

C. Iglesias<sup>1</sup>  
 E. Pato<sup>1</sup>  
 S. Ocio<sup>2</sup>  
 J. C. Ortigosa<sup>3</sup>  
 S. Santamarina<sup>1</sup>  
 M. J. Merino<sup>4</sup>  
 M. J. Alonso<sup>4</sup>  
 L. Fernández<sup>5</sup>  
 J. L. Alonso<sup>3</sup>  
 L. Rodríguez<sup>3</sup>

# Tratamiento con venlafaxina clorhidrato de mujeres climatéricas con diagnóstico de ansiedad o depresión. Estudio abierto

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría  
 Hospital Valle del Nalón  
 Langreo (Asturias)  
<sup>2</sup> Servicio de Salud Mental  
 Principado de Asturias. Area VII  
 Mieres (Asturias)

<sup>3</sup> Servicio de Salud Mental  
 Principado de Asturias. Area IV  
 Oviedo (Asturias)  
<sup>4</sup> Servicio de Salud Mental  
 Principado de Asturias. Area V  
 Oviedo (Asturias)

<sup>5</sup> Clínica Santa Susana  
 Oviedo (Asturias)

**Introducción.** El objetivo de este estudio observacional fue evaluar, bajo condiciones reales de práctica clínica, la efectividad y seguridad de venlafaxina clorhidrato en síntomas de ansiedad-depresión y síntomas hormonales en mujeres climatéricas con trastorno de ansiedad o depresivo.

**Metodología.** Estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico, de 24 semanas de duración, llevado a cabo en España. Se analizó una muestra de 45 pacientes ambulatorios mujeres de entre 45 y 55 años con diagnóstico de episodio depresivo, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Se administró venlafaxina clorhidrato durante 24 semanas a dosis según criterio clínico del investigador.

**Resultados.** De las 45 pacientes que iniciaron el estudio, 43 (95,6%) finalizaron el mismo. El rango de edad fue de 47 a 55 años, una mediana de 50 años y una media 50,82 años. La evolución de la situación clínica fue medida por la puntuación de las escalas de evaluación: Índice Menopáusico de Blatt-Kuppermann; Escala de Hamilton para la Depresión; Escala de Hamilton de Ansiedad e Impresión Clínica Global. Durante las 24 semanas se observó una mejoría clínica demostrada por una disminución significativa de las puntuaciones de las distintas escalas.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos indican que el tratamiento con venlafaxina clorhidrato mejoró significativamente la situación clínica de las pacientes climatéricas con trastorno de ansiedad o trastorno depresivo. En el caso de confirmarse mediante ensayos controlados con placebo, estos resultados avalarían la utilidad de la venlafaxina clorhidrato en este tipo de pacientes.

**Palabras clave:**  
 Depresión. Estudio abierto. Perimenopausia. Climaterio. Venlafaxina clorhidrato. Mujeres.

*Actas Esp Psiquiatr 2009;37(3):137-142*

Correspondencia:  
 Celso Iglesias  
 Servicio de Psiquiatría  
 Hospital Valle del Nalón  
 Pol. de Riaño s/n  
 33920 Langreo  
 Asturias  
 Correo electrónico: icelso@yahoo.es

## Treatment with venlafaxine extended release for climacteric women with depression or anxiety diagnosis. An open-label study

**Introduction.** The objective of this observational study was to assess under real clinical practice conditions the effectiveness and safety of venlafaxine extended release in anxiety-depressed and hormone-related symptoms in climacteric women with anxiety or depressive disorders.

**Methodology.** Observational, prospective, open-label, multicenter, 24-week study, carried out in Spain. A sample of 45 outpatients, adult women between 45 and 55 years of age, diagnosed of depressive disorder, generalized anxiety disorder or social anxiety disorder were analyzed. Venlafaxine extended release was administered for 24 weeks at doses according to the investigator's clinical criteria.

**Results.** Of the total of 45 patients who were included in the study, 43 (95.6%) completed it. The patients' age range was of 47 to 55 years old, median of 50 and mean of 50.82. The clinical condition evolution was assessed with the evaluation scales scores: Blatt-Kuppermann Menopausal Index, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Scale and Clinical Global Impression. During the 24-week period, a significant decrease in the different scales scores showed a clinical improvement.

**Conclusions.** The results achieved show that treatment with venlafaxine extended release significantly improved the clinical condition of climacteric patients with anxiety or depressive disorder. If these results are confirmed with placebo-controlled clinical trials, they will support the utility of Venlafaxine extended release in this kind of patients.

**Key words:**  
 Depression. Open-label. Perimenopause. Climacteric. Venlafaxine extended release. Women.

## INTRODUCCIÓN

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el término «climaterio» incluye la «transición a la menopausia»: período de tiempo anterior al último período menstrual en el que la variabilidad en el ciclo menstrual normalmente aumenta, y un tiempo indeterminado tras la última menstruación<sup>1</sup>. Los cambios endocrinos que se producen en este período (retirada de estradiol e inicio de un hipogonadismo prolongado) pueden asociarse con una susceptibilidad mayor para desarrollar trastornos depresivos en algunas mujeres<sup>2-5</sup>.

La utilización de antidepresivos en el climaterio se justifica por la alteración que la privación de estrógenos produciría en la utilización de triptófano cerebral para la síntesis de 5HT y su relación con la liberación de gonadotropinas<sup>6</sup>. No obstante, también han de tomarse en consideración algunos datos que han venido a cuestionar la importancia de la serotonina en la patogénesis de los trastornos afectivos en el climaterio, entre ellos: el hallazgo de que mujeres menopáusicas recuperadas recientemente de un trastorno depresivo mayor no experimentaron empeoramiento del estado de ánimo cuando fueron sometidas a una depleción de triptófano, a pesar de tener riesgo clínico para las recaídas<sup>7</sup>; y la variabilidad de los datos de eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de pacientes menopáusicas<sup>8</sup> (positivos para el citalopram<sup>9</sup> y negativos o cambiantes en función de las características de las pacientes para la sertralina)<sup>8,10</sup>.

El papel de la noradrenalina en el climaterio vendría avalado por el estudio del efecto diferencial de los distintos tipos de antidepresivos en mujeres, que muestra que los ISRS serían más efectivos en mujeres más jóvenes que en mujeres mayores, mientras que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) serían eficaces independientemente de la edad<sup>11</sup>. Los datos de estudios observacionales sugieren que el tratamiento con IRSN mejora el bienestar global y reduce los síntomas depresivos y vasomotores en pacientes depresivas perimenopáusicas<sup>12,13</sup>. Algunos ensayos clínicos<sup>14-17</sup> y revisiones sistemáticas<sup>18,19</sup> también han demostrado que la venlafaxina puede ser efectiva en el tratamiento de síntomas vasomotores en mujeres hipoestrogénicas.

El objetivo de este estudio observacional fue evaluar, bajo condiciones de práctica clínica real, la efectividad y seguridad de venlafaxina clorhidrato en síntomas de ansiedad-depresión y síntomas hormonales en mujeres climatéricas con un trastorno depresivo o un trastorno de ansiedad generalizada o social.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico, de 24 semanas de duración, lleva-

do a cabo en España durante el año 2006, en el que participaron 10 investigadores especialistas en psiquiatría. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de referencia, no recibiendo financiación externa para su realización. Se incluyeron en el estudio mujeres tratadas ambulatoriamente y que cumplieran los siguientes criterios: tener entre 45 y 55 años, presentar irregularidades menstruales o haber tenido el último período menstrual en los últimos 5 años y presentar una puntuación mayor de 15 en la escala *Blatt-Kupperman Menopausal Index*<sup>20</sup>. Otros criterios de inclusión fueron: tener un diagnóstico clínico DSM-IV de trastorno depresivo, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social que, a juicio del investigador, pudiera beneficiarse del tratamiento con venlafaxina clorhidrato (VXR); no haber tomado ningún antidepresivo durante el último mes, no estar siendo tratada con terapia hormonal sustitutiva y no haber tenido modificaciones en cualquier otro de los tratamientos recibidos en los últimos 3 meses. Los criterios de exclusión fueron: embarazo o lactancia, alteraciones menstruales por causas no fisiológicas, psicoterapia iniciada en los últimos 3 meses, enfermedades físicas o mentales graves, riesgo suicida y tratamiento previo o intolerancia conocida a la VXR.

Después de comprobar la idoneidad de los pacientes seleccionados, se comenzó tratamiento con VXR, de forma abierta, según la posología recomendada en la ficha técnica y pudiendo modificarse la dosis según el criterio clínico en cualquier momento del estudio. Se realizaron evaluaciones en la visita inicial (previamente al inicio del tratamiento con VXR) y en las semanas 12 y 24 del estudio. Los instrumentos utilizados en la evaluación fueron la Escala de Hamilton de 17 ítems para la Depresión (HAM-D<sub>17</sub>)<sup>21,22</sup>, la Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A)<sup>23,24</sup>, el Índice Menopáusico de Blatt y Kupperman (IMB)<sup>20</sup>, y la Impresión Clínica Global (ICG)<sup>25</sup>. El IMB es una escala diseñada para medir la intensidad del síndrome menopáusico. Valora 11 síntomas (sofofos, parestesias, insomnio, nerviosismo, melancolía, vértigos, fatigabilidad, artralgias-mialgias, cefaleas, palpitaciones y disestesias) que se puntúan según el siguiente criterio: 0 = ausente; 1 = ligero; 2 = moderado, y 3 = intenso. A cada uno de los síntomas se le otorga un peso determinado (índice de conversión) que multiplicado por la puntuación observada nos dará la puntuación corregida de cada síntoma. La puntuación final del cuestionario IMB es la suma de todas las puntuaciones corregidas. El IMB permite cuantificar la intensidad sintomática síndrome menopáusico, considerándose: leve (< 15), ligero (15-20) e intenso (> 20).

La variable principal de eficacia fue la magnitud de la reducción de la puntuación en las escalas de evaluación HAM-D<sub>17</sub>, HAM-A e IMB. Como variable secundaria de efectividad se evaluó la gravedad basal del cuadro clínico y su evolución en el tiempo; para su valoración se utilizaron los datos obtenidos mediante de la administración de la escala ICG. Se realizó una evaluación sistemática de los efectos secundarios en cada visita del estudio mediante la

recogida y valoración de los acontecimientos adversos comunicados, así como de los motivos de las retiradas y abandonos.

Todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión habían firmado el consentimiento informado y recibido al menos una dosis de la medicación del estudio, se incluyeron en el análisis estadístico por intención de tratar y fueron evaluados para: efectividad, seguridad y tolerabilidad. Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables, tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se estudiaron a través de la media, desviación estándar e intervalos de confianza (IC) si siguen una distribución normal; o, en caso contrario, a través de la mediana, mínimo, máximo y rango intercuartílico. El análisis de la evolución de las puntuaciones de las escalas de evaluación se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas. Todas las comparaciones fueron pareadas, considerándose significativo un valor  $p \leq 0,05$ . Se utilizó el programa estadístico SAS v.6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## RESULTADOS

De las 45 pacientes que iniciaron el estudio, 43 (95,6%) finalizaron el mismo. Los motivos de abandono de las pacientes fueron: la pérdida de seguimiento en un caso y mal cumplimiento terapéutico en el otro. Las 45 pacientes estudiadas presentaron un rango de edad de 47 a 55 años, una mediana de 50 años y una media 50,82 años (IC 95% = [50,11-51,53]). El 82,2% de las mujeres eran casadas, el 8,9% viudas y el resto solteras o separadas. El 37,8% habían cursado estudios primarios, el 35,6% estudios secundarios, el 22,2% un título universitario medio superior y un 4,4% no tenían estudios. Un 57,8% se dedicaban a labores domésticas, el 22,2% estaba en situación de incapacidad laboral transitoria, el 15,6% se encontraban laboralmente activas y el 4,4% restante eran jubiladas o pensionistas. El 13,9% (5) de las mujeres no tenían hijos, el 72,3% uno o dos hijos y el resto (13,8%) tres o más. En cuanto a su historia médica, 12 pacientes (26,6%) habían presentado una enfermedad física relevante a lo largo de la vida, 5 (11,1%) dos y 28 (62,24%) no manifestaron haber tenido ningún problema físico significativo. El 55,6% de las pacientes no habían tenido ninguna enfermedad mental previamente al episodio actual y, en cuanto a este, el 80% de las pacientes presentaban un trastorno depresivo y el resto un trastorno de ansiedad (tabla 1). Siete pacientes ya habían recibido tratamiento para el episodio actual con fármacos: seis de ellas (13,3%) con antidepresivos ISRS que habían sido retirados en algún momento de la evolución anterior al mes previo a la inclusión en el estudio y 1 (2,2%) con pregabalina (estos fármacos habían sido retirados en algún momento de la evolución del episodio por falta de eficacia, dato que fue obtenido por los investigadores a partir de las notas de la historia clínica). Al inicio del estudio 32 pa-

cientes (71,1% tomaban benzodiazepinas), disminuyendo el porcentaje a 39,5% al final del estudio ( $p = 0,0001$ ). Algunos aspectos clínicos recogidos en la evaluación basal, relativos a la situación menstrual de las pacientes, a antecedentes clínicos y a tratamientos farmacológicos se muestran en la tabla 2.

Tabla 1	Diagnóstico del episodio psiquiátrico actual	
Diagnóstico clínico	n	Porcentaje
Episodio depresivo leve	3	6,7
Episodio depresivo moderado	17	37,8
Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos	1	2,2
Trastorno depresivo recurrente episodio actual leve	3	6,7
Trastorno depresivo recurrente episodio actual moderado	2	4,4
Trastorno depresivo recurrente episodio actual grave	1	2,2
Distimia	9	20,0
Trastorno mixto ansioso-depresivo	4	8,9
Trastorno de ansiedad sin especificación	5	11,1
Total	45	100,0

Tabla 2	Situación clínica en la evaluación basal		
Parámetros	n	Media	DE
Edad (años)	44	50,82	2,33
Edad última regla (en menopáusicas)	30	48,73	2,65
Edad inicio irregularidades menstruales (en no menopáusicas)	15	48,87	2,29
Diferencia entre la edad cronológica y la edad de la menopausia	29	2,17	1,71
Diferencia entre la edad cronológica y la edad al inicio de irregularidades	15	1,86	1,72
Edad del primer diagnóstico de trastorno mental	43	46,42	6,44
Edad del primer tratamiento psiquiátrico	44	43,68	7,50
Edad de inicio del tratamiento por el proceso psiquiátrico actual	44	49,00	4,35
Dosis de venlafaxina clorhidrato visita basal*	44	136,36	49,25
Dosis de venlafaxina clorhidrato mes 3*	43	156,97	87,85
Dosis de venlafaxina clorhidrato mes 6*	43	163,95	92,95

DE: desviación estándar. \*La dosis de VXR se expresa en miligramos.

Tabla 3		Estadística descriptiva del nivel sintomático evaluado por: el índice menopáusico de Blatt Kuppermann (IMB) y las escalas de ansiedad y depresión de Hamilton (HAM-A y HAM-D <sub>17</sub> )					
Evaluación	IMB		HAM-A		HAM-D <sub>17</sub>		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Basal	27,41	8,40	25,72	8,89	21,26	8,04	
Mes 3	16,51	7,35	13,00	7,52	9,58	5,10	
Mes 6	12,74	7,52	9,60	7,22	7,02	4,35	

DE: desviación estándar.

La evolución de la situación clínica medida por la puntuación de las escalas de evaluación (IMB, HAM-D<sub>17</sub> y HAM-A) durante el estudio puede verse en la tabla 3. Durante las 24 semanas de seguimiento se observó una mejoría en los síntomas hormonales y psíquicos, revelada por una disminución significativa de las puntuaciones de las distintas escalas, de forma que las puntuaciones obtenidas en la visita 2 fueron significativamente mejores que las basales y las puntuaciones de la visita 3 significativamente mejores que las de la visita 2 (tabla 4). En la visita inicial la media de la escala ICG fue de 4,14 (DE = 0,86), en el mes 3 de 2,16 (desviación estándar [DE] = 0,75) y en la visita final de 2,07 (DE = 1,07), siendo estadísticamente significativa la diferencia entre la situación clínica final y la inicial ( $p < 0,0001$ ).

Cinco pacientes (11,1%) comunicaron acontecimientos adversos que consistieron en: disminución de la libido ( $n = 1$ ), dispepsia ( $n = 1$ ), estreñimiento ( $n = 1$ ), exantema ( $n = 1$ ) y náuseas ( $n = 1$ ). El 60,0% de los acontecimientos adversos descritos tuvieron intensidad leve y el 40% moderada. La relación con el fármaco fue considerada como probable o muy probable en el 80,0% de los casos y posible en el 20% restante. El 40,0% ( $n = 2$ ) de los acontecimientos adversos se resolvieron durante el estudio, mientras que el 60,0% restante ( $n = 3$ ) persistían al finalizar el mismo. En

ningún caso el clínico tomó ninguna medida específica para resolverlos.

## DISCUSIÓN

A pesar de la alta prevalencia de trastornos afectivos en mujeres en el período climatérico y la frecuente utilización de antidepresivos para su tratamiento, existen pocos datos que estudien el efecto global de estos fármacos sobre la situación clínica de estas pacientes. Los datos existentes provienen de estudios que suelen testar la eficacia de los antidepresivos, generalmente IRSN sobre los síntomas vasomotores de mujeres con menopausia fisiológica o inducida tras el diagnóstico de cáncer de mama, olvidándose la consideración del período climatérico como una época en la que, además de los síntomas vasomotores suelen estar presentes síntomas depresivos y ansiosos<sup>26,27</sup>. Los antidepresivos IRSN han sido poco estudiados en este grupo de pacientes; revisando sistemáticamente la literatura se encuentran cuatro ensayos clínicos controlados con placebo o sustancia activa, en los que la venlafaxina se muestra eficaz en el control de los sofocos<sup>14-17</sup> en pacientes con menopausia fisiológica o inducida por presentar cáncer de mama. Los ensayos tienen una duración corta (entre 4 y 12 semanas) y, en ellos, se utilizan dosis de hasta 150 mg/día. Existe tam-

Tabla 4		Comparaciones dos a dos de la evaluación del nivel sintomatológico, medido mediante el índice menopáusico de Blatt Kuppermann (IMB) y las escalas de ansiedad y depresión de Hamilton (HAM-A y HAM-D <sub>17</sub> ) en las diferentes evaluaciones			
Evaluación	Evaluación de comparación	Diferencia entre medias	Error típico	p	
IMB	Basal	Mes 3	10,90	1,23	0,000
		Mes 6	14,67	1,54	0,000
	Mes 3	Mes 6	3,76	0,69	0,000
HAM-A	Basal	Mes 3	12,72	1,44	0,000
		Mes 6	16,11	1,70	0,000
	Mes 3	Mes 6	3,39	0,59	0,000
HAM-D <sub>17</sub>	Basal	Mes 3	11,58	1,40	0,000
		Mes 6	14,14	1,46	0,000
	Mes 3	Mes 6	2,55	0,45	0,000

bién un estudio naturalístico que investiga la efectividad de la VXR en pacientes con menopausia fisiológica y depresión, con una duración también corta (8 semanas) y una dosis máxima de VXR de 225 mg/día<sup>12</sup>. Otro estudio naturalístico abierto realizado con duloxetine en 30 pacientes posmenopáusicas con depresión y síntomas vegetativos<sup>13</sup>, muestra que este fármaco produce mejoría tanto en los síntomas depresivos como en los vasomotores. Los estudios realizados se centran en síntomas depresivos, no teniendo conocimiento, en el momento de realizar el presente trabajo, de la existencia de algún estudio que incluya mujeres climatéricas diagnosticadas de trastorno de ansiedad.

El presente estudio tiene limitaciones metodológicas evidentes: ausencia de diseño ciego, ausencia de grupo control y de asignación aleatoria, a las que se debe sumar la imposibilidad de controlar los efectos del paso del tiempo que puede ser un factor que, por sí mismo, modifique los síntomas objeto de estudio<sup>27</sup>. En cuanto a la ausencia de diagnóstico de laboratorio, aunque la OMS ha propuesto criterios endocrinológicos para el climaterio, un metaanálisis reciente concluye que el diagnóstico de perimenopausia debe hacerse a partir de la historia menstrual y la edad, no siendo necesario fundamentarlo en los resultados de los tests de laboratorio<sup>28</sup>.

Una de las primeras dificultades que se encuentran a la hora de estudiar problemas psiquiátricos en pacientes climatéricas estriba en la inespecificidad de los síntomas que se presentan en este período<sup>29-31</sup>. Por ello, y para tener una visión general de la situación, el presente estudio permite: capturar el cuadro clínico desde distintos aspectos y en distintos estadios del climaterio; incluir pacientes que habitualmente son atendidas en una consulta ambulatoria, que normalmente presentan tratamientos previos y concomitantes, patología comórbida depresiva y ansiosa; utilizar posología flexible; y disponer de un período de observación largo (24 semanas), lo cual es importante cuando se valora el efecto de un fármaco antidepressivo.

Los resultados obtenidos indican que el tratamiento con VXR mejoró significativamente la situación clínica de las pacientes climatéricas con trastorno ansioso o depresivo, mejorando los síntomas ansiosos, depresivos y climatéricos, lo que resulta congruente con los datos de estudios anteriores obtenidos en pacientes depresivas posmenopáusicas. En el caso de confirmarse mediante ensayos controlados con placebo, estos resultados avalarían la utilidad de la VXR en estados de malestar psicofísico de pacientes que inician o se encuentran en el tránsito a la menopausia, sobre todo si presentan, además, un trastorno ansioso o depresivo.

En el presente estudio, la dosis media de venlafaxina estuvo por encima de los 150 mg/día, precisándose dosis de hasta 450 mg/día (más alta que la utilizada en los ensayos clínicos y estudios naturalísticos previos), sin incremento en el nivel de efectos adversos. En estudios de corte naturalístico los efectos adversos graves son prácticamente inexisten-

tes. Algunos leves (boca seca, alteración del apetito) y moderados (disconfort abdominal, insomnio, cefalea o disfunción sexual) aparecen con una frecuencia alta (entre el 30 y 60%)<sup>14</sup>. En nuestro caso, llama la atención la baja prevalencia de efectos adversos (11,1%); la posibilidad de que los efectos adversos se confundan con síntomas climatéricos<sup>12</sup> puede haber hecho que se comuniquen menos, ya que los síntomas climatéricos se recogían mediante una escala específica.

A pesar de sus limitaciones, el presente trabajo: confirma los datos previos de efectividad de la VXR en pacientes climatéricas; amplía algunos aspectos relacionados con la situación clínica, las dosis del fármaco y la duración de la evaluación, e incrementa la justificación para la realización de investigaciones más rigurosas encaminadas a formular el tratamiento óptimo de los síndromes psíquicos que aparecen asociados a los síntomas climatéricos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1996;866:1-107.
2. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(4):375-82.
3. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(4):385-90.
4. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2238-44.
5. Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165(1):23-7.
6. Carretti N, Florio P, Reis FM, Comai S, Petraglia F, Costa CV. Menopause alters the metabolism of serum serotonin precursors and their correlation with gonadotropins and estradiol. *Climacteric* 2007;10(5):393-9.
7. Epperson CN, Amin Z, Naftolin F, Cappiello A, Czarkowski KA, Stiklus S, et al. The resistance to depressive relapse in menopausal women undergoing tryptophan depletion: preliminary findings. *J Psychopharmacol* 2007;21(4):414-20.
8. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007;14(5):841-5.
9. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007;14(2): 223-9.
10. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109(4): 823-30.
11. Naito S, Sato K, Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, et al. Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine

- and milnacipran in Japanese major depressive patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61(4):421-7.
12. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22(2):94-7.
  13. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, Viguera AC, Somley BL, Koch JK, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):943-50.
  14. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):161-6.
  15. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2059-63.
  16. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, Sloan JA, Dakhil SR, Nikcevich DA, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1409-14.
  17. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12(1):124-35.
  18. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(5):463-9.
  19. Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P, Loprinzi C. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther* 2007;29(2):230-41.
  20. Blatt MH, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome; failure of effective control as measured by menopausal index. *Arch Intern Med* 1953;91(6):792-9.
  21. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6(4):278-96.
  22. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986;14(4):324-34.
  23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50-5.
  24. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X, Baro E. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scale
  25. Bech P. Rating scales for Psychopathology, Health Status, and Quality of Life. Berlin: Springer-Verlag;1993. pp. 33-35.
  26. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1153-60.
  27. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):127-36.
  28. Bastian LA, Smith CM, Nanda K. Is this woman perimenopausal? *Jama* 2003;289(7):895-902.
  29. McKinlay SM, Jefferys M. The menopausal syndrome. *Br J Prev Soc Med* 1974;28(2):108-15.
  30. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA* 1981;245(17):1741-4.
  31. Dennerstein L, Smith AM, Morse C, Burger H, Green A, Hopper J, et al. Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust* 1993;159(4):232-6.