutricional de linaza con 410 mg de lignanos o una barra de placebo durante 6 semanas. Aunque la puntuación de cambio de gravedad de los fogajes no fue significativa, 4,9 en el grupo linaza y 3,5 en el grupo de placebo (P¼ 0,29), los autores observaron una mejora significativa en la interferencia de los SVM con actividades de ocio. LeMay[81] informó a cerca de la linaza como un eficaz remedio, ya que parecía tener una eficacia comparable a 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados (CEE) como algo positivo para controlar. Las puntuaciones del índice de Kupperman disminuyeron desde la línea de base por 24,2% (p <0,001) y 32,7% (p <0,01) para el lino y TH, respectivamente. El brazo de placebo no se incluyó en el estudio. Nivel de evidencia I.

Ginseng

Hay dos verdaderos ginsengs distintos de uso común: el Panax ginseng, también conocido como ginseng rojo asiático, coreano o chino, y el ginseng americano (Panax quinquefolius), a veces llamado ginseng blanco. Una tercera sustancia, el ginseng Siberia (senticosus Acanthopanax o Eleutherococcus senticosus), no es un verdadero ginseng, pero es un miembro de una familia de plantas estrechamente relacionada. Araliacea, que también incluye la zarzaparrilla.

Se han planteado algunos temas de seguridad, en particular cuando el ginseng se utiliza en las bebidas energéticas con otros estimulantes. Ginseng no parece ser eficaz para los SVM. En un estudio de un producto de propiedad específica, G115, que se vende en los Estados Unidos como Ginsana[82], 384 mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al azar a G115 o placebo. Después de 16 semanas, las mujeres asignadas a G115 mostraron poco alivio general de los síntomas, pero los cambios no fueron estadísticamente significativos (p < 0,1) y correspondieron a mejoras en la depresión, el bienestar y las puntuaciones de salud, mas no en los SVM. Ginseng no tuvo efecto sobre la FSH, el estradiol, el grosor endometrial, el índice de maduración vaginal ni el pH vaginal. Kim y sus colegas midieron la frecuencia de los sofocos con ginseng rojo coreano frente a placebo y encontraronuna diferencia estadísticamente significativa entre grupos.[83] Un segundo estudio del mismo grupo[84] encontró que el ginseng mejoraba tanto el índice de Kupperman (P¼0,032), como puntuaciones de la escala de calificación de menopausia (P¼0,035), pero fallaron en concreto en afectar los puntajes de sofocos, ya sea dentro de la escala (P¼0,046 y P¼0,121, respectivamente). Estos resultados se resumen más adelante en una revisión de Kim y colaboradores.[85] Nivel I de evidencia.

Lúpulo

Las flores femeninas de lúpulo (Humulus lupulus), también llamadas conos de semillas o estróbilos, se utilizan en la cerveza, a menudo para añadir un sabor amargo o agrio a otros granos. La planta produce un flavonoide, 8-prenilnaringenina, que se dice tiene una mayor actividad estrogénica derivada de las isoflavonas de soja.

Pero la evidencia de lúpulo es limitada e inconsistente. Hay dos ensayos que utilizaron lúpulo para tratar los síntomas de la menopausia. El primero incluyó a 67 mujeres asignadas al azar a dos dosis estandarizadas de extracto de lúpulo (100 mg o 250 mg) o placebo.[86] El lúpulo de 100 mg era mejor que el placebo a las 6 semanas (P¼0,023), pero no a las 12 semanas (P¼0,086). La dosis de 250 mg no ofreció ninguna eficacia terapéutica sobre el placebo. En el segundo estudio,[87] eran 36 mujeres asignadas al azar a cualquiera de los dos tratamientos, lúpulo o placebo, durante 8 semanas y luego cruzadas durante 8 semanas adicionales de tratamiento alternativo.

Las medidas de resultado incluyeron las puntuaciones en el índice de Kupperman, valoración de la escala de menopausia,, y una escala analógica multifactorial visual en la línea base, 8 y 16 semanas. Los investigadores informaron que no hubo reducción significativa en la escala de clasificación (P¼0,06) en la menopausia después de 16 semanas. Nivel II.

Maca

(Lepidium Meyennii Walp, Lepidium peruvianum Chacón) es un alimento tradicional de América del Sur, es una raíz crucífera que crece exclusivamente en los Andes centrales peruanos a 12.000 a 14.000 pies de altitud. Se recomienda como tónico y adaptógeno, caracterizado como «ginseng peruano», y se utiliza, por consiguiente, para la fuerza y ??la resistencia, el rendimiento deportivo, la anemia y la fertilidad, y como afrodisíaco.

El mecanismo de acción hormonal de la maca en el macho y la hembra queda por esclarecer, pero se postula de ser modulador de la dinámica de esteroide-receptor sexual. Maca presenta un débil contenido de fitosteroles, beta-sitosterol, que también se encuentra en otros productos botánicos, tales como la palma enana americana, que a menudo se recomienda como un tratamiento para los problemas de próstata. Los extractos tanto metanólico como acuosos de maca exhiben actividad estrogénica *in vitro*, pero los estudios no han encontrado efectos estrogénicos *in vivo*.

En una revisión sistemática, solo cuatro estudios de maca fueron evaluables. Todos mostraron mejoras en puntajes de escala de Greene o índice de Kupperman del climaterio, pero todos eran de mala calidad, con un mal diseño de los ensayos, muestras muy pequeñas o presentación limitada de los informes de datos de los estudios. Por lo tanto, estos estudios no son suficientemente fuertes para apoyar el uso de la maca para SVM. Nivel de evidencia II.

Los ácidos grasos omega-3

Los suplementos de omega-3 contienen grasas poliinsaturadas, ácidos grasos, incluyendo los ácidos eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA) y alfa-linolénico.Los fosfolípidos, un componente principal de las células neuronales, contienen una alta prevalencia de ácidos grasos. Dos ensayos han evaluado omega-3 para SVM. En un ensayo de 8 semanas en 91 mujeres asignadas al azar con el placebo o suplemento omega 3- (dosis diaria total: EPA 1.100 mg DHA 150 mg), la frecuencia y la intensidad de SVM se ha mejorado significativamente con ácidos grasos omega-3 en comparación con placebo.[89] En un ensayo de 12 semanas, las mujeres se asignaron al azar en una proporción 1: 1 para los omega-3 (n¼177) o placebo (n¼178) y al mismo tiempo en 3: 3: 4 al yoga (n¼107), ejercicio aeróbico (n¼106) o su actividad física habitual (n¼142).

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de SVM molestos con los omega-3 o el placebo. La dosis diaria total de omega-3 EPA era 1.275 mg; DHA, 300 mg; y otra variedad de omega-3, 270 mg.[90] Nivel de evidencia II.

Corteza de pino

La corteza del pino mediterráneo (Pinus pinaster) sirve como una fuente de proantocianidinas, el mismo grupo de compuestos que se encuentran en las semillas de uva. Las proantocianidinas derivadas de la corteza de pino son promovidas como antioxidantes y son vendidas bajo el nombre de marca registrada Pycnogenol.

Tres ensayos evaluaron Pycnogenol para los síntomas menopáusicos, pero ninguno incluyó medidas detalladas de SVM. El primero asignó al azar 200 mujeres a 200 mg o placebo; [91] con 175 completaron, y 155 proporcionaron datos completos. Utilizando el Cuestionario de Salud de la Mujer, los investigadores informaron mejoras significativas en todos los dominios de escala, incluyendo uno perteneciente a los síntomas de SVM. En otro ensayo, 38 mujeres con 100 mg de Pycnogenol al día durante 8 semanas mostraron una mayor mejoría en los SVM, comparadas con un grupo paralelo (no aleatorio) de 32 mujeres sin tratar[92]. En un tercer grupo, 170 mujeres perimenopáusicas se asignaron al azar a 30 mg dos veces al día con Pycnogenoo o placebo con 156 mujeres; 78 mujeres en cada brazo completaron el estudio.[93] Después de 12 semanas, los

síntomas habían mejorado significativamente con el tratamiento, en comparación con el placebo, basándose en los resultados de los puntajes vasomotores del Women's Health Questionnaire (P < 0,05) y el total de las puntuaciones del índice de Kupperman (P < 0,05).

Estos estudios sugieren que el Pycnogenol puede ofrecer beneficios en el alivio de los síntomas, pero los datos hasta hoy no son de suficiente calidad para documentar el grado de beneficio terapéutico y la dosis efectiva no se ha determinado aún. El Pycnogenol es posiblemente seguro, pero la seguridad de otra corteza de pino no se puede asegurar. Nivel de evidencia II

El extracto de polen

Un extracto patentado, hecho de flor de polen, Relizen, se ha introducido recientemente en los Estados Unidos. Este producto ha estado disponible en la Unión Europea (UE) desde 1999 y se vende bajo los nombres de marca Serelys, Femal y Femalem. Sus componentes son el extracto citoplasmático de polen (GC Fem) y el extracto de pistilo (PI 82), y según la propuesta de mecanismo de acción se dice que es antioxidante y antiinflamatorio.

El producto actual contiene 40 mg de GC el Fem y 120 mg de PI 82. Anteriores formulaciones vendidas en EE. UU. también contenían vitamina E. El fabricante dice que no hay polen en el producto y que es seguro para personas con alergia al polen.

Los estudios *in vitro* y en animales encontraron que el extracto de polen no se une específicamente a receptores de estrógeno y no tiene actividad estrogénica[94] (Prof. Dr. Eduardo Muñoz, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, VivaCell Biotecnología GmbH. Datos no publicados, 2012).

Solo hay un ECA pequeño de los extractos de polen en la menopausia.[95] Sesenta y cuatro mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al azar, con los datos reportados para 53 participantes que finalizaron. Después de 3 meses y en comparación con placebo, una reducción significativa en SVM fue vistos en la Menopause Rating Scale,MRS, (65% vs. 38% informaron reducciones) y los registros diarios (27% mayor reducción con el tratamiento). La Menopause Rating Scale evidencia mejoras significativas en otros parámetros de calidad de vida en el grupo de extracto de polen (P < 0,031). Pero son necesarios más estudios. Evidencia nivel II.

Puerpuria

Pueraria mirifica, también conocida como kwao krua, es una planta que se encuentra en Tailandia del norte y el noreste y en Myanmar. Se estima que la planta contiene 8% a 10% de isoflavonas en peso seco.

Dos pequeños estudios informaron los efectos de *puerpuria* en síntomas de la menopausia, pero tampoco incluyeron medidas específicasde SVM. En un estudio, 52 mujeres histerectomizadas, sintomáticas, se asignaron al azar y a 25 mg o 50 mg de P mirifica por día, y fueron seguido por 6 meses. No se incluyó placebo. En la Escala Climatérica de Greene, las puntuaciones de línea de base fueron 24,19±9,11 y 23,19±-7,89, respectivamente.

Después de 3 meses de tratamiento, las puntuaciones fueron 17,92±-10,40 dosis baja y 15,35±-8,44 (P¼0,332) para la dosis alta.

Después de 6 meses, las puntuaciones fueron 14,08±-10,30 de la dosis baja y 12,46±-6,38 (P¼0,500) para la dosis alta.[96] No se observaron efectos adversos significativos en ninguna de las dosis. En un segundo estudio, 71 mujeres se asignaron al azar a 50 mg de P mirifica en bruto o 0,625 mg de EEC, con o sin 2,5 mg de MPA, dependiendo de si tenían utero intacto.[97]

Se informó que finalizaron 60, pero le faltaban detalles. Los investigadores afirmaron que ambos tratamientos fueron realizados igualmente bien y que tanto las medidas de estradiol, FSH y LH, como las del mirifica P y grupos de EEC fueron similares. La falta de un brazo de placebo y la mala comunicación de los datos de ambos estudios son limitaciones. Nivel de evidencia II.

Ruibarbo Siberiano (Rheum rhaponticum)

Se utiliza como un alimento y como planta medicinal para el estreñimiento, la diarrea y

otros problemas gastrointestinales. Tiene cualidades laxantes que son similares a los extractos de plantas Senna. Dos hydrostilbenes que se encuentran en el ruibarbo, rhapontigenin y desoxyrhapontigenin tienen afinidad de unión muy débil para RE-alfa, pero presentan mayor afinidad por RE-beta. Los estudios *in vitro* e *in vivo* apoyan la hipótesis de que los hydrostilbenes en el ruibarbo actúan como moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) con actividad agonista/antagonista.[98]

Una preparación comercial única de extracto de ruibarbo, la cual se ha utilizado en Alemania durante más de 20 años, fue introducida en los Estados Unidos y se vende como Estrovera. El producto contiene un extracto patentado llamado «raponticina» o «Extract ERr 731».

Un estudio evaluó este producto para los síntomas menopáusicos, pero no incluyó medidas detalladas de SVM. Heger y colleagues[99] asignaron al azar a 109 mujeres sintomáticas perimenopáusicas un comprimido con recubrimiento entérico de ERr 731 (n¼54) o placebo (n¼55) al día durante 12 semanas. Solo 7 de 55 mujeres aleatorizadas a placebo (12,7% tasa de retención) y 39 de 54 mujeres asignadas al azar al tratamiento activo completaron el ensayo.

Dado el pequeño número de mujeres que completaron el estudio, es probable la poca potencia estadística. No obstante, los investigadores informaron que por 12 semanas, la puntuación total de la Menopause Rating Scale, MRS, y cada uno de los síntomas dentro de esta escala, mejoró significativamente en el grupo de tratamiento activo frente a placebo ($p < 0,0001$).

El fabricante tiene datos de seguridad a largo plazo recogidos de perros Beagle y afirma que no se han visto resultados hematológicos anormales o tendencias metabólicas, incluso a alta dosis.[100]

Datos de seguridad humana se obtuvieron de un grupo de 23 mujeres seguidas durante 48 semanas, 20 de los cuales completaron un período de observación de 96 semanas. Pocos eventos adversos fueron reportados.[101]

Se necesita evidencia adicional sobre la eficacia y la seguridad para su uso en SVM. Evidencia nivel II.

Combinación de remedios botánicos

La combinación de remedios botánicos se utiliza con frecuencia por los profesionales de la medicina a base de hierbas, con mayor frecuencia alguna variación en una formulación botánica múltiple es recomendada en la medicina tradicional china. Las combinaciones, se dice, ofrecen mejores resultados debido a la complejidad y variedad de los síntomas relacionados con la menopausia. Si esto suena lógico, no obstante está en duda, debido a un agente, el estrógeno, que efectivamente mitiga la mayoría, si no todos, los síntomas de la menopausia.

En cambio las combinaciones botánicas, aunque profieren mejor alivio de síntomas, son difíciles de evaluar, dada la complejidad de las formulaciones, el potencial de eventos adversos y la dificultad en la predicción de las interacciones fármaco-hierba .Las combinaciones botánicas enumeradas se han probado en al menos un ensayo clínico publicado. La mayoría de los ensayos referenciados adolecen de los mismos tipos de problemas metodológicos indicados anteriormente en cuanto a los remedios botánicos como agente único. Evidencia de nivel II.

Vitaminas

Tres ensayos muestran una variación de evidencias para la vitamina E en SVM. En un ensayo cruzado, se asignó al azar a 120 mujeres a 4 semanas de vitamina E (800 IU) seguida de placebo o viceversa.[115] Aunque hubo una disminución subjetiva de SVM con la vitamina E, la reducción fue solamente por cerca de un sofoco por día. Los autores concluyeron que esto no fue clínicamente significativo.

Sin embargo, en otro estudio cruzado de 50 mujeres posmenopáusicas que compara 4 semanas de vitamina E (400 IU) seguida de placebo o viceversa se vio una mayor reducción de la frecuencia de sofocos, de aproximadamente dos sofocos por día ($P < 0,0001$), y la severidad de estos también disminuyó ($P < 0,0001$) con vitamina E.[116]

En un tercer ensayo, 115 mujeres se asignaron al azar a la vitamina E o gabapentina con una reducción significativamente mayor en SVM

con gabapentina. Treinta y cinco por ciento del grupo de la vitamina E abandonaron la investigación, debido a la falta de evidencia de eficacia. Evidencia de nivel I.[117]

La evidencia de otros suplementos vitamínicos es mixta. Un suplemento multivitamínico y mineral se estudió en un estudio doble ciego, ensayo aleatorizado, controlado con placebo de 99 mujeres, 70 de las cuales completaron el estudio. A los 3 meses, no hubo diferencia significativa en SVM entre grupos.[118] En otro estudio de 46 mujeres, con 5mg al día de vitamina B9 (ácido fólico) durante 4 semanas, se encontró que los SVM se reducen significativamente más que con el placebo.[119]

Se necesitan ensayos adicionales para tratar de replicar estos resultados en muestras más diversas y más grandes. Evidencia nivel II.

Terapias de medicamentos

Una sal de paroxetina en dosis bajas (7,5 mg / d) es el único farmacéutico no hormonal aprobado por la Food and Drug Administración (FDA) para el tratamiento de los SVM de moderados a severos de la menopausia , con mejoras encontradas en la frecuencia y la gravedad de los SVM hasta 24 meses y mejoras en la interrupción del sueño sin efectos negativos sobre la libido o la ganancia de peso.[120] Evidencia nivel I.

Muchos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), junto con la gabapentina y la clonidina, han sido probados y muestran un cierto grado de eficacia en la menopausia sintomática de la mujer. El inicio de acción es rápido, generalmente en dos semanas.

Los ensayos clínicos realizados para la aprobación de la FDA se evalúan para determinar la significancia sobre el placebo a las 4 semanas y 12 semanas, y la persistencia es evaluada entre las 12 y las 24 semanas. Nivel I-II de evidencia.

La evidencia limitada sugiere que la TH en la menopausia es más efectiva que los agentes no hormonales en la reducción de la frecuencia y la gravedad de los sofocos. ECAs cabeza a cabeza son limitados, con comparaciones entre ellos que incluyen diversos tipos, dosis y vías de administración con agentes no hormonales.[10, 121-124] Un estudio[121] informó que 75 mg por día de venlafaxina fueron tan eficaces como una baja dosis de estradiol oral de 0,5 mg por día. En este ECA, el estradiol oral redujo la frecuencia de los sofocos en un 2,3 más por día que el placebo ($P < 0,001$), mientras que la venlafaxina los redujo en un 1,8 más por día que el placebo (P¼0,005). Sin embargo, este ensayo no permitió la escalada de dosis, en la que se esperaría que el estradiol proporcionaría 77% en la la mejora de los sofocos en promedio.[125] Evidencia de nivel II.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y epinefrina.

En los meta-análisis, un análisis combinado[10,126-128] en una revisión de Cochrane,[124] se centró en pruebas en las supervivientes de cáncer, proporciona evidencia de que los ISRS y los IRSN son asociados con leves mejorias en síntomas moderados en las mujeres posmenopáusicas, sin importar si la menopausia es natural o quirúrgica. Los comentarios están limitados por variabilidad en los criterios de inclusión, la población analizada, la dosificación, la duración del tratamiento y los resultados de la prueba. Aquellos con estadísticamente significativas en los sofocos en estudios grandes, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de mujeres sintomáticas incluyen la paroxetina, el escitalopram, el citalopram, la venlafaxina y la desvenlafaxina. La reducción de los sofocos varía del 25% al 69%, con mejoras en la frecuencia y la severidad de los fogajes del 27% al 61%. Resultados menos consistentes se han visto con sertralina y fluoxetina. (Tendencia estadísticamente no significativa hacia la mejora en los fogajes).[10,130-134] Nivel I-II de evidencia.

Las contraindicaciones para los ISRS y los IRSN incluyen síndrome neuroléptico previo, síndrome de la serotonina (cuidado de la posible sinergia con otros medicamentos) y uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa. Hay que tener con las pacientes con la enfermedad bipolar, convulsiones no controladas, hígado o riñón insuficiente, hiponatremia no controlada o mal controlada, hipertensión,

uso concurrente de otros ISRS o IRSN, o polimorfismos relevantes en las vías enzimáticas del citocromo P450.

Para las mujeres que usan tamoxifeno, la coadministración de los ISRS puede dar lugar a la inhibición de CYP2D6 (la enzima que convierte tamoxifeno en su metabolito más activo, endoxifeno). La más potente inhibición de CYP2D6 se produce con paroxetina y fluoxetina, por lo que estos se deben evitar en las usuarias de tamoxifeno.

Opciones más seguras incluyen venlafaxina o desvenlafaxina (IRSN) o escitalopram o citalopram (ISRS). Advertencias de caja negra incluyen pensamientos suicidas poco comunes dentro de los primeros meses.

Los posibles riesgos reportados incluyen el riesgo de aumento de fractura ósea[135,136] (informes de pérdida de masa ósea y fractura mixta); IRSN puede producir náuseas o mareos significativos, lo que mejora después de 1 a 2 semanas.

Se sugirió la dosificación de la sal de paroxetina de 7,5 mg por día; para paroxetina, 10 a 25 mg por día; para el escitalopram, 10 y 20 mg por día; para citalopram, 10 a 20 mg por día; para desvenlafaxina, 100 a 150 mg por día; y para la venlafaxina, 37,5 a 150 mg por día.

Gabapentinoides

La gabapentina es un fármaco antiepiléptico aprobado por la FDA, usado para neuropatía diabética y neuralgia posherpética. En múltiples ensayos, 900 mg (300 mg 3x dia) mejoran la frecuencia y la gravedad de los SVM.[137,138] Los eventos adversos incluyen mareos, inestabilidad y somnolencia en la primer semana (en comparación con placebo), lo que mejora en la semana 2 y vuelve a la línea de base a la semana 4. El gabapentin de liberación prolongada en la dosificación asimétrica de 1.800 mg por día ha demostrado ser eficaz, pero no ha sido aprobado por FDA para SVM. Las dosis más altas de la gabapentina (tituladas a 2.400 mg/d) fueron tan eficaces como los estrógenos (CEE 0,625/d) en la reducción de las puntuaciones de gravedad de fogajes en un ensayo controlado con placebo.

Sin embargo, los eventos adversos de la gabapentina en esta dosis incluyen mareos, dolor de cabeza y desorientación, por lo que la efectividad fue limitada[123] La gabapentina puede ser una buena opción para las mujeres con el sueño perturbado por los SVM, porque la somnolencia es un evento adverso. La pregabalina es eficaz en el alivio de los fogajes, pero esta es menos bien estudiada. Evidencia de nivel I.[139]

Las advertencias de caja negra para gabapentina y pregabalina incluyen infrecuentes pensamientos o conductas suicidas.

Eventos adversos incluyen somnolencia, mareos y trastornos del equilibrio o de la coordinación.

La pregabalina puede afectar la memoria o la concentración.

La dosificación sugerida para la gabapentina es de 900 mg por día, a 2.400 mg por día, y para la pregabalina, 150 a 300 mg por día.

La clonidina

La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2 activo a nivel central que ha mostrado ser ligeramente más eficaz que placebo[10] pero menos eficaz que ISRS, ISRSN y gabapentin.[10,124]

Sin embargo, se utiliza con poca frecuencia debido a eventos adversos, incluyendo hipotensión, mareos, dolor de cabeza, boca seca, mareos, sedación y estreñimiento. El cese repentino puede conducir a elevaciones significativas de la presión arterial. Nivel II de evidencia.

Otros tratamientos

Acupuntura

La acupuntura es un componente tradicional de la medicina china en la que agujas finas se insertan en la piel en puntos clave en el cuerpo para equilibrar el flujo de energía o chi. La acupuntura *Sham* es un tratamiento con placebo con agujas insertadas en puntos no vinculados en el cuerpo o el uso de agujas especiales que no perforan la piel.

Sobre la base de un cuerpo considerable de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas[140,141] y una revisión 2013 Cochrane concluyen[142] que, aunque la acupuntura es superior a ningún tratamiento o una lista de espera de control,[143-147] no es superior a la Sham .[148-154] Una revisión 2015 y

su metaanálisis concluyeron que la acupuntura es eficaz en la reducción de la frecuencia de SVM y su gravedad, así como en la mejora de la calidad de vida y aspectos psiquiátricos, somáticos y urogenitales de la Menopause Rating Scale (MRS).[155] Sin embargo, un metaanálisis del 2015 de ensayos combinados que compararon la acupuntura con ensayos de la acupuntura simulada (Sham) comparó la acupuntura con los controles en lista de espera, y también se incluye un ensayo de 2014 en el que el tamaño del efecto de reducción de frecuencia de SVM fue el más grande entre todos los estudios que compararon la acupuntura Sham .[114]

La mayoría de los ensayos que compararon la acupuntura con la acupuntura simulada no encontraron ninguna diferencia significativa en la frecuencia o gravedad de los SVM entre los dos tratamientos, mientras que la mayoría de los ensayos utilizando una lista de espera control encontraron que la acupuntura reduce la frecuencia y gravedad de SVM. Existe un considerable debatesobre cuál es el adecuado grupo de control en los estudios de acupuntura.

Algunos[155] han sugerido que el toque ligero de la piel durante la acupuntura simulada podría inducir una «respuesta al toque límbico» que puede inducir la liberación de endorfinas beta, un mecanismo que se ha implicado en SVM.[156] En general, sin embargo, la punción en los puntos de acupuntura no parece reducir la frecuencia de SVM o intensidad independientemente del contacto superficial de una aguja simulada.

La acupuntura no puede ser recomendada para el tratamiento de la SVM. Evidencia de nivel I.

Bloqueo del ganglio estrellado

Nuevas evidencias sugieren que el bloqueo del ganglio estrellado (SGB), un tratamiento de anestesia ampliamente utilizado para el manejo del dolor, es un tratamiento prometedor para SVM, pero se necesitan ensayos más grandes. El ganglio estrellado es una estructura neuronal bilateral situada en la región de C6-T2 de la columna vertebral cervical anterior y puede ser bloqueado de forma segura a través de inyección de anestésico local por imagen guiada (por ejemplo, bupivacaína) en el nivel C6.

El mecanismo exacto de acción de SGB en SVM es poco claro. Los eventos adversos, tales como convulsiones o un sangrado transitorio, ocurren muy rara vez.[157] Los eventos adversos incluyen dolor con la inyección y hematomas transitorios en el lugar de la inyección. Cuatro estudios de etiqueta abierta no controlada mostraron que SGB reduce los SVM, con efectos que van de una reducción de 45% a 90% 6 semanas a varios meses después de bloqueo.[158-161] Ha habido un estudio aleatorizado, controlado de SGB activo con bupivacaína versus un procedimiento simulado que involucra la inyección de solución salina por vía subcutánea en mujeres con menopausia natural o quirúrgica (N¼40).[162] Después de 6 meses de seguimiento, no hubo efecto significativo del SGB en la frecuencia global de SVM. Sin embargo, se redujo significativamente la frecuencia SVM subjetivos muy graves y moderados de los y la intensidad de SVM entre las mujeres tratadas con SGB en comparación con el grupo control simulado. La frecuencia de SVM fisiológicos, medida con monitores ambulatorios de conductancia de la piel, se redujo 21% desde el inicio hasta 3 meses en el grupo de SGB, mientras el grupo de control simulado no mostró ninguna reducción. Ninguna de las participantes en el estudio experimentaron acontecimientos adversos.

Los resultados sugieren que un SGB podría ser un tratamiento no hormonal efectivo para SVM moderada a muy grave, pero se necesitan estudios más amplios. Evidencia nivel II.

Rangos de dosificación sugerida para terapias de medicamentos no hormonales

ISRS

Paroxetina 7,5 mg de sal dosis única, sin la titulación necesaria.

Paroxetina 10-25 mg/d. Comience con 10 mg/día.

Citalopram 10-20 mg/d. Comience con 10 mg/día.

Escitalopram 10-20 mg/d. Comience con 10 mg/día (para las mujeres sensibles o mayores, comenzar con 5 mg/d para la titulación; pero para esta dosis no se ha probado la eficacia).

IRSN

Desvenlafaxina 100-150 mg/d.Comience con 25-50 mg/día y titular por esa cantidad cada díaLa venlafaxina 37,5 a 150 mg/d. Comience con 37,5 mg/día.

Gabapentinoids

Gabapentina 900-2,400 mg/d. Comience con 300 mg por la noche, a continuación, añadir 300 mg por la noche, y luego una dosis de 300 mg por separado en la mañana (empiece con 100 mg si está preocupado acerca de la sensibilidad).

Pregabalina 150-300 mg/d Abreviaturas: IRSN, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La calibración de las oscilaciones neurales

En un estudio no controlado, 14 mujeres mostraron una significativa reducción en la frecuencia y severidad de los SVM después de la administración de una intervención dirigida a la calibración automática de onda cerebral.[163] La técnica, denominada de alta resolución, relacional, reflejo electroencefálico basado en resonancia (HIRREM), tiene como objetivo reducir los aumentos relacionados con SVM en las amplitudes de alta frecuencia de la actividad eléctrica cerebral. No obstante, HIRREM no es recomendada para el tratamiento de SVM debido a la falta de ensayos controlados. Evidencia de nivel III.

Intervención quiropráctica

Hasta la fecha, no ha habido pruebas clínicas de intervenciones quiroprácticaspara SVM, y los estudios epidemiológicos disponibles desde los datos de la encuesta no muestran ninguna asociación entre el uso de dichas intervenciones y SVM[164] Las intervenciones quiroprácticas no se recomiendan para el tratamiento de SVM. Evidencia de nivel III.

Recomendaciones

Estas recomendaciones se basan en la evidencia revisada. Debido a que la mayoría de los ensayos tuvieron una duración entre 8 y 24 semanas, los datos sobre el uso a largo plazo son limitados.

Consideraciones al suspender o cambiar de terapias:

Las pruebas de ensayos farmacéuticos relativamente a corto plazo (por ejemplo, 8-12 semanas) sugieren que hay un retorno de los SVM cuando se interrumpe el tratamiento. Sin embargo, no hay datos disponibles sobre los efectos potenciales de la retirada de los ISRS o IRSN después de un período de 2 a 3 años cuando se utiliza para SVM en mujeres no deprimidas.

Pruebas similares no están disponibles en ensayos de intervención no farmacológicos, y no hormonales.

Recomendados no farmacéuticos:

Dos terapias mente-cuerpo tienen evidencia de nivel I que muestran eficacia en aliviar los SVM: la terapia cognitivo-conductual de acuerdo a los protocolos MENOS 1 y MENOS 2 e hipnosis clínica de acuerdo con el protocolo Elkins. Estas son terapias relativamente libres de riesgo. Las mujeres pueden necesitar educación y ayuda al sopesar los beneficios potenciales contra las barreras, tales como el compromiso de tiempo y las dificultades para encontrar adecuados proveedores acreditados.

Farmacéuticos recomendados

Terapias farmacológicas no hormonales efectivas incluyen la baja dosis aprobada por la FDA de sal de paroxetina en 7,5 mg/día y el uso no aprobado de otros antidepresivos (ISRS y IRSN), gabapentina o pregabalina, y clonidina.

Para todas las terapias, la dosis más baja debe probarse primero y y ajustarse según sea necesario para evitar o reducir al mínimo los eventos adversos. El inicio de acción es rápido, generalmente en 2 semanas.

Con titulación, estos agentes son generalmente bien tolerados. Las contraindicaciones incluyen hipersensibilidad o anteriores reacciones adversas a esos medicamentos. Los SVM a menudo mejoran con el tiempo, y las pruebas limitadas de los ensayos clínicos sugieren que la terapia no hormonal se disminuya gradualmente a lo largo 1 a 2 semanas para evitar los síntomas de abstinencia de drogas.

No hay recomendaciones claras que se puedan darse para la eficacia de una terapia de prescripción no hormonal sobre otra porque hay pocas pruebas y ensayos de eficacia y comparación cabeza a cabeza y los ensayos tienenvariabilidad en el número y la gravedad de los sofocos.

La elección de la terapia depende de la eficacia previa y la tolerancia, la historia de la paciente, el perfil de los eventos adversos, los medicamentos administrados conjuntamente o beneficio de un evento adverso como la somnolencia (gabapentina), la coexistencia de un estado de trastorno de ánimo, si los sofocos molestos durante el día o la noche, la sensibilidad a los medicamentos, la tolerancia de las pacientes a efectos adversos potenciales, la prueba farmacogenética y la preferencia de la paciente.

La terapia debe ser cuidadosamente evaluada de manera regular (por ejemplo, cada 6 a 12 meses) porque los datos sobre el uso a largo plazo están limitados.

Recomendar con precaución

Algunas terapias tienen el nivel II de evidencia que sugiere que pueden ser beneficiosas para aliviar los SVM: pérdida de peso, atención plena basada en la reducción del estres, los derivados de S-equol de extractos de isoflavonas de soja y y bloqueo del ganglio estrellado. Estudios adicionales de estas terapias están garantizados.

Las mujeres son propensas a ser capaces de acceder a programas de pérdida de peso y programas de reducción de estrés basados en la atención dentro de sus comunidades. Las mujeres pueden necesitar educación y la ayuda frente a barreras de tiempo y costo en relación con los beneficios potenciales. Estas terapias no pueden ser mejores para las mujeres con SVM graves o para las que buscan un alivio inmediato.

En las mujeres posmenopáusicas con síntomas ligeros a moderados, con fogajes molestos, los derivados de S-equol de las isoflavonas pueden ser una opción razonable, siempre y cuando no haya antecedentes de intolerancia o alergia a la soja. Si una mujer responde a la suplementación S-equol, el tratamiento puede continuar con el seguimiento de eventos adversos; si una mujer no responde después de 12 semanas, otras opciones de tratamientos deben ser discutidas. Fogajes muy severos serán aliviados de manera más eficaz con las terapias de prescripción. La toma de decisiones compartida es valiosa en este ajuste.

En general, aunque se reportaron beneficios de un solo ensayo que investigaba un extracto del fitoestrógeno de la planta de ruibarbo (ERR 731) y un suplemento equol (SE5-OH), los datos eran insuficientes para permitir la determinación de si cualquier otro tipo de producto fitoestrógeno tenía efectos significativos en los SVM.[67]

El bloqueo del ganglio estrellado puede ser una opción para algunas mujeres.

- No recomendar en este momento

Varias terapias tienen nivel II o menor de evidencia que demuestra que es poco probable que sean benéficas en el alivio de SVM: suplementos de venta libre y terapias a base de plantas (incluyendo el cohosh negro, Crinum, Dioscorea, dong quai, onagra, semillas de lino, ginseng, lúpulo, la maca, omega-3, corteza de pino, extracto de polen, puerperia, ginseng siberiano, y la administración de suplementos vitamínicos, así como la relajación, la calibración de las oscilaciones neurales y la intervención quiropráctica. Hasta que la evidencia adicional de ensayos bien controlados esté disponible, estos tratamientos no se deben recomendar para SVM.

- No recomendar en este momento

Algunas terapias aparecen libre de riesgo, pero no cuentan con ninguna evidencia que pruebe sus efectos sobre la SVM, y su uso puede llevar a un retraso en la opción de tratamientos más apropiados y eficaces. Estos incluyen las técnicas de refrigeración y la evitación de «disparadores». La investigación de estas recomendaciones se justifica.

- No recomendar en este momento

Varias terapias tienen el nivel I de evidencia que muestra que son poco probables para aliviar los SVM de la menopausia: el ejercicio, el

yoga, el ritmo de la respiración y la acupuntura. Aunque hay muchos beneficios para la salud asociados con estos tratamientos, es probable que los intentos de usar estas terapias retrasen la recepción de terapias más apropiadas y eficaces. En mujeres sintomáticas, tales retrasos deben evitarse teniendo en cuenta la asociación de SVM con otros síntomas y la calidad de vida en general. El ejercicio, el yoga, y el ritmo de la respiración no deben ser recomendados para el alivio de los SVM.

Grupo asesor de la Declaración de posición

Janet Carpenter, PhD, RN, FAAN,
Chair Indiana University School
of Nursing, Indianapolis, IN
No manifiesta conflictos de interés

Margery L.S. Gass, MD, NCMP The North American Menopause Society, MayfieldHeights, OH No manifiesta conflictos de interés
Pauline M. Maki, PhD University of Illinois at Chicago, Chicago, IL Consultant/Advisory Board or Review Panel: Abbott, Pfizer, Noven

Katherine M. Newton, PhD
Group Health Research Institute, Seattle, WA
No relevant financial relationships
JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP
University of Virginia Health System,
Charlottesville, VA
Consultant/Advisory Board or Review Panel: Pfizer, Noven,
Therapeutics MD
Grant/research support: Therapeutics MD

Maida Taylor, MD, MPH
University of California San Francisco, San Francisco, CA
Consultant/Advisory Board or Review Panel: Chemo Spain
Speakers Bureau: Shionogi

Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med)
The North American Menopause Society, Mayfield Heights, OH Consultant/Advisory Board or Review Panel:
Pharmavite, PulseNMore
NAMS 2014-2015 Board of Trustees

Pauline M. Maki, PhD (President)
University of Illinois at Chicago, Chicago, IL
Consultant/Advisory Board or Review Panel: Abbott, Noven, Pfizer

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP (President-Elect)
The Reading Hospital, Reading, PA
No manifiesta conflictos de interés
Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP (Treasurer) University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL Consultant/Advisory Board: Actavis, Bayer, Merck
Grant/Research Support: Bayer, TherapeuticsMD
Royalties/Patents: UpToDate

Marla Shapiro, MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C), FCFP, NCMP (Secretary)
University of Toronto, Toronto, ON
Consultant/Advisory Board: Actavis, Amgen, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer
Speaker's Bureau: Amgen, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer. Other: healthandbone.ca

Jan L. Shifren, MD, NCMP (Immediate Past President) Harvard Medical School, Boston, MA
Royalties/Patents: UpToDate

Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med) (Medical Director) TheNorthAmericanMenopauseSociety, MayfieldHeights,OH Consultant/Advisory Board: Pharmavite, PulseNMore Howard N. Hodis, MD University of Southern California, Los Angeles, CA
No manifiesta conflictos de interés

Sheryl A. Kingsberg, PhD
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, OH
Consultant/Advisory Board: Emotional Brain, Endoceutics,
Novo Nordisk, Nuelle, Palatin, Pfizer, Shionogi Sprout, SST, Teva, Trimel Biopharm, Viveve

James H. Liu, MD
Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland OH Consultant/Advisory Board or Honoraria: Ferring, Nora, Noven, Decile Ten, Huntworth Health North America
Patent Litigation Consulting: Actavis

Katherine M. Newton, PhD
Group Health Research Institute, Seattle, WA
Grant/Research Support: Integrated Diagnostics
Stock/Ownership: Microsoft
Gloria Richard-Davis, MD, FACOG
University of Arkansas Medical Sciences, Little Rock, AR
Consultant/Advisory Board: Pfizer

Nanette Santoro, MD
University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO
Grant/Research Support: Bayer
Stock/Ownership: Menogenix

Lynnette Leidy Sievert, BSN, PhD
University of Massachusetts, Amherst, MA
No manifiesta conflictos de interésIsaac Schiff, MD (Ex Officio)
Harvard Medical School, Boston, MA
No relevant financial relationships
Reference Librarian

Caitlin Pike, MLS, AHIP
Indiana University-Purdue University Library, Indianapolis, IN
No relevant financial relationships
NAMS Staff

Penny Allen
No manifiesta conflictos de interés

Referencias

68. Kruse SO, Löhning A, Pauli GF, Winterhoff H, Nahrstedt A. Fukiic and piscidicacid esters from the rhizome of Cimicifuga racemosa and the in vitro estrogenic activity of fukinolic acid. *Planta Med* 1999; 65: 763-764.

69. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phyto-estrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003; 44 (suppl 1): S9-S20.

70. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007244.

71. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13: 678-691.

72. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, et al. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008; 15: 628-638.

73. Jenny M, Wondrak A, Zvetkova E, et al. Crinum latifolium leave extracts suppress immune activation cascades in peripheral blood mononuclear cells and proliferation of prostate tumor cells. *Sci Pharm* 2011; 79: 323-335.

74. Wu WH, Liu LY, Chung CJ, Jou HJ, Wang TA. Estrogenic effect of yam ingestion in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 235-243.

75. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 2001; 4: 144-150.

76. Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Estrogenic activity of standardized extract of Angelica sinensis. *Phytother Res* 2006; 20: 665-669.

77. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68: 981-986.

78. Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, et al. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994; 308: 501-503.

79. Dew TP, Williamson G. Controlled flax interventions for the improvement of menopausal symptoms and postmenopausal bone health: a systematic review. *Menopause* 2013; 20: 1207-1215.

80. Pruthi S, Qin R, Terstreip SA, et al. A phase III, randomized, placebocontrolled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause* 2012; 19:48-53.

81. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 495-504.

82. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a

double-blind, placebo-controlled trial. Swedish Alternative Medicine Group. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19: 89-99.

83. Kim HS, Yoon YJ, Lee JM, et al. A clinical study on the effect of red ginseng for postmenopausal hot flushes. *J Orient Obstet Gynecol* 2009; 22: 132-139.

84. Kim SY, Seo SK, Choi YM, et al. Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause* 2012; 19: 461-466.

85. Kim MS, Lim HJ, Yang HJ, Lee MS, Shin BC, Ernst E. Ginseng for managing menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials. *J Ginseng Res* 2013; 37: 30-36.

86. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006; 54: 164-175.

87. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine* 2010; 17: 389-396.

88. Lee MS, Shin BC, Yang EJ, Lim HJ, Ernst E. Maca (Lepidium meyenii) for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas* 2011; 70: 227-233.

89. Lucas M, Asselin G, Me´rette C, Poulin MJ, Dodin S. Effects of ethyleicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16: 357-366.

90. Cohen LS, Joffe H, Guthrie KA, et al. Efficacy of omega-3 for vasomotor symptoms treatment: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014; 21: 347-354.

91. Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 978-985.

92. Errichi S, Bottari A, Belcaro G, et al. Supplementation with Pycnogenol improves signs and symptoms of menopausal transition. *Panminerva Med* 2011; 53(3 suppl 1): 65-70.

93. Kohama T, Negami M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Reprod Med* 2013; 58: 39-46.

94. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19: 825-829.

95. Winther K, Rein E, Hedman C. Femal a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric* 2005; 8: 162-170.

96. Virojchaiwong P, Suvithayasiri V, Itharat A. Comparison of Pueraria mirifica 25 and 50mg for menopausal symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 411-419.

97. Chandeying V, Sangthawan M. Efficacy comparison of Pueraria mirifica (PM) against conjugated equine estrogen (CEE) with/without medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of climacteric symptoms in perimenopausal women: phase III study. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1720-1726.

98. Wober J, Möller F, Richter T, et al. Activation of estrogen receptor-beta by a special extract of Rheum rhaponticum (ERr 731), its aglycones and structurally related compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 107: 191-201.

99. Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, et al. Efficacy and safety of a special extract of Rheum rhaponticum (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 744-759.

100. Kaszkin-Bettag M, Richardson A, Rettenberger R, Heger PW. Longterm toxicity studies in dogs support the safety of the special extract ERr 731 from the roots of Rheum rhaponticum. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1608-1618.

101. Hasper I, Ventskovskiy BM, Rettenberger R, et al. Long-term efficacy and safety of the special extract ERr 731 of Rheum rhaponticum in perimenopausal women with menopausal symptoms. *Menopause* 2009; 16: 117-131.

102. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal VMS. *Menopause* 2009; 16: 336-344.

103. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract, Angelica sinensis and Matricaria chamomilla (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 203-206.

104. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P. Effect of a combination of isoflavones and Actaea racemosa Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebocontrolled, double-blind study.CuraTrial Research Group. *Menopause* 2005; 12: 412-420.

105. Haines CJ, Lam PM, Chung TK, Cheng KF, Leung PC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui Buxue Tang) on menopausal symptoms in Hong Kong Chinese women. Climacteric 2008; 11: 244-251.

106. Zhong LL, Tong Y, Tang GW, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of a Chinese herbal formula (Er-Xian decoction) for menopausal symptoms in Hong Kong perimenopausal women. *Menopause* 2013; 20: 767-776.

107. LeeKH, LeeDJ, KimSM, Je SF, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of natural plants extract (Estromon¼Estro G-200) on perimenopausal women for 1 year. *J Korean Soc Menopause* 2005; 22: 116-126.

108. Xia Y, Zhao Y, Ren M, et al. A randomized double-blind placebocontrolled trial of a Chinese herbal medicine preparation (Jiawei Qing'e Fang) for hot flashes and quality of life in perimenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 234-244.

109. Liu D, Lu Y, Ma H, et al. A pilot observational study to assess the safety and efficacy of Menoprogen for the management of menopausal symptoms in Chinese women. *J Altern Complement Med* 2009; 15:79-85.

110. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15: 51-58.

111. Garcia JT, Gonzaga F, Tan D, Ng TY, Oei PL, Chan CW. Use of a multibotanical (Nutrafem) for the relief of menopausal VMS: a doubleblind, placebo-controlled study. *Menopause* 2010; 17: 303-308.

112. Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and Cimicifuga racemosa on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 646-650.

113. Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 117-122.

114. Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. *Menopause* 2014; 21: 15-24.

115. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.

116. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 204-207.

117. Biglia N, Sgandurra P, Peano E, et al. Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 2009; 12: 310-318.

118. Andrikoula M, Baker D, Nesic J, Liao LM, Duka T, Prelevic GM. The effects of micronutrient supplementation on vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2011; 14: 544-550.

119. Gaweesh SS, Abdel-Gawad MM, Nagaty AM, Ewies AA. Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 658-662.

120. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. Low-dose paroxetine 7.5mg for menopausal VMS: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013; 20: 1027-1035.

121. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for VMS: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1058-1066.

122. Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I. Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flushes. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 333-337.

123. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41-48.

124. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004923.

125. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002978.

126. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 204-213.

127. Sun Z, Hao Y, Zhang M. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75: 255-262.

128. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2831-2837.

129. Fisher WI, Johnson AK, Elkins GR, Otte JL, Burns DS, Yu M, Carpenter JS. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 167-192.

130. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyaie A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. *Obst Gynecol* 2007; 109: 823-830.

131. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007; 14: 841-845.

132. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.

133. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 267-274.

134. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007; 14: 223-229.

135. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010; 46: 13-17.

136. Sheu Y, Lanteigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders [published online ahead of print June 25, 2015]. *Inj Prev*. doi: 10.1136/injuryprev-2014-041483.

137. Brown JN, Wright JR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 74-81.

138. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 388-394.

139. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28: 641-647.

140. Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009; 16: 1065-1073.

141. Lee MS, Kim KH, Shin BC, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flushes in men with prostate cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2009; 17: 763-770.

142. Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007410.

143. Borud EK, Alraek T, White A, et al. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 484-493.

144. Park JE, Lee MS, Jung S, et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16: 660-665.

145. Kim KH, Kang KW, Kim DI, et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women—a multicenter randomized clinical trial. *Menopause* 2010; 17: 269-280.

146. Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R, et al. A pilot randomized, single-blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for VMS and mechanistic pathways of menopause. *Menopause* 2012; 19:54-61.

147. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast* 2013; 22: 320-323.

148. Deng G, Vickers A, Yeung S, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5584-5590.

149. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas* 2007; 56: 383-395.

150. Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* 2007; 14: 45-52.

151. Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 2008; 15: 1070-1078.

152. Hervik J, Mjaland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 311-316.

153. Kim DI, Jeong JC, Kim KH, et al. Acupuncture for hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women: a randomised, sham-controlled trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 249-256.

154. Sunay D, Ozdiken M, Arslan H, Seven A, Aral Y. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 27-31.

155. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015; 22: 234-244.

156. Lund I, Lundeberg T. Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med* 2006; 24: 13-15.

157 Higa K, Hirata K, Hirota K, Nitahara K, Shono S. Retropharyngeal hematoma after stellate ganglion blockAnalysis of 27 patients reported in the literature. Anesthesiology 2006; 105: 1238-1245; discussion 1235A-1236A.

158. Lipov EG, Joshi JR, Xie H, Slavin KV. Updated findings on the effects of stellate-ganglion block on hot flushes and night awakenings. *Lancet Oncol* 2008; 9: 819-820.

159. Pachman DR, Barton D, Carns PE, et al. Pilot evaluation of a stellate ganglion block for the treatment of hot flashes. *Support Care Cancer* 2011; 19: 941-947.

160. Haest K, Kumar A, Van Calster B, et al. Stellate ganglion block for the management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 1449-1454.

161. van Gastel P, Kallewaard JW, van der Zanden M, de Boer H. Stellateganglion block as a treatment for severe postmenopausal flushing. *Climacteric* 2013; 16: 41-47.

162. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on VMS: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21:807-814.

163. Tegeler CH, Tegeler CL, Cook JF, Lee SW, Pajewski NM. Reduction in menopause-related symptoms associated with use of a noninvasive neurotechnology for autocalibration of neural oscillations. *Menopause* 2015; 22: 650-655.

164. Goto V, Frange C, Andersen ML, Junior JM, Tufik S, Hachul H. Chiropractic intervention in the treatment of postmenopausal climacteric symptoms and insomnia: A review. *Maturitas* 2014; 78: 3-7.