

María Fasero Laiz
(coord.)

Sofocos

Meno**g**uías AEEM

Menogúa Sofocos

Coordinación

MARÍA FASERO LAIZ.
Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid
Corofas-Menopause. Madrid
Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

Autoría de los textos

MARÍA TERESA SÁNCHEZ (Hospital Sanitas la Zarzuela. Madrid)

LAURA BAQUEDANO (Hospital Miguel Servet. Zaragoza)

ISABEL GIPPINI REQUEIJO (Hospital Recoletas Campo Grande. Valladolid)

DANILO FUENTES (Experto en nutrición y deporte. Entrenador personal freelance. Valladolid)

CONCHA NAVARRO (Universidad de Granada. Granada)

ESTANISLAO BELTRÁN (Universidad de Granada. Granada)

MARIELLA LILUE (Clínica Palacios. Madrid)

IRIS PORCEL (Hospital Universitario San Agustín. Avilés-Asturias)

CARMEN PINGARRÓN (Hospital Quirón salud San José de Madrid. Universidad Europea de Madrid)

MERCEDES HERRERO (Gine 4. HM hospitales. Madrid)

PABLO ROMERO (Hospital Universitario de Poniente. Almería)

TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO (Universidad Complutense de Madrid)

MARÍA EMILIA CARRETERO ACCAME (Universidad Complutense de Madrid)

Revisores externos

SANTIAGO PALACIOS GIL ANTUÑANO
NICOLÁS MENDOZA LADRÓN DE GUEVARA
PLUVIO J. CORONADO MARTÍN



Este documento debe ser citado como: Fasero M, Sánchez M, Baquedano L, Gippini I, Fuentes D, Navarro C, Beltrán E, Lilue M, Porcel I, Pingarrón C, Herrero M, Romero P, Ortega T, Carretero E, Palacios S, Mendoza N, Coronado PJ. Sofocos, MenoGuía AEEM. Primera edición 2023.

© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

ISBN(e) 978-84-338-7274-6

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com

Diseño de cubierta: Púlsar Soluciones Gráficas.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice

1. Introducción ¿Por qué una Menopausia de sintomatología vasomotora?	7
<i>María Fasero</i>	
2. Metodología de la Menopausia	8
<i>María Fasero y Laura Baquedano</i>	
3. Definición, prevalencia, etiología y fisiopatología de los SF. Influencia en la calidad de vida y escalas de medida de la calidad de vida	11
<i>María Teresa Sánchez Rubio</i>	
3.1. Concepto	11
3.2. Factores de riesgo, predisponentes, desencadenantes y protectores de los SF ...	12
3.3. Fisiopatología de los SF	13
3.4. Calidad de vida y escalas de medida de la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS)	13
4. Tratamiento de los SF	19
4.1. ¿Deberían recomendarse los hábitos de vida saludables en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF?	19
<i>Isabel Gippini y Danilo Fuentes</i>	
Síntesis de la evidencia	
Resultados de la búsqueda	
Características de los estudios incluidos	
Tipo de recomendación	
4.2. ¿Deberían usarse los productos naturales vs. placebo en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF?	21
<i>Concha Navarro y Estanislao Beltrán</i>	
Síntesis de la evidencia	
Resultados de la búsqueda	
Características de los estudios incluidos	
Tipo de recomendación	
4.3. ¿Debería usarse la THM vs. placebo en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF?	24
<i>Mariella Lilue e Iris Porcel</i>	
Síntesis de la evidencia	
Resultados de la búsqueda	
Características de los estudios incluidos	
Tipo de recomendación	

4.4. ¿Qué tratamientos deberían usarse en mujeres en la posmenopausia con antecedentes de cáncer de mama para los SF?	27
<i>Carmen Pingarrón y Mercedes Herrero</i>	
Síntesis de la evidencia	
Resultados de la búsqueda	
Características de los estudios incluidos	
Tipo de recomendación	
4.5. ¿Deberían usarse los antagonistas de las neuroquininas vs. placebo en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF?	29
<i>Pablo Romero</i>	
Síntesis de la evidencia	
Resultados de la búsqueda	
Características de los estudios incluidos	
Tipo de recomendación	
4.6. Otros fármacos no hormonales para el tratamiento de los SF	31
<i>Teresa Ortega Hernández-Agero y María Emilia Carretero Accame</i>	
Síntesis de la evidencia	
Resultados de la búsqueda	
Características de los estudios incluidos	
Tipo de recomendación	
4.6.1. Fármacos que disminuyen los SF	31
4.6.2. Fármacos que pueden provocar los SF	32
5. ¿Hay SF en los hombres?	33
<i>María Fasero Laiz</i>	
6. ¿Qué repercusiones tienen los SF en el ámbito social, profesional y personal de las mujeres?	34
7. Algoritmos de decisión	35
7.1. Tratamiento de los SF en la mujer en general	35
7.2. Tratamiento de los SF en la mujer con antecedentes de cáncer de mama	36
8. Bibliografía	37
9. Tablas	48
10. Acrónimos	74
11. Información a mujeres y hombres	76

1. Introducción ¿Por qué una Menoguía de sintomatología vasomotora (SVM)?

María Fasero

Cuando nos enfrentamos al tratamiento de los (SF) y realizamos una búsqueda en buscadores de literatura gris, encontramos que al introducir el término "tratamiento de los SF" aparecen 5 millones de entradas. Encontramos remedios caseros, remedios naturales, trucos para aliviarlos, cómo evitar el abanico, etc.; esto hace pensar que estamos ante una sintomatología frecuente que provoca búsquedas frecuentes, pero en muchos casos con informaciones inadecuadas. Esto implica, la dificultad en la toma de decisiones para reconocer cuáles de los remedios que tenemos a nuestro alcance tienen un peso científico que nos ayude a elegir ese tratamiento como el más adecuado para nuestra mujer. Por otro lado, en estos últimos años, estamos asistiendo a un nuevo enfoque en el tratamiento de los SF basado en la modulación del impulso neuronal por parte de neurotransmisores; así como a la actuación de determinadas sustancias sobre el centro termorregulador. Por estos motivos, hemos decidido realizar esta menoguía que pueda ser de utilidad a quienes se dedican al cuidado de la salud de la mujer, donde puedan contrastar el peso científico de muchos de los tratamientos que disponemos en España. Esta menoguía intentará ser un manual de consulta fácilmente manejable por los profesionales, y no un tratado de menopausia; por ello, en las situaciones en la que las que se desee profundizar en el conocimiento de determinados aspectos, se aconseja al profesional la consulta de la bibliografía adjunta.

Para alcanzar este objetivo se han establecido una serie de preguntas PICO ((Paciente, Intervención, Comparación y Desenlace u Outcome) dentro de cada apartado que creíamos que era de interés en el tratamiento de los SF; y una vez establecidas evaluar la calidad de la evidencia científica. Esta menoguía se debe interpretar como una ayuda al profesional de la salud en la toma de decisiones; no obstante, sabemos que el criterio personal de cada profesional también debe formar parte de la decisión.

2. Metodología de la Menografía

María Fasero y Laura Baquedano

1. Revisión bibliográfica

En una primera parte, se realizó una revisión bibliográfica mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed®/MEDLINE (NCBI), Embase® (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). El objetivo fue realizar una revisión y actualización de la evidencia científica actualmente disponible sobre el tratamiento de los SF.

Para la realización de la búsqueda se incluyeron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

2.1. Criterios de inclusión y exclusión y extracción de datos

Con todas las referencias obtenidas tanto de la revisión de literatura gris como de la revisión de las bases de datos consultadas se diseñó una estrategia de búsqueda adaptada a los requisitos de cada base de datos, que incluyera una combinación de términos de búsqueda relacionados con cada pregunta clínica definida por el grupo de expertos/as. Se realizó un cribado inicial en base al título, el resumen y el tipo de estudio siguiendo los criterios de inclusión-exclusión que se definen a continuación. Posteriormente, se realizó una evaluación más exhaustiva de los estudios obtenidos, elaborando unas tablas resumen con los datos más relevantes de cada pregunta clínica.

Una vez elaboradas las tablas, el equipo revisor puso en común las tablas resumen y se realizó una síntesis narrativa y un análisis de la evidencia para cada pregunta clínica que

permitiera emitir los grados de recomendación correspondientes.

Tanto los criterios de inclusión como los criterios de exclusión se presentan a continuación.

Criterios de inclusión

La búsqueda se realizó de manera abierta para identificar todas las publicaciones en español e inglés relativas a los SF durante la peri-posmenopausia en los últimos 20 años. Como el objetivo era identificar las publicaciones con información relevante acerca del tratamiento de los SF, experiencia y calidad de vida de las mujeres que la padecen y tratamientos disponibles se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- Presentar información sobre la experiencia de las mujeres que padecen SF, la calidad de vida de estas mujeres, así como escalas de calidad de vida validadas para medir los SF.
- Presentar información sobre tratamientos para los SF incluida en revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales (cohortes y casos-control).

Criterios de exclusión

- No trate sobre la peri-posmenopausia.
- Estudios realizados en animales o in vitro.
- Editoriales, notas, comentarios, cartas, artículos de opinión y resúmenes de comunicaciones a congresos.
- No incluya información sobre SF o SVM, tratamientos para los SF o SVM, experiencia de las mujeres y calidad de vida.
- No estuviesen ni en español ni en inglés.

Extracción de datos

Una vez revisado que las publicaciones cumplían al menos uno de los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se procedió a la extracción de la información relevante de manera estandarizada. Para ello se elaboraron una serie de tablas donde se fue recopilando la información considerada relevante de los artículos seleccionados en la revisión.

2.2. Desarrollo de preguntas PICO

El equipo revisor, definió 6 preguntas PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Desenlace u Outcome) para obtener las siguientes preguntas clínicas y de investigación:

1. ¿Deberían aconsejarse los hábitos de vida saludables en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?
2. ¿Deberían usarse las terapias naturales vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?
3. ¿Debería usarse la terapia hormonal de la menopausia (THM) vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?
4. ¿Deberían usarse los antagonistas de las neuroquininas vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?
5. ¿Qué tratamientos deberían usarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama para los SF?
6. ¿Qué tratamientos farmacológicos no hormonales deberían usarse en mujeres con SF?

Se consideró que estas preguntas eran las más relevantes en el tratamiento de los SF,

por lo que el panel de personas expertas procedió a analizar la evidencia publicada sobre dichas preguntas.

Aunque el insomnio no es un objetivo de esta menografía, se recogen datos sobre alteraciones del sueño en los estudios revisados que creíamos relevantes al realizar la investigación.

Tras la contestación de las preguntas PICO se añadieron tres preguntas a esta menografía que creíamos de interés en relación con los SF.

7. ¿Hay SF en los hombres?
8. ¿Que tratamientos farmacológicos no hormonales pueden provocar SF?
9. ¿Qué repercusiones tienen los SF en el ámbito social, profesional y personal de las mujeres?

El grado de recomendación se estableció en función del tipo de estudio analizado al que se le asigna el nivel de evidencia.

Recomendación fuerte (a favor / en contra): recomendación con confianza en que los efectos deseados de la intervención superan a los indeseables (recomendación fuerte a favor), o en que los efectos indeseados de la intervención superan los deseados (recomendación fuerte en contra).

Recomendación débil (a favor /en contra): recomendación según la cual los efectos deseables probablemente superan los efectos no deseables (recomendación débil a favor de una intervención) o los efectos no deseables probablemente son mayores que los efectos deseables (recomendación débil en contra de una intervención), pero con una incertidumbre apreciable.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
ALTA	Es muy poco probable que una nueva investigación modifique nuestra confianza en la estimación del efecto.
MODERADA	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto, y quizás pueda modificar esta estimación.
BAJA	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que modifique esta estimación.
MUY BAJA	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

TIPO DE ESTUDIOS	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
1 METANÁLISIS REVISIONES SISTEMÁTICAS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	ALTA	RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR O EN CONTRA
2 ESTUDIOS DE COHORTES O CASOS Y CONTROLES	MODERADA O BAJA	RECOMENDACIÓN DÉBIL A FAVOR O EN CONTRA
3 ESTUDIOS NO ANALÍTICOS: SERIES DE CASOS	BAJA O MUY BAJA	RECOMENDACIÓN DÉBIL A FAVOR O EN CONTRA
4 OPINIÓN DE EXPERTOS	MUY BAJA	RECOMENDACIÓN DÉBIL A FAVOR O EN CONTRA

DESARROLLO DE LA MENOGRÍA DE SF

1. INTEGRACIÓN DEL GRUPO DE DESARROLLO

2. DEFINICIÓN DEL MARCO GENERAL DE LA MENOGRÍA

MUJERES CON SF

3. FORMULACIÓN DE PREGUNTAS PICO

¿Deberían aconsejarse los hábitos de vida saludables en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?

¿Deberían usarse las terapias naturales vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?

¿Debería usarse la terapia hormonal de la menopausia vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?

¿Deberían usarse los antagonistas de las neuroquininas vs. placebo en mujeres postmenopáusicas para el tratamiento de los SF?

¿Qué tratamientos deberían usarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama para los SF?

¿Qué tratamientos farmacológicos no hormonales deberían usarse en mujeres con SF?

4. IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

5. REDACCIÓN DE RECOMENDACIONES

6. ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO FINAL (REVISIÓN INTERNA Y EXTERNA)

3. Definición, prevalencia, etiología y fisiopatología de los SF. Influencia en la calidad de vida y escalas de medida de la calidad de vida. (1-41)

María Teresa Sánchez Rubio

3.1. Concepto

Como consecuencia de los cambios hormonales que se producen en la menopausia (secundarios a la pérdida definitiva de la actividad folicular del ovario), algunas mujeres presentan síntomas que pueden afectar a su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En general, son autolimitados y no presentan un problema grave de salud, pero pueden afectar de manera importante a la calidad de vida.

La SVM incluye SF, sudores, palpitaciones, insomnio, parestesias, cefalea y vértigos. La SVM puede provocar alteraciones del sueño que favorecen la aparición de cuadros de fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y pérdida de memoria.

Los SF habitualmente se presentan en la menopausia siendo el motivo más frecuente de consulta en esta etapa de la vida de la mujer y es el síntoma más característico del síndrome climatérico; sin embargo, existen otras causas responsables, menos frecuentes, como alteraciones fisiológicas, enfermedades, tratamientos o drogas que habría que descartar.

Los SF son sensaciones repentinas y subjetivas de calor asociados a una vasodilatación cutánea y sudoración seguidos de un descenso de la temperatura corporal y una aceleración transitoria de la frecuencia cardiaca. Generalmente se presentan en el tercio superior del

cuerpo (inicio en el pecho con extensión a cuello y cara) con una duración de pocos segundos a minutos (media de 3-4 minutos). Pueden ser diurnos o nocturnos (más frecuentes por la noche y en situaciones de stress), aislados o múltiples. Su intensidad varía de leve a moderado a severos.

Aproximadamente un 70-80% de las mujeres refieren SF; de ellas un 25% los refiere como moderados o severos y en un 10% interfieren en su vida cotidiana. El inicio de los síntomas puede preceder a la última menstruación. Un tercio de las mujeres pueden continuar con moderados-severos SF hasta 10 años después de la menopausia.

Respecto a su duración se pensaba que los SF disminuían y desaparecían a los pocos años de su inicio en la mayoría de las mujeres; sin embargo, existen datos que sugieren que pueden durar más. La duración media de los SF desde la última menstruación es de unos 4,5 años. Existen factores que pueden prolongar su duración, como la menopausia precoz, el bajo nivel educativo, el stress y la depresión y/o ansiedad en la transición a la perimenopausia.

La duración puede ser mayor en mujeres con menopausia más temprana. Los síntomas suelen aparecer en la transición a la menopausia con una frecuencia aproximada del 40% en la transición inicial aumentando hasta

el 60-80% en la última fase de la transición y menopausia inicial. Pueden reaparecer tras el cese del tratamiento (hormonal y no hormonal).

La frecuencia de los SF parece que varía según la etnia y la cultura.

La mayoría de las mujeres refieren estos síntomas como severos, pero sólo un 20-30% solicitan atención médica para su tratamiento.

3.2. Factores de riesgo, predisponentes, desencadenantes y protectores de los SF.

Existen una serie de **factores de riesgo o predisponentes** para la aparición de SF que se describen en la siguiente tabla.

Obesidad: el índice de masa corporal (IMC) es buen predictor de los SF. Un IMC >30 se asocia con SF intensos o moderados comparados con IMC <24,9. La disminución de peso puede ayudar a su disminución.

La menopausia quirúrgica vs la natural: la menopausia quirúrgica presenta mayor riesgo de los SF moderados o severos por la brusca caída de los esteroides gonadales. El ovario durante la menopausia natural sintetiza andrógenos que por su conversión periférica a estrógenos atenúan.

Polimorfismo de la enzima p450: la presencia de CYP1B1 está fuertemente asociada a SF severos y persistentes independientemente de la concentración de estradiol y estrona.

Escasa actividad física

Etnia: son más frecuentes en las africanas que en las caucásicas y menos frecuentes en la población japonesa y china.

Variantes genéticas: 14 variantes genéticas localizadas en la región del cromosoma 4 que codifica la proteína Taquiquinina 3 están relacionadas con la aparición de SF.

Antecedentes de síndrome premenstrual (SPM): mujeres con SPM tiene menos síntomas durante la transición a la menopausia, pero experimentan casi el doble de SF, alteraciones del sueño, alteraciones del ánimo y disminución de la libido en la posmenopausia.

Entre los **factores desencadenantes de los SF** se incluyen:

- Elevación de la temperatura ambiental o los espacios cerrados
- Ingesta de alcohol, comidas copiosas y bebidas calientes
- Tabaco
- Situaciones de estrés y violencia machista.
- Ejercicio físico
- Actividad sexual
- Exceso de trabajo
- Alteraciones del sueño

Entre los **factores protectores para el desarrollo de SF** se encuentran:

- Dieta mediterránea: ejerce efecto protector (disminución de hasta un 20% los SF)
- Dieta muy rica en fitoestrógenos también disminuyen lo SF (asiáticas)

3.3. Fisiopatología de los SF

La causa de los SF no se ha establecido por completo. En la fisiopatología de los SF hay 3 componentes interconectados que pueden participar:

1. Centro termorregulador
2. Mensajeros neuroquímicos
3. Sistema vascular periférico (como efector)

Parece que los episodios de SF se deben a una menor respuesta del hipotálamo a los cambios de temperatura (estrechamiento de la zona termoneutral) como consecuencia de la disminución de los niveles de estrógenos. Pero en sí, no representa la única causa ya que no existen diferencias significativas en los niveles de estrógenos entre las mujeres sintomáticas y asintomáticas.

La observación de niñas prepúberes cuyos estrógenos endógenos son muy bajos en ausencia de SF proporciona la evidencia de

que el hipoestrogenismo no es únicamente el responsable de los SF.

Otra de las teorías aceptadas es que como consecuencia de la disminución de los estrógenos se produce un desequilibrio a nivel de los neurotransmisores Serotonina y Noradrenalina que, a su vez, provoca un aumento de la sensibilidad del receptor hipotalámico y contribuye al estrechamiento de la zona termoneutral y a las respuestas exageradas al cambio de temperatura corporal.

Otra hipótesis sugiere que las neuronas KNDy (Kisspeptina, neurokinina B, Dinorfina) median en los cambios de la termorregulación.

El centro termorregulador del hipotálamo está innervado por las neuronas NKDy (kisspeptina, neurokinina B y dinorfina) que son estimuladas por la neurokinina B (NKB) e inhibidas por los estrógenos. Con la menopausia se produce una disminución de los estrógenos y el estímulo de la NKB aumenta. Esto provocaría una activación desregulada de las neuronas KNDy y la aparición de SF. El uso de antagonistas del receptor de la neurokinina B (NK3R) podría ser una alternativa a la THM en el manejo de los SF.

A todas las alteraciones en el centro termorregulador y en los neurotransmisores se une una inapropiada vasodilatación periférica con aumento de flujo sanguíneo digital y cutáneo. La sudoración provoca una rápida pérdida de calor y una disminución de la temperatura corporal hasta valores normales, mientras que los escalofríos pueden aumentar la temperatura y ser un mecanismo normal para restaurar la temperatura corporal normal. La administración de estrógenos restaura la zona termoneutral y; en gran medida, disminuyen los SF.

3.4. Calidad de vida y escalas de medida de la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS)

El concepto de calidad de vida (CV) ha evolucionado con el tiempo. En 1994 la OMS la define como "la percepción que tiene el

individuo de situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas e intereses". Por tanto, es un concepto variable e individual.

Cuando una enfermedad afecta a una persona el deterioro no sólo afecta a nivel emocional sino que puede repercutir en su familia, en su capacidad económica e, incluso, en sus valores políticos y/o religiosos; así, surge la necesidad de crear un nuevo término: calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) definida como "la valoración subjetiva del paciente orientada hacia el exterior del mismo y centrada en el impacto de la salud sobre su capacidad de llevar una vida subjetivamente satisfactoria".

La medición de la CVRS en la menopausia se debe centrar principalmente en la percepción de la mujer sobre su estado de salud, siendo ella parte activa en este proceso. La mejoría de la CVRS en la menopausia está relacionada con una disminución de la SVM.

Los instrumentos para medir la CVRS pueden ser genéricos y específicos:

- Genéricos: miden múltiples dominios como el funcionamiento físico, social y mental, aplicables a todos los individuos, independientemente de la patología que les afecte.
- Específicos: miden varias áreas, pero prestando especial atención a los problemas secundarios a una patología concreta.

Entre las escalas más importantes de CVRS se encuentran: Índice de Blatt-Kupperman, el Women Health Questionnaire (WHQ), el cuestionario MENCAV, la Menopause Rating Scale (MRS), la Menopause Quality of Life (MEN-QOL), la Utian Quality of Life Score (UQOL), la Escala climatérica de Greene, la Escala Cervantes (EC) y la escala cervantes en su versión corta (C-SF).

1. ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN

Ha sido el referente tradicional para valorar el impacto de la THM en los síntomas de la menopausia. Valora 11 síntomas en una escala que abarca de 0 (ausencia de clínica) hasta el 3 (clínica severa). La puntuación permite clasificar la sintomatología climatérica en leve, moderada y grave. Ha sido criticado en los últimos años al no reflejar cómo las mujeres perciben sus síntomas o responden al tratamiento, por lo que en la actualidad se aconsejan otras escalas de medida disponibles más modernas.

2. WOMEN HEALTH QUESTIONNAIRE (WHO)

Cuestionario desarrollado en Inglaterra en 1992 que mide la salud física y emocional de la mujer. Consta de 36 ítems reunidos en 9 subescalas. Según la intensidad de los síntomas se evalúa de 1 a 4 (a mayor puntuación mayor severidad). Ha sido ampliamente utilizada para evaluar los cambios inducidos por los diferentes tratamientos.

3. CUESTIONARIO MENCAV

Es la primera escala creada en lengua castellana. Contiene 37 ítems divididos en 5 dimensiones: salud física (10 ítems), psíquica (9 ítems), relaciones de pareja (4 ítems), relaciones sexuales (4 ítems) y soporte social (10 ítems).

4. UTIAN QUALITY OF LIFE SCORE (UQOL)

Cuestionario desarrollado en EE. UU. compuesto por 23 ítems agrupados en 4 dominios denominados ocupacional, salud, emocional y sexual.

5. MENOPAUSE RATE SCALE (MRS)

Es una escala de autoevaluación confeccionada en 1994 en Alemania, Suiza y Austria. Consta de 11 ítems agrupados en 3 dominios: somático-vegetativo (SF, alteraciones del sueño, dolores articulares y/o musculares, palpitations), psicológico (depresión, irritabilidad, cansancio físico y/o mental) y urogenital (sequedad vaginal, problemas sexuales,

incontinencia urinaria). Cada síntoma se evalúa de 0 a 4 (0=sin molestia; 4= molestia intolerable). Es un instrumento fiable para evaluar la CVRS en la práctica clínica al ser corto y fácil de aplicar. En la actualidad se encuentra disponible en 25 idiomas y ha sido validada en diferentes países.

6. MENOPAUSE QUALITY OF LIFE (MEN-QOL)

Es un cuestionario específico para evaluar la CVRS en la menopausia desde la perspectiva propia de las mujeres. Posee fiabilidad, validez y sensibilidad. Se identifican 29 síntomas agrupados en 4 dominios: vasomotor, psicosocial, físico y sexual. La puntuación oscila de 0 (no le afecta nada) a 6 (le afecta mucho). La puntuación no es global, sino en cada área particular.

7. ESCALA CLIMATÉRICA DE GREEN

Es un cuestionario en el que se analizan varios síntomas para establecer si existe relación entre ellos y, así, establecer grupos o dominios. Se valoran 21 síntomas de 0 (ninguna molestia) a 3 (le afecta mucho). Todos englobados en 4 dominios: vasomotor, psicológico, somático y sexual.

Todos los cuestionarios anteriores están validados; no obstante, para la evaluación de la CVRS de las mujeres españolas se aconseja un cuestionario validado para la mujer española, que sea sencillo y rápido de manejar en la práctica clínica habitual por lo que en esta menoguía aconsejamos para medir la CVRS de la mujer española en la menopausia LA ESCALA CERVANTES EN SU VERSIÓN CORTA.

Cuestionario C-SF es un cuestionario multidimensional autoadministrado diseñado para medir la CVRS en la mujer en la peri y posmenopausia con cuatro dimensiones de primer orden y tres de segundo orden: Menopausia y Salud (Síntomas Vasomotores, Salud y Envejecimiento); y Psicología, Sexualidad y Relación de pareja. El cuestionario se puntúa en una

8. ESCALA CERVANTES VERSIÓN LARGA (EC) Y VERSIÓN CORTA (C-SF)

Es un cuestionario específico de CVRS que se desarrolló originalmente en español. Su ámbito de aplicación es la población femenina española entre 45 y 65 años.

Es de fácil comprensión por la mujer con una corrección rápida, sencilla y útil.

Es una buena herramienta de selección del tratamiento y permite valorar los resultados obtenidos con él. Está patentada por la AEEM. (37)(38).

La escala original o también conocida como versión larga, consta de 31 ítems agrupados en 4 dominios (menopausia y salud — con subdimensiones de SVM, salud y envejecimiento—, psíquico, sexualidad, y relación de pareja). Esta escala cervantes se redujo a 16 ítems (C-SF) manteniendo todas las propiedades psicométricas. Tiene una 51% de la longitud de la EC original, pero es de más fácil manejo en la práctica clínica habitual. La media de tiempo utilizado para completar el cuestionario es de 2,5 +/- 1.6 min; lo que la convierte en una herramienta útil.

métrica que va de 0 a 100 tanto para la puntuación total como para cada una de sus dimensiones, donde 0 indica que no hay impacto o interferencia de los síntomas de la menopausia y 100 implica el mayor impacto o interferencia posible en la CVRS.

También ha demostrado que un cambio de 6,7 puntos en la puntuación total de la escala,

es indicativo de un aumento significativo en el grado de incapacidad para el trabajo/las actividades cotidianas, mayor pérdida económica por disminución de la productividad en el trabajo, menos años de esperanza de vida sin discapacidad, menos horas de sueño tranquilo y más visitas al médico por año debido a los síntomas de la menopausia; por lo que los scores sucesivos en la C-SF podrían ayudarnos en la monitorización del tratamiento pautado al indicar si la mujer está mejorando su CVRS con el tratamiento.

La escala C-SF ha demostrado también tener un valor predictivo en la respuesta a un

tratamiento; ya que es capaz de predecir en función del score inicial la respuesta significativa de la CVRS de la mujer cuando se prescribe un determinado tipo de tratamiento.

Por ello desde esta Menoguía, animamos a instaurar la pauta de tratamiento que pueda modificar la CVRS de la mujer en la menopausia en función de su C-SF inicial y a monitorizar la respuesta al tratamiento con C-SF sucesivas en un plazo no inferior a 3 meses para valorar el cambio en la calidad de vida.

A continuación se muestra el formato actual validado de la C-SF y la gráfica predictiva de la C-SF.

Este cuestionario ha demostrado ser sensible al cambio cuando la CVRS de la mujer en la posmenopáusica cambia, debido principalmente a factores externos como puede ser el tratamiento de los síntomas de la menopausia; por lo tanto, desde esta menoguía animamos a la utilización de este instrumento para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La investigación sobre C-SF ha demostrado que cuando una mujer presenta en el dominio menopausia y salud una puntuación >25 puntos, este score presenta una sensibilidad y especificidad >80% para identificar mujeres con SVM moderada-grave que requieren tratamiento farmacológico.



ESCALA CERVANTES-SFv2 (ESCALA CALIDAD DE VIDA)

Por favor lea atentamente cada una de las preguntas que vienen a continuación.

Comprobará que al lado del 0 y del 5 aparecen las dos formas opuestas de responder a la pregunta. Entre el 0 y el 5 figuran 4 casillas numeradas de 1 al 4 que expresan las respuestas intermedias. Marque el número que considere más adecuado entre lo que piensa y siente y las respuestas que se proponen.

La pregunta 13 y 14 están relacionadas con la actividad sexual (relaciones sexuales o masturbación) y las preguntas 15 y 16 están relacionadas con la pareja (permanente o esporádica).

No piense demasiado las respuestas, no hay respuestas buenas o malas, todas deben responderse con sinceridad. Quizá considere preguntas demasiado personales; no se preocupe el cuestionario es confidencial.

RECUERDE CONTESTAR TODAS LAS PREGUNTAS. Si hay una pregunta en blanco el cuestionario se podría invalidar. Si no tiene pareja en este momento no conteste las preguntas 15 y 16.

1. De pronto noto que empiezo a sudar sin que haya hecho ningún esfuerzo	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
2. Noto sofocaciones	Nunca	0	1	2	3	4	5	En todo momento
3. Durante el día noto que la cabeza me va doliendo cada vez más	Nunca	0	1	2	3	4	5	Todos los días
4. Aunque duermo, no consigo descansar	Nunca me ocurre	0	1	2	3	4	5	Constantemente
5. Noto que el corazón me late muy deprisa y sin control	Nada	0	1	2	3	4	5	Mucho
6. Noto hormigueos en manos y pies	No, en absoluto	0	1	2	3	4	5	Insoportable
7. Me da miedo hacer esfuerzos porque se me escapa la orina	No, en absoluto	0	1	2	3	4	5	Mucho
8. Mi salud me causa problemas con la actividad diaria (trabajos domésticos, ir al trabajo, etc..)	En absoluto	0	1	2	3	4	5	Constantemente
9. He notado que tengo más sequedad en la piel	No, como siempre	0	1	2	3	4	5	Si, mucho más
10. No puedo más de lo nerviosa que estoy	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
11. Todo me aburre, incluso las cosas que antes me divertían	No es cierto	0	1	2	3	4	5	Cierto
12. Desde que me levanto me encuentro cansada	Nada	0	1	2	3	4	5	Completamente
13. En mi vida el sexo es ...	Nada importante	0	1	2	3	4	5	Muy Importante
14. Estoy satisfecha con la actividad sexual que tengo en este momento (incluso si no tengo)	Nada	0	1	2	3	4	5	Completamente
Si no tiene usted pareja en este momento no conteste a las siguientes preguntas								
15. Me considero feliz en mi relación de pareja	Nada	0	1	2	3	4	5	Muy importante
16. Mi papel como esposa o pareja es ...	Nada importante	0	1	2	3	4	5	Muy importante

CORRECCIÓN: los valores para cada dominio oscilan entre 0 y 100, siendo 0 la mejor y 100 la peor calidad de vida.

Una pregunta en blanco invalida el dominio al que pertenece y la puntuación global debe hacerse sin dicho dominio (dividiendo por los dominios que se incluyen).

Subdominio Vasomotor = $(C1 + C2) * 10$.

Subdominio Salud = $(C3 + C4 + C5) * 6.67$.

Subdominio Envejecimiento = $(C6 + C7 + C8 + C9) * 5$.

Domino Menopausia-Salud = $(\text{Vasomotor} + \text{Salud} + \text{Envejecimiento}) / 3$.

Domino Psíquico = $(C10 + C11 + C12) * 6.67$.

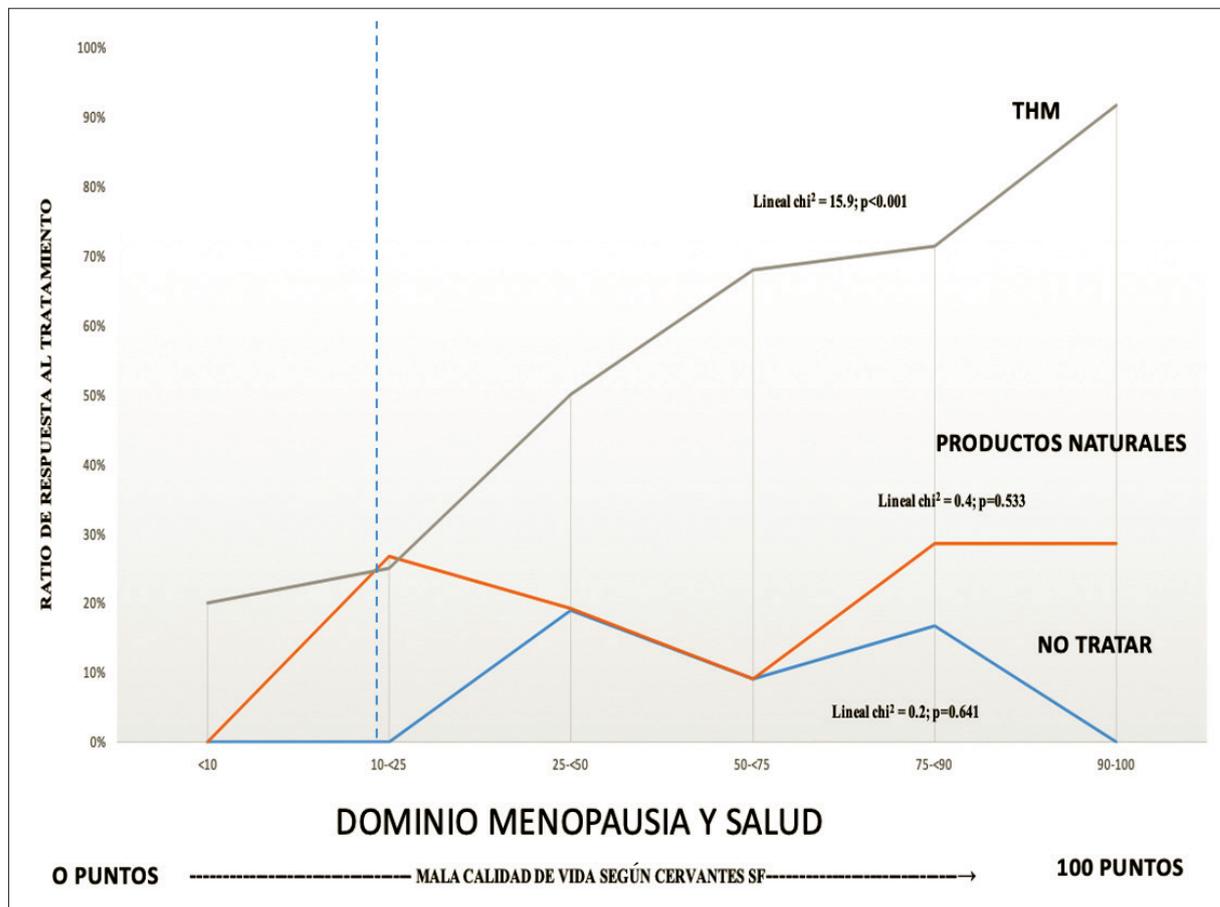
Domino Sexualidad = $100 - (C13 + C14) * 10$.

Domino Pareja = $100 - (C15 + C16) * 10$.

Puntuación Cervantes SFv2 global = $(\text{Menopausia-Salud} + \text{Psíquico} + \text{Sexualidad} + \text{Pareja}) / 4$.

En caso de no pareja: Cervantes SFv2 no pareja = $(\text{Menopausia-Salud} + \text{Psíquico} + \text{Sexualidad}) / 3$.

Valor predictivo de la C-SF en respuesta a un tratamiento.



Interpretación de la figura

En la línea vertical % de mujeres estimado que van a mejorar la CVRS con un determinado tratamiento. (THM, productos naturales, no hacer tratamiento).

En la línea horizontal score en el dominio Menopausia y salud (SVM, Salud y Envejecimiento). El cuestionario se puntúa en una métrica que va de 0 a 100 donde 0 indica que no hay impacto o interferencia de los síntomas

de la menopausia y 100 implica el mayor impacto o interferencia posible en la CVRS.

La línea discontinua marca el punto de inflexión a partir del cual solo se puede predecir una mejoría de la CVRS en el dominio menopausia y salud empleando la THM (25 puntos); con los productos naturales o no realizar tratamiento a partir de este score no se puede predecir una buena respuesta. (41)

4. Tratamiento de los SF

4.1. ¿Deberían recomendarse los hábitos de vida saludables en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF? (Tabla 1 y 2)

Isabel Gippini y Danilo Fuentes

La actividad física es cualquier movimiento voluntario producido por los músculos y que tiene como consecuencia el gasto de energía; sin embargo, el ejercicio físico (EF) es una actividad planificada y repetitiva cuyo objetivo es mejorar el funcionamiento del organismo que debe ser planificada por un especialista de acuerdo con las características de cada mujer.

El (EF) es un promotor de la salud en general. Entre sus beneficios se encuentran el mantenimiento del peso adecuado, el alivio del estrés, el aumento de la fuerza muscular, la mejora del equilibrio y la coordinación, la mayor resistencia ósea, y el aumento de la atención mental. Además, el EF mejora la evolución de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes, la osteoporosis o la demencia.

Recomendaciones basadas en evidencia

Ejercicio físico (42-55)

- Los ejercicios de resistencia han demostrado reducir la frecuencia de SF severos o moderados en mujeres en la posmenopausia.
- El EF (multicomponente) tiene efecto positivo en los síntomas de la menopausia, el estado psicológico y los síntomas vasomotores.

- El ejercicio aeróbico puede reducir la frecuencia de los SF y mejorar la CVRS en las mujeres con sobrepeso.
- El ejercicio aeróbico puede mejorar la calidad del sueño y reducir los SF en mujeres menopaúsicas sintomáticas.
- Ningún ECA ha demostrado el EF es efectivo para el tratamiento de SF y sudores nocturnos.
- El yoga no mejora los SF, pero reduce el insomnio.

Conclusión: La evidencia es no concluyente respecto a la utilización del EF como tratamiento de los SF en la menopausia, aunque los beneficios adicionales que aporta lo hacen recomendable para esta etapa de la vida. Recomendación fuerte a favor.

Dieta (56-62)

La pérdida de peso en mujeres obesas o con sobrepeso mejora los SF.

- Una dieta vegana y baja en grasas con suplemento de 86 gramos de soja reduce la frecuencia y severidad de SF.
- El consumo de dieta mediterránea o frutas reduce el riesgo de aparición de SF mientras que el consumo alto en grasas y azúcares aumenta la aparición de SF.

Conclusión: una dieta de estilo mediterráneo que asocie control de peso tiene efecto beneficioso sobre los SF. Recomendación fuerte a favor.

Hábitos tóxicos (63-77)

- El consumo de tabaco incrementa el riesgo de padecer SF. En pacientes fumadoras, el dejar el hábito mejora la intensidad y la frecuencia de los SF en la transición menopáusica. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**
- Cuanto mayor sea el consumo de alcohol, mayor es la posibilidad de padecer SF y de que estos aparezcan antes. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

Conclusión: existe una fuerte correlación entre el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y la aparición de SF en las mujeres en la posmenopausia. Es aconsejable disminuir el consumo de estos dos hábitos tóxicos para evitar la aparición o el empeoramiento de los SF. Recomendación fuerte a favor.

Otros:

- Hay correlación positiva entre el consumo de cafeína y la frecuencia y severidad de SF. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**
- Aunque se necesitan más estudios, es recomendable el mantener un peso adecuado, no fumar y la práctica regular de ejercicio para aliviar los SF. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

Terapias alternativas (78-90)**TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL (TCC)**

La TCC muestra reducción de SF, mialgias, ansiedad y depresión, incrementando la CVRS. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

MINDFULNESS

Las intervenciones de mindfulness muestran mejoría de los SF, CVRS, calidad de sueño, ansiedad y estrés percibido. **RECOMENDACIÓN DÉBIL A FAVOR.**

HIPNOSIS

La hipnosis tiene evidencia consistente en reducción clínicamente significativa de los SF. Sin embargo, su uso en la práctica clínica está limitada por la falta de accesibilidad a profesionales capacitados. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

ACUPUNTURA

La evidencia recopilada no es suficiente para afirmar la efectividad de la acupuntura dado que muestra efectos similares a la acupuntura simulada. **RECOMENDACIÓN DÉBIL EN CONTRA.**

RECOMENDACIONES FINALES

Aunque se necesitan más estudios, es recomendable el mantener un peso adecuado, no fumar y la práctica regular de EF para aliviar los SF. Recomendación fuerte a favor.

CONSEJOS

Reducir la temperatura ambiente, vestirse por capas, las bebidas frías y los ventiladores o el aire acondicionado pueden minimizar los SF. Recomendación débil a favor.

PUNTOS CLAVE

1. La evidencia no es concluyente respecto a la utilización del EF como tratamiento de los SF en la menopausia, aunque los beneficios adicionales que aporta lo hacen recomendable para esta etapa de la vida.
2. Una dieta de estilo mediterráneo que asocie control de peso tiene efecto beneficioso sobre los SF.
3. Existe una fuerte correlación entre el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y la aparición de SF en las mujeres en la posmenopausia. Es aconsejable disminuir el consumo de estos dos hábitos tóxicos para evitar la aparición o el empeoramiento de los SF.
4. La TCC muestra reducción de los SF, mialgias, ansiedad y depresión, incrementando la CVRS.
5. La hipnosis tiene evidencia consistente en reducción clínicamente significativa de los SF; sin embargo, su uso en la práctica clínica está limitada por la falta de accesibilidad a profesionales capacitados.
6. Aunque se necesitan más estudios, es recomendable el mantener un peso adecuado, no fumar y la práctica regular de EF para aliviar los SF. Recomendación fuerte a favor.

4.2. ¿Deberían usarse los productos naturales vs. placebo en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF? (91-133)

Concha Navarro y Estanislao Beltrán

La revisión bibliográfica en este apartado se ha realizado sobre medicamentos a base de plantas de uso bien establecido (WEU). Están sometidos a la legislación propia de los medicamentos de cualquier origen (natural o sintético) y pueden ser dispensados sin receta médica. Para su comercialización se requiere la realización de ensayos clínicos que sustenten la indicación terapéutica.

No se incluyen en la revisión bibliográfica de la menoguía ni complementos alimenticios, ni nutraceuticos.

COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS.

De acuerdo con la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 10 de

junio de 2002, se entenderá por tales a los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico y en su etiqueta, presentación y publicidad no atribuirá a los complementos alimenticios la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana.

NUTRACÉUTICOS

Denominación NO recogida hasta el momento por las autoridades sanitarias, por lo que no se dispone de ninguna legislación específica sobre los productos comercializados bajo esta definición. Se pueden considerar como tales a productos procedentes de alimentos, con propiedades biológicas beneficiosas para la salud.

Nutracéutico es un término vago y no discriminatorio. La evidencia sugiere que debe ser abandonado en favor de una terminología más precisa.

Comparación de formas de comercialización

	Medicamento fitoterápico	Complemento alimenticio
DESTINATARIOS	Personas tanto enfermas como sanas	Personas sanas
USO	Terapéutico y preventivo	Nutricional y preventivo
ALEGACIÓN	Indicación terapéutica	Declaración nutricional de propiedades saludables o preventivas
EVALUACIÓN PRECOMERCIALIZACIÓN	Exhaustiva	Media
INFORMACIÓN AL CONSUMIDOR	Exhaustiva	Limitada
CALIDAD	Impuesta por regulación	Depende del fabricante

4.2.1. CIMICIFUGA RACEMOSA (CR) iCR (Extracto isopropanólico de las partes subterráneas de *C. racemosa*) (TABLA 3)

Dado que los beneficios superan los riesgos y se acompaña de un buen perfil de seguridad en los tejidos estrógenos sensibles, con una ausencia de efectos secundarios, iCR puede ser recomendado en el tratamiento de los SF.

Puede ser empleada con seguridad tanto en mujeres con menopausia natural como en pacientes con tumores estrógeno dependientes que presenten SF.

Dosis efectiva 40 mg/día de iCR.

Respecto a aquellas mujeres con cáncer de mama en tratamiento con cisplatino, solo hay un estudio in vitro sobre células EMT-6, de cáncer de mama de ratón (RE-RP-), en el que se observó un ligero efecto inhibitor de la acción del cisplatino. **No hay ensayos sobre cáncer de mama humano; por lo que puede ser prudente abstenerse de su uso en pacientes en tratamiento actual con cisplatino.**

4.2.2. ISOFLAVONAS DE SOJA (TABLAS 4, 5, 6 Y 7)

Las evidencias disponibles hasta el momento actual son contradictorias en lo que se refiere al uso de los suplementos dietéticos de soja y los extractos de trébol rojo para el tratamiento de los SF.

La utilización de extractos de semillas soja con isoflavonas y, sobre todo, la genisteína

purificada o sintética, da lugar a un alivio de los SF de forma significativamente superior al placebo, como confirman algunos metaanálisis realizados sobre el particular. Ello, en unión de la mejora de la CVRS de las participantes en los estudios, permite recomendar el empleo de preparados de soja normalizados en su contenido en genisteína (≥ 15 mg/día) en el tratamiento de los SF.

Se recomienda el empleo de preparados de soja normalizados en su contenido en genisteína (≥ 15 mg/día) en el tratamiento de los SF.

4.2.3 LÚPULO (TABLA 8)

El balance positivo a favor de la eficacia frente a los efectos secundarios permite tener en consideración los preparados de lúpulo, con un contenido de 100 μ g de 8-PN (8-prenilnaringenina) por tableta/día en el tratamiento de los SF.

Se recomiendan los preparados de lúpulo con un contenido de 100 μ g de 8-PN por tableta/día en el tratamiento de los SF.

4.2.4 SALVIA (TABLA 9)

Lo preparados obtenidos a partir de hojas frescas de *S. officinalis*, mejoran, además de los SF, distintos síntomas asociados a la menopausia, tales como sudoración nocturna, palpita-

ciones, dolores osteomusculares, depresión, ansiedad, alteraciones del sueño y deseo sexual, además de presentar una relación a favor del efecto buscado frente a la baja aparición de reacciones adversas de escasa entidad. Las dosis recomendadas son de 300-400mg/día del citado extracto.

Se recomiendan los preparados de *salvia. officinalis* Las dosis recomendadas son de 300-400mg/ día.

4.2.5. EXTRACTO CITOPLASMÁTICO DE POLEN (TABLA 10)

El extracto citoplasmático de polen es una alternativa no hormonal eficaz y segura para el tratamiento de los SF, con mejoría de

otros parámetros que afectan a la CVRS, con una buena relación entre eficacia y efectos secundarios. La dosis recomendada es de dos tabletas (160 mg de extracto citoplasmático) /día durante los dos primeros meses, continuando con 1 tableta/día. Puede ser empleado en pacientes con antecedentes de cáncer hormono-dependiente.

Se recomiendan los preparados de extracto citoplasmático de polen. La dosis recomendada es de 160 mg/día durante los dos primeros meses, continuando con 80 mg /día.

Puede ser empleado en mujeres con antecedentes de cáncer hormono-dependiente.

PUNTOS CLAVE

1. Dado que los beneficios superan los riesgos y se acompaña de un buen perfil de seguridad en los tejidos estrógenos sensibles, con una ausencia de efectos secundarios, iCR puede ser recomendado en el tratamiento de los SF. Puede ser empleada con seguridad tanto en mujeres con menopausia natural como en pacientes con tumores estrógeno dependientes que presenten SF.
2. Las evidencias disponibles hasta el momento actual son contradictorias en lo que se refiere al uso de los suplementos dietéticos de soja y los extractos de trébol rojo para el tratamiento de los SF. Si se decide usarlos se recomienda el empleo de preparados de soja normalizados en su contenido en genisteína (15 mg/día).
3. El balance positivo a favor de la eficacia frente a los efectos secundarios permite tener en consideración los preparados de lúpulo, con un contenido de 100 µg de 8-PN.
4. Los preparados obtenidos a partir de hojas frescas de *S. officinalis*, pueden mejorar los SF. Las dosis recomendadas son de 300-400mg/ día del citado extracto.
5. El extracto citoplasmático de polen es una alternativa no hormonal eficaz y segura para el tratamiento de los SF, con mejoría de otros parámetros que afectan a la CVRS, con una buena relación entre eficacia y efectos secundarios. La dosis recomendada es de 160 mg/día durante los dos primeros meses, continuando con 80 mg /día.

4.3. ¿Debería usarse la THM vs. placebo en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF? (Tabla 11) (134-173)

Mariella Lilue e Iris Porcel

Todas las combinaciones de THM son superiores al placebo en el tratamiento de los SF. Recomendación fuerte a favor.

4.3.1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Tanto la vía transdérmica como la vía oral son efectivas para el tratamiento de los SF. Recomendación fuerte a favor.

4.3.2. DOSIS

Todas las dosis de THM son efectivas.

Las dosis bajas, incluso mínimas son efectivas para el tratamiento de los SF con menos efectos secundarios. Las dosis mínimas tardarán un poco más (1 semana) en conseguir el mismo efecto que las dosis más altas. El efecto se suele conseguir en 3-4 semanas. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

Las dosis "estándar" de estrógenos administradas diariamente, como el 17-beta estradiol (1 mg/día por vía oral o 0,05 mg/día por vía transdérmica) son adecuadas para el alivio de los SF en la mayoría de las mujeres. Una excepción son las mujeres más jóvenes después de una ooforectomía bilateral; a menudo requieren dosis más altas (2 mg de estradiol oral o 0,1 mg de estradiol transdérmico o su equivalente) durante los primeros dos o tres años después de la cirugía; la dosis puede reducirse posteriormente.

El enfoque actual es comenzar con dosis más bajas, como estradiol transdérmico (0,025 mg) o estradiol oral (0,5 mg/día), y aumentar si es necesario, para aliviar los síntomas.

4.3.3 USO DE PROGESTERONAS Y DIU DE LEVONORGESTREL (52 MG) EN LA THM Y PATRÓN DE SANGRADO

Todas las dosis de progesterona previenen la hiperplasia endometrial.

NORETISTERONA ACETATO (NETA) presenta un patrón más favorable de sangrado con respecto a DIENOGEST.

NETA continuo tiene mejores tasas de amenorrea comparado con acetato de medroxi-progesterona (AMP).

THM oral mejor patrón de sangrado que THM transdérmica. RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.

El DIU de levonorgestrel (LNG) (52 mg: Mirena) es seguro en protección endometrial, cuando se combina con estrógenos para la THM. **RECOMENDACIÓN A FAVOR.**

DIU de LNG mejor protección endometrial y menor cantidad de sangrado que progesteronas secuenciales. **Recomendación a favor.**

El perfil de paciente para DIU DE LNG más estrógeno natural será la perimenopausia con SF que tuviese abundantes sangrados y necesitase anticoncepción. Esta combinación se podrá mantener en la postmenopausia hasta caducidad del DIU. RECOMENDACIÓN A FAVOR.

Estradiol/PNM oral, estradiol más NETA y estradiol más DIU-LNG mejores tasas de amenorrea comparado con otras formulaciones. RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.

4.3.4. EFECTO SECUNDARIO: TROMBOSIS

Estrógenos transdérmicos menos trombotico y pocos efectos sobre la coagulación. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

PNM más segura que progestágenos sintéticos recomendación fuerte a favor.

Estrógenos conjugados equinos (ECC) más riesgo trombotico que estradiol.

ECC más AMP más riesgo de trombosis que estradiol más NETA o estradiol más PNM. Recomendación fuerte a favor.

Para minimizar el riesgo de trombosis se recomienda THM transdérmica, estradiol más NETA o estradiol más PNM oral. Recomendación fuerte a favor.

4.3.5. TERAPIAS HORMONALES ESPECÍFICAS

TIBOLONA

Es igual de eficaz que la THM a dosis bajas con buen control del sangrado en el tratamiento de los SF. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

Tibolona podría ser además una alternativa en mujeres con tensión mamaria producida por la THM clásica.

- **TSEC (TISSUE SELECTIVE ESTROGEN COMPLEX)**

La dosis comercializada es 20 mg de bazedoxifeno (BZD) / 0.45 mg de ECC es efectiva para el tratamiento de los SF. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

TSEC podría ser además una alternativa en mujeres con tensión mamaria producida por la THM clásica y osteopenia severa/osteoporosis.

- **PROGESTENONA NATURAL MICRONIZADA**

El uso de 300 mgr de PNM vía oral muestra mejoría de los SF respecto al placebo. Con progesterona transdérmica no se encontró mejoría.

Como efectos adversos se encontraron cefalea y sangrado vaginal.

Los estudios concluyen que hay efectos beneficios en el tratamiento con PNM oral a alta dosis para el tratamiento de los SF, pero que se necesitan estudios futuros.

- **TERAPIAS HORMONALES COMPUESTAS POR HORMONAS BIOIDENTICAS EN PELLETS**

Actualmente no están reguladas, no cumplen con perfiles de seguridad según FDA, EMA o AEMPS por lo que no se recomienda su uso. **RECOMENDACIÓN FUERTE EN CONTRA.**

4.3.6. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Después de la revisión de la literatura deberíamos aconsejar a las mujeres un tratamiento no menor de 5 años, con la posibilidad de continuar hasta los 60 años, o hasta los 10 años posteriores a la fecha de la última regla.

Si una vez finalizado este plazo ampliado, la mujer continuase con SF se debe plantear una terapia no hormonal, aunque este cambio de terapia o seguir con THM debe consensuarse con la mujer.

4.3.7. RETIRADA DE LA THM

Están descritas suspensiones súbitas y en descenso, pero no existe evidencia de que una pauta sea mejor que la otra. La suspensión brusca puede hacer que se reinicien los SF de forma casi inmediata, pero con mejor evolución a medio-largo plazo y una suspensión gradual puede tener mejor tolerancia a corto plazo, pero peor a medio y largo plazo. Por lo que aconsejamos que el profesional comente con cada mujer cuál es la mejor opción o la que se adapte mejor a cada una.

4.3.8. RECOMENDACIÓN DE SEGUIMIENTO A LAS MUJERES UNA VEZ INICIA LA THM

Basándonos en el seguimiento de los diferentes estudios evaluados en estas recomendaciones sería plausible evaluar a las mujeres a las 12 semanas de iniciado el tratamiento, tanto para evaluar la eficacia de la THM en el tratamiento de los SF como los efectos secundarios y conseguir una mayor adherencia. **RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

PUNTOS CLAVE

1. Todas las combinaciones de THM son superiores al placebo en el tratamiento de los SF.
2. Tanto la vía transdérmica como la vía oral son efectivas para el tratamiento de los SF.
3. Todas las dosis de THM son efectivas.
4. El enfoque actual es comenzar con dosis más bajas, como estradiol transdérmico (0,025 mg) o estradiol oral (0,5 mg/día), y aumentar si necesario para aliviar los síntomas.
5. Todas las dosis de progesterona previenen la hiperplasia endometrial.
6. THM oral mejor patrón de sangrado que THM transdérmica.
7. El perfil de paciente para DIU DE LNG más estrógeno natural será la perimenopausia con SF que tuviese abundantes sangrados y necesitase anticoncepción.
8. Estradio más PNM oral, estradiol más NETA y estradiol más DIU-LNG mejores tasas de amenorrea comparados con otras formulaciones.
9. Para minimizar el riesgo de trombosis se recomienda THM transdérmica, estradiol más NETA o estradiol más PNM oral.
10. Tibolona podría ser además una alternativa en mujeres con tensión mamaria producida por la THM clásica.
11. TSEC podría ser además una alternativa en mujeres con tensión mamaria producida por la THM clásica y osteopenia severa/osteoporosis.
13. El uso de 300 mgr de PNM vía oral muestra mejoría de los SF respecto al placebo.
12. Las terapias compuestas por hormonas bioidénticas actualmente no están reguladas, no cumplen con perfiles de seguridad según FDA, EMA o AEMPS por lo que no se recomienda su uso.
13. Después de la revisión de la literatura deberíamos aconsejar a las mujeres un tratamiento no menor de 5 años, con la posibilidad de continuar hasta los 60 años, o hasta los 10 años posteriores a la fecha de la última regla.
14. Están descritas suspensiones súbitas y en descenso, pero no existe evidencia de que una pauta sea mejor que la otra.
15. Sería plausible evaluar a las pacientes a las 12 semanas de iniciado el tratamiento, tanto para evaluar la eficacia de la THM en el tratamiento de los SF como los efectos secundarios y mejorar adherencia.

4.4. ¿Qué tratamientos deberían usarse en mujeres en la posmenopausia con antecedentes de cáncer de mama para los SF? (Tabla 12) (174-189)

Carmen Pingarrón y Mercedes Herrero

Los pacientes deben conocer que los SF son un efecto secundario frecuente de los tratamientos que se les ofertan. Es importante preguntar por ellos, de lo contrario, las pacientes pueden minimizarlos sufriendo un deterioro importante en su CVRS.

4.4.1. THM

Hay que distinguir tres situaciones:

- Mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2.
- Mujeres con cáncer de mama.
- Mujeres con menopausia quirúrgica tras ooforectomía bilateral por BRCA.

Se recomienda que quien realice estas intervenciones (Ca de mama y ooforectomía por mutaciones BRCA) incluyan en su asesoramiento la THM tras la intervención.

4.4.1.1 Mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2

El riesgo de desarrollar cáncer de mama tras el tratamiento hormonal es bajo.

Se debe aconsejar el uso de THM en mujeres con SF que alteren su calidad de vida moderada-grave tanto en portadoras de BRCA como en mujeres a las que se somete a una ooforectomía bilateral por BRCA antes de la edad teórica de la menopausia (50-51 años)

4.4.1.2. Mujeres con cáncer de mama

Se distinguen los resultados según si se trata de tumores con receptores estrogénico positivo o negativo.

Mujeres con tumores estrógeno negativo

El riesgo de recurrencia y la mortalidad son bajas, tanto para la THM como para tibolona.

Se puede aconsejar el uso de THM en estas mujeres.

La valoración oncológica favorable es imprescindible, así como la toma de decisiones compartidas con la paciente, a la vista de los datos.

Mujeres con tumores estrógeno positivo

Existe un riesgo de recurrencia bajo. Categoría 3D. Criterios de elegibilidad de la terapia hormonal.

Hay un aumento del riesgo de recurrencia de un cáncer de mama tras el uso de tibolona. Categoría 4A.

En el momento de la redacción de esta Menoguía no se aconseja el uso de THM en mujeres con tumores estrógeno-positivos.

Se aconsejan productos naturales que no actúen sobre el receptor estrogénico o tratamientos no hormonales.

4.4.2. TRATAMIENTOS NO HORMONALES

Inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, citalopram y escitalopram) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, desvenlafaxina) y la gabapentina reducen la frecuencia y la gravedad de los SF comparados con placebo.

- **Venlafaxina:** La dosis de 75 mg/día es la más adecuada en relación efectividad vs efectos secundarios.
- **Paroxetina:** La dosis eficaz es de 7,5 mg/día (en España no esta comercializada).
- **Gabapentina:** La dosis eficaz son 900 mg/día. Se aconseja dosis escalonadas comenzando por la noche hasta la dosis eficaz para evitar efectos secundarios.
- **Sertralina y Clonidina:** No se pueden aconsejar su uso por resultados contradictorios.
- **Vitamina E:** No tiene beneficio en los estudios revisados.

Conclusiones

En el entorno del tratamiento del cáncer de mama, los SF pueden ser valorados como un tema menor; no podemos olvidar que repercuten en la CVRS de las mujeres.

Siempre se deben valorar las posibles interacciones farmacológicas.

Algunos productos no se han evaluado en largas series de pacientes con cáncer de mama; sin embargo se podrían usar si su mecanismo de acción no interactúa con los tratamientos oncológicos.

Se necesita mejorar la investigación en este campo para poder aumentar la calidad en la toma de decisiones.

PUNTOS CLAVE

1. Se debe aconsejar el uso de THM en mujeres con SF que alteren su CVRS moderada-grave tanto en portadoras de BRCA como en mujeres a las que se somete a una ooforectomía bilateral por BRCA antes de la edad teórica de la menopausia (50-51 años).
2. Se puede aconsejar el uso de THM en mujeres con tumores de mama receptores estrogénico negativos.
3. En el momento de la redacción de esta Menografía no se aconseja el uso de THM en mujeres con tumores estrógeno-positivos. Se aconsejan productos naturales que no actúen sobre el receptor estrogénico o tratamientos no hormonales.
4. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, citalopram y escitalopram) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, desvenlafaxina) y la gabapentina reducen la frecuencia y la gravedad de los SF comparados con placebo.

4.5 ¿Deberían usarse los antagonistas de las neuroquininas vs. placebo en mujeres en la posmenopausia para el tratamiento de los SF? (Tabla 13) (190-201)

Pablo Romero

El desarrollo de tratamientos no hormonales que mejoren la CVRS de las mujeres con SF como los inhibidores de los receptores de las neuroquininas permitirán poder llegar a un porcentaje de la población que por diferentes motivos no se podía beneficiar de la THM.

Las taquiquininas son una de las familias más grandes de péptidos involucrados en la neurotransmisión y los procesos inflamatorios; los tres miembros clásicos de la familia son la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB). Los receptores de taquiquinina se han dividido en tres tipos diferentes, receptores de neuroquinina 1 (NK1R), neuroquinina 2 (NK2R) y neuroquinina 3 (NK3R), que tienen afinidades preferenciales (pero no exclusivas) por SP, NKA y NKB, respectivamente. El mecanismo de acción de estas moléculas se basa en la inhibición de los receptores de la neuroquinina 3 (NK3R), el fezolinetant y neuroquinina 1 y 3 (NK1R y NK3R) el Elinzanetant.

En estudios preclínicos se demostró que la inhibición de las vías neuronales hipotalámicas relacionadas con NK3R, producían una menor sintomatología vasomotora en animales de experimentación. Dentro de los inhibidores de los NK3R, el fezolinetant es una terapia no hormonal actualmente en desarrollo clínico que actúa bloqueando la señalización de la NKB y disminuyendo la actividad de las neuronas NKDy.

En 2017 se publica la hepatotoxicidad de la molécula pavinetant (MLE4901) cuyo ensayo clínico Fase II en desarrollo fue cancelado a pesar de observarse una reducción del 25%.

del número total de SF frente a placebo. Con anterioridad otras moléculas como el osanetant y talnetant también fueron desestimadas por baja eficacia y potenciales efectos nocivos sobre la fisiología humana. Posteriormente se ha investigado nuevos inhibidores de NK3R como el Fezolinetant y el Elinzanetant.

4.5.1 Fezolinetant

La gravedad de los SF mejoró con todas las dosis de fezolinetant en la semana 4 (15mg, 30mg, 60mg y 90 mg dos veces al día, y 30mg, 60mg y 120 mg una vez al día) en comparación con placebo con mejoras sostenidas a la semana 12 para las dosis 60 mg dos veces al día, 90 mg dos veces al día y 60 mg al día.

Los efectos secundarios fueron similares entre todas las dosis de tratamiento; y entre los eventos adversos más comunes incluyeron fatiga, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor de cabeza, náuseas, diarrea y tos. Los efectos secundarios raros pero graves incluyeron valores elevados de la función hepática, daño hepático, desprendimiento de retina, colestiasis y trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido.

Fezolinetant 30 mg y 45 mg una vez al día demostró eficacia y fue bien tolerado para el tratamiento de los SF de moderados a graves asociados con la menopausia. Hubo un inicio rápido del efecto en la semana 1, con un efecto completo en la semana 4 que se mantuvo durante 52 semanas.

En mayo de 2023 la FDA aprueba la comercialización de fezolinetant como tratamiento no hormonal para el control de la sintomatología vasomotora asociada a la menopausia; en sus recomendaciones indican un comprimido diario de 45 mgr con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Previamente a su inicio se recomienda la realización de una analítica para valorar la función hepática (ALT, AST, bilirrubina directa e indirecta), y control trimestral durante los 9

primeros meses de uso del medicamento. En la ficha técnica informan de no utilizar en mujeres con inhibidores del citocromo CYP1A2, ni mujeres con cirrosis, daño renal grave o enfermedad terminal.

En el momento de la edición de esta menoguía están pendientes de concluir ensayos clínicos sobre el Fezolinetant en mujeres en las que no está indicada la THM por lo que actualmente no podemos concluir sobre su utilidad en las mujeres con antecedentes de Ca de mama con receptores de estrógeno positivos; aunque conociendo el mecanismo de acción de estas moléculas puede hacernos intuir que no tendrían porqué estar contraindicados en estas mujeres.

4.5.2. Elinzanetant

Elinzanetant (NT-814) tiene un mecanismo de acción de inhibición dual; inhibe los NK3R y los NK1R. Esta acción dual implicaría teóricamente que al actuar sobre los NK1R,

además del tratamiento de los SF, mejoraría el insomnio.

La frecuencia de los SF se redujo y se observó mejoría desde la primera semana de tratamiento en todos los grupos (40 mg, 80 mg, 120 mg y 160 mg al día); observándose las mayores reducciones medias desde el inicio hasta las 12 semanas en los grupos de tratamiento de 120 mg y 160 mg.

ECAs comparados con placebo han demostrado una mejora significativa de los SF en mujeres que recibieron el tratamiento.

La evidencia actual se basa principalmente en ECAs en fase 3 y se necesitan ECAs en fase 4 para confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de estas terapias emergentes.

Al tratarse de ECAs doble ciego controlado con placebo son estudios de muy alta calidad y conllevan un nivel de evidencia muy alto. No obstante, para poder establecer un nivel de recomendación alto se debe esperar a la finalización de la Fase 4 en la población general para valorar eventos adversos menos frecuentes que puedan matizar su manejo.

PUNTOS CLAVE

1. El mecanismo de acción de estas moléculas se basa en la inhibición de los receptores de la neuroquinina 3 (NK3R) con el Fezolinetant y de las neuroquininas 1 y 3 (NK1R y NK3R) con el Elinzanetant.
2. Fezolinetant 30 mg y 45 mg una vez al día demostró eficacia y fueron bien tolerados para el tratamiento de los SF de moderados a graves asociados con la menopausia. Hubo un inicio rápido del efecto en la semana 1, con un efecto completo en la semana 4 que se mantuvo durante 52 semanas.
3. En mayo de 2023 la FDA aprueba la comercialización de fezolinetant como tratamiento no hormonal para el control de la sintomatología vasomotora asociada a la menopausia, en sus recomendaciones indican un comprimido diario de 45 mgr con o sin alimentos a la misma hora todos los días.
4. En el momento de la edición de esta menoguía están pendientes de concluir ensayos clínicos sobre el Fezolinetant en mujeres en las que no está indicada la THM por lo que actualmente no podemos concluir sobre su utilidad en las mujeres con antecedentes de Ca de mama con receptores de estrógeno positivos.
5. Elinzanetant tiene un mecanismo de acción de inhibición dual (NK1R y NK3R). Esta acción dual implicaría teóricamente que al actuar sobre los NK1R, además del tratamiento de los SF, mejoraría el insomnio.
6. La evidencia actual del Elinzanetant se basa principalmente en ECAs en fase 3 y se necesitan ECAs en fase 4 para confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de estas terapias emergentes.

4.6. Otros fármacos no hormonales para el tratamiento de los SF (202-249)

*Teresa Ortega Hernández-Agero
y María Emilia Carretero Accame*

4.6.1. Fármacos que disminuyen los SF

Los tratamientos farmacológicos no-hormonales para los SF no son foco del interés científico en la actualidad, probablemente por su controvertida eficacia.

En Europa, ninguno de estos fármacos tiene autorizada la indicación para el tratamiento de los SF en la menopausia. En España estarían disponibles para los pacientes según el Real Decreto 1015/2009: medicamentos en situaciones especiales, utilizados fuera de sus indicaciones aprobadas y es necesaria información, consentimiento e inclusión en la historia clínica.

En España existen una serie de fármacos prescritos fuera de indicación que han mostrado eficacia (niveles de evidencia I y II) para el tratamiento de los SF:

- MESILATO DE PAROXETINA 7,5 mg/día por la noche (BRISDELLE®) (único fármaco aprobado por la FDA a dosis bajas)
- PAROXETINA O PAROXETINA ER 10-25 mg/día
- ESCITALOPRAM 10-20 mg/día
- CITALOPRAM 10-20 mg/día
- DESVENLAFAXINA 50-150 mg/día
- VENLAFAXINA XR 37,5-150 mg/día
- GABAPENTINA 300 mg/3 veces al día
- PREGABALINA 75mg/2 veces al día

Para todos los fármacos se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis inferior recomendada, incrementándola en caso necesario, con objeto de minimizar los posibles efectos adversos.

Se aconseja una retirada gradual del fármaco durante 1 a 2 semanas para evitar posibles síndromes de abstinencia.

Fármacos antidepresivos como bupropion, desipramina, fluvoxamina o trazodona no han mostrado beneficios clínicos en el tratamiento de los SF.

Los beneficios mostrados con los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRN) y los inhibidores de la serotonina y norepinefrina (IRSN) son prometedores, particularmente debido a su buen perfil de seguridad y estarían indicados en el caso de no poder utilizar THM; sin embargo, dado que el beneficio absoluto es bastante pequeño, los costos y la preferencia de cada mujer deben guiar las recomendaciones.

Se desaconseja la utilización junto a tamoxifeno de paroxetina y fluoxetina (inhibidores potentes del citocromo CYP2D6)

Bupropion, Duloxetina y Sertralina son inhibidores moderados.

Citalopram, Desvenlafaxina, Escitalopram, Milnacipran y Venlafaxina no influyen en el metabolismo del Tamoxifeno y por lo tanto, tampoco en su eficacia clínica.

PAROXETINA (TABLA 14)

Dosis de 7,5 mg/día al acostarse alivia los SF y puede reducir el insomnio asociado. A esta dosis no afecta a la libido, no origina somnolencia diurna o sedación y no afecta al peso corporal.

FLUOXETINA (TABLA 15)

En comparación con el placebo fluoxetina muestra poco efecto sobre los SF y por lo tanto no parece adecuada su recomendación para el tratamiento. El incremento de la dosis de 20 a 30 mg/día no supone una mayor eficacia y supone un efecto negativo sobre la incidencia de efectos adversos.

CITALOPRAM Y ESCITALOPRAM (TABLA 16)

Por su modesta eficacia, no parecen ser los más indicados para el tratamiento de los SF.

VENLAFAXINA Y DESVENLAFAXINA (TABLA 17)

En la mayoría de los casos, los estudios clínicos se han realizado en mujeres con historial de cáncer de mama que se encuentran en tratamiento con antiestrógenos, principalmente tamoxifeno. A las dosis recomendadas para estos fármacos no se observan efectos adversos severos.

GABAPENTINA Y PREGABALINA (TABLA 18)

La gabapentina y su derivado la pregabalina son principios activos relacionados estructuralmente con el GABA.

Se puede concluir que Gabapentina es eficaz para disminuir la frecuencia y severidad de los SF a la dosis mínima de 300 mg/3 veces/día y Pregabalina es eficaz para disminuir la frecuencia y severidad de los SF a una dosis de 75 mg/2 veces/día.

Es frecuente que gabapentina provoque mareos, somnolencia y dolor de cabeza, aunque también se han notificado algunos casos, fatiga, insomnio, temblores y otros.

CLONIDINA (TABLA 19)

Su utilización no está exenta de efectos adversos, ni sus efectos son superiores a otros fármacos, por la cual, en la actualidad no se emplea habitualmente para el tratamiento de los SF.

Antidepresivos tricíclicos, paroxetina y fluoxetina están contraindicados en el tratamiento con tamoxifeno al ser potentes inhibidores del citocromo CYP2D6.

En general todos los estudios consultados tienen una calidad de la evidencia moderada, baja o muy baja, por lo que el nivel de recomendación es débil.

Durante la etapa de la peri y postmenopausia las mujeres con SF moderados o intensos que perturben su CVRS y en las que esté contraindicada la THM o muestren rechazo a tomarla; o que tras aplicar modificaciones del estilo de vida no resulten eficaces, puede valorarse la utilización de ISRS e IRSN como paroxetina a dosis baja (7,5 mg/día), venlafaxina, desvenlafaxina y gabapentina.

Comparativa de las dosis, eficacia y seguridad de los fármacos no hormonales para el tratamiento de los SF. (TABLA 20).

4.6.2 Fármacos que pueden provocar SF (TABLA 21)

Existen una gran cantidad de fármacos que pueden tener como efecto secundario los SF, por lo que le remitimos a la tabla 21 de esta menoguía para su consulta.

PUNTOS CLAVE

1. Para todos los fármacos se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis inferior recomendada, incrementándola en caso necesario, con objeto de minimizar los posibles efectos adversos.
2. Se aconseja una retirada gradual del fármaco durante 1 a 2 semanas para evitar posibles síndromes de abstinencia.
3. Los beneficios mostrados con los ISRS y los IRSN son prometedores, particularmente debido a su buen perfil de seguridad y estarían indicados en el caso de no poder utilizar THM; sin embargo, dado que el beneficio absoluto es bastante pequeño, los costos y la preferencia de cada mujer deben guiar las recomendaciones.
4. Antidepresivos tricíclicos, paroxetina y fluoxetina están contraindicados en el tratamiento con tamoxifeno al ser potentes inhibidores del citocromo CYP2D6.
5. Durante la etapa de la peri y postmenopausia las mujeres con SF moderados o intensos que perturben su CVRS y en las que esté contraindicada la THM, muestren rechazo a tomarla o que tras aplicar modificaciones del estilo de vida no resulten eficaces, puede valorarse la utilización de ISRS e IRSN como paroxetina a dosis baja (7,5 mg/día), venlafaxina, desvenlafaxina y gabapentina.

5. ¿Hay SF en los hombres? (250-257)

María Fasero Laiz

El término Andropausia o síndrome de ADAM (*andrógen decline in the aging male*) hace referencia a un conjunto de cambios hormonales asociados con el envejecimiento del hombre, en el que se produce una progresiva disminución en la producción de andrógenos. En ocasiones, produce una sintomatología parecida a la sintomatología climatérica de las mujeres; pero no es comparable con la mujer, ya que en la mujer la menopausia hace referencia al fin de su ciclo reproductivo y el cuadro aparece de manera brusca; mientras que en el hombre aparece de forma progresiva. Muchos de estos síntomas no solo se producen por el descenso de andrógenos (testosterona total, libre, biodisponible y DHEA); sino también, son debidos a alteraciones hormonales que se producen con el envejecimiento (descenso de GH y melatonina y aumento de leptina).

Los síntomas son muy parecidos a los que pueden aparecer en hombres con cáncer de próstata a los que se les está realizando un bloqueo androgénico.

Los síntomas asociados más frecuentemente con el Síndrome de ADAM se reflejan

a continuación en la tabla al pie de este apartado.

El diagnóstico de este síndrome se realiza por la clínica, y se confirma con las determinaciones hormonales que presentan un patrón similar al que se visualiza en las mujeres, donde se observa un descenso de testosterona total y un aumento de gonadotropinas FSH y LH.

En la actualidad, la terapia de reemplazo de testosterona en hombres hipogonadales tiene un beneficio clínico probado; sin embargo, para los hombres eugonadales con síntomas atribuidos a la andropausia este beneficio no está demostrado.

Con respecto al tratamiento de los SF de manera aislada en hombres, la literatura científica es escasa y diversa. Existen algunos estudios que emplean estradiol transdérmico, estetrol oral, leuprorelina, venlafaxina, ciproterona o medroxiprogesterona, pero no se ha encontrado en la literatura en momento actual un protocolo de actuación para el tratamiento de los SF en el hombre.

Síntomas asociados al síndrome de ADAM

SINTOMAS	SIGNOS VISIBLES	SIGNOS NO VISIBLES
Pérdida de libido	Ganancia de peso	Pérdida de hueso y aumento del riesgo de fracturas
Problemas de erección	Ginecomastia	Síndrome metabólico
SF y sudoración	Sarcopenia	Anemia
Artralgias	Descenso del tamaño del pene	Aumento del riesgo cardiovascular
Fatiga	Disminución del tamaño escrotal	
Insomnio	Cambios en el patrón capilar	
Pérdida de energía		
Cambios de humor		
Problemas de memoria		

6. ¿Qué repercusiones tienen los SF en el ámbito social, profesional y personal de las mujeres?

Dra. María Fasero

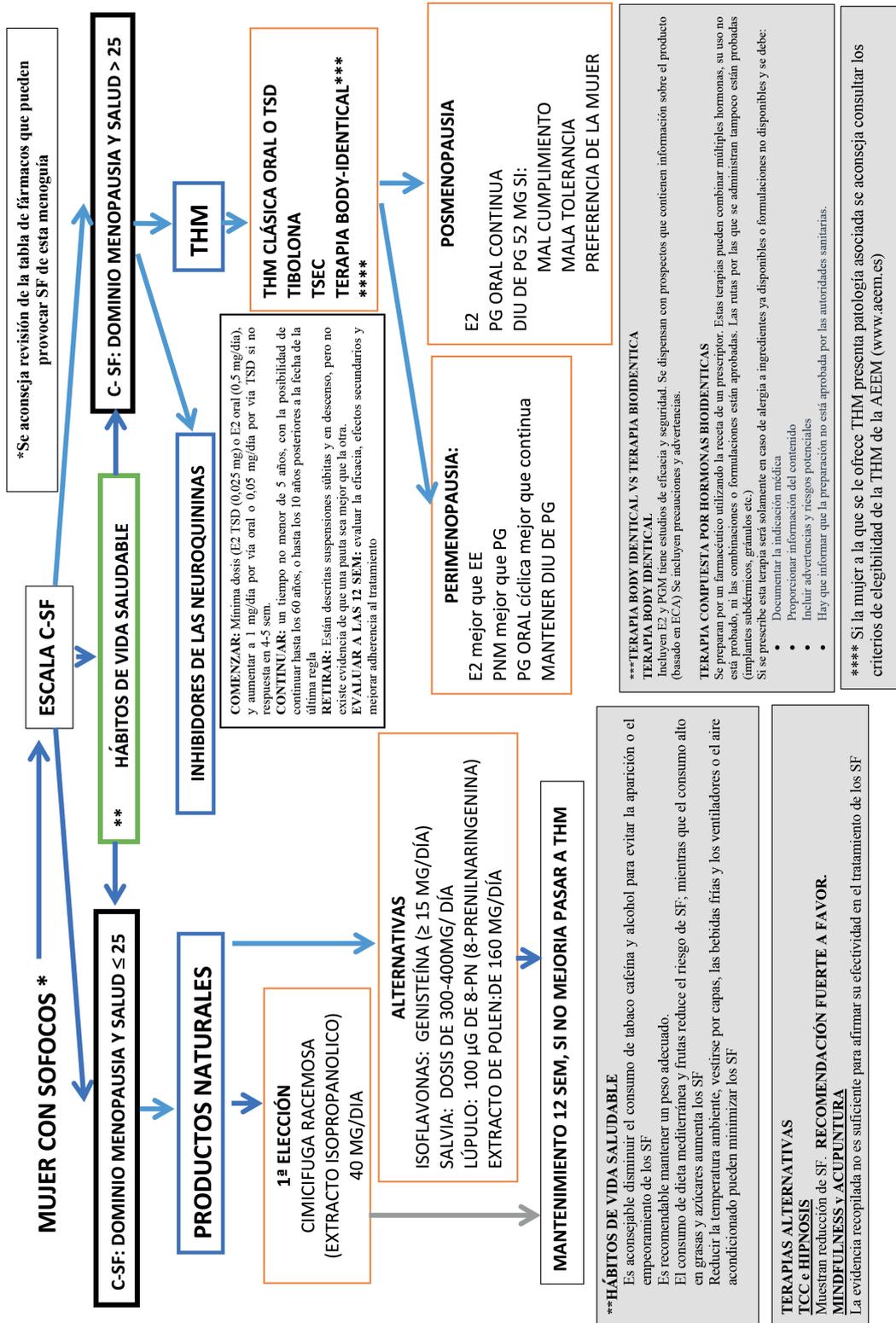
Sobre las consecuencias de los SF no podemos hacer generalizaciones, puesto que la repercusión que tienen en la CVRS de la mujer depende en gran medida de las vivencias que haya tenido o las expectativas que tiene la mujer. Todo esto se relaciona con el ambiente social, cultural, profesional, el estatus económico e incluso el país en el que vive. Este ambiente puede actuar de dos maneras totalmente opuestas; por un lado, empoderándola, pero por otro muy distinto infravalorándola. Por estas razones, los profesionales de la salud, debemos tener y transmitir una visión positiva de la menopausia y de los síntomas asociados a ella, desterrando tabúes como pérdida de juventud, envejecimiento e incluso pérdida de funcionalidad. Solo así conseguiremos que la mujer tenga una experiencia satisfactoria de su menopausia.

Aunque ya estamos asistiendo en esta época a cambios en nuestra actitud hacia la menopausia, los profesionales de la salud debemos hacer el esfuerzo de tratar los síntomas de la menopausia, informando correctamente a la mujer sobre la existencia de tratamientos eficaces y seguros, ayudarlas a decidir sus tratamientos con información, animarlas a no ocultar sus síntomas y consultar y, en definitiva, a hacer que esta etapa sea una experiencia positiva para la mujer.

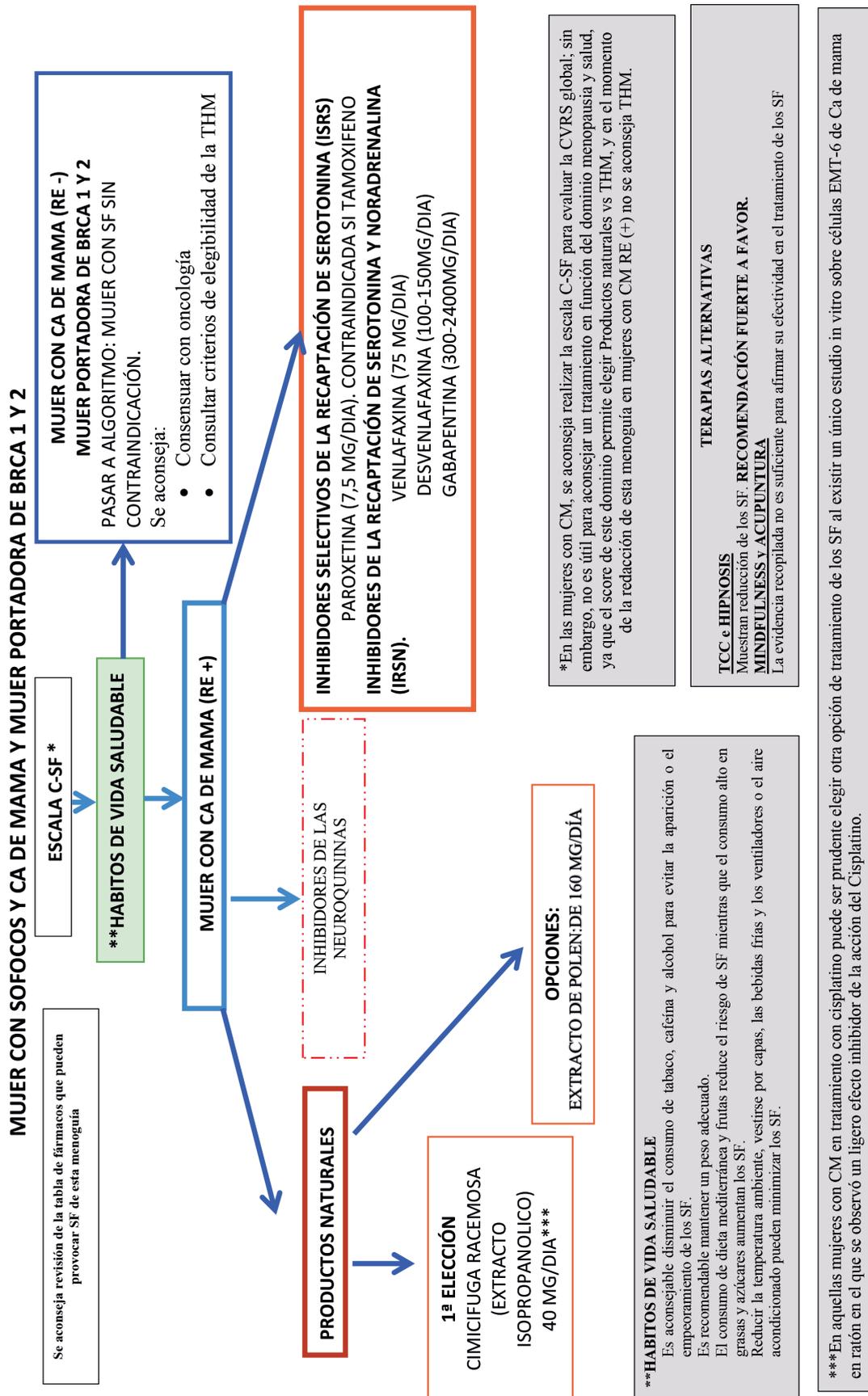
Esta menoguía basada en la evidencia pretende ser una herramienta de fácil manejo para el profesional de la salud en el tratamiento de los SF, que permita poner un pequeño pilar hacia la mejora de la calidad de vida de la mujer en la menopausia.

7. Algoritmos de decisión

7.1 Tratamiento de los SF en la mujer en general



7.2 Tratamiento de los SF en la mujer con antecedentes de cáncer de mama



8. Bibliografía

Artículos revisados para la elaboración de esta menografía

- Alonso-Coello P, marzo-Castillejo m, Ribes M, Delgado A, Coutad A, Gutierrez B. Guía práctica de clínica sobre menopausia y postmenopausia: tratamiento de los SVM y vaginales (parte 1). Revista Atención Primaria. Vol.36; núm. 5. septiembre 2005.
- Santen RJ, Loprinzi CL, Casper RF. Menopausal hot flashes. Up to date. Oct 24, 2022
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long from-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging study cohort. *Menopause* 2014;21(09): 924-932
- Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, et al. Transdermal estradiol gel 0,1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16: 132-140
- Guerreo Hines, Chacón Campos NV, Pizarro Madrigal M. Actualización en menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Revista Médica Sinérgica. Vol 8, (1), enero 2023
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175:531-539
- Crandall CJ, Diamant AL, Maglione M, Thurston RC, Sinsheimer J. Genetic Variation and Hot Flashes: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105 (12): 4907-57
- Whiteman MK, Staropoli Md, Benedict JC et al. Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens health*, 12 (5): 459-472; 2003
- Hannan JH. The flushing's of the menopause. London: Bailliere, Tindall and Co; 1927:1-22
- Freemdmann RR. Hot Flashes: behavioral treatments, mechanism, and relation to sleep. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B: 124
- Sayegh FC, Saraví FD, Cabrera R. Termoregulación y sofocos menopáusicos. Revista medica universitaria, vol 1, n° 1, dic 2005
- Simpkins JW, Kalra SP. Central sites of norepinephrine and LHRH interaction. *Fed Proc* 1979; 38:1107
- Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (Kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34-211
- Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2017;24-252
- Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep* 2015; 5:8466
- Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, et al. Neurokinin 3 Receptor Antagonism Reveals Roles for Neurokinin B in the Regulation of Gonadotropin Secretion and Hot Flashes in Postmenopausal Women. *Neuroendocrinology* 2018; 106:148
- Szeliga A, Czyzyk A, Podfigurna A, Genazzani AR, Genazzani AD, Meczekalski B. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Nov;34(11):913-919.
- Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22-293
- Ayala-Peralta FD, Rodríguez Herrera MA, Izaguirre Lucano H, et al. Instrumentos utilizados para la medición de la CV relacionada con la salud durante el climaterio. *Rev Peru Investig Matern Perinat* 2016; 5(29). 55-65
- Urdaneta J, Cepeda M, Guerra M, Baabel N, Cntreras AS. CV en las mujeres menopáusicas con o sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chil obst. Ginecol*, 75(2010), pp.17:34
- Palacios S. Instrumentos para medir la CV en la menopausia. En Arteaga E, Bianchi M. Climaterio y menopausia en el S. XXI. Tangran ediciones. Santiago de Chile 2011; pp:94-102
- Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbaber H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 688-703
- Mascort C, Beltrán I, Villela M, Solana P, Vargas S, Saura S, Adalid C. Validez y fiabilidad de la prueba de Kupperman. *Clin Invest Gin Obst*. 2008;35(4):126-31.
- Alder E, The Blatt Kupperman. Menopausal index: a critique. *Maturitas*: 1998; 29: 19-24
- Cogo-Moreira H, Jackwski AP, De Araujo T, Vieira L, Haidar M, Silva V. Poor-fit indexes ok Kupperman index: a psychometric analysis base don item response theory. *Menopause* 2015 Apr;22 (4): 444-7
- Hunter M. The Women Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health*. 1992; 7:45-54
- Hunter M. The Women's Health Questionnaire (WQH): The development, standardization, and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health. *Quality of Life Research*, 2000 ;9:733-738

28. Buendía J, Rodríguez R, Yubero N, y col. Diseño y validación de un cuestionario en castellano para medir la CV en las mujeres postmenopáusicas: el cuestionario MENCAV. *Atención* 1ª 2001;27 (2):94-100
29. Buendía Bermejo J, Valverde Martínez JA, Romero Saiz A, Ulla Díez SM, Cobo Rodrigo A, Martínez Vizcaíno V. Validation of a menopause quality of life scale: the MENCAV scale. *Maturitas*. 2008 Jan 20;59(1):28-37.
30. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeir HP, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) comparison with Kupperman index and quality of life scale SF-36. *Climacteric* 2000; 3:50-8
31. Hauser G, Huber I, Keller P, et al. The Menopause Rating Scale (MRS). *Zentralbl Gynakol* 1994; 116:16-23
32. Coronado PJ, Sánchez-Borrego R, Ruiz MA, Baquedano L, Sánchez S, Argudo C, Fernández-Abellán M, González S, Iglesias E, Calleja J, Presa J, Duque A, Ruiz F, Otero B, Rejas J. Psychometric attributes of the Cervantes short-form questionnaire for measuring health-related quality of life in menopausal women. *Maturitas*. 2016 Feb; 84:55-62.
33. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23
34. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998 (29); 25-31
35. Palacios s; Ferrer-BarrientosJ, Parrilla JJ, et al. CV relacionada con la salud de la mujer española durante la perimenopausia y la postmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. *Med Clin* 2004; 122(6):205-11
36. Sánchez Borrego R, García-García P, Mendoza N, Soler LB, Alamo González C, Grupo de estudio Cervantes. Evaluación de la CV en la mujer menopáusica mediante la Escala Cervantes: impacto del tratamiento en la práctica clínica. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2015, vol. 58, num,4: 177-182
37. Coronado PJ, Monroy M, Fasero M, Sánchez-Borrego R, Palacios S, Rejas J, Ruiz MA; AEEM collaborative group for the study of psychometric validation of the Cervantes Short-Form. Population-based norms for the Cervantes-SF short-form questionnaire assessing health-related quality of life in menopause. *Maturitas*. 2021 Apr; 146:34-41.
38. Coronado PJ, Borrego RS, Palacios S, Ruiz MA, Rejas J. Structural validity of a 16-item abridged version of the Cervantes Health-Related Quality of Life scale for menopause: the Cervantes Short-Form Scale. *Menopause*. 2015 Mar;22(3):325-36.
39. Mera I, Andraca L, Climent MT, Domínguez B, Padilla O, Magro MC, Muniesa MJ, Ulloa MA. Proyecto C+45. Calidad de vida durante la transición menopáusica: valoración de los diferentes dominios de la Escala Cervantes en mujeres peri y postmenopáusicas farmacéuticas españolas. *Farm Comunitarios*. 10(Suplemento 1):250
40. Coronado PJ, Monroy M, Fasero M, Baquedano L, Mendoza N, LLaneza P, Rejas J, Ruiz MA; AEEM group for the development of the Cervantes-SF scale. Predictive and criterion validity of the Cervantes-SF menopause quality of life questionnaire. *Menopause* 2021 May 10; 28(2): 935-942
41. Fasero M, Rejas-Gutierrez J, Coronado PJ. Sensitivity-to-change and predictive validity of the Cervantes Short-form (C-SF) questionnaire in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2023 Feb; 307 (2): 481-491,6,7
42. E. Berin, M. Hammar, H. Lindblom, L. Lindh-Åstrand, A.-C. Spetz Holm. Effects of resistance training on quality of life in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric* 2022 Jun;25(3):264-270.
43. Emilia Berin, Mats Hammar, Hanna Lindblom, Lotta Lindh-Åstrand, Marie Rubér, Anna-Clara Spetz Holm. Resistance training for hot flushes in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2019 Aug; 126:55-60.
44. Laura Baena-García, Marta Flor-Aleman, Nuria Marín-Jiménez, Pilar Aranda, Virginia A. Aparicio. A 16-week multicomponent exercise training program improves menopause-related symptoms in middle-aged women. The FLAMENCO project randomized control trial. *Menopause*. 2022 May 1;29(5):537-544.
45. Ana María Capel-Alcaraz, Héctor García-López, Adelaida María Castro-Sánchez, Manuel Fernández-Sánchez, Inmaculada Carmen Lara-Palomo. The Efficacy of Strength Exercises for Reducing the Symptoms of Menopause: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Jan 9;12(2):548.
46. Amanda Daley, Helen Stokes-Lampard, Adèle Thomas, Christine MacArthur. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . Version published: 28 November 2014
47. V. A. Aparicio, M. Borges-Cosic, P. Ruiz-Cabello, I. Coll-Risco, P. Acosta-Manzano, Z. Špacírová, A. Soriano-Maldonado. Association of objectively measured physical activity and physical fitness with menopause activity and physical fitness with menopause. *Climacteric*. 2017 Oct;20(5):456-461.
48. Tom G. Bailey, Timothy Cable, Nabil Aziz, Rebecca Dobson, Victoria S. Sprung, David A. Low, Helen Jones. Exercise training reduces the frequency of menopausal hot flushes by improving thermoregulatory control. *Menopause*. 2016 Jul;23(7):708-18.
49. AJ Daley, A Thomas, AK Roalfe, H Stokes-Lampard, S Coleman, M Rees, MS Hunter, C MacArthur. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomized controlled trial. *BJOG*. 2015 Mar;122(4):565-75.
50. Katherine M Newton , Susan D Reed, Katherine A Guthrie, Karen J Sherman, Cathryn Booth-LaForce, Bette Caan, Barbara Sternfeld, Janet S Carpenter, Lee A Learman, Ellen W Freeman, Lee S Cohen, Hadine Joffe, Garnet L Anderson, Joseph C Larson, Julie R Hunt, Kristine E Ensrud, Andrea Z LaCroix. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014 Apr;21(4):339-46.
51. Riitta Luoto , Jaana Moilanen, Reetta Heinonen, Tomi Mikkola, Jani Raitanen, Eija Tomas, Katriina Ojala, Kirsi Mansikkamäki, Clas-Håkan Nygård. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life—a randomized controlled trial. *Ann Med*. 2012 Sep;44(6):616-26.

52. Kirsi Mansikkamäki, Jani Raitanen, Clas-Håkan Nygård, Reetta Heinonen, Tomi Mikkola, Eija Tomás, Riitta Luoto. Sleep quality and aerobic training among menopausal women—A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):339-45.
53. Erin J. Aiello, Yutaka Yasui, Shelley S. Tworoger, Cornelia M. Ulrich, Melinda L. Irwin, Deborah Bowen, Robert S. Schwartz, Claudia Kumai, John D. Potter, and Anne McTiernan. Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 11, No. 4, pp. 382-388.
54. Lotta Lindh-Åstrand, Elizabeth Nedstrand, Yvonne Wyon, Mats Hammar. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomized to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 48 (2004) 97–105.
55. Myeong Soo Lee, Jong-In Kim, Jeong Yong Ha, Kate Boddy Edzard Ernst. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2009 May-Jun;16(3):602-8.
56. Gerrie-Cor M, Herber-Gast and Gita D Mishra. Fruit, Mediterranean-style, and high-fat and -sugar diets are associated with the risk of night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013 May;97(5):1092-9.
57. Marta Flor-Alemany, Nuria Marín-Jiménez, Irene Coll-Risco, Pilar Aranda, Virginia Arianna Aparicio. Influence of dietary habits and Mediterranean diet adherence on menopausal symptoms. The FLAMENCO Project. *Menopause*. 2020 Sep;27(9):1015-1021.
58. Candyce H Kroenke, Bette J Caan, Marcia L Stefanick, Garnet Anderson, Robert Brzyski, Karen C Johnson, Erin LeBlanc, Cathy Lee, Andrea Z La Croix, Hannah Lui Park, Stacy T Sims, Mara Vitolins, Robert Wallace. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2012 Sep;19(9):980-8.
59. Alison J Huang, Leslee L Subak, Rena Wing, Delia Smith West, Alexandra L Hernandez, Judy Macer, Deborah Grady. An Intensive Behavioral Weight Loss Intervention and Hot Flushes in Women. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 12;170(13):1161-7.
60. Neal D. Barnard, Hana Kahleova, Danielle N. Holtz, Tatiana Znayenko-Miller, Macy Sutton, Richard Holubkov, Xueheng Zhao, Stephanie Galandi, Kenneth D. R. Setchell. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2023 Jan; 30(1): 80–87. Published online 2022 Oct 16.
61. Alexandra Tijerina, Yamile Barrera, Elizabeth Solís-Pérez, Rogelio Salas, José L. Jasso, Verónica López, Erik Ramírez, Rosario Pastor, Josep A. Tur, Cristina Bouzas. Nutritional Risk Factors Associated with Vasomotor Symptoms in Women Aged 40–65 Years. *Nutrients*. 2022 Jun 22;14(13):2587.
62. Lynnette Leidy Sievert, Carla Makhoul Obermeyer, Kim Price. Determinants of hot flashes and night sweats. *Ann Hum Biol*. 2006 Jan-Feb;33(1):4-16.
63. E. Jenabi and J. Poorolajal. The association between hot flushes and smoking in midlife women: a meta-analysis. *Climacteric*. 2015;18(6):797-801.
64. Gallicchio L, Miller SR, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2015 Oct;22(10):1098-107.
65. Gerrie-Cor M. Herber-Gast, Gita D. Mishra, Yvonne T. van der Schouw, Wendy J. Brown, Annette J. Dobson. Risk factors for night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 20, No. 9, pp. 953/959
66. Bjørn Gjelsvik, Elin O Rosvold, Jørund Strøand, Ingvild Dalen, Steinar Hunskaar. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study. *Maturitas*. 2011 Dec;70(4):383-90.
67. Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, Garcia-España B, Hollander. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001 Jan-Feb;10(1):67-76.
68. Ellen W. Freeman, Mary D. Sammel, Hui Lin, Ziyue Liu, and Clarisa R. Gracia. Duration of Menopausal Hot Flushes and Associated Risk Factors. *Obstet Gynecol*. 2011 May;117(5):1095-1104.
69. MS Hunter, A Gentry-Maharaj, A Ryan, M Burnell, A Lanceley, L Fraser, I Jacobs, U Menon. Prevalence, frequency, and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10 418 British women aged 54–65. *BJOG*. 2012 Jan;119(1):40-50.
70. Ria Kwon, Yoosoo Chang, Yejin Kim, Yoosun Cho, Hye Rin Choi, Ga-Young Lim, Jeonggyu Kang, Kye-Hyun Kim, Hoon Kim, Yun Soo Hong, Jihwan Park, Di Zhao, Sanjay Rampal, Juhee Cho, Eliseo Guallar, Hyun-Young Park and Seungho Ryu. Alcohol Consumption Patterns and Risk of Early-Onset Vasomotor Symptoms in Premenopausal Women. *Nutrients*. 2022 May 29;14(11):2276.
71. Jay Kandiah, Valerie Amend. An exploratory study on perceived relationship of alcohol, caffeine, and physical activity on hot flashes in menopausal women. *Health* Vol.2 No.9, September 2010.
72. Carmen Moreno-Frías, Nicté Figueroa-Vega, Juan Manuel Malacara. Relationship of sleep alterations with perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Menopause*. 2014 Sep;21(9): 1017-22.
73. Erika Hyde Riley, Thomas S. Inui, Ken Kleinman, Maureen T. Connelly. Differential Association of Modifiable Health Behaviors with Hot Flashes in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J Gen Intern Med*. 2004 Jul; 19(7): 740-746.
74. Debra J. Anderson, Hsin-Fang Chung, Charlotte A. Seib, Annette J, Dobson, Diana Kuh, Eric J. Brunner, Sybil L. Crawford, Nancy, E. Avis, Ellen B. Gold, Gail A. Greendale, Ellen S. Mitchell, Nancy F. Woods, Toyoko Yoshizawa, Gita D. Mishra. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5): 478.e1-478.e17.

75. Rebecca L. Smith, Jodi A. Flaws, Lisa Gallicchio. Does quitting smoking decrease the risk of midlife hot flashes? A longitudinal analysis. *Maturitas*. 2015 Sep;82(1): 123-7.
76. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1994 Jul;84(1):29-34. PMID: 8008318.
77. Catherine A. Staropoli, Jodi A. Flaws, Trudy L. Bush, and Anne W. Moulton. Predictors of Menopausal Hot Flashes. *J Women's Health*. 1998 Nov;7(9):1149-55.
78. McCabe. Cognitive behaviour therapy for menopausal symptoms (CBT-Meno): a randomized controlled trial. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 26, No. 9, pp. 972-980.
79. Ye M, Shou M, Zhang J, Hu B, Liu C, Bi C, Lv T, Luo F, Zhang Z, Liang S, Feng H, Qian C, Cao S, Liu Z. Efficacy of cognitive therapy and behavior therapy for menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2022 Feb;52(3):433-445.
80. Cristina Larroy García y Sonia Gutiérrez Gómez-Calcerrada. Intervención cognitivo-conductual en sintomatología menopáusica: efectos a corto plazo. *Psicothema*, 21(Número 2), 255-261.
81. Beverley Ayers, Melanie Smith, Jennifer Hellier, Eleanor Mann, and Myra S. Hunter. Effectiveness of group and self-help cognitive behaviour therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. Vol. 19, No. 7, pp. 749/759.
82. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD008582.
83. Gary R. Elkins, William I. Fisher, Aimee K. Johnson, Janet S. Carpenter, Timothy Z. Keith. Clinical Hypnosis in the Treatment of Post-Menopausal Hot Flashes: A Randomized Controlled Trial. *Menopause*. 2013 March; 20(3)
84. Debra L. Barton, Kelliann C. Fee Schroeder, Tanima Banerjee, Sherry Wolf, Tim Keith, and Gary Elkins. Efficacy of a Biobehavioral Intervention for Hot Flashes: A Randomized Controlled Pilot Study. *Menopause*. 2017 July; 24(7): 774-782.
85. Palma F, Fontanesi F, Facchinetti F, Cagnacci A. Acupuncture or phytoestrogens vs. (E)strogen plus progestin on menopausal symptoms. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Nov;35(11):995-998.
86. Sylvie Dodin, Claudine Blanchet, Isabelle Marc, Edzard Ernst, Taixiang Wu, Caroline Vaillancourt, Joalee Paquette, Elizabeth Maunsell. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 30;2013(7):CD007410.
87. Jose M. Soares-Jr, Alexandre C. Branco-de-Luca, Angela M. da Fonseca, Ceci M. Carvalho-Lopes, Eduardo C. Arruda-Veiga, Cristiane L. Roa, Vicente R. Bagnoli, MD and Edmund C. Baracat. Acupuncture ameliorated vasomotor symptoms during menopausal transition: single-blind, placebo-controlled, randomized trial to test treatment efficacy. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 28, No. 1, pp. 80-85
88. Gary Deng, Andrew J. Vickers, K. Simon Yeung, Gabriella M. D'Andrea, Han Xiao, Alexandra S. Heerdt, Steven Sugarman, Tiffany Troso-Sandoval, Andrew D. Seidman, Clifford A. Hudis, and Barrie R. Casileth. Randomized, Controlled Trial of Acupuncture for the Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 25:5584-5590.
89. Carolyn Ee, Charlie Xue, Patty Chondros, Stephen P. Myers, Simon D. French, Helena Teede, Marie Pirotta. Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 2;164(3): 146-54.
90. YWyon, K Wijma, E Nedstrand & M Hammar (2004) A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*, 7:2, 153-164.
91. Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;83(1):8-19.
92. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, Beer A-M, Schnitker J, Henneicke-von Zepelin H-H, Pickartz S. (2021) Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence, *Climacteric*, 24:2, 109-119.
93. Charandabi SMA, Shahnazi, Jila Nahae M, Bayatipayan S. (2013) Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial, *Chinese Medicine* 8:20
94. Henneicke-von Zepelin H-H. (2017) 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products. Clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr* 167: 147-159.
95. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. (2014) The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Ster Biochem Mol Biol* 139 302-310
96. Castelo-Branco C, Navarro C, Beltrán E, Losa F, Camacho M; on the behalf of the Natural Products Study Group of the Spanish Menopause Society. Black cohosh efficacy and safety for menopausal symptoms. *The Spanish Menopause Society statement. Gynecol Endocrinol*. 2022 May;38(5):379-384.
97. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D (2006). A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 54 164-175.
98. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomed* 17 389-39.
99. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled

- trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2016 May; 23:130-5.
100. Zeidabadi A, Yazdanpanahi Z, Dabbaghmanesh MH, Sasani MR, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. (2020). The effect of *Salvia officinalis* extract on symptoms of flushing, night sweat, sleep disorders, and score of forgetfulness in postmenopausal women. *J Family Med Prim Care*; 9:1086-92.
 101. Wilfried D, Nina CDG, Silvia B. Effectiveness of Menosan® *Salvia officinalis* in the treatment of a wide spectrum of menopausal complaints. A double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Heliyon*. 2021 Feb 10;7(2): e05910.
 102. Winther K, Rein E, Hedman C. (2005) Femal®, an herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric*. 8(2):162–170.
 103. D'Alterio MN, Giancane E, Cornacchia S. (2015). GCFem, PI82, vitamin E in menopause treatment: benefits for peri and postmenopausal neurovegetative symptoms. *Multidisc J Women's Health*.;4(1).
 104. Genazzani A, Panay N, Simoncini T, Depypere H, Mueck A, Egarter C, Biglia N, Fait T, Birkhaeuser M, Skouby SO, Brincat M, Goldstein S, Ruan X, Celis-Gonzales C, Palacios S. Purified and specific cytoplasmic pollen extract: a non-hormonal alternative for the treatment of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Mar;36(3):190-196.
 105. Elia D, Mares P (2008). Evaluation de la tolerance et de l'efficacite d'un complement alimentaire SereylsVR(FemalVR) chez les femmes en periode de menopause. *Genesis*.135:12–15.
 106. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V (2018). Assessment of quality of life in women using Femelis Meno. *Prz Menopauzalny*17(2):77–85.
 107. Fait T, Sailer M, Regidor PA. Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Sérélys® in the management of women with menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Apr;35(4):360-363.
 108. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. (1998) The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 91: 6–11.
 109. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. (2000) The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 3:161-7.
 110. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. (2001) Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4: 13–8.
 111. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. (2006) A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause*.13:631-42.
 112. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. (2007) Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*14:468-73.
 113. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. (2000) Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*7: 236–42.
 114. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC.(2002) Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 99:389-94.
 115. Faure ED, Chantre P, Mares P (2002) Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329–34.
 116. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. (2003) Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril* 79: 1112–7.
 117. Petri Nahas E, Nahás Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. (2004) Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 48:372-80.
 118. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C, Perona M, Sanseverino P. (2005) Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) might reduce hot flushes: an indication from two controlled trials on soy isoflavones alone and with a PUFA supplement. *Maturitas*; 51: 127–3
 119. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. (2007) Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 58: 249–58
 120. Ferrari A. (2009) Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res* 35: 1083–90.
 121. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. (2004) Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 11: 400–4.
 122. Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. (2005) Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. *Climacteric*. 2005; 8:371-9.
 123. Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R, Guthrie N. (2011) The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 68: 189–96.
 124. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, Triolo O, Antico F, Gaudio A, Frisina N, Bitto A, Polito F, Minutoli L, Altavilla D, Marini H, Squadrito F. (2007) Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 14:648-55.
 125. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. (1999) Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric*. 2:85-92.
 126. Knight DC, Howes JB, Eden JA. (1999) The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric*.;2:79-84.

127. van de Weijer PH, Barentsen R. (2002) Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas*. 42:187-93.
128. Jeri AS. (2002) The use of isoflavone supplement to relieve hot flashes. *Female Patient* 27:35-7
129. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. (2003) Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 290:207-14.
130. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. (2005) The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 21:257-64.
131. Bolaños R, Del Castillo A, Francia J. (2010) Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 17:660-6.
132. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. (2012) Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 19:776-90.
133. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):573-590.
134. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, Pal L, Lobo RA, Naftolin F, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Dowling NM, Dunn M, Gleason CE, Hodis HN, Isaac B, Magnani M, Manson JE, Miller VM, Taylor HS, Wharton W, Wolff E, Zepeda V, Harman SM. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause*. 2017 Mar;24(3):238-246.
135. Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, Neal-Perry G, Pal L, Taylor HS, Wharton W, Naftolin F, Harman SM, Miller VM. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2018 Feb;25(2):145-153.
136. Shulman LP, Harari D. Low-dose transdermal estradiol for symptomatic perimenopause. *Menopause*. 2004 Jan-Feb;11(1):34-9.
137. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):771-9.
138. Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, Boyett RL, Guy MP, Tachon GJ, Chadha-Boreham HK, Bouvet AA. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Eslim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Eslim Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jul;181(1):71-9.
139. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):588-96.
140. Kaunitz AM, Bitner D, Constantine GD, Bernick B, Graham S, Mirkin S. 17β-estradiol/progesterone in a single, oral, softgel capsule (TX-001HR) significantly increased the number of vasomotor symptom-free days in the REPLENISH trial. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1382-1387.
141. Archer DF, Bernick BA, Mirkin S. A combined, bioidentical, oral, 17β-estradiol and progesterone capsule for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Aug;12(8):729-739.
142. Saure A, Hirvonen E, Milsom I, Christensen A, Damber MG. A randomized, double-blind, multicentre sequential study comparing the clinical effects of two sequential estradiol-progestin combinations containing either desogestrel or norethisterone acetate in climacteric women with estrogen deficiency symptoms. *Maturitas*. 1996 May;24(1-2):111-8.
143. Mattsson LÅ, Ipsen HE, Granqvist CJ, Kokot-Kierepa M; Study Group. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: bleeding patterns and other outcomes over 52 weeks of therapy. *Climacteric*. 2015 Jun;18(3):419-25.
144. Mendoza N, Abad P, Baró F, Cancelo MJ, Llana P, Manubens M, Quereda F, Sánchez-Borrego R. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause*. 2013 Jul;20(7):754-60.
145. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001 Jun;75(6):1065-79.
146. von Schoultz B. Clinical efficacy and safety of combined estradiol valerate and dienogest: a new no-bleed treatment. *Climacteric*. 2003 Aug;6 Suppl 2:24-32.
147. Shulman LP, Harari D. Low-dose transdermal estradiol for symptomatic perimenopause. *Menopause*. 2004 Jan-Feb;11(1):34-9. doi: 10.1097/01.GME.0000074705.98544.16. PMID: 14716180.
148. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):771-9.
149. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):588-96.
150. Kaunitz AM, Bitner D, Constantine GD, Bernick B, Graham S, Mirkin S. 17β-estradiol/progesterone in a single, oral, softgel capsule (TX-001HR) significantly increased the number of vasomotor symptom-free days in the REPLENISH trial. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1382-1387.

151. Saure A, Hirvonen E, Milsom I, Christensen A, Damber MG. A randomized, double-blind, multicentre study comparing the clinical effects of two sequential estradiol-progestin combinations containing either desogestrel or norethisterone acetate in climacteric women with estrogen deficiency symptoms. *Maturitas*. 1996 May;24(1-2):111-8.
152. Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, Larsen S, Arce JC. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric*. 1998 Sep;1(3):219-28.
153. von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas*. 2002 Dec 10;43(4):265-75.
154. Pickar JH, Archer DF, Goldstein SR, Kagan R, Bernick B, Mirkin S. Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review. *Climacteric*. 2020 Dec;23(6):550-558.
155. Mendoza N, Abad P, Baró F, Cancelo MJ, Llana P, Manubens M, Quereda F, Sánchez-Borrego R. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause*. 2013 Jul;20(7):754-60.
156. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2006 Nov-Dec;13(6):917-25.
157. Levine JP. Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. *Gend Med*. 2011 Apr;8(2):57-68.
158. Dolitsky SN, Cordeiro Mitchell CN, Stadler SS, Segars JH. Efficacy of progestin-only treatment for the management of menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2020 Nov 12;28(2):217-224.
159. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms—a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2012 Aug;19(8):886-93.
160. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010 Nov-Dec;17(6):1122-7.
161. Canonico M. Hormone Therapy and venous thromboembolism among postmenopausal Women. Impact of the route of estrogens administration and progestogens: The Esther study. *Circulation* 2007; 115: 840-845
162. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Apr 23;106(5):1245-1254.
163. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, Chowdhury R, Franco OH, Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Mar 1;25(2):257-271.
164. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019 Jan 9;364: k4810.
165. Clark K, Westberg SM. Benefits of Levonorgestrel Intrauterine Device Use vs. Oral or Transdermal Progesterone for Postmenopausal Women Using Estrogen Containing Hormone Therapy. *Innov Pharm*. 2019 Jul 22;10(3):10.24926/iip.v10i3.2002
166. Joo JK, Shin JH, Lee JR, Kim MR. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Use in Perimenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2021 Aug;27(2):49-57
167. Boon J, Scholten PC, Oldenhave A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas*. 2003 Sep 25;46(1):69-77.
168. Andersson K, Mattsson LA, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel—a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1992 Jun;79(6):963-7.
169. Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. *Climacteric*. 2015;18(4):470-82.
170. Suhonen S, Holmstrom T, Lahteenmaki P. Three-year follow-up of the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 145 – 50.
171. Boon J, Scholten PC, Oldenhave A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas* 2003; 46: 69 – 77
172. von Schoultz B. Clinical efficacy and safety of combined estradiol valerate and dienogest: a new no-bleed treatment. *Climacteric*. 2003 Aug;6 Suppl 2:24-32.
173. Stanczyk FZ, Matharu H, Winer SA. Bioidentical hormones. *Climacteric*. 2021 Feb;24(1):38-45.
174. Menoguía AEEM. Mujer sintomática con cancer de mama. Primera edición: junio 2012. ISBN: 978-84-9403199-4-6.
175. Raccach-Tebeka B, Boutet G, Plu-Bureau G. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. *RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flushes. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]*. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021 May;49(5):373-393. French.
176. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, Kerr M, Panay N, Seitz C, Seymore S, Trower M, Zuurman L, Pawsey S. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause*. 2023 Mar 1;30(3):239-246.
177. Armon S, Miron-Shatz T, Mor P, Tomer A, Levy-Lahad E, Michaelson-Cohen R, Srebniak N. BRCA carriers

- after risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: menopausal hormone therapy knowledge gaps, and the impact of physicians' recommendations. *Climacteric*. 2023 Apr;26(2):154-160.
178. Liu J, Nie G, Li Y, Wen Z, Lu L, Xie L, Cao D, Lai Y, Yang H. Nonhormonal Hot Flash Management for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Apr 28; 2020:4243175.
 179. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz Luis I, Partridge AH, Lamberini M. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7): e303-e313.
 180. Bluming AZ. Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer: It Is Time. *Cancer J*. 2022 May-Jun 01;28(3):183-190.
 181. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No, or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Apr 5; 525:111180.
 182. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):221-35.
 183. Chan CWH, Tai D, Kwong S, Chow KM, Chan DNS, Law BMH. The Effects of Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions on Symptom Management and Quality of Life among Breast Cancer Survivors Undergoing Adjuvant Endocrine Therapy: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 24;17(8):2950.
 184. Horesh D, Kohavi S, Shilony-Nalaboff L, Rudich N, Greenman D, Feuerstein JS, Abbasi MR. Virtual Reality Combined with Artificial Intelligence (VR-AI) Reduces Hot Flashes and Improves Psychological Well-Being in Women with Breast and Ovarian Cancer: A Pilot Study. *Healthcare (Basel)*. 2022 Nov 11;10(11):2261.
 185. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):818-24.
 186. Hernández Muñoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003 Mar 14;44 Suppl 1: S59-65.
 187. Hutton B, Hersi M, Cheng W, Pratt M, Barbeau P, Mazzarello S, Ahmadzai N, Skidmore B, Morgan SC, Bordeleau L, Ginex PK, Sadeghirad B, Morgan RL, Cole KM, Clemons M. Comparing Interventions for Management of Hot Flashes in Patients with Breast and Prostate Cancer: A Systematic Review with Meta-Analyses. *Oncol Nurs Forum*. 2020 Jul 1;47(4): E86-E106.
 188. Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llaneza P, Nieto V, Otero B, Sánchez-Méndez S, de Frutos VÁ, Andraca L, Barriga P, Benítez Z, Bombas T, Cancelo MJ, Cano A, Branco CC, Correa M, Doval JL, Fasero M, Fiol G, Garello NC, Genazzani AR, Gómez AI, Gómez MÁ, González S, Goulis DG, Guinot M, Hernández LR, Herrero S, Iglesias E, Jurado AR, Lete I, Lubián D, Martínez M, Nieto A, Nieto L, Palacios S, Pedreira M, Pérez-Campos E, Plá MJ, Presa J, Quereda F, Ribes M, Romero P, Roca B, Sánchez-Capilla A, Sánchez-Borrego R, Santaballa A, Santamaría A, Simoncini T, Tinahones F, Calaf J. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas*. 2022 Aug 30; 166:65-85.
 189. Baquedano L, Coronado P, De la Viuda E, Sánchez S, Otero B, Ramírez I, et al. Population-based survey on menopausal symptoms and treatment use. *Climacteric*. 2023;26(1):47-54.
 190. Garcia-Recio S, Gascón P. Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:495704.
 191. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2013;34(3):211-2.
 192. Hoveyda HR, Fraser GL, Dutheil G, El Bousmaqui M, Korac J, Lenoir F, et al. Optimization of novel antagonists to the neurokinin-3 receptor for the treatment of sex-hormone disorders (part II). *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2015;6(7):736-40.
 193. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: a phase 2a trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(12):5893-905.
 194. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2020;27(4):382.
 195. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, English M, Franklin C, Lee M, Neal-Perry G. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomized controlled study. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1091-1102.
 196. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, Wolfman W, English M, Franklin C, Lee M, Santoro N. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Feb 3: dgad058.
 197. Simon J, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Seymore S, et al. OR11-03 NT-814, a non-hormonal dual neurokinin 1, 3 receptor antagonists markedly improve vasomotor symptoms in post-menopausal women: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-

- finding study (SWITCH-1). *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(Supplement_1): OR11-03.
198. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1, 3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause (New York, NY)*. 2023;30(3):239.
 199. Pawsey S, Mills EG, Ballantyne E, Donaldson K, Kerr M, Trower M, et al. Elinzanetant (NT-814), a Neurokinin 1,3 Receptor Antagonist, Reduces Estradiol and Progesterone in Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(8): e3221-e34.
 200. Pinkerton J, Panay N, Caetano C, Seitz C, Zuurman L, Simon JA, editors. Design of OASIS-1 and-2: Phase 3 trials to assess the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms related to menopause.
 201. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=fezoline-tant&draw=2&rank=15#rowId14>.
 202. Azizi M, Khani S, Kamali M, Elyasi F. The Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review of Clinical Trials. *Iran J Med Sci*. 2022 May;47(3):173-193.
 203. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. CD004923.
 204. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y a la postmenopausia. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y a la postmenopausia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (ATESA) (2017). Guías de Práctica Clínica en el SNS.
 205. Irarrázaval O ME, Gaete G L. Elección del mejor antidepressivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica [Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence]. *Rev Med Chil*. 2016 oct;144(10):1326-1335.
 206. Pinkerton, J.V.; Joffe, H.; Kazempour, K.; Mekonnen, H.; Bhaskar, S.; Lippman, J. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2015, 22, 50–58.
 207. David PS, Smith TL, Nordhues HC, Kling JM. A Clinical Review on Paroxetine and Emerging Therapies for the Treatment of Vasomotor Symptoms. *Int J Womens Health*. 2022 Mar 10; 14:353-361.
 208. Hudd TR, Blake CS, Rimola-Dejesus Y, Nguyen TT, Zaiken K. A Case Report of Serotonin Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy. *J Pharm Pract*. 2020 Apr;33(2):206-212.
 209. Portman, D.J.; Kaunitz, A.M.; Kazempour, K.; Mekonnen, H.; Bhaskar, S.; Lippman, J. Effects of low-dose paroxetine 7.5 mg on weight and sexual function during treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2014, 21, 1082–1090.
 210. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2057-71.
 211. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnoub B, Murad MH, Ferwana M. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med*. 2014 Jan;29(1):204-13.
 212. Riemma G, Schiattarella A, La Verde M, Zarobbi G, Garzon S, Cucinella G, Calagna G, Labriola D, De Franciscis P. Efficacy of Low-Dose Paroxetine for the Treatment of Hot Flashes in Surgical and Physiological Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 31;55(9):554.
 213. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2827-34.
 214. Soares CN, Joffe H, Viguera AC, Petrillo L, Rydzewski M, Yehezkel R, Somley B, Cohen LS. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med*. 2008 Feb;121(2):159-162.e1.
 215. Simon JA, Chandler J, Gottesdiener K, Lazarus N, He W, Rosenberg E, Wagner JA, Denker AE. Diary of hot flashes reported upon occurrence: results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo, and paroxetine. *Menopause*. 2014 Sep;21(9):938-44.
 216. Zareen, N.; Khan, Mm; Siddiqui, F.A.; Siddiqui, F. The role of paroxetine in post-menopausal hot-flashes frequency reduction. *Pakistan J. Med. and Dentistry* 2019, 8(1): 22-26.
 217. Rahmanian M, Mohseni A, Ghorbani R. A crossover study comparing gabapentin and fluoxetine for the treatment of vasomotor symptoms among postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131(1):87-90.
 218. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2057-71.
 219. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1578-83.
 220. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, Tapanainen JS. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*. 2005 Jan-Feb;12(1):18-26.
 221. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, Taskintuna N, Kuscu E, Zeyneloglu HB. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms:

- a prospective, randomized trial. *Adv Ther.* 2007 Mar-Apr;24(2):448-61.
222. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006 May 3;295(17):2057-71.
 223. Yamaguchi N, Okajima Y, Fujii T, Natori A, Kobayashi D. The efficacy of non-estrogenic therapy to hot flashes in cancer patients under hormone manipulation therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 Oct;139(10):1701-7.
 224. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, Newton KM, Freeman EW, Anderson GL, Larson JC, Hunt J, Shifren J, Rexrode KM, Caan B, Sternfeld B, Carpenter JS, Cohen L. Low-dose estradiol, and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jul;174(7):1058-66.
 225. 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(4):255-62.
 226. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, Cheng RF; Study 3353 Investigators. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause.* 2013 Jan;20(1):28-37.
 227. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RF. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause.* 2013 Jan;20(1):38-46.
 228. Berhan Y, Berhan A. Is desvenlafaxine effective and safe in the treatment of menopausal vasomotor symptoms? A meta-analysis and meta-regression of randomized double-blind controlled studies. *Ethiop J Health Sci.* 2014 Jul;24(3):209-18.
 229. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH, Ferwana M. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med.* 2014 Jan;29(1):204-13.
 230. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, Freeman EW, Joffe H, Reed SD, Ensrud KE, LaCroix AZ. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2012 Jun;97(6):1399-404.e1.
 231. Shirzadi M, Farshchian N, Nazarpour A, Eskandari S, Kahrari F, Abdollahpour Ranjbar H, Nazari S, Hekmati I, Farhang S. Escitalopram, and progressive muscle relaxation training are both effective for the treatment of hot flashes in patients with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2022 Dec;43(4):393-399.
 234. Davari-Tanha F, Soleymani-Farsani M, Asadi M, Shariat M, Shirazi M, Hadizadeh H. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 May;293(5):1007-13.
 235. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006 May 3;295(17):2057-71.
 236. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients--a double-blind, randomized study. *Ann Oncol.* 2007 Apr;18(4):689-93.
 237. Buijs C, Mom CH, Willems PH, Marike Boezen H, Maurer JM, Wymenga AN, de Jong RS, Nieboer P, de Vries EG, Mourits MJ. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun;115(3):573-80.
 238. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 10;29(29):3862-8.
 239. Shan D, Zou L, Liu X, Shen Y, Cai Y, Zhang J. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun;222(6):564-579.e12.
 240. Yoon SH, Lee JY, Lee C, Lee H, Kim SN. Gabapentin for the treatment of hot flushes in menopause: a meta-analysis. *Menopause.* 2020 Apr;27(4):485-493.
 241. 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 Feb;101(2):337-45.
 242. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 Sep 3-9;366(9488):818-24.
 243. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, Guzik DS. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jul;108(1):41-8.
 244. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2008 Mar-Apr;15(2):310-8.
 245. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Flynn KA, Rowland KM Jr, Graham DL, Erwin NK, Dakhil SR, Jurgens DJ, Burger KN. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):641-7.
 246. 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 May;26(5):333-7.
 247. Saadati N, Mohammadjafari R, Natanj S, Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of

- hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Glob J Health Sci*. 2013 Sep 10;5(6):126-30.
248. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, Sathyanarayana R, Sweeney M; Breeze 3 Investigators. Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause*. 2014 Jun;21(6):567-73.
249. Agarwal N, Singh S, Kriplani A, Bhatla N, Singh N. Evaluation of gabapentin in management of hot flushes in postmenopausal women. *Post Reprod Health*. 2014 Mar;20(1):36-38.
250. Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ*. 2017 Nov 23;359: j5101.
251. Irarrázaval O ME, Gaete G L. Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica. *Antidepressant's agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence*. *Rev Med Chil*. 2016 oct;144(10):1326-1335.
252. Morales A, Heaton JP, Carson CC 3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):705-12.
253. Morales A. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction, and controversies. *Aging Male*. 2004 Dec;7(4):297-303.
254. Novak A, Brod M, Elbers J. Andropause and quality of life: findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas*. 2002 Dec 10;43(4):231-7.
255. Burns-Cox N, Gingell C. The andropause: fact or fiction? *Postgrad Med J*. 1997 Sep;73(863):553-6.
256. Zimmerman Y, Frydenberg M, van Poppel H, van Moorselaar RJA, Roos EPM, Somford DM, Roeleveld TA, de Haan TD, van Melick HHE, Reisman Y, Krijgh J, Debruyne FMJ, Coelingh Bennink HJT. Estetrol Prevents Hot Flushes and Improves Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: The P Combi Study. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Oct 3; 45:59-67.
257. Russell N, Hoermann R, Cheung AS, Zajac JD, Grossmann M. Effects of oestradiol treatment on hot flushes in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2022 Nov 1;187(5):617-627.
258. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):147-54.
259. Jones JM, Kohli M, Loprinzi CL. Androgen deprivation therapy-associated vasomotor symptoms. *Asian J Androl*. 2012 Mar;14(2):193-7.

9. Tablas

Tabla 1: Hábitos de vida saludables y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	RESULTADOS	GRADO DE RECOMENDACIÓN
<i>E. Berin et al.</i> 2021	65 >45 años con SF	ECA	Entrenamiento de resistencia 3v/ sem/ 15 sem	Mejoría de la CVRS en la menopausia	FUERTE A FAVOR
<i>E. Berin et al.</i> 2019	65 >45 años con SF	ECA	Entrenamiento de resistencia 3v/ sem/ 15 sem	Disminución de la frecuencia de SF moderados y severos	FUERTE A FAVOR
<i>Laura Baena-García et al.</i> 2022	112	ECA	59 ejercicio multicomponente frente 53 consejos	Efecto positivo en síntomas menopausia y estado psicológico	FUERTE A FAVOR
<i>Ana María Capel-Alcaraz et al.</i> 2023	817	RS		Ejercicios de fuerza son beneficiosos para síntomas menopausia: FC, TA, SF Evidencia no clara en tipos de ejercicio fuerza.	DÉBIL A FAVOR
<i>Amanda Daley et al.</i> 2014	762	RS		Evidencia insuficiente para demostrar EF como tratamiento efectivo de SVM	FUERTE EN CONTRA
<i>V. A. Aparicio, et al.</i> 2017	191	ET		Asociación débil AFMV con SVM	DÉBIL A FAVOR
<i>Tom G. Bailey, et al.</i> 2016	21	ECC	Cuestionario de SF, medición de parámetros biofísico	Reducción de SF probablemente mediado por un mejor control termorregulador	DÉBIL A FAVOR
<i>AJ Daley, et al.</i> 2014	261	ECA	3 grupos 87 mujeres, uno con recomendaciones, otro asistencia a clases de EF, otro control	EF no es efectivo para SF	FUERTE EN CONTRA
<i>Katherine M Newton et al.</i> 2013	249	ECA	3 grupos: 107 yoga 142 actividad normal. A la vez randomizadas en un doble ciego con Omega 3 vs PBO	Yoga no mejora SF pero reduce insomnio	FUERTE EN CONTRA
<i>Riitta Luoto, et al.</i> 2012	176	ECA	88 vs 88 Ejercicio aeróbico no supervisado 50 min/ 4 veces sem/6 meses. Cuestionario telefónico	El entrenamiento aeróbico disminuye la frecuencia de SF y mejora la CVRS en mujeres con sobrepeso.	FUERTE A FAVOR
<i>Kirsi Mansikkamäki, et al.</i> 2012.	176	ECA	88 vs 88 Ejercicio aeróbico no supervisado 50 min/ 4 veces sem/ 6 meses. Cuestionario telefónico	El entrenamiento aeróbico durante 6 meses mejora la calidad del sueño y reduce los SF en mujeres sintomáticas	FUERTE A FAVOR
<i>Erin J. Aiello, et al.</i> 2004	173	ECA	Mujeres postmenopáusicas con sobrepeso: 87 ejercicio intensidad moderada vs 86 control con estiramientos durante 12 meses	Incremento significativo en la intensidad de los SF y un descenso del riesgo de problemas de memoria	DÉBIL EN CONTRA

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	RESULTADOS	GRADO DE RECOMENDACIÓN
<i>Lotta Lindh-Åstrand et al.</i> 2003	75	ECA	Mujeres postmenopáusicas sedentarias: 15 EF vs 15 E2 vs 45 control durante 12 semanas	EF mejora SF y CVRS	DÉBIL A FAVOR
<i>Myeong Soo Lee, et al</i> 2009.		RS		La evidencia es insuficiente para sugerir que el yoga es una intervención efectiva para la menopausia.	FUERTE EN CONTRA
<i>Gerrie-Cor M, et al.</i> 2013	6040	ECP		Consumo de dieta mediterránea o de frutas reduce riesgo de SF. Consumo alto en grasas y azúcar aumenta el riesgo de SF	DÉBIL A FAVOR
<i>Marta Flor-Aleman, et al.</i> 2020	172	ET		Síntomas leves de menopausia se benefician de menor consumo de aves y lácteos desnatados y de mayor consumo de vegetales y leche de soja	DÉBIL A FAVOR
<i>Candyce H Kroenke et al.</i> 2012	17473 50-79 años	EPR	Intervención dieta frente a control	Pérdida de peso disminuye los SF en pacientes postmenopáusicas	FUERTE A FAVOR
<i>Alison J Huang, et al.</i> 2010	338 mujeres obesas o sobrepeso	ECA	Programa intensivo en mujeres obesas o con sobrepeso	Mejora los SF comparado con control.	FUERTE A FAVOR
<i>Neal D. Barnard et al.</i> 2022	84	ECA	Cambios en dieta con aumento de consumo de frutas verduras y cereales integrales frente grupo control	Reduce frecuencia y severidad de los SF y síntomas asociados	FUERTE A FAVOR
<i>Alexandra Tijerina, et al.</i> 2022	406 40-65 años	ECR		La presencia de SF se asoció con diferentes factores de riesgo nutricional (peso, niveles de glucosa en ayunas, condición cardiorrespiratoria y consumo de tabaco).	DÉBIL A FAVOR
<i>Lynnette Leidy Sievert, et al.</i> 2006	293	ET		Consumo alcohol predictor significativo de los SF	DÉBIL A FAVOR
<i>Jenabi y J. Poorolajal</i> 2015.	27054	MA		Exfumadoras y fumadoras se asocian con mayor riesgo de SF	FUERTE A FAVOR
<i>Gallicchio L et al..</i> 2015	732 45-54 años	ECT	Pre y perimenopáusicas	Fumar y síntomas depresivos se asociaron con el riesgo de padecer SF. El haber usado ACH se asocia con mayor probabilidad de SF.	DÉBIL A FAVOR
<i>Gerrie-Cor M. Herber-Gast et al.</i> 2013	10.454	EO	45-50 años en 1996. Seguimiento 15 años/ cuestionarios cada 3 años	SF menos frecuentes en mujeres altamente educadas y más frecuentes en mujeres obesas, fumadoras actuales, bebedoras, perimenopáusicas, posmenopáusicas, aumento de peso, tensión premenstrual, diabetes y edad temprana en el primer embarazo.	FUERTE A FAVOR

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	RESULTADOS	GRADO DE RECOMENDACIÓN
<i>Bjørn Gjelsvik et al.</i> 2011	2229	ECP	40-44 años	El tabaquismo diario y el nivel educativo (bajo) fueron factores de riesgo independientes para experimentar SF.	DÉBIL A FAVOR
<i>Freeman EW, et al.</i> 2001	375	ECP	Perimenopáusicas de 35-47 años	Los predictores de SF fueron niveles más altos de FSH , ansiedad, consumo de alcohol, IMC y paridad.	DÉBIL A FAVOR
<i>Ellen W. Freeman, et al.</i> 2011	608	ECP	259 SF, 349 Control	Cuanto antes aparecen SF más duración. Otros predictores fueron la edad (joven) la raza (afroamericanas) IMC (no obesas más duración).	DÉBIL A FAVOR
<i>MS Hunter, et al.</i> 2011	10418	ECT	54-65 años	La histerectomía, ser exfumadora y el consumo de alcohol predicen SF, estado de ánimo deprimido, años desde la menopausia y educación predijeron la prevalencia actual de SF. Las usuarias de THM que interrumpían el tratamiento tenían más SF.	FUERTE A FAVOR
<i>Ria Kwon et al.</i> 2022	2394 premenopáusicas	ECP	Las categorías de consumo de alcohol incluyeron abstemio de por vida, ex bebedor o bebedor actual, categorizado como ligero, moderado, alto y muy alto.	El aumento del consumo de alcohol mostró mayor riesgo de SF de inicio temprano. Abstenerse del consumo de alcohol puede ayudar a prevenir SVM en mujeres premenopáusicas	FUERTE A FAVOR
<i>Jay Kandiah y Valerie Amend</i> 2010	196	ET	Cuestionario	El EF aeróbico, la cafeína y el consumo de alcohol son predictores de la gravedad de los SF. Hay una relación positiva entre la ingesta de refrescos con cafeína y la frecuencia y la gravedad de los SF.	FUERTE A FAVOR
<i>Carmen Moreno-Frías, et al.</i> 2014	85 perimenopáusicas 75 postmenopáusicas	ET	Diarios	Estado de ánimo deprimido, edad y estado menopáusico son los principales factores asociados con los trastornos del sueño.	DÉBIL A FAVOR
<i>Erika Hyde Riley, et al</i> 2004.	287 posmenopáusicas 468 perimenopáusicas	ET		SF en mujeres perimenopáusicas se relacionaron con IMC > 25 y el consumo de alcohol de 1 a 5 bebidas por sem. En posmenopáusicas la alta ingesta de grasa se relacionó con SF	DÉBIL A FAVOR
<i>Debra J. Anderson, et al.</i> 2019	21460 49-51 años	ET		IMC > 25 y tabaquismo aumentaron el riesgo de SF en relación con la dosis. Mantener un peso normal antes de la transición menopáusica y dejar de fumar antes de los 40 años mitiga el exceso de riesgo de SF en la mediana edad.	FUERTE A FAVOR

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	RESULTADOS	GRADO DE RECOMENDACIÓN
<i>Rebecca L. Smith, et al</i> 2015.	761 45-54 años	ET		Mujeres ex fumadoras tienen menos riesgo de sufrir SF que las que continúan fumando, pero mayor que las que nunca habían fumado. Las mujeres exfumadoras de más de 5 años tenían menor probabilidad de SF que las que continuaban fumando o lo habían dejado en los 5 años previos.	FUERTE A FAVOR
<i>Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD</i> 1994	334	ET		Menopausia natural < 52 años, nivel educativo bajo y mujeres delgadas que fumaron en el período premenopáusico tuvieron más probabilidades de experimentar SF. Entre las no fumadoras, el IMC no tiene efecto sobre los SF. El consumo de alcohol tiene una relación positiva con los SF. La menarquía < 12 años e historia de ciclos irregulares se relacionaron con una disminución de SF.	DÉBIL A FAVOR
<i>Catherine A. Staropoli et al.</i> 1998	233 45 -65 años	ET		Los SF se asocian con antecedentes maternos de SF y el consumo de tabaco	DÉBIL A FAVOR

Tabla 2: Otras terapias alternativas y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
<i>Sheryl M. Green et al.</i> 2019	71	ECA	TCC frente a no tratar Seguimiento a 12 sem y 3 meses	Efectiva para mejorar los SF, síntomas depresivos, dificultades para dormir y preocupaciones sexuales.	DÉBIL A FAVOR
<i>Mengfei Ye et al.</i> 2022	1618	MA	Estudios desde 1977 a 2021	Tratamiento psicológico es eficaz para los SF leves-moderados. La eficacia fue mayor para los SF, que para los síntomas de la menopausia inducidos por el tratamiento oncológico.	DÉBIL A FAVOR
<i>James Francis Carmody et al.</i> 2011	110	ECA	57 intervención programa de MBSR y 53 control/3 meses.	MBSR disminuyó los SF frente al grupo control. A las 20 semanas, reducción total para el grupo MBSR. El brazo MBSR mejoría de la CVRS, calidad del sueño, ansiedad y estrés percibido. Las mejoras se mantuvieron 3 meses después de la intervención	DÉBIL A FAVOR
<i>Cristina Larroy García y Sonia Gutiérrez Gómez-Calcerrada</i> 2009	53 42- 56 años	Cuasi experimental con grupo control	28 TCC y 25 grupo control.	Reducción significativa de SF, mialgias, ansiedad y depresión y un incremento de CVRS en el grupo tratado.	DÉBIL A FAVOR
<i>Beverley et al.</i> 2012	140	ECA	TCC en grupo vs PCB Grupo TCC: sesiones semanales de 2 horas,	La TCC mejora los SF en mujeres durante la transición de la menopausia y la posmenopausia la Los hallazgos sugieren que la TCC es efectiva en tratamiento de los SF	FUERTE A FAVOR
<i>Saensak S et al.</i> 2014	281	RS		No hay evidencia de la efectividad de las técnicas de relajación en el tratamiento de los SF.	FUERTE EN CONTRA
<i>Gary R. Elkins et al.</i> 2013	187	ECA	12 sem/ 5 sesiones hipnosis/sem vs control	Reducción de SF en el grupo de hipnosis	FUERTE A FAVOR
<i>Debra L. Barton et al.</i> 2017	71	ECA	4 grupos: 75 mg venlafaxina + hipnosis, 75 mg venlafaxina + hipnosis simulada, píldora PCB + hipnosis PCB + hipnosis simulada	La hipnosis reduce los SF tanto como la venlafaxina sola, pero la combinación de ambos no lo reduce más.	DÉBIL A FAVOR
<i>Federica Palma et al.</i> 2019	75 >45 años	ECA	3 grupos 3 meses sesión acupuntura/sem 75 mg isoflavona/12 horas 0,30 mg de ECE + 1,5 mg MPA	Mejoría puntuación en la escala Greene: 44% THM, 41,3% acupuntura y 17% isoflavona. En un análisis secundario la acupuntura fue más efectiva que los fitoestrógenos.	DÉBIL A FAVOR
<i>Sylvie Dodin et al.</i> 2013	1155	RS		La acupuntura más efectiva que ningún tratamiento pero menos efectiva que la THM.	DÉBIL A FAVOR

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
<i>Jose M. Soares-Jr et al.</i> 2020	100	ECA	50 mujeres en 2 grupos: G1 48 sem acupuntura + 24 sem acupuntura simulada G2 al contrario	El tratamiento de acupuntura puede mitigar los SF y otros síntomas climatéricos durante el transición menopáusica.	DÉBIL A FAVOR
<i>Gary Deng et al.</i> 2007	72 mujeres con CM >3 SF/día	ECA	Acupuntura vs simulada	La frecuencia de SF en pacientes con Ca de mama se redujo en el grupo de la acupuntura.	DÉBIL EN CONTRA
<i>Carolyn Ee et al.</i> 2016	327 >40 años >7 SF/día	ECA	10 sesiones en 8 sem (n = 163) vs acupuntura simulada (n = 164)	La acupuntura no fue superior a la acupuntura simulada para mujeres con SF moderados-severos	FUERTE EN CONTRA
<i>Y Wyon, K Wijma et al.</i> 2004.	45	ECA	Electroacupuntura vs inserción de agujas superficial vs E2/ 12 sem. Seguimiento 6 meses	La electroacupuntura disminuyó el número de SF a las 24h pero menos que tratamiento con E2	DÉBIL EN CONTRA

Tabla 3: Cimicifuga racemosa y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
<i>Castelo-Branco et al.</i> 2021	901	MA Incluye 6 ECA	PCB THM tibolona	Similar eficacia en SF que tibolona y bajas dosis de E2- TDM. La mayor eficacia se observa con iCR Se puede administrar a pacientes con cáncer estrógeno-dependiente	FUERTE A FAVOR
<i>Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al.</i> 2013	84	ECA	PCB	Mejora la CVRS	FUERTE A FAVOR
<i>Henneicke-von Zepelin</i> 2017	9669	RS 16 ECA	PCB Tibolona THM	Superior al PCB e igual a bajas dosis de E2 TDM y tibolona. Mejora CVRS	FUERTE A FAVOR
<i>Wuttke et al.</i> 2014	No datos	RS	PCB ECE	Mayor eficacia en SF que ECE.	DÉBIL A FAVOR
<i>Castelo-Branco et al.</i> 2022	991	Posicionamiento AEEM RS 7 ECA	PCB Tibolona	Eficacia en mujeres con menopausia natural y en pacientes tratadas con análogos de la GnRH.	FUERTE A FAVOR

Tabla 4: Suplementos dietéticos de soja con isoflavonas y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
Albertazzi et al 1998	104	ECA paralelo	Suplemento de 60 g/día de proteína de soja con 76 mg de IF en forma de aglicona versus PCB (caseína 60 g)	Reducción de SF mayor que PCB	FUERTE A FAVOR
Kotsopoulos et al 2000	94	ECA paralelo	Polvo de soja con 118 mg/día de IF vs caseína (PCB)	Reducción de SF mayor que PCB	DÉBIL A FAVOR
Knight et al 2001	24	ECA paralelo	Polvo de soja con 134,4 mg de IF versus preparación isocalórica sin IF (PCB)	Reducción de SF en ambos grupos	DÉBIL A FAVOR
Lewis et al 2006	99	ECA paralelo	Mollete de harina de soja (42 mg/día de IF) (grupo soja) o mollete de harina de semilla de lino (50 mg/día de secoisolariciresinol) (grupo lino) vs mollete de harina de trigo (PCB)	Reducción de SF en todos los grupos	DÉBIL A FAVOR
Cheng et al 2007	60	ECA paralelo	Bebida soja (60 mg/día de IF) vs bebida de avena (PCB)	Reducción de SF mayor que PCB	DÉBIL A FAVOR

Tabla 5: Extractos de soja con isoflavonas y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
Upmalis et al 2000	175	ECA paralelo	Tabletas extracto de soja (50 mg/día de IF: 25 mg GEN, 25 mg DAID) vs PCB	Reducción número e intensidad de SF frente a PCB	FUERTE A FAVOR
Han et al 2002	82	ECA paralelo	Cápsulas extracto de soja (100 mg/día de IF: 69,9 mg GEN, 18,6 mg DAID, 11,4 mg Glyc) vs cápsulas de proteína de soja (150 mg) sin IF (PCB)	Mejora índice de Kupperman frente a PCB	FUERTE A FAVOR
Faure et al 2002	75	ECA paralelo	Tabletas extracto de soja (70 mg/día de IF: 5 mg GEN) vs PCB	Reducción de SF en grupo tratado frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Penotti et al 2003	62	ECA paralelo	Tabletas extracto de soja (72 mg/día de IF: 11 mg GEN, 36 mg DAID, 25 mg GLYC) vs PCB	Mejoría en ambos grupos, NS frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Petri Nahas et al 2004	50	ECA paralelo	Cápsulas germen de soja (60 mg/día IF: 5 mg GEN) vs PCB (lactosa)	Reducción de SF en grupo tratado frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Campagnoli et al 2005	36 (A) 35 (B)	ECA cruzado	Cápsulas extracto de soja (60 mg/día de IF: 30 mg GEN, 30 mg DAID) vs PCB (estudio A); ídem + suplemento ácidos grasos insaturados (PUFA) vs PCB+ cápsulas de PUFA (estudio B)	Reducción de SF en todos los grupos frente a PCB	FUERTE A FAVOR
Nahas et al 2007	80	ECA paralelo	Cápsulas extracto de soja (100 mg/día de IF; 50 mg GEN, 35 mg DAID) vs PCB (lactosa)	Reducción de SF en todos los grupos frente a PCB.	FUERTE A FAVOR
Ferrari et al 2008	176	ECA paralelo	Cápsulas extracto de soja (80 mg/día de IF: 60,8 mg GEN) vs PCB	Reducción de SF en todos los grupos frente a PCB.	FUERTE A FAVOR

Tabla 6: Genisteína pura y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
Crisafulli et al 2004	90	ECA paralelo	Tabletas de GEN pura (54 mg/día) o tabletas 1 mg E2 +0,5 mg de NETA vs PCB	Reducción de SF en todos los grupos frente a PCB.	FUERTE A FAVOR
Albertazzi et al 2005	100	ECA cruzado	Cápsulas de GEN pura (90 mg/día) vs PCB	Reducción de SF frente a PCB.	FUERTE A FAVOR
Evans et al 2011	82	ECA paralelo	Tabletas de 30 mg /día de GEN sintética vs PCB	Reducción de SF frente a PCB	FUERTE A FAVOR
D'Anna et al 2007	247	ECA paralelo	Tabletas de 54 mg/día de GEN pura	Reducción de SF en grupo de GEN	FUERTE A FAVOR

Tabla 7: Extractos de trébol rojo con isoflavonas

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
Baber et al 1999	51	ECA cruzado	Tabletas extracto de trébol rojo (40 mg/día de IF) vs PCB	Reducción de SF NS frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Knight et al 1999	37	ECA paralelo	Tabletas extracto de trébol rojo (160 mg/día de IF) (grupo 160 mg), o 40 mg/día de IF (grupo 40 mg) vs PCB	Reducción SF NS frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Van de Weijer et al 2002	30	ECA paralelo	Tabletas extracto de trébol rojo (80 mg/día de IF) vs PCB	Reducción de SF frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Jeri AS 2002	30	ECA paralelo	Tabletas extracto de trébol rojo (40 mg/día de IF) vs PCB	Reducción SF en grupo de tratamiento frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Tice et al 2003	252	ECA paralelo	Tabletas extracto de trébol rojo (82 mg/día de IF) o 57 mg/día de IF vs PCB	Reducción SF NS frente a PCB	DÉBIL A FAVOR
Hidalgo et al 2005	60	ECA cruzado	Capsulas extracto de trébol rojo (80 mg/día de IF) vs PCB	Reducción de SF frente a PCB.	DÉBIL A FAVOR

Tabla 8: Lúpulo y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACION
Heyerick et al 2006	67	ECA	PCB	Reducción de SF frente a PCB. Actúa a través de los receptores a estrogénicos	FUERTE A FAVOR
Erkkola et al. 2010	36	ECA cruzado	PCB	Mejoría en la CVRS	DÉBIL A FAVOR
Aghamiri et al 2015.	120	ECA	PCB	Reducción de SF frente a PCB.	FUERTE A FAVOR

Tabla 9: Salvia y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
<i>Zeidabadi et al</i> 2020	66	ECA	PCB	Reducción de SF frente a PCB.	FUERTE A FAVOR
<i>Wilfried et al</i> 2021	80	ECA	PCB	Reducción de SF frente a PCB..	FUERTE A FAVOR

Tabla 10: Extracto citoplasmático de polen y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
<i>Winther et al.</i> 2005	64	ECA	PCB	Reducción de SF frente a PCB.	FUERTE A FAVOR
<i>D'Alterio et al</i> 2015	45	ECA	PCB E2//PG	Eficacia en SF similar a la de E2/PG	FUERTE A FAVOR
<i>Genazzani et al</i> 2020	1004	2 ECA 4 EO	PCB	Reducción de SF frente a PCB Indicado en pacientes con cáncer de mama.	FUERTE A FAVOR
<i>Elia et al.</i> 2008	417	EOP	No grupo comparador Evaluación mediante comparación con VAS al día 0 y 90 del tratamiento	Reducción de SF.	DÉBIL A FAVOR
<i>Paczkowski et al.</i> 2018	50	EOP	No grupo comparador Evaluación mediante comparación entre 1ª y 3ª visita	Reducción de SF.	DÉBIL A FAVOR
<i>Fait et al</i> 2018	104	EOP	No grupo comparador Evaluación mediante comparación con VAS a los días 0, 30, 60 y 90 del tratamiento	Reducción de SF.	DÉBIL A FAVOR

Tabla 11: Terapia hormonal de la menopausia y sofocos.

ESTUDIO	DISEÑO	N	PCB	TIPO TRATAMIENTO	CONCLUSIÓN	RECOMENDACIÓN
VÍA DE ADMINISTRACIÓN Santoro N et al 2017	ECA, 3 grupos, 4 años	727	Si	ECE+PG E2 TSD+PGM ciclica	ECE y E2 TSD ambos efectivos en SF v PCB	FUERTE A FAVOR
VÍA DE ADMINISTRACIÓN Shulman LP, et al 2004	EO, 2 grupos, 12 meses	22	No	E2 TSD baja dosis	E2 TSD efectivo	FUERTE A FAVOR
DOSIS Bachmann GA et al 2007	ECA, 3 grupos, 4 años	425	Si	E2 0.025+LNG E2 0.014+LNG	E2 0,014mgr/día efectivo	FUERTE A FAVOR
DOSIS Utian WH ET et al 1999	ECA, 4 grupos, 3 dosis, 3 años	176	Si	E2 0.025 E2 0.05 E2 0,100	Mejoría de los SF en todos los grupos vs PCB. Dosis bajas igual de efectivas y menos efectos secundarios	FUERTE A FAVOR.
DOSIS Simon JA et al 2007	ECA, 4 grupos, 4 dosis, 12 sem.	484	Si	E2 gel varias dosis	Dosis menores mayor adherencia a las 12 sem con menos efectos secundarios	FUERTE A FAVOR
DOSIS Kaunitz AM et al 2020	ECA, 4 grupos, 12 meses, 3 años	647	Si	E2+100mg PGM	Mejoría en todas las dosis vs PCB	FUERTE A FAVOR
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL Saure A et al 1996	ECA, 2 grupos, 2 dosis, 12 semanas	310	No	E2+DG/E2+NETA	No HE NETA menos sangrado que DG Ambos alivian SF	FUERTE A FAVOR
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL Utian WH et al 2001	ECA, 5 grupos, 3 dosis, 12 meses	2673	Si	ECE+MPA	Dosis bajas = efectivas Dosis altas + abandono por efectos secundarios. No HE	FUERTE A FAVOR
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL U. Berug, et al 1998	ECA	119	Si	E2+NETA 3 dosis	NETA 0,5 menos sangrado Todas dosis más efectivas que PCB	FUERTE A FAVOR
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL L-A Mattson et al 2015	ECP, 52 semanas	111	No	E2 0.5mg + NETA 0.1mg	Alta tasa amenorrea	DEBIL A FAVOR.
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL Thomas von Holst a., et al 2002	ECA, 2 grupos, 9 meses	446	No	E2 1mg+NETA continuo EEC 0.025+MPA 5mg cíclico	Mejores tasas sangrado NETA continuo que MPA secuencial	FUERTE A FAVOR
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL J. H. Pickar, et al 2020	RS 45 artículos (la mayoría ECA)			E2 1mg+PGM ECE 0.025+NETA 0.5	Mayor amenorrea E2+PGM o ECE+NETA Dosis bajas Oral mejor que TSD	FUERTE A FAVOR

ESTUDIO	DISEÑO	N	PCB	TIPO TRATAMIENTO	CONCLUSIÓN	RECOMENDACIÓN
TIBOLONA Mendoza N, et al 2013	Posicionamiento AEEM				Sangrado infrecuente (+ en jóvenes)	FUERTE A FAVOR
TIBOLONA Stephen G Swanson et al. 2006	ECA	396	Si	Tibolona 2.5mg y 1.25mg + PCB	2,5mg más efectivo Tibolona = E + PG o E solo	FUERTE A FAVOR
TSEC SMART 1 Jeffrey P. Levine, MD 2011	ECA, 12 y 24 meses		Si	BZA 40mg o 20mg /ECE 0.45mg o 0.625mg	HE < 1% Protección todas dosis	FUERTE A FAVOR
TSEC SMART 2 Jeffrey P. Levine et al 2011		332	Si	BZA 40mg o 20mg +ECE 0.45mg o 0.625mg	Ambas dosis mejor que PCB BZA todas las dosis protección endometrial	FUERTE A FAVOR
PGM ORAL SOLA Shelley N Dolitsky et al 2020	RS 892 estudios 1980-2020	601	Si	5 - 60 mg PGM TDM 10,20 mg MPA oral 300 mg PGM oral 21 días- 12 meses (media: 12 sem)	Efecto beneficioso PGM oral en dosis más altas(300mg) en el tratamiento de los SF	FUERTE A FAVOR
PGM ORAL SOLA Christine L Hitchcock et al 2012	ECA 2003-2009	133	Si	300 mg PGM PCB	300 MG PGM oral es efectivo en el tratamiento de los SF	FUERTE A FAVOR
TROMBOSIS Canonico M. 2010	ECC, 3 grupos,	16	Si	E2 TSD+PGM E2 TSD + norpregnano	PGM no altera parámetros. Norpregnanos pueden activar proteína C y coagulación E2 TSD+PGM + seguro	FUERTE A FAVOR
TROMBOSIS Shufelt Chrisandra et al 2021	ECC			Varias dosis de E y PG y varias vías	E oral más trombótico que TSD PGM y derivados pregnanos más seguro que norpregnanos	DÉBIL A FAVOR
TROMBOSIS Oliver-Williams 2019	RS, 33 estudios	2588327			E TSD más seguro y menos trombótico PGM más segura	FUERTE A FAVOR
TROMBOSIS Shufelt Chrisandra et al 2021	R				E2 TSD poco efecto coagulación VS oral Menos ictus y TVP E + riesgo CV que E+PG PGM + segura	DÉBIL A FAVOR
TROMBOSIS Vinogradova et al 2019	ECC	5790 TVP; 21670 controles		THM 90 días oral /TSD, varias dosis	E oral más riesgo TVP ECE más riesgo que E2 ECE+PG más riesgo ECE +AMP más riesgo E2+NETA o DDG menor riesgo E TSD menos riesgo Tibolona no R Más TVP en orales y a más dosis de E	DÉBIL A FAVOR

(Cont.)

ESTUDIO	DISEÑO	N	PCB	TIPO TRATAMIENTO	CONCLUSIÓN	RECOMENDACIÓN
DIU LNG Kaylee Clark, et al 2019	R 11 estudios	200			DIU más E seguro y mejor que otras vías en efectos secundarios DIU no menos efectivo protegiendo endometrio	DÉBIL A FAVOR
DIU LNG Jong-Kil Joo, et al 2021	R	200			Perimenopausia más eficaz en reducir sangrado DIU más E buena protección endometrial	DÉBIL A FAVOR
DIU LNG Janine Boon et al 2003	ECA	200		DIU LNG+E2 oral E2 2mg/NETA1 mg cíclico(13-22) E2 2mg/NETA1 mg cíclico(1-21) E2 2mg/NETA1 mg cíclico(22-28)	Todos protección endometrial DIU disminución sangrado	FUERTE A FAVOR
DIU LNG K. Anderson, et al 1992	ECA	40		DIU LNG+E2 oral E2 2mg/NETA1 mg cíclico(13-22) E2 2mg/NETA1 mg cíclico(1-21) E2 2mg/NETA1 mg cíclico(22-28)	DIU + E2 2mg oral diario previene proliferación endometrial y reduce sangrados Grupo con NETA cíclico, sangrado regular	FUERTE A FAVOR
DIU LNG Depypere & P. Inki 2015	RS, 6 estudios pivotaes	554		397 DIU 157 PG secuencial oral	DIU no proliferación endometrial. PG secuencial proliferación 1.1% a 2 años	FUERTE A FAVOR
DIU LNG Suhonen S., et al 1997	Abierto, no controlado			DIU + E2 (oral, TSD, subdérmico)	76 y 79% amenorrea 20 y 34 meses Spotting 1-2 días/mes	DÉBIL A FAVOR
DIU LNG Boon J., et al 2003		200		E2 2mg+NETA 1mg 13-22 (n100) E2 2mg+DIU (n100)	DIU 38% amenorreicas VS NETA 0%	DÉBIL A FAVOR
PROTECCIÓN ENDOMETRIAL B Von Schoultz 2003	Comparativo			E2 2mg+DG E2 2mg+NETA 1mg	Ambos efectivos DG más atrofia endometrial	DÉBIL A FAVOR
COMPUESTOS POR HORMONAS BIOIDÉNTICAS F. Z. Stanczyk, H. Matharu & S. A. Winer 2021	RS				No cumplen perfiles FDA Correlación concentración esteroide saliva/suero inconcluyente Preparados individualizados falta estándar, no regulados	FUERTE EN CONTRA

Tabla 12: mujeres con antecedentes de cáncer de mama y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
AEEM. 2021		Guía clínica	Mujeres supervivientes con CM	RRC bajo con RH negativos par THM oral/TSD y tibolona RRC alto tras el uso de tibolona es alto con RE positivos	DÉBIL A FAVOR
AEEM. 2021		Guía clínica	Mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2 sin CM	El riesgo de CM en una mujer portadora de mutación del gen BRCA1 que usa THM oral/transdérmica es bajo El riesgo de CM en una mujer portadora mutación del gen BRCA2 que usa THM oral/transdérmica es bajo	DÉBIL A FAVOR
Raccach-Tebeke B et al 2021		RS	Comparación con PCB de distintos productos y actividades.	ISRS e IRSN, gabapentina, pregabalina y clonidina tienen un efecto estadístico en comparación con PCB en la reducción de los SF. La GEN puede reducir los SF. La acupuntura o el yoga resultados contradictorios Ineficaces: Homeopatía, vitamina E, alanina, omega 3, algunos fitoestrógenos, aceite de prímula, actividad física.	DÉBIL A FAVOR
Simon, James A. et al 2023		ECA Fase II	Elinzanetant/PCB	Dosis de Elinzanetant de 160 mg y 120 mg son efectivas para los SF.	DÉBIL A FAVOR
S. Armon, T et al 2023	50	Cuestionarios	Mujeres con mutación BRCA, sin CM	Disparidad en la oferta de THM por distintos profesionales tras ooforectomía BRCA. Falta de acuerdo entre los profesionales de la salud sobre el uso de la THM en este perfil de pacientes.	DÉBIL A FAVOR
Jian Liu, Guangning Nie et al 2020	2349	R y MA	Mujeres con CM Acupuntura	La acupuntura podría ser eficaz para los SF. La evidencia de seguridad de las terapias no hormonales fue insuficiente. No recoje recomendaciones sobre el manejo no hormonal de los SF para las supervivientes de CM.	NI A FAVOR NI EN CONTRA
Avrum Zvi Bluming 2022	25estudios	R	Mujeres con CM	Solo uno de los 25 estudios, han detectado aumento del riesgo de recurrencia local del Ca de mama en mujeres que toman THM; no de las metástasis o la mortalidad.	DÉBIL A FAVOR
Ugras SK et al 2021		R	Mujeres con CM	Evidencia no concluyente sobre la contraindicación de la THM para estas pacientes.	DÉBIL A FAVOR

(Cont.)

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	RECOMENDACIÓN
Charles L Loprinzi et al 2020	222	ECP	Mujeres con CM Venlafaxina	La venlafaxina a 75mg día es eficaz para los SF; mejor que a 37,5 mg. Las pacientes con más dosis tienen más efectos secundarios.	DÉBIL A FAVOR
Toulis KA et al 2009	901	R	Mujeres con CM Gabapentina	El tto con gabapentina redujo 20-30% SF frente PCB. Efectos secundarios frecuentes que producen abandono.	DÉBIL A FAVOR
Cílan CWH 2020		R	Mujeres con CM Guaraná Homeopatía Clonidina Sertralina	Sin efecto sobre SF: Guaraná, homeopatía, clonidina, sertralina.	DÉBIL A FAVOR
Horesí D 2022	22	ECA	Mujeres con CM Realidad Virtual	Uso de la realidad virtual 2v/día: A los 24 días disminución de SF.	DÉBIL A FAVOR
Pandya KJ 2005	420	ECA	Mujeres con CM PCB Gabapentina 300mg/d 900mg/d	Eficacia para gabapentina a dosis alta respecto de PCB. No para dosis de 300mg/día.	FUERTE A FAVOR
Hernández Muñoz G 2003	136	ECA	Mujeres con CM Cimicifuga Racemosa	Disminución de SF en pacientes tratadas 12 meses.	FUERTE A FAVOR
Hutton Brian 2020	1403	R	Mujeres con CM Venlafaxina Paroxetina Duloxetina Escitalopram Fluoxetina Gabapentina Acupuntura Soja Vit E Ejercicio	Solo venlafaxina y paroxetina son mejores que PCB en el tratamiento de los SF. Duloxetina, escitalopram, fluoxetina y gabapentina tienen menos beneficios que la acupuntura. El yoga, la relajación y la hipnosis disminuyen los SF frente a las que no las practican. No hay beneficio de la soja, la vitamina E, el ejercicio. La vitamina E es peor que el placebo.	FUERTE A FAVOR

Tabla 13: Inhibidores de las neuroquininas y sofocos

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES
Lederman S. et al. 2022 SKYLIGHT-1	527	ECA a 12 semanas (Fase 3). (NCT04003155)	Fezoniletant 30 mgr: 173 Fezoniletant 45 mgr: 174 PCB: 175	Ambas dosis reducen los SF moderados/severos (> 7 SF/día) VS PCB
Johnson K, et al 2021 SKYLIGHT-2	501	ECA 12 semanas más periodo no controlado con fase de extensión 52 sem. (Fase 3). (NCT04003142)	Fezoniletant 30 mgr: 166 Fezoniletant 45 mgr 167 PCB: 168	Ambas dosis reducen los SF VS PCB a las 4 y a las 12 sem. Solo la dosis de 45 mgr reduce las alteraciones en el sueño
Neal-Perry G et al 2023 SKYLIGHT-4	1830	ECA o a 52 semanas,(Fase3). (NCT04003389)	Fezoniletant 30 mgr: 611 Fezoniletant 45 mgr:609 PCB: 611	Ambas dosis reducen los SF VS PCB a las 4 y a las 12 sem.
PENDIENTE DE PUBLICAR: MOONLIGHT-1 2022	302	ECA a 24 semanas (Fase 3). (NCT04234204)	Fezoniletant (12 s) + Fezoniletant (12 s) PCB(12s) + fezoniletant(12s)	Reduce SF en población asiática.
PENDIENTE DE PUBLICAR: MOONLIGHT-3 2022	150	ECA a 52 semanas con un solo brazo (Fase 3). NCT04451226	Fezoniletant 30 mgr	Existe seguridad y tolerabilidad del fármaco a largo plazo en mujeres con SF.
PENDIENTE DE PUBLICAR DAYLIGHT 2023	453	ECA a 24 semanas, (Fase 3b) Cierre del reclutamiento 12/5/2023. (NCT05033886)	Fezoniletant 30 mgr: 2 comp/día. PCB: 2 comp/día.	Existe seguridad y tolerabilidad del fármaco a largo plazo en mujeres con SF.
Simon J.A et al 2023 SWITCH-1	199	ECA (Fase 2b)	Elinzanetant 40 mgr: 31 Elinzanetant 80 mgr: 17 Elinzanetant 120 mgr: 52 Elinzanetant 160 mgr: 52 PCB: 47	Mejora los SF frente a PCB para las dosis de 120 y 160 mgr Mejora la calidad del sueño y la CVRS frente a PCB para la dosis 160mgr.
EN CURSO Países participantes: Austria, Chequia, Grecia, Hungría, Israel, Italia, Países Bajos, Estados Unidos, España OASIS -1	600	ECA (Fase3). Seguimiento a 52 semanas. (NCT05042362)	Elinzanetant 120mgr: 1 comp/día 26 sem PCB: 1 comp/día/12 sem + Elinzanetant 120 mgr/ 14 sem.	Estudio a 62 sem para valorar: SF/calidad sueño/CVRS/Peso/ Composición corporal
EN CURSO Países participantes: Canadá, Chequia, Alemania, Italia, Noruega, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Suiza, Estados Unidos OASIS -2	400	ECA (Fase3). Seguimiento a 26 semanas. (NCT05099159)	Elinzanetant 120mgr: 1 comp/día 26 sem PCB: 1 comp/día/12 sem + Elinzanetant 120 mgr/ 14 sem.	Estudio a 26 sem para valorar: Cambio en la frecuencia de SF moderados e intensos desde el inicio hasta sem 4 y sem 12.
EN CURSO Países participantes: Bélgica, Bulgaria, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Polonia, España, Reino Unido, Estados Unidos OASIS-3	628	ECA a 52 semanas. (Fase 3). (NCT05030584)	Elinzanetant 120mgr: 1/día PCB: 1 comp/día	Estudio a 52 sem para valorar: SF moderados-severos desde el inicio hasta la semana 12.
EN CURSO Países participantes: Austria, Bélgica, Canadá, Finlandia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Kazajstan, Polonia,Portugal, Rumania, España y Reino Unido OASIS 4	405	ECA a 52 semanas. (NCT05587296) OASIS-4	Elinzanetant 120mgr: 1/día PCB: 1 comp/día	Estudio a 52 sem para valorar: SF causados por terapia endocrina adyuvante en mujeres con alto riesgo de desarrollar CM con receptores hormonales positivos Mujeres con CM

Fármacos que pueden disminuir los sofocos.

Tabla 14: Paroxetina

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Nelson et al. 2006	316	RS-MA (2 ECA)	Comparación entre dosis de paroxetina <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg • 25 mg Peri y post menopausia	No hay diferencias entre dosis en el tto de los SF.	
Shams et al. 2013	1174	RS-MA (2 ECA)	Paroxetina 7,5 mg/día Sertralina Fluoxetina Escitalopram Citalopram PBO	No más eficaz que otros fármacos en el tto de los SF.	Náuseas (3,8 % vs 1,4% PCB) Fatiga (3,4 % vs 1,5% PCB) Mareos (2,0 % vs 0,8% PCB) Abandono Tto. mayor en paroxetina Mayor riesgo de mortalidad en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno (interacción farmacológica)
Rienma et al. 2019	1482	RS-MA (5 ECA)	Paroxetina 7,5 o 12,5 mg/día PCB Post-menopáusicas (1 ensayo menopausia quirúrgica) 6 a 16 meses	Reducción SF respecto a PCB No eficaz en despertares nocturnos	Alteraciones del sueño, dolor de cabeza, náuseas, mareos
Stearns et al. 2005	151	ECA doble ciego y cruzado	Paroxetina (HC) 10 mg/día Paroxetina (HC) 20 mg/día PCB Supervivientes de CM 6 sem	Disminuye los SF Eficacia a la primera sem y mantenida hasta el final Las dos dosis eficaces pero la de 10mg/día es mejor tolerada.	17 pacientes abandonan por efectos adversos, principalmente en el grupo de 20 mg/día Sequedad de boca y náuseas
Soares et al. 2008	64	ECA simple y doble ciego	Paroxetina (liberación controlada) 12,5 mg/día 25 mg/día PCB Mujeres sintomáticas tras suspensión de tto hormonal 6 sem	Mayor reducción de SF VS PCB	Similar en todos los grupos Dolor de cabeza y mareos
Simon et al 2014.	42	ECA	Paroxetina (25mg/día) Raloxifeno (60 mg/día) PCB 16 semanas	Disminuye SF tanto en paroxetina como en PBO y no en raloxifeno	
Zaren et al 2019.	180	EP (12 meses)	Paroxetina (liberación controlada) 12,5 mg/día 25 mg/día PCB Postmenopausia	Disminuye los SF a las 12 sem	No mencionados

Tabla 15: Fluoxetina

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Nelson et al. 2006	316	RS – MA (2 ECA)	Fluoxetina 20 mg/día Peri y post menopausia Mujeres con y sin antecedentes de CM	No reducción significativa de SF en comparación con PBO No más eficaz que otros fármacos	
Loprinzi et al. 2002		ECA doble ciego cruzado	Fluoxetina 20 mg/día PCB (4 semanas) Mujeres con antecedente de cáncer de mama o preocupadas por el riesgo asociado a la THM	Reducción de SF en fluoxetina mayor que en PCB	
Suvanto et al. 2005	150	ECA	Fluoxetina 10 mg/día, aumentando a 20 mg/día al mes y 30 mg/día a los 6 meses Citalopram PCB Mujeres sin historia de cáncer (9 meses de seguimiento)	No hay diferencias significativas en comparación con PBO	No efectos adversos respecto a PCB.
Oktem et al. 2007	120	EPR	Fluoxetina (20 mg/día) Cimicífuga(40 mg/día) 6 meses	Descenso de SF y SN mejor cimicífuga. Escala de depresión mejor fluoxetina	30% Interrumpen tratamiento en ambos grupos

Tabla 16: Venlafaxina y desvenlafaxina

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Nelson et al. 2006	247	RS – MA (2 ECA)	Venlafaxina PCB	No mostró eficacia en la reducción de la frecuencia, pero sí de la intensidad en comparación al PCB	
Yamaguchi et al. 2013	525	RS – MA (5 ECA, 3 cruzados)	Venlafaxina (gradual 37,5 mg a 75 mg/día) Clonidina Gabapentina Acupuntura PCB Mujeres con CM en tto con antiestrógenos (50-56 años) 4 a 52 semanas	Eficacia de venlafaxina para reducir la frecuencia e intensidad de los SF.	La administración de venlafaxina fue gradual para disminuir la incidencia de efectos adversos
Joffe et al. 2014	339	ECA, doble ciego	Venlafaxina (75 mg/día) 17β-estradiol oral 0,5 mg/día PCB Peri y postmenopausia >2 episodios/día 8 semanas	Dosis bajas de venlafaxina y 17β-estradiol son más eficaces que PCB; siendo la segunda algo más eficaz que la primera	Buena tolerabilidad
Sun et al. 2013	1931	RS – MA (6 ECA)	Desvenlafaxina (100 mg/día) PCB 26 semanas	Eficacia de desvenlafaxina para reducir la frecuencia e intensidad	No evidencia de incremento de riesgo cardiovascular, cerebrovascular o hepático
	749	3ECA	Desvenlafaxina (150 mg/día) PCB		Náuseas, estreñimiento, diarrea, boca seca, HTA, somnolencia, astenia, mareos, insomnio, etc.
Pinkerton et al. 2013	365	ECA, doble ciego	Desvenlafaxina (100 mg/día) PCB Postmenopausia 12 semanas	Eficacia de desvenlafaxina para reducir la frecuencia e intensidad de SF.	
Berhan y Berhan 2014	2020 tto. 1665 PBO	7 ECA	Desvenlafaxina: 50 mg/día 100 mg/día 150 mg/día 200 mg/día PCB > 12 semanas	Descenso de frecuencia e intensidad de SF moderados y severos para las dosis de 100 y 150 mg/día Reducción de los despertares nocturnos asociados.	Efectos adversos (astenia, hipertensión, anorexia, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, náuseas, mareos, insomnio, somnolencia y midriasis) que determinan la suspensión del tratamiento

Tabla 17: Citalopram y Escitalopram

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	CONCLUSIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Shams et al. 2013	2069	RS – MA (3ECA)	<ul style="list-style-type: none"> . Citalopram (20 mg/día) . Fluoxetina . THM . PCB Peri y postmenopausia 	Frecuencia de SF: No diferencias significativas frente a PCB, fluoxetina, sertralina, paroxetina y escitalopram	
Shams et al. 2013	231	RS – MA (2ECA)	<ul style="list-style-type: none"> . Escitalopram 10 y 20 mg/día . PCB Peri y postmenopausia 	Las diferencias medias ponderadas indican que no existen diferencias significativas frente a PBO	
Carpenter et al. 2012	205	ECA	<ul style="list-style-type: none"> . Escitalopram (10 a 20 mg/día) . PCB 	Mejora de la CVRS de las mujeres	No reportados
Shirzadi et al. 2012	82	ECA	<ul style="list-style-type: none"> . Escitalopram (10mg/día) . Relajación Muscular progresiva . PCB Mujeres con CM primario 	Disminuye SF nocturnos y diurnos (frecuencia e intensidad)	
Davari-Tanha et al. 2011	60	ECA	<ul style="list-style-type: none"> . Citalopram (20 mg/día) . Venlafaxina (75 mg/día) . PCB 	Disminuye alteraciones del sueño en ambos tratamientos respecto a PCB Disminuye SF: frecuencia (superior en citalopram respecto a venlafaxina) e intensidad respecto PCB Ligero efecto sobre la depresión (no significativo respecto a PCB)	

Tabla 18: Gabapentina y pregabalina

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	OBJETIVOS	CONCLUSIONES	EFECTOS ADVERSOS
Yoon et al. 2020	1446	RS - MA (7 ECA)	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina (300 a 2400 mg/día) ECE PCB Mujeres en postmenopausia que no quieren o no pueden recibir THM	SVM (eficacia y seguridad)	Disminuye la frecuencia de SF con todas las dosis ensayadas	Mayor incidencia de mareos y somnolencia pero no mayor tasa de abandono del tratamiento
Guttuso et al. 2003	59	ECA doble ciego	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina 900 mg/día PCB Postmenopausia	SF(frecuencia e intensidad)	Disminuye SF vs PCB	Tasa de abandono por efectos adversos: 13% en gabapentina y 3% en PCB.
Pandya et al. 2005	420	ECA doble ciego	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina 300 o 900 mg/día (en tres dosis) PCB Mujeres con CM	SF (Intensidad, frecuencia y duración) Eficacia y seguridad	Disminuye intensidad de SF; frecuencia solo a la dosis más elevada -900 mg/día-	Más somnolencia y fatiga a mayor dosis.
Reddy et al. 2006	60	ECA doble ciego	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina 2400 mg/d Estrógenos 0,625 mg/día PCB Postmenopausia	SF (frecuencia e intensidad)	Disminuye frecuencia e intensidad de SF con similar eficacia a gabapentina y estrógenos y superior al PC	Cefalea, mareos y desorientación con mayor incidencia en el grupo tratado con gabapentina
Butt et al. 2008	197	ECA doble ciego	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina 900 mg/d en tres dosis PCB 45-65 años	SF (frecuencia)	Disminuye la frecuencia de los SF.	Mareos (18%), inestabilidad (14%) y somnolencia (12%) durante la primera semana que desaparecen tras dos semanas.
Loprinzi et al. 2010	169	ECA de fase III doble ciego	<ul style="list-style-type: none"> Pregabalina 150 mg/d o 300 mg/d PCB 6 semanas	SF (frecuencia e intensidad)	Disminuye la frecuencia e intensidad de los SF	Mejor tolerada la dosis de 150 mg/d
Aguirre et al. 2010	45	ECA simple ciego	<ul style="list-style-type: none"> Gapapentina 600 mg/noche E2 25 µg/d TSD, 1 parche semanal 	SF (frecuencia e intensidad)	Disminuye la frecuencia e intensidad de los SF con eficacia similar a E2.	Somnolencia, mareos, fatiga en el grupo tratado con gabapentina Mastodinia, manchado vaginal en el grupo tratado con E2.
Saadati et al. 2013	60	ECA	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina 900 mg/d PCB Postmenopausia	SF (intensidad y duración)	Disminuye la frecuencia e intensidad de los SF	No referenciado
Pinkerton et al. 2014	600	ECA de fase III	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina 600 mg/mañana y 1200 mg/noche PCB 	SF (frecuencia e intensidad)	Disminuye la frecuencia e intensidad de los SF	Más de abandono del tratamiento respecto a PCB. Mareos, dolor de cabeza y somnolencia. Los efectos adversos disminuyen significativamente tras varias semanas de tratamiento.
Agarwal et al. 2014	50	ECA doble ciego	Gabapentina 900 mg PCB + Ca;	SF (frecuencia, duración e intensidad)	Disminuye la frecuencia e intensidad de los SF. Máximo efecto a los 3 meses.	No referenciado

Tabla 19: Clonidina

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS COMPARADORES	OBJETIVOS	CONCLUSIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Nelson et al. 2006	444	RS – MA (4 ECA)	Clonidina: • 0,1 mg/ día • 0,05 a 0,15 mg/ día • PCB	SF (frecuencia e intensidad)	No disminución de la frecuencia e intensidad de SF vs PCB	No afecta a la TA a las dosis ensayadas
Loibl et al. 2006	64	ECA fase III	• Clonidina (0,075 mg/día) • Venlafaxina (37,5 dos veces al día) Mujeres con CM	SF (frecuencia e intensidad)	Más eficaz venlafaxina que clonidina en el tto de los SF	Mayores en grupo venlafaxina
Buijs et al. 2008	88	ECA, doble ciego y cruzado	• Clonidina (0,05 mg/día) • Venlafaxina (75 mg/día) Mujeres con CM en tratamiento con antiestrógenos, inhibidores de aromatasa o análogos de LHRH	SF (frecuencia e intensidad)	Mayor descenso no significativo con clonidina que venlafaxina (esta última efecto más inmediato)	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, fatiga, alteración del gusto y pérdida de apetito.
Boekhout et al. 2011	102	ECA, doble ciego	• Clonidina (0,1 mg/día) • Venlafaxina (75 mg/día) • PCB Mujeres con CM	SF (frecuencia e intensidad)	Hay diferencias significativas vs PCB en el tto de los SF. (clonidina al final del tratamiento; venlafaxina de forma más inmediata -primeras semanas de tratamiento-)	Náuseas, estreñimiento y pérdida de apetito (mayor en el grupo tratado con venlafaxina)

Tabla 20: Comparativa de las dosis, eficacia y seguridad de fármacos no hormonales

FÁRMACO	REDUCCIÓN DE SF	BENEFICIO ADICIONAL	EFFECTOS ADVERSOS
Paroxetina (7,5-20 mg/día)	41-60% vs PCB (14-38%)	Mejora el sueño. Poco efecto sobre la función sexual	Sequedad de boca y trastornos del aparato gastrointestinal superior
Citalopram (10 -20 mg/día)	43-50% vs PCB (23%)	Disminuye la ansiedad, no afecta libido	Somnolencia, sequedad de boca, palpitaciones
Escitalopram (10 -20 mg/día)	50-60% vs PCB (30%)	Mejora CVRS y sueño relacionado con trastornos vasomotores No afecta a la función sexual	Aumento de SF tras el cese del tratamiento
Fluoxetina (20 mg/día)	50% vs PCB (36%)	Mejora la CVRS y el ánimo No afecta a la libido	
Venlafaxina (37,5-150 mg/día) liberación prolongada	37-61% vs PCB (27%)	Mejora la CVRS, el sueño y el ánimo	Sequedad de boca, molestias del tracto GI superior, dolor de cabeza, disminución de la función sexual
Desvenlafaxina (100 a 150 mg/día)	64% vs PCB (51%)	Reduce despertares nocturnos No afecta a la función sexual	Molestias del tracto GI superior, somnolencia e insomnio severo en la primera semana de tratamiento. Probable HTA
Gabapentina 900-2400 mg/día dosis divididas (empezar con 300 mg/día)	35-38% más que PCB	Mejora la CVRS, el sueño y reduce el dolor	Mareos, inestabilidad, fatiga y somnolencia. Temblores. (a dosis mayores la incidencia y severidad es mucho mayor)
Pregabalina (150-300 mg) dosis divididas	65-71% vs PCB (50%)		
Clonidina (0,1-0,15- mg/día)	26-49% vs PCB	Mejora la CVRS	Hipotensión, cefaleas, sequedad de boca, debilidad, sedación y estreñimiento. El cese drástico puede provocar HTA.

Tabla 21: Fármacos que pueden provocar SF

NOMBRE	FRECUENCIA	GRUPO ATC NIVEL 3
ABATACEPT	Poco frecuente (0,1-1%)	INMUNOSUPRESORES
AGALSIDASA BETA	Frecuente (1-10%)	OTROS PRODUCTOS PARA EL TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
ALFUZOSINA	Poco frecuente (0,1-1%)	FÁRMACOS USADOS EN LA HIPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA
ALITRETINOINA	Frecuente (1-10%)	OTROS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS
AMFOTERICINA B (PARENTERAL)	Ocasionalmente o raramente (>0,01-0,1%)	ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO
AMIODARONA	Ocasionalmente (1-3%)	ANTIARRÍTMICOS DE CLASE I Y III
ANASTROZOL	Muy frecuente (> 10%)	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
ANIDULAFUNGINA	Poco frecuentes (graves)	ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO
APREPITANT	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIEMÉTICOS Y FÁRMACOS PARA LAS NÁUSEAS
ATOMOXETINA	Frecuente (1-10%)	PSICOESTIMULANTES, AGENTES UTILIZADOS PARA LA ADHD Y
AVANAFILO	Poco frecuente (0,1-1%)	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO
AZTREONAM	Raramente (0,01-0,1%)	OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS
BARNIDIPINO	Frecuente (1-10%) (SF dermatológico)	BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES
BAZEDOXIFENO	Muy frecuente (> 10%)	OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL
BENAZEPRIL	Frecuente (1-10%)	INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
BETAHISTINA	Frecuencia desconocida	PREPARADOS CONTRA EL VÉRTIGO
BICALUTAMIDA	Muy frecuente (> 10%)	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
BORTEZOMIB	Poco frecuente (< 1%)	OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
BUPRENORFINA	Poco frecuente (< 1%)	OPIOIDES
BUSERELINA	Frecuente (1-10%)	HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
CABAZITAXEL	Frecuente (1-10%) (con prednisona)	ALCALOIDES DE PLANTAS Y OTROS PRODUCTOS NATURALES
CAFEINA	Ocasionalmente (1-9%)	PSICOESTIMULANTES, AGENTES UTILIZADOS PARA LA ADHD
CASPOFUNGINA	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO
CIANOCOBALAMINA	Raramente (0,01-0,1%)	VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO
CICLOSPORINA	Frecuente (1-10%)	INMUNOSUPRESORES
CILOSTAZOL	Frecuencia desconocida	AGENTES ANTITROMBÓTICOS
CIPROFLOXACINO	Poco frecuente (0,1-1%)	QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS
CIPROTERONA	Frecuente en el hombre (1-10%)	ANTIANDRÓGENOS
CLEVIDIPINO	Frecuente (1-10%)	BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES
CLOFARABINA	Frecuente (1-10%)(sensación de calor)	ANTIMETABOLITOS
CLOMIFENO	Frecuente (1-10%) (más frecuente a dosis de 100 mg)	GONADOTROFINAS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA OVULACIÓN
CLOMIPRAMINA	Muy frecuente (> 10%) (Con hiperhidrosis)	ANTIDEPRESIVOS
CORIFOLITROPINA ALFA	Poco frecuente (0,1-1%)	GONADOTROFINAS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA OVULACIÓN
DALBAVANCINA	Poco frecuente (0,1-1%)	OTROS ANTIBACTERIANOS

NOMBRE	FRECUENCIA	GRUPO ATC NIVEL 3
DAPOXETINA	Poco frecuente (0,1-1%)	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO
DAPTOMICINA	Poco frecuente(0,1-1%)	OTROS ANTIBACTERIANOS
DEGARELIX	Muy frecuente (> 10%) Cáncer de próstata	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
DELAPRIL	Frecuente (1-10%) (con manodipino o con otro IECA)	INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
DESVENLAFAXINA	Frecuente (1-10%) (Antidepresivo)	ANTIDEPRESIVOS
DEXKETOPROFENO	Poco frecuente (0,1-1%)	PRODUCTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS
DIENOGEST	Frecuente (1-10%)	PROGESTAGENOS
DIHIDROERGOCRISTINA	Raramente (<1%)	VASODILATADORES PERIFÉRICOS
DIMETIL FUMARATO (ESCLEROSIS MULTIPLE)	Frecuente (1-10%)	INMUNOSUPRESORES
DIMETIL FUMARATO (PSORIASIS)	30 mg (No SF)	INMUNOSUPRESORES
DIPIRIDAMOL	Frecuente (1-10%) al inicio del tratamiento	AGENTES ANTITROMBÓTICOS
DIROXIMEL, FUMARATO	Frecuente (1-10%)	INMUNOSUPRESORES
DOXORUBICINA	Muy raro (<0,01%)	ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS
DOXORUBICINA (LIPOSOMAS)	Frecuencia desconocida	ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS
ECULIZUMAB	Poco frecuente (0,1-1%)	INMUNOSUPRESORES
EFMOROCTOCOG ALFA	Poco frecuente (0,1-1%)	VITAMINA K Y OTROS HEMOSTÁTICOS
ENZALUTAMIDA	Muy frecuente (> 10%) Cáncer de próstata	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
EPIRUBICINA	Frecuente (1-10%)	ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS
EPOETINA BETA, METOXI-POLIETILENGLICOL	Raramente (0,01-0,1%)	OTROS PREPARADOS ANTIANÉMICOS
ERIBULINA	Frecuente (1-10%)	OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
ERTAPENEM	Poco frecuente (0,1-1%) (niños y adolescentes)	OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS
ESTRAMUSTINA	Poco frecuente (<1%)	OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
ETONOGESTREL	Frecuente (1-10%)	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES PARA USO SISTÉMICO
EVEROLIMUS (ANTINEOPLASICO)	Poco frecuente (0,1-1%)	INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA
EXEMESTANO	Muy frecuente (> 10%)	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
EZETIMIBA	Poco frecuente (0,1-1%)	AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS, MONOFÁRMACOS
FEBUXOSTAT	Poco frecuente (0,1-1%)	PREPARADOS ANTIGOTOSOS
FENILBUTIRATO DE GLICERIO	Poco frecuente (0,1-1%)	OTROS PRODUCTOS PARA EL TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
FENTANILO (BUCAL)	Frecuente (1-10%)	OPIOIDES
FENTANILO (NASAL)	Poco frecuente (0,1-1%)	OPIOIDES
FENTANILO (TRANSDERMICO)	Frecuente (1-10%)	OPIOIDES

(Cont.)

NOMBRE	FRECUENCIA	GRUPO ATC NIVEL 3
FEXOFENADINA	Frecuencia desconocida (Síntoma de hipersensibilidad)	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO
FLUTAMIDA	Ocasionalmente al inicio del tratamiento	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
FONDAPARINUX	Raramente (>0,01-0,1%)	AGENTES ANTITROMBÓTICOS
FOSAPREPIANT	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIEMÉTICOS Y FÁRMACOS PARA LAS NÁUSEAS
FULVESTRANT	Muy frecuente (> 10%)	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
HIDRALAZINA	Frecuente (1-10%) (acaloramiento al inicio del tto.	AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE EL MÚSCULO LISO ARTERIOLAR
HIDROXOCOBALAMINA	Frecuencia desconocida	VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO
HIERRO (III), CARBOXIMALTOSA	Poco frecuente (0,1-1%)	PREPARADOS CON HIERRO
IMATINIB	Frecuente (1-10%)	INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA
INFLIXIMAB	Poco frecuente (0,1-1%)	INMUNOSUPRESORES
IPILIMUMAB	Frecuente (1-10%)	ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS
ISOSORBIDA, DINITRATO	Ocasionalmente sensación de calor facial	VASODILADORES USADOS EN ENFERMEDADES CARDÍACAS
ISOSORBIDA, MONONITRATO	Ocasionalmente sensación de calor facial	VASODILADORES USADOS EN ENFERMEDADES CARDÍACAS
KETOPROFENO	Poco frecuente (0,1-1%)	PRODUCTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS
LANREOTIDA	Poco frecuentes (0,1-1%) (en pacientes acromegálicos)	HORMONAS HIPOTALÁMICAS
LAPATINIB	Muy frecuente (> 10%) (con letrozol)	INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA
LETROZOL	Muy frecuente (10,8%)	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
LEUPRORELINA, ACETATO	Frecuente (1-10%)	HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
LEVODOPA	Frecuencia desconocida	AGENTES DOPAMINÉRGICOS
LEVOTIROXINA	Frecuencia desconocida	PREPARADOS DE HORMONA TIROIDEA
LURASIDONA	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIPSICÓTICOS
MANIDIPINO	Frecuente (1-10%)	BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES
MEDROXIPROGESTERONA	Frecuente (1-10%)	PROGESTÁGENOS
MENOTROPINA	Frecuente (1-10%)	GONADOTROFINAS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA OVULACIÓN
METILNALTREXONA, BROMURO	Frecuente (1-10%)	FÁRMACOS PARA EL ESTREÑIMIENTO
METRONIDAZOL (ORAL)	Frecuencia desconocida	AGENTES CONTRA LA AMEBIASIS Y OTRAS ENFERMEDADES PROTOZOARIAS
MICAFUNGINA	Poco frecuentes (0,1-1%)	ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO
MIFEPRISTONA (inducción aborto)	Frecuente (1-10%)	OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL
NAFTIDROFURILO	Raramente (<1%)	VASODILADORES PERIFÉRICOS
NICARDIPINO	Frecuencia desconocida (vía oral; acaloramiento)	BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES
NILOTINIB	Frecuente (1-10%)	INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA

NOMBRE	FRECUENCIA	GRUPO ATC NIVEL 3
NITROGLICERINA	Ocasionalmente (1-9%) (Parches transdérmicos)	VASODILADORES USADOS EN ENFERMEDADES CARDÍACAS
OCTOCOG ALFA	Poco frecuente (0,1-1%)	VITAMINA K Y OTROS HEMOSTÁTICOS
OFLOXACINO	Raramente (0,01-0,1%) (piel y tejido subcutáneo)	QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS
ORITAVANCINA	Poco frecuente (0,1-1%) (piel y tejido subcutáneo)	OTROS ANTIBACTERIANOS
OSPEMIFENO	Frecuente (1-10%)	OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL
OXIBUTININA	Frecuente (1-10%)	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO
PACLITAXEL	Frecuente (1-10%)	ALCALOIDES DE PLANTAS Y OTROS PRODUCTOS NATURALES
PALONOSETRON	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIEMÉTICOS Y FÁRMACOS PARA LAS NÁUSEAS
PAZOPANIB	Frecuente (2%)	INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA
PEGINTERFERON ALFA-2A	Frecuente (1-10%)	INMUNOESTIMULANTES
PENTOXIFILINA	Frecuencia desconocida	VASODILADORES PERIFÉRICOS
PIRFENIDONA	Frecuente (1-10%)	INMUNOSUPRESORES
PONATINIB	Frecuente (1-10%)	INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA
PREDNISONA	Frecuente (1-10%)	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS
PREGABALINA	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIEPILÉPTICOS
RALOXIFENO	Muy frecuente (> 10%)	OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL
RALTEGRAVIR	Poco frecuentes (0,1-1%)	ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA
RANOLAZINA	Poco frecuente (0,1-1%)	OTROS PREPARADOS PARA EL CORAZÓN
RIFAMPICINA	Ocasionalmente	FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
RITONAVIR	Muy frecuentes (rubor, acaloramiento)	ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA
RITUXIMAB	Frecuente (1-10%) (sudores nocturnos)	ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS
RIZATRIPTAN	Poco frecuente (0,1-1%)	PREPARADOS ANTIMIGRAÑOSOS
SOMATOSTATINA	Frecuente (1-10%)	HORMONAS HIPOTALÁMICAS
SULODEXIDA	Frecuencia desconocida	AGENTES ANTITROMBÓTICOS
TAMOXIFENO	Muy frecuente (> 10%)	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
TEDIZOLID	Poco frecuente (0,1-1%)	OTROS ANTIBACTERIANOS
TERLIPRESINA	Poco frecuentes (0,1-1%)	HORMONAS DEL LÓBULO POSTERIOR DE LA HIPOFISIS
TESTOSTERONA	Frecuente (1-10%)	ANDRÓGENOS
TETRADECILSULFATO DE SODIO	Muy raro (<0,01%)	TERAPIA ANTIVARICOSA
TIANEPTINA	Frecuente (1-10%)	ANTIDEPRESIVOS
TOPIRAMATO	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIEPILÉPTICOS
TRABECTEDINA	Frecuente (1-10%)	ALCALOIDES DE PLANTAS Y OTROS PRODUCTOS NATURALES
TRANDOLAPRIL	Poco frecuente (0,1-1%)	INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
TRASTUZUMAB	Muy frecuente (> 10%)	ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS
TRETINOINA	Muy frecuente (> 10%)	OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

(Cont.)

NOMBRE	FRECUENCIA	GRUPO ATC NIVEL 3
TRIFAROTENO	Raramente (0,01-0,1%)	PREPARADOS ANTI-ACNÉ PARA USO TÓPICO
TRIPTORELINA	Muy frecuente (49%)	HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS
TROSPPIO, CLORURO	Frecuente (1,2%)	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO
ULIPRISTAL	Frecuente (1-10%)	OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL
ULIPRISTAL (ANTICONCEPTIVO)	Frecuente (1-10%)	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES PARA USO SISTÉMICO
VENLAFAXINA	Frecuente (1-10%) (Antidepresivo)	ANTIDEPRESIVOS
VIGABATRINA	Poco frecuente (0,1-1%)	ANTIEPILÉPTICOS
ZOLEDRONICO, ACIDO	Frecuente (1-10%)	AGENTES QUE AFECTAN LA ESTRUCTURA ÓSEA Y LA MINERALIZACIÓN
ZUCLOPENTIXOL	Frecuente (1-10%)	ANTIPSICÓTICOS

10. Acrónimos

ACH	ANTICONCEPCIÓN HORMONAL
AEEM	ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA MENOPAUSIA
AF	ACTIVIDAD FÍSICA
AFMV	ACTIVIDAD FÍSICA MODERADA-VIGOROSA
BE	BIOPSIA ENDOMETRIAL
BZA	BAZEDOXIFENO
CM	CÁNCER DE MAMA
C-SF	ESCALA CERVANTES VERSIÓN CORTA
CR	CIMICÍFUGA RACEMOSA
iCR	EXTRACTO ISOPROPANOLICO DE CIMICÍFUGA RACEMOSA
CVRS	CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD
CV	CARDIOVASCULAR
COMP	COMPRIMIDOS
DAID	DAIDZEINA
DDG	DIDROGESTERONA
DMO	DENSIDAD MINERAL ÓSEA
DG	DIENOGEST
DIU	DISPOSITIVO INTRAUTERINO
ECE	ESTRÓGENOS CONJUGADOS EQUINOS
EO	ESTUDIO OBSERVACIONAL
EOP	ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO
ECA	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO
ECC	ESTUDIOS CASO-CONTROL
ECP	ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO
ECR	ESTUDIOS DE COHORTES RETROSPECTIVO
ECT	ESTUDIO DE COHORTES TRANSVERSAL
EPR	ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO
EMA	EUROPEAN MEDICINES AGENCY
E2	ESTRADIOL
E	ESTRÓGENO
EF	EJERCICIO FÍSICO
EE	ETINILESTRADIOL
ET	ESTUDIO TRANSVERSAL
FSH	HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE
FC	FRECUENCIA CARDÍACA
GEN	GENISTEINA
GLU	GLUCOSA
HE	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL
IF	ISOFLAVONAS
IMC	ÍNDICE DE MASA CORPORAL
IRSN	INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NOREPINEFRINA

ISRS	INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
LNG	LEVONORGESTREL
MPA	MEDROXIPROGESTERONA ACETATO
MAO MBSR METANALISIS	ACTIVIDAD DE LA MONOAMINO OXIDASA MINDFULNESS BASED STRESS REDUCTION MA
NETA NS	NORETISTERONA ACETATO NO SIGNIFICATIVA
PG	PROGESTINA
PCB	PLACEBO
PGM o PNM PICO PUFA	PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA PACIENTE, INTERVENCIÓN, COMPARACIÓN Y DESENLACE U OUTCOME ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS
RE RH	RECEPTOR DE ESTRÓGENOS RECEPTORES HORMONALES
RR RRC R RS	RIESGO RELATIVO RIESGO DE RECURRENCIA REVISIÓN REVISIÓN SISTEMÁTICA
OR	ODDS RATIO
SERM	MODULADOR SELECTIVO DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS
SVM SF SN	SINTOMATOLOGIA VASOMOTORA SOFOCOS SUDORES NOCTURNOS
TA THM TCC	TENSIÓN ARTERIAL TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA TERAIA COGNITIVO CONDUCTUAL
TSEC	COMPLEJO ESTROGÉNICO SELECTIVO TISULAR
TMX	TAMOXIFENO
TSD TTO TVP VAS WEU	TRANSDÉRMICO TRATAMIENTO TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ESCALA VISUAL ANALÓGICA. MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS DE USO BIEN ESTABLECIDO.

11. Información a mujeres y hombres

¿Qué son los sofocos?

Los sofocos (SF) son sensaciones repentinas y subjetivas de calor asociados a una vasodilatación cutánea y sudoración seguidos de un descenso de la temperatura corporal y una aceleración transitoria de la frecuencia cardiaca. Generalmente se presentan en el tercio superior del cuerpo (inicio en el pecho con extensión a cuello y cara) con una duración de pocos segundos a minutos (media de 3-4 minutos). Pueden ser diurnos o nocturnos (más frecuentes por la noche y en situaciones de estrés), aislados o múltiples. Su intensidad varía de leves, moderados o graves. Los SF suelen aparecer en la transición a la menopausia con una frecuencia aproximada del 40% en la transición inicial, aumentando hasta el 60-80% en la última fase de la transición y posmenopausia inicial. Aproximadamente un 70-80% de las mujeres refieren SF; de ellas un 25% los refiere como moderados o severos, en un 10% interfiere en su vida cotidiana, pero sólo un 20-30% solicitan atención médica para su tratamiento.

En general son auto limitados y no representan un problema grave de salud, pero pueden afectar de manera muy importante a la calidad de vida de la mujer (CVRS).

Respecto a su duración se pensaba que los SF disminuían y desaparecían a los pocos años de su inicio en la mayoría de las mujeres; sin embargo, existen datos que sugieren que pueden durar más. La duración media de los SF desde la última menstruación es de unos 4,5 años. Existen factores que pueden prolongar la duración de los mismos, como son la menopausia precoz, bajo nivel educativo, estrés, obesidad, depresión y/o ansiedad en la transición a la perimenopausia.

Entre los **factores desencadenantes de los SF** se incluyen:

- Elevación de la temperatura ambiental o los espacios cerrados
- Ingesta de alcohol, comidas copiosas y bebidas calientes
- Tabaco
- Situaciones de estrés o violencia machista
- Ejercicio físico
- Actividad sexual
- Exceso de trabajo
- Alteraciones del sueño
- Menopausia quirúrgica farmacoinducida como en el cáncer de mama.

Los SF pueden alterar la CVRS; y existen escalas para poder medir si esa calidad de vida está alterada. Para la mujer española esta validado un cuestionario que se llama Escala Cervantes, que actualmente se usa en su versión corta "La escala cervantes en su versión corta". También está validada una APP descargable que se llama MiMenopausia con la que podrás conocer si tu CVRS esta afectada por los síntomas de la menopausia, y así poder consultar al profesional de la salud para mejorar tu CVRS.

Hábitos de vida saludables

El ejercicio físico como tratamiento de los SF no se ha demostrado eficaz en la menopausia, aunque los beneficios adicionales a nivel cardiovascular y mental que aporta lo hacen recomendable para esta etapa de la vida.

El tabaco, el alcohol y la cafeína están relacionados con la aparición y el empeoramiento de los SF por lo que es aconsejable evitar o al

menos disminuir el consumo con el fin de evitar la aparición o el empeoramiento de los SF.

La dieta de estilo mediterráneo baja en alimentos procesados y azúcares añadidos que asocie un consumo de frutas, verduras y se complemente con un control de peso tiene efecto beneficioso sobre los SF.

Reducir la temperatura ambiente, vestirse por capas, las bebidas frías y los ventiladores o el aire acondicionado pueden minimizar los SF.

Terapias alternativas

La terapia cognitivo conductual y la hipnosis presentan evidencia científica para ser recomendadas como terapias alternativas en el tratamiento de los SF.

Productos naturales

Los productos naturales son sustancias que tienen origen en un organismo vivo, ya sea vegetal, animal que convenientemente preparados y evaluados puede ser considerados para el tratamiento de los SF. Estos productos se pueden emplear bien en solitario, bien acompañando a los medicamentos clásicos. Aunque los denominemos naturales, para que sirvan de tratamiento se les debe exigir calidad, seguridad y eficacia y debe estar avalado por ensayos clínicos y aprobados por las autoridades sanitarias. Como cualquier otro preparado, los productos naturales pueden dar lugar a la aparición de efectos adversos o incluso interactuar con otros medicamentos, por ello siempre se deben usar bajo prescripción facultativa, y siempre se debe informar al profesional de la salud de que se están tomando.

Es importante conocer que para que sean efectivos, deben siempre llevar las dosis adecuadas, las cuales han sido ajustadas mediante estudios de investigación. No sirve cualquier cantidad.

Para que este tipo de sustancias sean efectivas, en algunos casos se debe esperar un tiempo (periodo de latencia hasta que se encuentra la eficacia) que suele ser por lo general de unos 3 meses.

Entre los productos naturales estudiados para el tratamiento de los SF se encuentran la cimicifuga racemosa, las isoflavonas, el extracto de polen, el lúpulo o la salvia, pero siempre se deben emplear en las dosis adecuadas y bajo prescripción facultativa.

Terapia Hormonal de la Menopausia

La terapia hormonal de la menopausia (THM) es el tratamiento de elección cuando los SF afectan de manera moderada o severa la calidad de vida.

Todas las combinaciones de THM se pueden usar para el tratamiento de los SF; siempre que hayan demostrado su eficacia y seguridad mediante estudios de investigación. Estos estudios de investigación analizan las combinaciones hormonales en unas dosis determinadas (no sirve cualquier dosis), y solamente cuando demuestran que esas dosis de esas hormonas juntas son eficaces y seguras pueden salir al mercado. Por esto, no sirve cualquier mezcla de hormonas.

Actualmente en España existen muchas THM aprobadas para el tratamiento de los SF, con múltiples vías de administración (oral o transdérmica) y en dosis distintas, para encontrar la THM más adecuada para una mujer. Por lo tanto, para el tratamiento de los SF tu profesional de la salud debe usar siempre productos comercializados con estudios de eficacia y seguridad, que deben tener su ficha técnica (prospecto) que proporcionen información del contenido y en el que puedas ver las advertencias y riesgos potenciales de los que informa el laboratorio.

Tratamiento de los sf en mujeres con cáncer de mama

En general una mujer con cáncer de mama cuyos receptores hormonales hayan sido positivos, no debe usar THM; sin embargo, hay otras situaciones relacionadas con la mama en las que sí la podrían usar. Esto siempre ha causado mucha confusión en las mujeres.

Las mujeres portadoras de genes mutados como el BCRA-1 y BCRA-2 sí pueden usar THM, porque su posible cáncer de mama tiene un origen genético y no un origen hormonal (las hormonas no tienen nada que ver en su cáncer, son los genes que tienen los que lo pueden producir). Por este mismo motivo, las mujeres que han padecido un cáncer de mama que haya sido receptores hormonales negativos también pueden usar terapia hormonal de la menopausia para el tratamiento de los SF.

En mujeres con cáncer de mama receptores positivos existen en la actualidad tratamientos farmacológicos no hormonales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, citalopram y escitalopram) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, desvenlafaxina) y también la gabapentina. Estos fármacos empleados en dosis adecuadas pueden ayudar a disminuir los SF. También se pueden usar productos naturales siempre y cuando estos productos no tengan efecto estrogénico, por lo que se debe tener cuidado. Actualmente

existen en el mercado preparados naturales como la cimicifuga racemosa o el extracto de polen, que no actúan sobre los receptores hormonales y pueden ayudar a disminuir los SF.

Inhibidores de las neuroquininas

En muchas ocasiones las mujeres hacen uso de tratamientos alternativos al hormonal como: fitoterapia, hipnosis, yoga, acupuntura, no siendo siempre suficiente para el control de los SF, ya que, a pesar de las múltiples combinaciones, en la mayoría de ellas, solo se controlan los SF leves, siendo insuficientes cuando la sintomatología es más intensa.

Se están desarrollando nuevos tratamientos para las mujeres con SF que no deseen THM o no puedan tomarla. Se basan en la inhibición de los receptores de unos mediadores moleculares que actúan a nivel del sistema nervioso central y que están relacionados con la aparición de SF que se llaman neuroquininas.

Estos fármacos actualmente están en fase avanzada de estudio y muy probablemente estarán pronto disponibles para el público general.

Constituyen una alternativa muy prometedora para las mujeres con síntomas moderados-intensos que no quieran o no puedan usar la THM.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

eug

EDITORIAL
UNIVERSIDAD
DE GRANADA