

MANEJO DE LOS SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS, BASADO EN LA EVIDENCIA

RESUMEN

Se realiza una revisión de la evidencia que sustenta el tratamiento de los síntomas climatéricos. La terapia de reemplazo hormonal es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal.

PALABRAS CLAVE: Síntomas menopáusicos, sofocos, sequedad vaginal, terapia de reemplazo hormonal

Evidence-based climacteric symptoms treatment

ABSTRACT

We review the evidence sustaining climacteric symptoms treatment. Hormonal replacement therapy is the most effective treatment for both vasomotor symptoms and vaginal dryness.

Key words: Menopausal symptoms, hot flushes, vaginal dryness, hormonal replacement therapy

INTRODUCCIÓN

La disminución de los niveles circulantes de estrógenos en la perimenopausia y luego de la remoción quirúrgica de los ovarios resulta en síntomas climatéricos. Las mujeres en esta transición menopáusica comúnmente comunican una variedad de síntomas, incluyendo síntomas vasomotores (sofocos o bochornos y sudoraciones nocturnas), síntomas vaginales, incontinencia urinaria, alteración del sueño, disfunción sexual, depresión, ansiedad, labilidad en el humor, pérdida de la memoria, fatiga, dolor de cabeza, dolores articulares y aumento de peso. Sin embargo, en estudios longitudinales, luego de ajustar la edad y otros factores confusores, solo se asocia consistentemente los síntomas vasomotores, sín-

tomas vaginales y alteración del sueño con la transición menopáusica⁽¹⁻³⁾.

Muchas mujeres manejan los síntomas climatéricos por ellas mismas y solo el 10% acude a consulta en busca de ayuda⁽⁴⁾. La terapia de reemplazo hormonal es el tratamiento más efectivo para estos síntomas⁽¹⁾.

La percepción de severidad de los síntomas, y no los niveles hormonales, harán decidir a las mujeres por un tratamiento⁽⁵⁾

La evidencia obtenida de estudios longitudinales no sugiere que los síntomas relacionados al humor estén incrementados en la menopausia y la información al momento es insuficiente para concluir cualquier relación causal entre el climaterio y trastornos cognitivos^(6,7).

METODOLOGÍA

Esta revisión está basada en una búsqueda de Medline, la Biblioteca Cochrane (Cochrane Database or System-

María de Lourdes Alfaro

Profesora de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Jefe de Servicio de Ginecología, Hospital Nacional Cayetano Heredia,

Correspondencia: Dra. María de Lourdes Alfaro Novoa
loualfaro@yahoo.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:79-84.

atic Reviews) y las listas citadas de publicaciones relevantes. Las palabras clave usadas fueron *menopause, menopausal symptoms, hormone replacement therapy, hot flushes, vaginal dryness*.

SÍNTOMAS DE DEPLECIÓN ESTROGÉNICA

Las indicaciones para terapia de reemplazo hormonal son los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal (Tabla 1).

SÍNTOMAS VASOMOTORES

Un sofoco o bochorno es una sensación súbita de calor que es generalmente más intensa sobre la cara, cuello y tórax. La duración es variable, pero toma un término medio de 4 minutos. Está frecuentemente acompañado de sudoración, que puede ser profusa y seguida por un escalofrío⁽⁸⁾. De noche, estos cambios pueden ser reconocidos y se les denomina sudoraciones nocturnas. Juntos, los sofocos y las sudoraciones nocturnas son descritos como síntomas vasomotores⁽⁹⁾.



Tabla 1. Grados de evidencia para el alivio de síntomas en menopausia (*)

Síntomas y tratamiento	Efectividad del tratamiento	Nivel de evidencia*
Sofocos, sudoraciones nocturnas:		
Terapia de reemplazo hormonal	Estrógenos solos y estrógenos combinados con progestágenos son un tratamiento efectivo para los sofocos	A
Tibolona	Eficaz para el alivio de la severidad y reducción de la frecuencia de los sofocos	A
Atrofia vaginal, infecciones urinarias recurrentes:		
Estrógenos tópicos a dosis bajas	Ovulo o crema o anillo liberador de estradiol son tratamientos efectivos para los síntomas de atrofia vaginal	A
Terapia estrogénica intravaginal	El tratamiento por 6 a 8 meses resulta en disminución de la recurrencia de infecciones del tracto urinario en mujeres susceptibles	B
Tibolona	Ha demostrado ser efectiva para la atrofia vaginal	B

*Sistema de graduación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A=metaanálisis bien diseñados de ensayos clínicos controlados aleatorizados; B=estudios observacionales bien diseñados o evidencia extrapolada de ensayos clínicos controlados aleatorizados o metaanálisis

La prevalencia de síntomas vasomotores es máxima en la transición menopáusica tardía, ocurriendo en aproximadamente 65% de mujeres⁽¹⁰⁾; pero, la prevalencia varía marcadamente, dependiendo de la población estudiada.

En la mayoría de las mujeres, los síntomas vasomotores son transitorios. Las molestias mejoran en unos meses, en aproximadamente 30 a 50% de mujeres, y se resuelven en 85 a 90% de mujeres, a los 4 a 5 años⁽¹¹⁾. En el estudio PEPI (*postmenopausal estrogen/progestin interventions*), la proporción de mujeres con síntomas vasomotores en el grupo placebo disminuyó de 56% a 30% en 3 años⁽¹²⁾. Sin embargo, por razones no claras, cerca de 10 a 15% de mujeres continúa con sofocos muchos años luego de la menopausia⁽⁸⁾.

La etiología del sofoco es compleja y aún incierta, pero probablemente la causa sea la inestabilidad del centro termorregulador del hipotálamo, inducida por la caída de los niveles de estrógeno y progesterona⁽¹³⁾. La inestabilidad del

centro termorregulador produce la vasodilatación periférica errática, transitoria y repentina de los vasos sanguíneos de la piel, con una sensación concomitante de sofoco y un aumento cuantificable de la temperatura de la piel. El rol preciso del estrógeno en la patogénesis de este síntoma no es claro. Los niveles de estrógeno endógeno no difieren sustancialmente entre mujeres posmenopáusicas que tienen sofocos y aquellas que no los tienen⁽¹⁴⁾. En el *Study of Women's Health Across the Nation*, un gran estudio de cohorte multicéntrico en los EE UU, los niveles altos de hormona folículo estimulante fueron la única medida hormonal independientemente asociada con sofocos, luego de ajustar por niveles de estradiol y otras hormonas⁽¹⁴⁾. Un posible rol para andrógenos es sugerido por la observación común de sofocos entre hombres tratados con deprivación de andrógenos en el cáncer de próstata⁽⁶⁾.

Los sofocos pueden ocurrir con diferente severidad y frecuencia durante el día o la noche. No son exclusivos de la menopausia o de las fluctuaciones hormo-

nales, pero representan un síntoma muy frecuente de las primeras fases peri y posmenopáusicas. Un 75% de las mujeres sufre este síntoma en distinto grado⁽⁹⁾, pero son un problema severo en cerca de 25%⁽¹⁵⁾.

ESTRÓGENOS

El estrógeno es un tratamiento efectivo para los sofocos, y este alivio puede reducir las alteraciones del sueño y mejorar la calidad de vida⁽¹⁵⁾. Una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos controlados aleatorios mostró una reducción de 75% en la frecuencia de sofocos (IC95% 64 a 82%), comparado con 50% de reducción con placebo⁽⁹⁾. La severidad de los síntomas disminuyó notablemente en mujeres que usaron estrógeno, comparado con placebo (OR 0,13, IC95% 0,07 a 0,23). En el estudio PEPI, la severidad de los síntomas vasomotores fue aproximadamente 78% menor en los grupos con tratamiento (estrógenos solos o combinados con progestágenos) que en el grupo placebo, durante el primer año de tratamiento (RR 0,22), y alrededor de 60% menor durante el tercer año de tra-



Tabla 2. Eficacia del tratamiento de sofocos con varias dosis de estrógenos, comparado con placebo

Grupo de estudio	Reducción en frecuencia de sofocos porcentaje*
Estrógenos conjugados equinos orales (mg) (16)	
0,625	94
0,45	78
0,30	78
Placebo	44
17 β-estradiol oral (mg) (17)	
2,0	96
1,0	89
0,5	79
0,25	59
Placebo	55
17 β-estradiol transdérmico (mg) (18)	
0,1	96
0,05	86
0,025	86
Placebo	45

* Porcentajes son estimados de los artículos citados

tamiento (RR 0,40), cuando la frecuencia de síntomas ha declinado en el grupo placebo. Por cada dos mujeres tratadas, una informó disminución de la severidad de los síntomas vasomotores durante el primer año; pero, durante el tercer año, el número necesario a tratar aumentó a seis pacientes⁽¹²⁾. Entonces, el estrógeno reduce los síntomas vasomotores y el efecto es más dramático durante el primer año de tratamiento.

Todos los tipos y vías de administración de estrógeno son efectivos. El beneficio está relacionado a la dosis; pero, aún las dosis bajas de estrógeno son frecuentemente efectivas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. El alivio de los síntomas vasomotores es usualmente sustancial en 4 semanas luego de iniciar con dosis estándar de estrógenos (1 mg por día de estradiol oral o su equivalente)^(5, 8). Las dosis bajas podrían tener su efecto máximo recién a las 8 a 12 semanas, pero están asociadas con menor tasa de efectos colaterales⁽¹⁹⁾.

TERAPIAS HORMONALES NO ESTROGÉNICAS

En dosis altas, las progestinas acetato de medroxiprogesterona⁽²⁰⁾ y megestrol⁽²¹⁾

son efectivas para el tratamiento de sofocos, pero los efectos colaterales son frecuentes, y datos a partir del estudio WHI sugieren que las progestinas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos⁽³⁾.

La tibolona, un esteroide sintético con débil efecto estrogénico, progestagénico y androgénico, es efectiva para el tratamiento de sofocos, pero los riesgos a largo tiempo no han sido adecuadamente investigados^(3, 22, 23).

OTRAS PRESCRIPCIONES

Varios inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina han sido estudiados en ensayos aleatorios, para el tratamiento de síntomas vasomotores, con resultados variados. Así, se encuentra resultados negativos para citalopram y sertralina, resultados inconsistentes para fluoxetina y venlafaxina y beneficios modestos en dos ensayos de paroxetina. La mayoría de los resultados positivos involucraba a pacientes sobrevivientes de cáncer de mama⁽²⁴⁻²⁸⁾. No es claro el por qué la eficacia de inhibidores selectivos de la recaptación de serotoni-

na podría estar asociado con una historia de cáncer de mama; pero, el uso de antiestrógenos y una gran prevalencia de depresión entre las sobrevivientes de cáncer de mama podría tener un rol.

La gabapentina, un antiepiléptico, ha mostrado modesta eficacia en el tratamiento de los bochornos, tanto en mujeres con historia de cáncer de mama^(29, 30) como en mujeres sin esta patología⁽³⁰⁾, pero no está libre de efectos secundarios^(29, 31).

La clonidina, agonista α-adrenérgico, ha mostrado algunos beneficios para sofocos, comparado con placebo. La clonidina transdérmica 0,1 mg/día parece ser más útil que la clonidina oral (0,1 mg y 0,2 mg). Los efectos colaterales incluyen sequedad de boca, constipación, somnolencia y vértigo, pero ningún efecto en la presión arterial a estas dosis. La clonidina puede, sin embargo, intensificar los efectos de otros antihipertensivos, ansiolíticos y alcohol^(3, 32).

La mayoría de los estudios acerca del cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*) es de duración corta y resultados diversos. Un reciente ensayo clínico aleatorizado en mujeres con cáncer de mama que tomaban tamoxifeno manifestaron mejoría para bochornos, comparado con placebo⁽⁷⁾.

Un metaanálisis mostró una pequeña reducción en sofocos con isoflavonas de trébol rojo (*Trifolium pratense*), 40 a 82 mg/día⁽³³⁾. Al momento, el cohosh negro y el trébol rojo no tienen efecto alguno en mama o endometrio, aunque se requiere datos a largo plazo.

Otros estudios con fitoestrógenos han mostrado resultados variados. Pero, en cuatro ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama previo no se encontró



diferencias significativas con isoflavonas de soya comparado con placebo⁽³⁰⁾. Los efectos en la mama de tratamientos a largo plazo con estos productos no son claros, pero se ha observado que causan hiperplasia endometrial⁽⁷⁾.

La vitamina E ha mostrado un pequeño efecto benéfico sobre el placebo, con un sofoco menos diario⁽³⁴⁾. La dehidroepiandrosterona, ginseng, dong quai (*Angelica sinensis*), aceite de prímula o *evening primrose oil* (*Oenothera biennis* L.) o los productos de soya no parecen mejorar los sofocos⁽³³⁾.

SÍNTOMAS VAGINALES

Los síntomas vaginales (incluyendo sequedad, disconfort, prurito y dispareunia) son comunicados por aproximadamente 30% de mujeres durante la posmenopausia temprana⁽³⁾ y más de 47% de mujeres durante la posmenopausia tardía⁽²⁾. Los síntomas urológicos (incluyendo urgencia, frecuencia, disuria e incontinencia) no están claramente correlacionados con la transición menopáusica⁽²⁾. A diferencia de los sofocos o bochornos, los síntomas vaginales generalmente persisten o empeoran con la edad⁽⁸⁾.

Al compararse con mujeres premenopáusicas, las mujeres posmenopáusicas con síntomas vaginales tienen disminución del flujo sanguíneo vaginal y de secreciones, hialinización de colágeno, fragmentación de elastina y proliferación del tejido conectivo vaginal. El fluido vaginal, que es ácido antes de la menopausia, se torna más neutral, facilitando la proliferación de organismos entéricos asociados con infección de la vía urinaria⁽⁸⁾.

La atrofia vaginal posmenopáusica es identificada generalmente cuando hay síntomas vaginales y hallazgos de palidez, sequedad, y disminución de la rugosidad de la mucosa vaginal. Un pH

elevado en el líquido vaginal (alrededor de 6,0) y un análisis citológico de células exfoliadas de la pared vaginal conteniendo más de 20% de células parabasales, se los correlaciona con la menopausia; pero, no se ha establecido su uso en el diagnóstico de atrofia vaginal⁽⁸⁾.

ESTRÓGENOS

Para los síntomas vaginales, los estrógenos vaginales (administrados como cremas, tabletas o un anillo liberador de estradiol) son altamente efectivos, con mejoría o alivio encontrado en 80 a 100% de las mujeres tratadas^(1, 35, 36). Para esta indicación, se prefiere las preparaciones vaginales sobre los estrógenos sistémicos, debido a que tienen una efectividad similar e incluso mayor⁽³⁷⁾, y la absorción sistémica es mínima, de modo que los riesgos del estrógeno oral no se aplican y no es necesaria la adición de progestinas para proteger el útero^(7, 38, 39). Sin embargo, las dosis altas o mayor frecuencia de uso de estrógenos vaginales pueden incrementar los niveles sistémicos de estrógenos⁽³⁶⁾ y potencialmente causar efectos secundarios estrogénicos.

El anillo vaginal liberador de estradiol de dosis bajas (7,5 µg/día) produce niveles de estrógenos séricos de 6 a 8 pg/mL. Esta dosis es apropiada para el tratamiento de atrofia genital solamente, ya que los niveles sistémicos son muy bajos para mejorar los síntomas vasomotores. La proliferación endometrial usualmente ocurre con niveles de estrógenos séricos mayores a 19 pg/mL; por tanto, la adición de una progestina no es recomendada durante la terapia con dosis bajas⁽⁴⁰⁾.

La tibolona, un esteroide sintético, efectiva para el tratamiento de sofocos, también ha demostrado ser útil en el trata-

miento de la atrofia vaginal⁽⁴¹⁾.

OTRAS PRESCRIPCIONES

En un ensayo aleatorio, un humectante vaginal basado en policarbofilo provee alivio de síntomas vaginal en forma equivalente a los estrógenos vaginales e incluso disminuye el pH vaginal. Este humectante vaginal es libre de hormonas y forma una capa húmeda en la superficie de las células vaginales, proporcionando humectación continua por 48 a 72 horas, recuperando elasticidad y humedad natural⁽⁴¹⁾.

Los fitoestrógenos orales no han probado ser efectivos para el tratamiento de síntomas vaginales⁽⁴²⁾. Se comercializa en el mercado un gel vaginal a base de isoflavona de soya, que incrementa la regeneración del epitelio vaginal, ayudando a combatir la sequedad vaginal; pero, aún faltan estudios.

ALGUNAS DIRECTIVAS

La Administración Federal de Medicamentos - FDA y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos - ACOG recomiendan que la terapia hormonal posmenopáusica debe ser usada a la menor dosis y por el menor tiempo posible para el tratamiento de los síntomas menopáusicos⁽⁴³⁾. La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda que las mujeres con síntomas vasomotores leves primero consideren cambios en su estilo de vida. Para los sofocos moderados o severos, se recomienda la terapia hormonal. Se sugiere la terapia con progestinas, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, gabapentina como una alternativa para mujeres que desean evitar el uso de estrógenos⁽⁴⁴⁾.

La FDA⁽⁴³⁾, la Sociedad Norteamericana de Menopausia⁽⁴⁴⁾ y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá⁽⁴⁵⁾ recomiendan el uso de preparados de



estrógeno vaginal cuando los síntomas menopáusicos están limitados a la vagina.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La paciente en el climaterio tiene sofocos y síntomas vaginales de atrofia, ambos comunes en la transición menopáusica. A esta paciente se le debería indicar que los síntomas vasomotores generalmente mejoran o se resuelven en algunos años pero los síntomas vaginales no mejoran espontáneamente.

Dada la historia natural de los síntomas vasomotores, es razonable tratar de discontinuar la terapia hormonal cada 6 a 12 meses. Si los síntomas recurren, reiniciar el tratamiento y luego gradualmente titular la dosis o el número de días por semana⁽⁴⁶⁾. Infrecuentemente, los síntomas vasomotores persisten y requieren tratamientos a largo plazo.

Luego de esta revisión, podemos concluir que:

- La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la sequedad vaginal.
- El estrógeno es un tratamiento efectivo para sofocos, disminuyendo tanto la frecuencia como la severidad de estos.
- Todos los tipos y vías de administración de estrógeno son efectivos en el tratamiento de los síntomas vasomotores. El beneficio está relacionado a la dosis, pero aún las dosis bajas de estrógeno son frecuentemente efectivas.
- Para los síntomas vaginales, los estrógenos vaginales (administrados como cremas, tabletas o un anillo liberador de estradiol) son altamente

efectivos, con mejoría o alivio encontrado en 80 a 100% de las mujeres tratadas.

- Para las mujeres que presentan solamente síntomas vaginales, se prefieren las preparaciones vaginales sobre los estrógenos sistémicos, debido a que tienen una efectividad similar e incluso mayor y la absorción sistémica es mínima; de modo que los riesgos del estrógeno oral no se aplican y no es necesaria la adición de progestinas para proteger el útero.
- Las mujeres que presentan contraindicaciones para el uso de terapia hormonal pueden elegir el tratamiento con terapias no hormonales, tales como inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o gabapentina, reconociendo que los datos que respaldan su uso son limitados y que estas medicaciones no están aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

A pesar de la disponibilidad de la terapia hormonal desde hace muchos años, aún tenemos vacíos en nuestro conocimiento

Son necesarios los estudios longitudinales sobre síntomas menopáusicos para otros grupos étnicos. Se requiere mayor investigación y ensayos clínicos aleatorizados acerca de terapias alternativas, para abordar la estandarización de dosis de acuerdo con la eficacia clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. New Zealand Guidelines Group. Hormone replacement therapy. Summary document 2004. www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
2. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;96:351-8
3. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et

al. Management of menopause-related symptoms. Evidence report/technology assessment no. 120. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, March 2005. (AHRQ publication no. 05-E016-2.)

4. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med.* 2005;118:S14-24
5. Roberts H. Managing the menopause. *British Medical Journal.* 2007;334:736-41.
6. National Institutes of Health state of science conference statement on management of menopause-related symptoms. NIH, 2005. <http://consensus.nih.gov/>
7. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet.* 2005;366:409-21.
8. Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2338-47.
9. MacLennan A, Lester S, Moore V. Terapia de reemplazo estrogénico por vía oral versus placebo para el tratamiento de los sofocos. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD002978.
10. Gold EB, Sternfield B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol.* 2000;152:463-73.
11. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci.* 1990;592:52-86,123-33
12. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Obstet Gynecol.* 1998;92:982-8.
13. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2354-8.
14. Randolph JF Jr, Sowers MF, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1555-61.
15. Collins J. Treatment for menopausal symptoms. *Medicine.* 2006;34(1):31-7.
16. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JVV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001;75:1065-79.
17. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17-beta estradiol dose for treating



- vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;95:726-31.
18. Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:71-9.
 19. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med.* 2005;118:Suppl 2:74-8.
 20. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA.* 1980;244:1443-5.
 21. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med.* 1994;331:347-52.
 22. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flashes and sweats per day. *Maturitas.* 2005;50:222-30.
 23. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas.* 2005;51:21-8.
 24. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005;12:18-26.
 25. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20:1578-83.
 26. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2827-34.
 27. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:6919-30.
 28. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105:161-6.
 29. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flushes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:818-24.
 30. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Non hormonal therapies for menopausal hot flushes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:2057-71.
 31. Guttuso T Jr, 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.
 32. Mom CH, Buijs C, Willems PH, Mouritas MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;57:63-77.
 33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific Advisory Committee. Alternatives to HRT for the management of symptoms of the menopause. Opinion paper 6 May, 2006. www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1561.
 34. Grady D, Sawaya GF. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Am J Med.* 2005;118:S163-5.
 35. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:85-92.
 36. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2000;7:156-61.
 37. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 1998;92:722-7.
 38. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD001500.
 39. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: the detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88:222-8.
 40. Shepard B. Low vs. high-dose estradiol vaginal ring in treatment of sexual difficulties. *JAMA.* 2007;297(19):2076-7.
 41. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril.* 1994;61:178-80.
 42. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahlstrom T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2005;83:137-42.
 43. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA.* 2003;289:537-8.
 44. North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2004;11:589-600.
 45. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: the detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88:222-8.
 46. Grady D, Sawaya GF. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Am J Med.* 2005;118:Suppl 2:163-5.