

Estrategias no hormonales para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia. Puesta al día

Belardo María Alejandra, Pilnik Susana, De Nardo Bárbara

Introducción

Los síntomas vasomotores (SVM) afectan al 75% de las mujeres menopáusicas aproximadamente, de las cuales 25% refiere un impacto negativo en la calidad de vida (1). Su duración y frecuencia varían de una mujer a otra, pudiendo muchas veces presentarse de manera prolongada, durante muchos años. El **SWAN**, estudio observacional de la transición a la menopausia, incluyó 3302 mujeres, pertenecientes a 5 grupos étnicos con un seguimiento a 17 años (1996-2013), encontrando una duración media total de los SVM de 7,4 años y una persistencia media post FUM (fecha de última menstruación) de 4,5 años (1).

Una mención especial merece la paciente con antecedente personal de cáncer de mama, ya que se ha reportado que experimenta una cantidad significativamente mayor de sofocos moderados a severos.

El tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa suelen formar parte del manejo estándar en estas pacientes luego del tratamiento quirúrgico, pudiendo agravar o inducir sofocos en estas mujeres (2).

Si bien la terapia hormonal de la menopausia (THM) constituye el tratamiento más efectivo para el alivio de los síntomas climatéricos, para algunas mujeres no es adecuada (debido a preferencias o contraindicaciones), debiendo ser consideradas estrategias no hormonales para el manejo de la sintomatología.

Además de la detección de hábitos y conductas de riesgo para la salud, los cuales resultan pilares fundamentales del tratamiento de los SVM, cambios en el estilo de vida, fomentar hábitos saludables y el abandono de conductas perjudiciales (como ser la consejería de cesación tabáquica), deben formar parte de la consulta ginecológica habitual (3).

Actualmente contamos con estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de estas últimas, podemos mencionar terapias complementarias y terapias alternativas como la acupuntura, técnicas de relajación, Black Cohosh y ginseng, entre otros. En cuanto a las estrategias farmacológicas, son ejemplo de estas la clonidina, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSSs),

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), el gabapentin y la pregabalina. (figura 1)

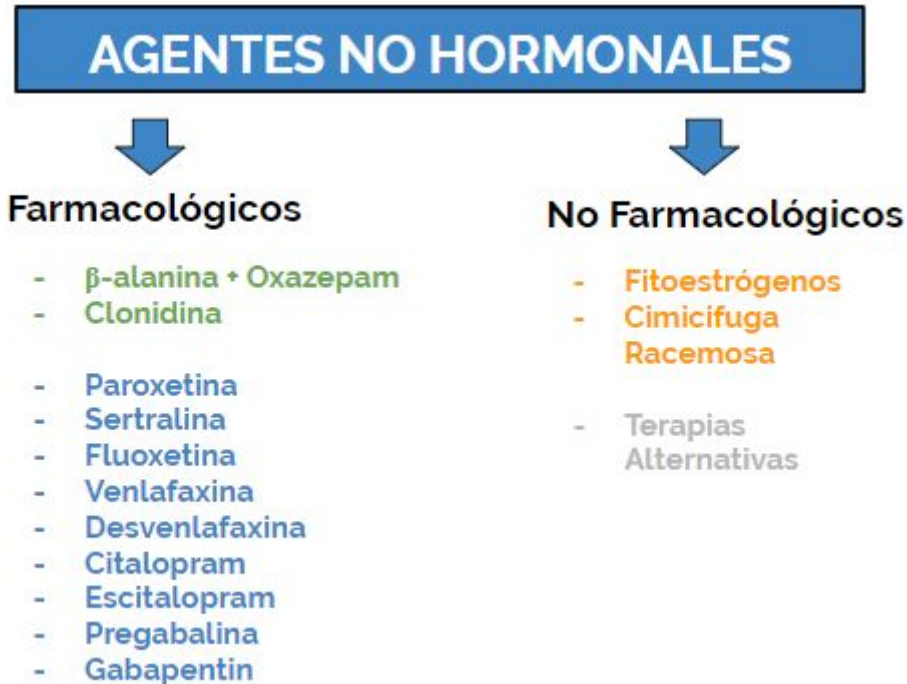


Figura 1.

Estrategias no farmacológicas

Intervenciones sobre el estilo de vida y terapias alternativas

Si bien hay pocos ensayos clínicos randomizados, que recomienden las intervenciones en el estilo de vida y las terapias complementarias como tratamiento de primera línea, tanto la buena alimentación, como el ejercicio físico y las técnicas de relajación son necesarias para lograr una buena calidad de vida (4).

Únicamente la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la hipnosis se encuentran dentro de las recomendaciones de nivel 1 (demostradas mediante ensayos clínicos randomizados de buena calidad) (4).

Investigaciones realizadas en las últimas décadas señalan consistentemente que la terapia cognitivo-conductual es eficaz en el tratamiento de trastornos como depresión o ansiedad. La TCC está basada en la interrelación de los pensamientos, las acciones y las respuestas emocionales para resolución de ciertos conflictos (5). Dos ensayos clínicos controlados, randomizados y doble ciego, el MENOS 1 (6) (comparó mujeres con cáncer de mama con TCC vs población sin intervención) y el MENOS (7) (mujeres sanas con TCC vs población sin intervención), demostraron una reducción significativa en la intensidad de los SVM (4). La TCC impacta positivamente tanto en la percepción de los SVM como en el control del estrés, mejorando la calidad de vida, la calidad del sueño y los SVM (8).

La hipnosis por su parte, es una terapia psico-física que implica un estado de profunda relajación y un estado mental de imágenes y sugerencias individualizado (4). Ha sido estudiada para una amplia gama de patologías, incluyendo ansiedad y dolor crónico. Dos ensayos clínicos evaluaron esta técnica para el alivio de los SVM. Uno incluyó pacientes con historia personal de cáncer de mama (9) y otro mujeres con más de siete sofocos diarios (10). Ambos concluyeron que las pacientes que habían realizado terapia con hipnosis redujeron alrededor de un 70% la frecuencia e intensidad de los sofocos.

El descenso de peso, ejercicio físico, terapia mindfulness , diferentes técnicas de relajación, yoga (11), acupuntura (12-13), técnicas de enfriamiento, evitar disparadores y el bloqueo del ganglio estrellado, se encuentran dentro de las recomendaciones con evidencia no concluyente o insuficiente.

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos que poseen una débil acción estrogénica. La genisteína y daidzeína, han sido el grupo más estudiado dentro de las isoflavonas, derivadas principalmente de la soja. Estas presentan una estructura similar al estradiol.

Muchos alimentos son fuente de fitoestrógenos como principalmente soja (isoflavonas), semillas de lino (lignanós), alfalfa y brotes de soja (cumestanos) (3).

Son metabolizados por las bacterias intestinales, punto clave para la potenciación de su acción, y determinante para la respuesta al tratamiento. La capacidad para metabolizar los fitoestrógenos

varía según la etnia, siendo de un 30% en mujeres norteamericanas (4) y un porcentaje mucho mayor en mujeres asiáticas.

El mecanismo de acción se basa en la acción sobre los receptores estrogénicos alfa (RE α) y beta (RE β), con más afinidad sobre el RE β . Asimismo, su función biológica depende de los niveles endógenos de estradiol (4). Cuando los mismos están elevados, las isoflavonas presentan acción antiestrogénica a través de la unión con el RE α (4), mientras que cuando se encuentran bajos (como en la postmenopausia) presentan acción estrogénica mediante la activación de los RE β .

En cuanto a los sofocos, las isoflavonas y sus derivados son más efectivos que el placebo (14), y se recomiendan en mujeres con sofocos moderados a severos (15); sin embargo, una revisión de Cochrane en 2013 concluyó que no hay evidencia consistente que demuestre que los suplementos de fitoestrógenos reducen efectivamente la frecuencia o severidad de los SVM (16).

Existen resultados controvertidos con respecto a los fitoestrógenos y el cáncer de mama. La exposición prepuberal de acinos mamarios a los fitoestrógenos podrían causar maduración precoz de los mismos y por lo tanto conferir protección. Por otro lado, la exposición postpuberal sin maduración mamaria podría potencialmente incrementar el riesgo de cáncer a través de su acción agonista estrogénica. También ha sido postulado que la genisteína tendría una acción proliferativa sobre el epitelio mamario in vivo.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de isoflavonas en mujeres con antecedente de cáncer de mama en la actualidad. (17)

Cimicifuga Racemosa

La Cimicifuga Racemosa (*actaea racemosa*, *black cohosh*) es una hierba perenne proveniente de la familia *Ranunculaceae*, nativa de USA y Canadá. Sus extractos contienen glicósidos de triterpenos y ácidos fenólicos (4).

El metabolito activo y su mecanismo de acción no es del todo claro (3-4). Existen estudios indicando que actuaría como agonista parcial de los receptores de serotonina, receptores de opioides y que además poseería efecto dopaminérgico (15).

Una revisión de Cochrane en 2012, analizó 16 ensayos clínicos randomizados y controlados incluyendo 2.027 mujeres peri y postmenopáusicas tratadas con 40 mg de cimicifuga racemosa durante 23 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la reducción de los sofocos entre las mujeres que recibieron el tratamiento y el grupo placebo (18).

Si bien no se conocen interacciones medicamentosas, podría interferir con el metabolismo del tamoxifeno (8). Debido a que su mecanismo de acción es desconocido, no se recomienda su uso en

mujeres con historia personal de cánceres hormonodependientes.

Estrategias farmacológicas

La Clonidina, es un agonista alfa 2 adrenérgico de acción central, que actúa disminuyendo la secreción de noradrenalina en el espacio sináptico (19). Un metaanálisis de 10 estudios, demostró que clonidina es ligeramente más eficaz que placebo en la reducción de los síntomas vasomotores, con una reducción de aproximadamente 46% de los mismos. Su uso fue asociado a varios efectos secundarios significativos, como sequedad de boca, mareos, hipotensión, constipación y sedación, por lo cual, actualmente su uso clínico ha sido limitado (20).

El gabapentin, ácido gama aminobutírico, utilizado como tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático crónico, ha demostrado ser eficaz en reducir los sofocos en pacientes con cáncer de mama (21). No presenta interacciones con otras drogas, no causa disfunción sexual y parece ser bien tolerado. La dosis recomendada para el tratamiento de los sofocos es de 900 mg/día (22). Dentro de los efectos adversos, se encuentran descriptos somnolencia, mareos, y cierta anhedonia, apareciendo luego de la primera semana de tratamiento, y resolviendo espontáneamente luego de la cuarta semana de uso (23).

La Pregabalina, análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) presenta las mismas indicaciones del gabapentin. Un estudio controlado, randomizado y doble ciego, comparando 75 mg cada 12 hs ó 150 mg cada 12 hs de pregabalina y placebo, luego de 6 semanas, demostró una mejoría en la reducción de los sofocos con pregabalina del 65 y 71%, dosis dependiente. Como efectos no deseados se observó insomnio, mareos y aumento de peso; experimentando disfunción cognitiva algunas mujeres con dosis mayores (24).

Los IRSSs y los IRSNs han sido ampliamente estudiados para el tratamiento de los SVM sobretodo en pacientes con antecedente de cáncer de mama. Si bien el mecanismo de acción no está claro, se ha propuesto que potencian la neurotransmisión serotoninérgica por su inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, aumentando así su concentración a nivel hipotalámico, a través de la activación del receptor 5HT2. Su beneficio sobre los SVM aparece independientemente de su efecto antidepressivo y en forma más precoz (25).

Han demostrado disminuir los sofocos con una variabilidad entre 25 - 69%. Si bien estos fármacos pueden presentar posibles efectos indeseables como ser cefaleas, náuseas, pérdida del apetito, e intolerancia gastrointestinal entre otros, no suelen observarse a dosis bajas, siendo una alternativa muy bien tolerada. (26-27)

La depresión y las alteraciones del humor suelen ser habituales luego de un diagnóstico de cáncer de mama. El uso de una baja dosis de estos agentes farmacológicos puede mejorar notablemente la calidad de vida en estas mujeres (28).

En un estudio randomizado doble ciego placebo y control (29) que utilizó venlafaxina, IRSNs, en dosis crecientes de 37.5, 75 y 150 mg /día en pacientes con cáncer de mama que tomaban tamoxifeno, observó que, luego de cuatro semanas el score de sofocos disminuyó entre un 37% y 61%, dosis dependiente, no existiendo interacción farmacológica con metabolismo del Tamoxifeno (30).

En el caso de la fluoxetina y sertralina, la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) no recomienda su uso, debido a que en estudios controlados con placebo, no se encontró reducción significativa de los SVM (31).

Es importante tener en consideración las interacciones farmacológicas, ya que algunos medicamentos pueden interferir en la transformación del tamoxifeno a su metabolito activo el 4-hidroxi-desmetil tamoxifeno (endoxifeno) a través de la inhibición de la citocromo P450 2D6 (CYP2D6) (32).

En el caso de los psicofármacos, son clasificados en inhibidores fuertes, moderados y leves, según su interacción con el citocromo p450. Tanto paroxetina como fluoxetina han sido clasificados como inhibidores fuertes, la sertralina como inhibidor moderado, mientras que citalopram, escitalopram, venlafaxina y desvenlafaxina como leves (33).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda evitar el uso de los antidepresivos clasificado como fuertes inhibidores (33), considerando a venlafaxina y escitalopram como mejor opción para el tratamiento de los síntomas vasomotores en estas pacientes (34).

El escitalopram, un IRSSs con efecto débil en la recaptación de noradrenalina y dopamina, ha demostrado reducir en un 55% los sofocos, en mujeres con menopausia establecida o en la transición a la menopausia, con un 4% de efectos adversos y un 70% de satisfacción (35).

En nuestra experiencia, en la Sección de Climaterio del Hospital Italiano de Buenos Aires, el uso de escitalopram en dosis de 5 y 10 mg en pacientes con sofocos moderados a severos, con antecedentes de cáncer de mama o con contraindicaciones a la THM, demostró ser similar e incluso

superior al resultado reportado en la bibliografía para el alivio de los SVM, con una reducción del 60% a la semana, manteniéndose en forma progresiva al año de uso, con buena compliance y pocos efectos secundarios.

En 2013, La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de Paroxetina para el tratamiento de sofocos moderados - severos, constituyendo el único psicofármaco aprobado para tal fin. Su eficacia fue establecida en base a dos estudios multicéntricos randomizados doble ciego controlados con placebo. Se estudiaron 1184 mujeres menopáusicas que presentaban una media de 7 - 8 sofocos moderados a severos diarios. Ambos estudios demostraron que 7.5 mg de Paroxetina disminuye significativamente tanto la frecuencia como la intensidad de los sofocos (36).

Otro estudio evaluó la eficacia de la administración de paroxetina en el tratamiento de sofocos y trastornos del sueño en mujeres sobrevivientes de cáncer ginecológico, demostrándose una reducción del 40% -67% en la frecuencia de sofocos, en mujeres con antecedente de cáncer de mama. Los beneficios se observaron en 1- 2 semanas de tratamiento, persistiendo a lo largo de 6 semanas. Con respecto al sueño, paroxetina 7,5 mg una vez al día redujo significativamente el número de despertares nocturnos atribuidos a SVM y aumento de la duración del sueño. Su efecto ocurrió sin aumento de la sedación, actuando selectivamente en los parámetros de sueño relacionados con SVM (37-38).

Por su parte, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)(39) publicó en el 2015, su posición sobre el manejo no hormonal de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia, concluyendo que las terapias recomendables son paroxetina 7,5-10-25 mg / día; escitalopram 10-20 mg / día; citalopram 10-20 mg / día; desvenlafaxina 50-150 mg / día; y venlafaxina XR 37,5-150 mg / día. Se debe iniciar tratamiento con la dosis más baja disponible e incrementar según sea necesario.

Conclusión

Los síntomas vasomotores afectan notablemente la calidad de vida; por lo tanto, ofrecer estrategias alternativas en las mujeres con necesidad de tratamiento no hormonal resulta mandatorio, ya que el objetivo final es mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Bibliografía

1. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531–39. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
2. Del Re M, Citi V, Crucitta S, Rofi E, Belcari F, van Schaik R et al, Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? *Pharmacol Res* 2016; 107:398-406 DOI:10.1016/j.phrs.2016.03.025
3. Mintzioti G, Lambrinouadaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depipere H, Erel CT y col. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas* 2015; 81 (3): 410-3. doi: 10.1016
4. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2015; 22 (11): 1155-1174. doi: 10.1097
5. Butler C, Chapman E, Forman M & Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioural therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:17–31
6. Mann E, Smith M, Hellier J & Hunter MS. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): trial protocol. *BMC Cancer* 2011; 11:44. doi: 10.1186
7. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E & Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause* 2012; 19:749-759. doi: 10.1097
8. Jane Woyka. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reproductive Health* 2017; 23(2) 71–75. doi: 10.1177
9. Elkins G, Marcus J, Stearns V, M Perfecto, Rajab MH, Ruud C y col. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008; 26:5022-5026. doi: 10.1200
10. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS & Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20:291-298. doi: 10.1097
11. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W & Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD008582. doi: 10.1002
12. Dodin S 1 , Blanchet C , Marc I , Ernst E , Wu T , Vaillancourt C y col. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7): CD007410. doi: 10.1002
13. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC & Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015; 22:234–44. doi: 10.1097
14. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS & Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19:776–90. doi: 10.1097
15. Borrelli F & Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010; 66:333–43. doi: 10.1016

16. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J & Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (12): CD001395. doi: 10.1002
17. Sirotkin A & Harrath A. Phytoestrogens and their effects. *European Journal of Pharmacology* 2014; 74: 230–236. doi: 10.1016
18. Leach MJ & Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD007244. doi: 10.1002
19. Pandya KJ, Rauberta RF, Flynn PJ, Hynes H, Rosenbluth R, Kirshner J et al, Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen- induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study, *Ann Inter Med* 2000; 132(10):788-93
20. Nelson HD, Vesco KK, Haney E Rongwei F, Nedrow A, Milleret J al, Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 2006; 295:2057-71 DOI:10.1001/jama.295.17.2057
21. Pandya K, Morrow G, Roscoe J, Zhao H, Hickok J, Pajon E et al, Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial, *The Lancet* 2005; 366(9488): 818–824 DOI:10.1016/S0140-6736(05)67215-7
22. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L et al, Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial, *Obstet Gynecol* 2006; 108 (1).41-48 DOI:10.1097/01.AOG.0000222383.43913.ed
23. Butt DA, Lock M, Lewis J, Ross S, MPhil Bs, Moineddin R et al, Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial, *Menopause* 2008; 15(2): 310–318 DOI: 10.1097/gme.0b013e3180dca175
24. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Flynn K, Rowland K Graham D et al, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes NO7C1, *J Clin Oncol* 2010 1;28(4):641-7 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.5647
25. Stearns V, Clinical update: new treatments for hot flashes, *Lancet* 2007; 369(9579): 2062–2064.
26. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S, Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial., *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 77–87 DOI: 10.1097/01.AOG.0000297371.89129.b3
27. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C, Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis, *Menopause* 2009; 16:477-83 DOI:10.1097/gme.0b013e31818c91ca
28. Eden J, ENDOCRINE DILEMMA: Managing menopausal symptoms after breast cancer, *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):R71-7 DOI: 10.1530/EJE-15-0814
29. Loprinzi C, Kugler J, Sloan J, Mailliard J, LaVasseur B, Barton D et al, Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial, *Lancet* 2000; 356(9247): 2059–2063 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6
30. Jin, Y., Desta, Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH et al, CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment, *J Natl Cancer Inst* 97(1):30-9. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:30-39 DOI: 10.1093/jnci/dji005
31. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group, 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric* 2016; 19:109-50 DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166

32. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R et al, CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial , *J Natl Cancer Inst* 2012;104:441-51 DOI: 10.1093/jnci/djs125
33. Irarrázaval M, Gaete L , Mejor elección de antidepresivos en pacientes con cáncer de mama y tamoxifeno: revisión *Rev Med Chile* 2016; 144: 1326-1335
34. Kelly CM1, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC et al, Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study, *BMJ*. 2010; 8;340- c693 DOI: 10.1136/bmj.c693
35. DeFronzo Dobkin R, Menza M, Allen L, Marin H, Bienfait K, BA J et al, Escitalopram reduces hot flashes in nondepressed menopausal women: A pilot study, *Ann Clin Psychiatry*. 2009 ; 21(2): 70–76.
36. Simon J, Portman D, Kaunitz A, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S et al, Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal VMS: two randomized controlled trials, *Menopause* 2013 Oct;20(10):1027-35 DOI:10.1097/GME.0b013e3182a66aa7
37. Capriglione S, Plotti F, Montera R, Luvero D, Lopez S, Scaletta G et al, Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial, *Gynecologic Oncology* 143 (2016) 584–588 DOI: doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.006
38. Pinkerton J, 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 (1) 50-58 DOI:10.1097/gme.0000000000000311
39. Carpenter J, Gass M, Maki P, Newton K, Pinkerton J, Taylor M et al, Nonhormonal management of menopause-Associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 22(11), 1155-1174. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546

