

# Situación actual del tratamiento del Síndrome Vasomotor

**José M. Fernández Moya, Jackie Calleja**

Fundación Jiménez Díaz. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Madrid.

## Introducción

El síndrome climatérico es el conjunto de síntomas que aparecen con el cese de la actividad estrogénica. Dichos síntomas han sido agrupados dentro del síndrome vasomotor y del síndrome psiconeurobiológico.

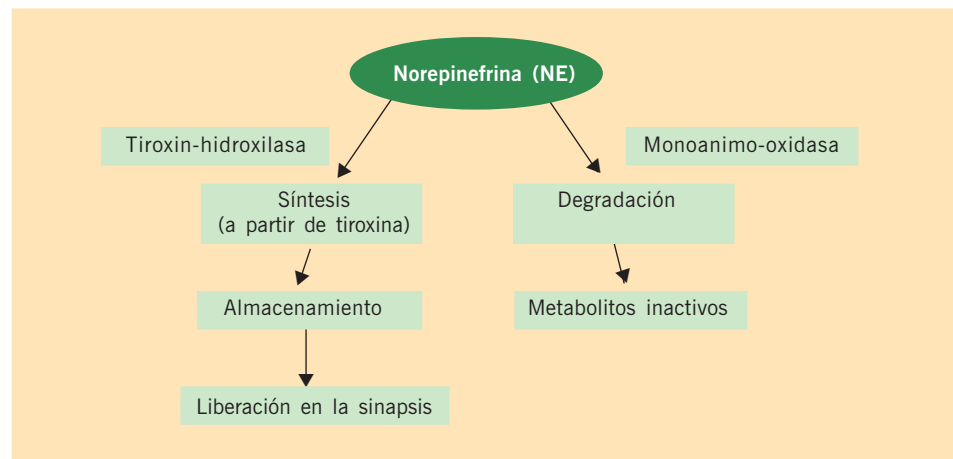
El síndrome vasomotor es el primero en aparecer con la instauración de la menopausia. Aparece en el 75% - 80% de las mujeres menopáusicas. Su incidencia es máxima durante el primer año tras el cese de la actividad estrogénica. Para muchos autores los síntomas vasomotores son considerados patognomónicos del síndrome climatérico.

Los sofocos son el principal síntoma del cuadro vasomotor. El 85% de las mujeres los padecen como síntoma principal dentro del síndrome vasomotor y el 60% de ellas los toleran mal o muy mal. Son consecuencia de una pérdida intermitente del control vasomotor periférico. Se caracterizan por el enrojecimiento repentino de la piel, principalmente en tórax, cuello y cabeza, que asocia una sensación intensa de calor, profusión de sudoración, más marcada por la noche, de frecuencia variable, que se suelen distribuir regularmente a lo largo del día, dependen del ambiente y no necesitan factor desencadenante previo.

## Etiología del Síndrome Vasomotor

Los estrógenos actúan como estabilizadores del centro termo-regulador manteniendo la actividad opioide hipotalámica. El efecto de los estrógenos sobre el centro termo-regulador está mediado a través de neurotransmisores como la Norepinefrina (NE) (Figura 1).

**Figura 1.**  
Acción de un neurotransmisor como la Norepinefrina



## Liberación en la sinapsis

Todas estas acciones están mediadas por los estrógenos, que:

- aumentarían la acción de la tiroxín - hidroxilasa
- disminuirían la acción de la monoamino - oxidasa
- incrementarían la liberación en la sinapsis de NE
- inhiben la recaptación neuronal de NE
- aumentan el número el número de receptores alfa - 2 - adrenérgicos postsinápticos.

La disminución estrogénica conlleva a la disminución de la actividad alfa - 2 - adrenérgica y por tanto a la aparición de sofocos.

En la menopausia, con la supresión de la actividad estrogénica, se produce una deprivación hipotalámica de opioides, fundamentalmente a nivel de las beta - endorfinas, y un incremento en la concentración de neurotensina y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, provocando una inestabilidad en el centro termo - regulador.

Wyon *et al.*<sup>1</sup>, trataron de conocer los incrementos que sufrían las concentraciones del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), con el neuropéptido Y (NPY) y neuroquinasa A (NKA) en plasma durante la aparición de sofocos en las mujeres menopáusicas. Concluyeron que la concentración sérica de CGRP y de NPY se incrementa significativamente durante los sofocos y que esto significaría que ambas sustancias tendrían un papel activo en la génesis de los mismos.

Se ha tratado de relacionar la presencia de sintomatología vasomotora con la concentración de serotonina en mujeres postmenopáusicas. Así, Slopian *et al.*<sup>2</sup> concluyen que la concentración de serotonina está incrementada en las mujeres postmenopáusicas y que la magnitud de dicho incremento está íntimamente relacionada con la intensidad de la sintomatología que padecen.

Leal *et al.*<sup>3</sup> concluyen que la aparición de sofocos durante la menopausia asocia un incremento de nivel de stress oxidativo, que se reduce con la aplicación de terapia hormonal sustitutiva. Así mismo incrementa los niveles de metabolitos del óxido nítrico (Tabla 1).

Acción	Sofocos (n = 29)		No sofocos (n = 20)		
	Antes HRT	HRT 6 meses	Antes HRT	HRT 6 meses	
Nitrato - nitrato	↓↓↓	↑↑↑	↓↓	↑↑	p < 0,05
Actividad antioxidativa total	↓↓	↑↑	↓	↑	p < 0,05

Leal Hernández *et al. Med Clin* 2000

**Tabla 1.**  
Relación entre la aplicación de terapia hormonal y estrés oxidativo

Existe otra serie de condicionantes que pueden influir en la aparición y severidad de los sofocos. Li *et al.*<sup>4</sup> presentaron los resultados de una encuesta dirigida a analizar la influencia de determinadas características sociodemográficas y de determinados factores ambientales en 6.917 mujeres. El estudio concluye que las mujeres con menor riesgo de padecer sofocos presentarían un perfil con un nivel educacional alto y con una actividad física intensa. Por el contrario, el riesgo es mayor cuando las mujeres presentan sobrepeso, tienen inestabilidad laboral, menopausia inducida quirúrgicamente, un estilo de vida no saludable o asocian problemas de salud.

## Fisiología. Consideraciones acerca de la etiología del sofoco

- Se produce un incremento vascular entre cuatro y treinta veces superior al habitual, fundamentalmente en los dedos de la mano.
- Se incrementa la temperatura de la piel, de forma máxima a los cinco minutos y con una duración de hasta veintisiete minutos. Simultáneamente existe una disminución de la temperatura central de entre 0,1°C y 0,9°C produciendo una sensación de escalofrío.
- Después de la hipertermia digital se produce un pico de LH.
- Entre tres y seis minutos después del comienzo de la sofocación se produce un incremento de los niveles de adrenalina y NORA que buscan restaurar el tono vascular normal.
- Entre cinco y seis minutos después de la sofocación se produce un incremento de ACTH que expresa la respuesta del hipotálamo a la disminución de la temperatura central. Esto acarrea ulteriores ascensos de cortisol, androstendiona y dehidrosterona.
- Treinta minutos después del sofoco se produce un pico de GH.
- Mediante estudios realizados en tomografía computarizada con emisión de fotón único se han demostrado cambios regionales en el flujo vascular cerebral durante el sofoco y después de seis semanas de tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

## Aspectos clínicos de la sofocación menopáusica

Los aspectos clínicos de las sofocaciones quedan recogidos en la Tabla 2.

**Tabla 2.**  
Síntomas de las sofocaciones

Síntomas	Descripción
Frecuencia cardíaca	Aumenta de 5 a 35 lat./ min. Ocasionales palpitaciones
Flujo sanguíneo cutáneo	Incrementado. Enrojecimiento durante la sofocación
Temperatura cutánea de los dedos	Aumento rápido de 1 a 7°C. Posterior disminución lenta
Temperatura central	Disminución 0,1 a 0,9 °C varios minutos después del sofoco (ocasional escalofrío)
Insomnio	Aumento del despertar nocturno asociado a la sofocación.

### Diagnóstico diferencial de la sofocación

Evidentemente a la hora de evaluar la presencia de un síndrome vasomotor en una mujer menopáusica debemos tener presentes otras posibilidades clínicas que manifiesten parte de su sintomatología en forma de sofocaciones. Dichas posibilidades clínicas quedan recogidas en la Tabla 3.

**Tabla 3.**  
Posibilidades clínicas de Síndrome vasomotor en mujer menopáusica

Cuadro clínico			
Hipertiroidismo			
Ansiedad			
Sd. Carcinoide			
Feocromocitoma			
Reacción insulínica en la diabetes			
Epilepsia diencefálica			
Deprivación síndrome alcohólico			
Iatrogenia farmacológica			
- Nitroglicerina	- Nifedipina	- Niacina	
- Vancomicina	- Calcitonina	- Etanol	
- Glutamato sódico corticotropina	- Disulfiram	- Hor. Liberadora	

### Tratamiento farmacológico de las sofocaciones

En una revisión realizada sobre el tratamiento del síndrome vasomotor realizada por nosotros (Fernández Moya<sup>5</sup>) quisimos resumir en una tabla cuáles eran, en ese momento, las armas terapéuticas y su eficacia para combatir la irrupción de los sofocos (Tabla 4).

Fármaco	Dosis	Eficacia (%)
<b>Estrógenos</b>		
Conjugados equinos	0,625 mg/día	> 90
Estradiol micronizado	1 mg/día	
Sulfato de estrona	0,625 mg - 1,25 mg/día	
17 - beta - estradiol	Según vía de administración	
Estriol oral	2 mg/día*	
<b>Progestágeno</b>		
Acetato Medroxiprogesterona	10 mgr/día	70*
<b>Antagonistas de la dopamina</b>		
Veralipride	100 mgr/día	65
<b>Agonistas alfa - 2 - adrenérgicos</b>		
Clonidina	0,05 - 0,01 / 12 horas	40**
Metildopa	250 mg/8 horas	20
<b>Gonadomiméticos</b>		
Tibolona	2,5 mg/día	80-90***
<b>Fitoestrógenos</b>		
Isoflavonas	35 mg/día	80****

**Tabla 4.**  
Herramientas terapéuticas y eficacia para combatir los sofocos

\*Lobo *et al.*<sup>6</sup> *Obstet Gynecol* 1984. Leonetti *et al.*<sup>7</sup> *Obstet Gynecol* 1999  
 \*\*Edington *et al.*<sup>8</sup> *Can Med Assoc J* 1980, Nagamani *et al.*<sup>9</sup> *Am J Obstet Gynecol* 1987  
 \*\*\*Rymer y Morris<sup>10</sup> *BMJ Dec* 2000, Kokcu *et al.*<sup>11</sup> *Maturitas* 2000.  
 \*\*\*\*Takahasi *et al.*<sup>12</sup> *Maturitas* Feb 2000. Scambia *et al.*<sup>13</sup> *Menopause* Mar-Apr 2000.

La situación actual se ha clarificado en aspectos muy concretos por lo que debemos realizar un replanteamiento de las posibilidades terapéuticas frente al sofoco de las que disponemos, siempre basándonos en la individualización del tratamiento para cada mujer y teniendo en cuenta las limitaciones de cada producto:

### **Estrógenos**

El tratamiento de elección en las sofocaciones son los estrógenos. Su efecto no es inmediato debido a que la acción enzimática sobre la función neuronal es lenta. Por tanto la respuesta depende de la concentración de estradiol a nivel hipotalámico y no de la tasa circulante de estrógenos.

La frecuencia de las sofocaciones se reduce a partir de las dos semanas de tratamiento y no es máxima hasta el primer mes de la misma. La supresión del tratamiento no implica una inmediata aparición de sofocos (Tabla 5).

**Tabla 5.**  
Concentraciones  
de estradiol

Vía	Producto	Dosis
Oral	Estradiol micronizado	1 mgr, 2 mgr, 4 mgr
Sublingual	Estradiol micronizado	0,5 mgr
Intranasal	Estradiol micronizado	1 mgr
Crema vaginal	Estradiol	1 mgr
Gel percutáneo	Estradiol	3 mgr
Parches transdérmicos	Estradiol	0,025 mgr, 0,050 mgr, 0,1 mgr

La aparición de los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHY)<sup>14</sup> supone la necesidad de replantear la indicación de la THS, limitando su indicación al tratamiento del síndrome climatérico sintomático, a la menor dosis útil posible y durante un periodo de tiempo limitado, para minimizar los riesgos de su empleo.

El tipo de estrógeno, la vía de administración y la dosis son objeto de múltiples estudios con, en algunos casos, resultados contrapuestos. Así se ha podido demostrar la utilidad similar del 17 - beta estradiol frente a los estrógenos equinos conjugados en el tratamiento de los sofocos (Nelson *et al.*<sup>15</sup>.) También se han podido demostrar las posibilidades como alternativas terapéuticas de las vías percutánea o intranasal frente a otras formas galénicas en el tratamiento de los sofocos (Archer<sup>16</sup>, Wattanakumtornkul *et al.*<sup>17</sup>, Yesildaglar *et al.*<sup>18</sup>).

La recomendación de la utilización de dosis bajas ha sido el tema más controvertido. Frente a los autores que señalan que no existen diferencias significativas en la reducción de la sintomatología vasomotora al reducir la dosis de estrógenos (Takiya *et al.*<sup>19</sup>, Archer<sup>16</sup>, Utian *et al.*<sup>20</sup>), otros sí que ven mermados el efecto de los mismos al llevar a cabo dicha reducción (Crandall<sup>21</sup>).

La asociación de gestágenos a los estrógenos, tanto en régimen cíclico como en régimen continuo, no tiene un efecto significativo sobre la actividad terapéutica de estos en el caso de la sintomatología vasomotora.

### Gestágenos

Los gestágenos administrados aisladamente en dosis y forma apropiada pueden disminuir la intensidad y frecuencia de los sofocos. Su mecanismo de acción sobre el sofoco se llevaría a cabo a nivel hipotalámico, sobre el centro termorregulador, y reduciendo los receptores periféricos alfa - adrenérgicos. Sin embargo, presentan los inconvenientes de originar hemorragias vaginales, distensión abdominal, tensión mamaria y cambios de humor.

La presencia de dichos efectos secundarios, pese a su utilidad frente al sofoco, han motivado intentar nuevas formas de aplicación de los gestágenos, buscando minimizar dichos efectos. En este sentido se ha intentado utilizar la vía transdérmica, sin obtener resultados útiles (Wren *et al.*<sup>22</sup>).

### Veralipride

El veralipride, antagonista sintético de la dopamina activo en el hipotálamo, es un fármaco con una eficacia ampliamente demostrada en los sofocos, reduciendo los mismos, a dosis de 100 - 200 mgr por día, en un 65 % de las mujeres. Su empleo supone un aumento de la prolactina con lo que, ocasionalmente, produce galactorrea y mastodinia.

### **Agonistas - alfa - 2 - adrenérgicos**

Dentro de los agonistas alfa - 2 - adrenérgicos, la clonidina es un derivado imidazólico, utilizado a dosis elevadas como antihipertensivo por su acción alfa adrenérgica periférica y por la estimulación de los receptores alfa presinápticos a nivel del sistema nervioso central.

A dosis bajas reduciría la secreción de NORA a nivel hipotalámico (implicada en alteraciones en el centro termorregulador), evitando de esta manera el sofoco (Edington *et al.*<sup>8</sup>, Nagamani *et al.*<sup>9</sup>). Esta acción estaría mediada por los receptores alfa. Los efectos colaterales que presenta son mínimos (sequedad de boca, mareo e hipotensión).

El otro agonista alfa - 2 - adrenérgico utilizado en el tratamiento de los sofocos es el alfa metildopamina, fármaco también antihipertensivo, con capacidad de producir alfa - metilnoradrenalina que estimularía los receptores alfa - adrenérgicos centrales.

### **Tibolona**

Los gonadomiméticos y en concreto la tibolona, actualmente definidas como moléculas tejido-específicas, son sustancias que tienen la capacidad de mimetizar todas las acciones de las hormonas gonadales. En concreto tiene mayor intensidad sobre receptores gestagénicos que sobre los estrogénicos o androgénicos. Su mecanismo de acción se debe, por un lado, a la inhibición de la producción hipofisaria de LH y FSH, y por otro al incremento en la producción de endorfinas. La efectividad sobre los sofocos es similar a la que se obtiene con los estrógenos, si bien la desaparición de los mismos es más lenta.

Actualmente sólo disponemos de la tibolona. Es un esteroide derivado de la 19 - nortestosterona derivado a su vez del noretinodrel, isómero de la noretindrona y primer progestágeno utilizado en anticoncepción hormonal.

La dosis inicialmente propuesta de 2,5 mgr diarios ha sido sometida a revisión. Recientemente Gambaciani *et al.*<sup>23</sup> comparando la efectividad de la dosis de 1,25 mgr frente a la dosis convencional de 2,5 mgr concluye que la dosis mínima es igual de efectiva en la supresión de los sofocos que la dosis habitualmente empleada y la única comercializada en nuestro país.

### **Fitoestrógenos**

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con una acción estrogénica y antiestrogénica muy débil sobre diferentes tejidos, principalmente sobre los receptores beta estrogénicos, similar al efecto obtenido con los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (S.E.R.M.), pero con una vida media muy corta. Su acción sobre los sofocos es muy intensa y rápida, parecida a la obtenida con la utilización de estrógenos.

### **Testosterona**

La testosterona y sus metabolitos provienen en la mujer de la propia secreción ovárica y de las glándulas suprarrenales. Entre los efectos fundamentales destaca el mantenimiento de la libido y del apetito sexual. Tan sólo habían demostrado cierta utilidad al aplicarlos asociados a los estrógenos, lo cual permitía reducir la dosis de estos.

La afirmación de que la testosterona no tienen efecto alguno sobre la sintomatología climatérica ha quedado en entredicho debido a que, en primer lugar, se ha demostrado la presencia de receptores androgénicos en áreas del sistema nervioso central (SNC) relacionados con la producción de sofocos. En segundo lugar, los andrógenos juegan un papel central en la síntesis y biodisponibilidad de los estrógenos, y, por último, pueden actuar

directamente sobre el SNC, modulando la acción de otros factores endocrinos asociados a la presencia de sofocos (Notelovitz<sup>24</sup>)

Ante estos datos la posibilidad de utilizar testosterona puede ser considerada como una alternativa clínica, siempre individualizada, en el tratamiento de los sofocos.

### **Otras posibilidades**

Otras posibilidades terapéuticas están siendo actualmente evaluadas. Un reciente estudio de Stearns *et al.*<sup>25</sup> recogiendo su experiencia previa en la utilización de inhibidores selectivos de los recuperadores de serotonina, tendrían un papel beneficioso en el tratamiento de los sofocos. Aplicando dosis diarias de hidrocloreto de paroxetina de 10-20 mgr durante seis semanas consiguen una reducción de la frecuencia de aparición de sofocos en un 67% y en un 75% en cuanto a la severidad de los mismos.

### **Conclusiones**

La presencia de síntomas vasomotores es el fenómeno más común tras el cese de la función ovárica que deteriora, en muchas ocasiones de forma notable, la calidad de vida de la mujer en esta etapa de su vida. Un enfoque diagnóstico adecuado, junto con un manejo terapéutico adaptado a las necesidades y a la intensidad de los síntomas de cada mujer, constituyen la base de cualquier programa de salud que pretenda ser útil.

Hasta el momento actual, los estrógenos siguen siendo el arma más eficaz para el tratamiento y reducción de los sofocos que acontecen en la postmenopausia. Tras la reciente publicación del conocido *Estudio WHI* y la cada vez más creciente presión mediática ejercida desde los medios divulgativos audiovisuales, los ginecólogos se han visto obligados a modificar sus hábitos terapéuticos en cuanto al empleo de los estrógenos por los riesgos asociados a su empleo prolongado.

Como alternativa terapéutica a los estrógenos disponemos de Tibolona, fármacos alfa-agonistas (principalmente Clonidina) y Veralipride, todos ellos de eficacia clínica demostrada, aunque más moderada que en el caso de los estrógenos. Los progestágenos se han mostrado también eficaces para los síntomas vasomotores, con el inconveniente de algunos efectos colaterales y de que comparten algunas de las mismas contraindicaciones que los estrógenos.

En la actualidad se ha extendido de forma espectacular el empleo de los derivados de la soja, como los fitoestrógenos, entre los que se incluyen las isoflavonas como elemento más representativo. Si bien algunos autores postulan una clara mejoría de la sintomatología vasomotora tras su empleo, en nuestra opinión su uso debe estar restringido dado que no existe ningún estudio científico riguroso que avale su utilización ni tampoco disponemos de datos lo suficientemente fiables que confirmen su seguridad y más aún, los posibles efectos derivados de su empleo a medio y largo plazo. Por estos motivos, es adecuado informar a la mujer médicamente sobre la utilización de estos preparados.

Otra alternativa terapéutica en vanguardia en los últimos tiempos son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la Paroxetina, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas vasomotores y además mejora las alteraciones del humor.

En definitiva, los síntomas vasomotores aparecen con gran frecuencia en la postmenopausia y a menudo deterioran la calidad de vida de las mujeres, repercutiendo de forma importante en el entorno social, laboral y en su esfera afectiva. Los ginecólogos, cuya misión debe ser la de asegurar el bienestar de la mujer en las diferentes etapas de su vida, debemos saber abordar la etapa menopaúsica desde un punto de vista multidisciplinar, siempre individualizando el tratamiento para cada mujer en base a las alternativas terapéuticas de las que disponemos, para así garantizar su buena salud.

## Bibliografía

- Wyon Y, Spetz A, Elvar Theodosson G, Hammar ML. Concentrations of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7(1):25-30.
- Slopien R, Meczekalski B, Warenik-Szymankiewicz A. Relationship between climacteric symptoms and serum serotonin levels in postmenopausal women. *Climacteric* 2003;6(1):53-7.
- Leal M, Abellán J, Carbonell LF, Díaz J, García FA, Martínez JM. Influencia de la presencia de sofocos sobre el metabolismo del óxido nítrico. Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo. *Med Clin (Bar)* 2000;114:41-5.
- Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors?. A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area Study). *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1646-53.
- Fernández Moya JM. *Management of vasomotor symptoms. Abstract book for the First Congress of the Federation of National European Menopause Societies*. Prague, 2001;21-9.
- Lobo RA, McCormick W, Singer F, Roy S. Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1984;63(1):1-5.
- Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):225-8.
- Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980;123(1):23-6.
- Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flushes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(3):561-5.
- Rymer J, Morris EP. Extracts from clinical evidence: Menopausal Symptoms. *BMJ* 2000;321(7275):1516-9. Review.
- Kokcu A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E. The comparison of the effects of Tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;36(1):75-80.
- Takahashi K, Manabe A, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Efficacy and safety of oral estriol for managing postmenopausal symptoms. *Maturitas* 2000;34(2):160-177.
- Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: A pilot study. *Menopause* 2000;7(2):105-11.
- Writing group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Nelson HD. Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: clinical applications. *JAMA* 2004;291(13):1621-5.
- Archer DF; EstroGel Study Group. Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2003;10(6):516-21.
- Wattanakumtornkul S, Pinto AB, Williams DB. Intranasal hormone replacement therapy. *Menopause* 2003;10(1):88-98. Review.
- Yesildaglar N, Erkaya S, Uygur D, Göl K, Bingöl B, Günenç Z. Efficacy of pulsed estrogen therapy in relatively younger patients with surgically induced menopause. *Hum Reprod* 2004;19:210-3.
- Takiya L, Umland E. Menopause: Taking a second look at the role of the HRT. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2003;43 (5 Suppl 1):S34-35.
- Utian WH, Lederman SA, Williams BM, Vega RY, Koltum WD, Leonard TW. Relief of hot flushes with new plant-derived 10-component synthetic conjugated estrogens. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):245-53.
- Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *J Womens Health (Larchampt)* 2003;12(8):723-47. Review.
- Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipids levels, bone metabolic markers, moods and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003;10(1):13-18.
- Gambaciani M.
- Notelovitz M. Hot flashes and androgens: a biological rationale for clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4 suppl):S8-13. Review.
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(21):2827-34.