

Guía para el manejo de los síntomas menopáusicos en mujeres con cáncer de mama

Alejandra Belardo y Lucía Domingo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en el mundo occidental y la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres; afecta a una de cada nueve mujeres que alcanzan los 85 años en países desarrollados.¹

La menopausia se define como la última menstruación y el diagnóstico se realiza retrospectivamente cuando la mujer deja de tener ciclos menstruales por un año en mujeres con útero intacto. El promedio de edad de la menopausia es alrededor de los 51 años y los síntomas y/o consecuencias sobre la salud pueden ser clasificados en cuatro categorías: síntomas vasomotores, síntomas genitourinarios, efectos sobre el esqueleto y efectos cardiovasculares.

De todos ellos, los sofocos son los más comunes y se asocian con estrés físico y emocional. Cerca del 50-80% de las mujeres que tienen menopausia natural experimentarían síntomas vasomotores. Los sofocos se describen como una súbita sensación de calor que comienza en la región del tronco y sube hacia el cuello y la cara. A veces se acompañan de palpitaciones y ansiedad, duran al menos dos a cuatro minutos y pueden ocurrir varias veces al día. Las mujeres que sufren cáncer de mama frecuentemente experimentan una menopausia más temprana como consecuencia de su tratamiento. Carpenter y cols.² encuentran que los sofocos son más frecuentes y más intensos en pacientes con antecedente de cáncer de mama en relación con mujeres sanas (65% vs. 16%). Harris y cols.,³ en un estudio caso-control en mujeres norteamericanas, informan que las sobrevivientes de cáncer de mama tienen comúnmente 5.3 veces más síntomas menopáusicos en relación con los controles y es 7.4 veces más frecuente que usen tratamientos alternativos.

La frecuencia de síntomas menopáusicos en mujeres con cáncer de mama se asocia con numerosos factores.⁴ Podemos mencionar la edad al diagnóstico, la discontinuidad abrupta de la terapia hormonal de reemplazo (TH) al momento del diagnóstico y/o la inducción de una menopausia temprana y aparición de síntomas de deficiencia estrogénica por el efecto de la quimioterapia. Esta terapéutica se asocia frecuentemente con amenorrea temporaria o permanente y la incidencia de amenorrea se relaciona con la edad de la mujer y el régimen de drogas (especialmente la ciclofosfamida). Se ha descripto que la incidencia media

de amenorrea por la quimioterapia con un régimen basado en la combinación de ciclofosfamida, metotrexate y fluoruracilo es del 68% aproximadamente.⁵

Los síntomas menopáusicos son frecuentemente un efecto adverso del tratamiento por cáncer de mama en mujeres de todas las edades. Los sofocos, la sudoración nocturna, la disfunción sexual, la astenia y las alteraciones del sueño ocurren frecuentemente luego del tratamiento por cáncer de mama.

En una encuesta realizada a 190 pacientes sobrevivientes de cáncer de mama⁶ el síntoma del que más se quejaron las mujeres fueron los sofocos en el 65% de las encuestadas, sudoraciones nocturnas en el 44%, sequedad vaginal en el 44%, dificultad en el sueño 44% y dispareunia en el 26%. Numerosos trabajos⁷⁻⁹ han demostrado que los síntomas vasomotores son los efectos adversos más frecuentes de la terapia hormonal adyuvante para el cáncer de mama, y que hasta el 20% de las pacientes con cáncer de mama consideran discontinuar el tratamiento debido a los síntomas menopáusicos, principalmente los sofocos, a pesar de su beneficio establecido en la reducción de la recurrencia. Los síntomas genitourinarios como la vaginitis atrófica afectan a muchas mujeres que usan inhibidores de la aromatasa. La disfunción sexual puede estar relacionada con la vaginitis atrófica, así como con los cambios de la imagen corporal, la libido y la autoestima.^{10,11}

Los síntomas menopáusicos en las mujeres determinan un impacto negativo sobre su calidad de vida, mala calidad de sueño, más fatiga y deterioro de la salud física. Por ello el manejo de los sofocos en quienes han padecido cáncer de mama es una importante área de interés clínico y es la base de futuros trabajos de investigación.

El objetivo de este trabajo es brindar una guía práctica en el manejo clínico de los síntomas menopáusicos en mujeres que han padecido cáncer de mama. Para ello se hizo una revisión de la literatura disponible acerca del uso de terapéuticas alternativas a la terapia hormonal (TH) durante esta etapa.

SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Sofocos: el cáncer de mama es el tumor maligno más común en mujeres perimenopáusicas, por lo que los síntomas de la menopausia suelen coincidir con su diagnóstico. El cese de la TH es la recomendación habitual en estos casos,

con la consecuente recurrencia de los síntomas menopáusicos.¹² La mayoría de los tumores de la mama son hormonodependientes, por lo que serán tratados con terapia hormonal, que puede provocar sofocos.¹³

En las mujeres más jóvenes, la quimioterapia o la terapia endocrina puede causar disfunción ovárica temporaria o permanente e inducir sofocos.¹⁴ No hay método que permita predecir si la menopausia será permanente, aunque a mayor edad la insuficiencia ovárica permanente es más probable luego de la quimioterapia.

Las pacientes en las que se realiza ooforectomía bilateral suelen tener sofocos así como otros síntomas menopáusicos intensos y de larga duración.

Vaginitis atrófica: debido a la disminución de la concentración de estrógenos circulantes, alrededor del 50% de las pacientes experimentan síntomas como sequedad vaginal, malestar, prurito, dispareunia, infecciones urinarias y urgencia miccional atribuibles a la vaginitis atrófica.¹⁵ A diferencia de lo que ocurre con los síntomas vasomotores que resuelven con el paso del tiempo, el número de pacientes que presentan síntomas por vaginitis atrófica aumenta. El tratamiento de los tumores de mama hormonodependientes es precisamente la reducción de los estrógenos circulantes. Tanto el tamoxifeno como los inhibidores de la aromatasas (IA) reducen la exposición del tejido mamario a los estrógenos, pero los IA inhiben la conversión periférica de andrógenos a estrógenos en más de un 95%; en cambio, el tamoxifeno tiene algún efecto estrogénico sobre la vagina y el endometrio, por lo que los síntomas vaginales son menos graves si se los compara con los IA.¹⁶

También contribuyen a causar disfunción sexual ya que afectan al menos al 50% de las pacientes con cáncer de mama.¹⁷

Los problemas sexuales y psicológicos suelen originarse en el diagnóstico de la enfermedad, el cambio en la imagen corporal, el trauma psicológico y los tratamientos adyuvantes. Además se exacerban con la sequedad vaginal y los demás síntomas menopáusicos como la ansiedad y los trastornos cognitivos, que podrían ser provocados por la quimioterapia.¹⁸

La decisión de cuándo tratar los síntomas menopáusicos dependerá de su gravedad, su impacto en las actividades diarias y las preferencias de la paciente. Hay autores que tratan de cuantificar la calidad de vida de las pacientes utilizando escalas que miden la calidad de vida. Una de las más utilizadas es el MENQUOL, que es una tabla específica para mujeres posmenopáusicas.¹⁹

Las metas y expectativas de la paciente sobre el tratamiento deben ser evaluadas. Algunas mujeres no tienen expectativas sobre la intervención, por lo que una disminución de un 50% en la gravedad de los síntomas sería aceptable para el tratamiento no hormonal, mientras que otras pa-

cientes seguirán buscando alternativas. Es importante ser realista y explicar cuidadosamente las opciones, los alcances y limitaciones de cada tratamiento.²⁰

Es de vital importancia establecer la frecuencia y gravedad de los síntomas menopáusicos y su impacto sobre la calidad de vida para determinar la posibilidad de indicar tratamiento.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS LUEGO DEL CÁNCER DE MAMA

En primer lugar tenemos que clasificarlos en tratamientos no farmacológicos y farmacológicos. A su vez, debemos desdoblarse estos últimos en terapéuticas hormonales y no hormonales.

Tratamientos no farmacológicos

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre tratamientos alternativos y complementarios para los sofocos pero no hay datos suficientes sobre su eficacia y seguridad.^{21,22} Existen muy pocos datos clínicos sobre las intervenciones no farmacológicas que involucran terapias cognitivas, acupuntura, etc. en el manejo de los sofocos. En el caso de la acupuntura se han realizado estudios aleatorizados, en los que se ha podido demostrar que mejora la frecuencia e intensidad de los sofocos en relación con el placebo, aunque resulta menos eficaz que los estrógenos. También se ha observado mejoría en la calidad del sueño. El mecanismo por el cual esta técnica disminuiría los síntomas vasomotores y mejoraría la calidad del sueño no se encuentra del todo aclarado, pero parecería que incrementa la secreción endógena de melatonina nocturna. También se ha observado un aumento de la secreción del neuropéptido vasodilatador relacionado con el gen de la calcitonina (*vasodilating neuropeptide calcitonin gene-related peptide*), que estaría involucrado en el mecanismo de los sofocos y que parece podría activar vías endorfinicas, con el consiguiente aumento de endorfinas en el líquido cefalorraquídeo de metancefalina, betaendorfinas y dinorfinas.²³

Otras terapias como el *biofeedback*, las técnicas de relajación, las técnicas de respiración han sido estudiadas sin arrojar datos concluyentes sobre su utilidad en el tratamiento de los síntomas menopáusicos.

Tratamiento farmacológico

La intervención farmacológica para sofocos en pacientes con cáncer de mama incluye tratamientos hormonales y no hormonales.

Terapéutica hormonal (TH)

La terapia hormonal es el tratamiento más eficaz y mejor estudiado para los síntomas vasomotores y la vaginitis atrófica en pacientes sanas.²⁴

Sin embargo, la eficacia y seguridad de dicho tratamiento

en pacientes que han padecido cáncer de mama aún no ha sido establecida. La TH no ha demostrado ser eficaz para controlar los sofocos en usuarias de tamoxifeno en un estudio retrospectivo.²⁵

A largo plazo, el uso de la terapia hormonal combinada con estrógenos y progesterona está asociado a un incremento del riesgo de un nuevo cáncer de mama, de acuerdo con los hallazgos del estudio WHI (*Women's Health Initiative randomized controlled trial*).²⁶ Sin embargo, en el mismo estudio la rama de pacientes que usó estrógenos solo sin oposición, no mostró un incremento del riesgo de cáncer de mama.²⁷

Por otro lado, la TH incrementa la densidad de la mama, disminuyendo la sensibilidad de la mamografía.²⁸

En un estudio aleatorizado en 434 pacientes que sufrieron cáncer de mama²⁹ debió ser suspendida por un inaceptable aumento del riesgo de recurrencias en la rama de pacientes que recibía estrógeno-progesterona. Sin embargo, en otro estudio aleatorizado,³⁰ en el análisis de los datos, no se encontró un aumento en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama luego de un seguimiento de 4.1 años. Hay que resaltar que en este estudio se evitó utilizar progestágeno en forma continua a diferencia de los anteriores y se indicó en forma intermitente, lo que podría explicar la diferencia en los resultados.

De todas maneras no se recomienda utilizar terapia hormonal en pacientes que han padecido cáncer de mama.

El uso de progestágenos solos también ha sido indicado para el control de sofocos. Entre ellos, los más utilizados han sido el acetato de megestrol y el acetato de medroxi-progesterona. Loprinzi y cols.,³¹ en un estudio aleatorizado placebo control con megestrol 20 mg, encontraron que los sofocos disminuyeron aproximadamente un 85% comparado con el 21% del grupo control. En otro trabajo clínico aleatorizado³² el uso de medroxi-progesterona de depósito resultó tan eficaz como el megestrol por vía oral para el control de los sofocos.

El uso de progestágenos está asociado a efectos adversos como sangrados vaginales (31%), aumento de peso (27%), calambres (17%) y aumento del apetito (15%).³³

La seguridad de estos agentes en mujeres que han padecido cáncer de mama no ha sido claramente establecida, por lo que se desaconseja su uso. Si bien los agentes progestacionales se han usado en cáncer de mama con metástasis, hay evidencia en modelos animales e in vitro de que dosis bajas de gestágenos pueden incrementar o acelerar el desarrollo de cáncer de mama.³⁴

Debido a cierta preocupación con respecto a la influencia de las hormonas en el riesgo y la recurrencia de cáncer de mama, la combinación de estrógenos y progesterona se encuentra hoy en día contraindicada en mujeres que han padecido cáncer de mama.

Tibolona: la tibolona es un esteroide sintético que se

convierte en tres metabolitos con diferente capacidad para unirse a distintos receptores, lo cual le otorga un débil efecto estrogénico, progestacional y androgénico. La tibolona, luego de la ingesta, se metaboliza en tres moléculas: 3-ahidroxitibolona, 3 β-hidroxitibolona y 4 δ-tibolona. Los dos primeros tienen efecto estrogénico y el tercero se une a los receptores de progesterona y andrógeno. Esto determina que actúen de distinta manera en los distintos tejidos.³⁵ En el tejido mamario, según estudios in vitro, inhibe la enzima sulfatasa que regula la formación de los estrógenos y, por lo tanto, disminuye la estimulación de estrógenos.³⁶

Asimismo inhibe la proliferación de las células de la mama y estimula la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama.³⁷

La densidad mamaria no aumenta con tibolona en contraste con lo que ocurre con la TH clásica de estrógenos y progesterona.³⁸

Una dosis de 2,5 mg de tibolona diarios reduce los sofocos y mejora la sequedad vaginal en pacientes sanas posmenopáusicas.³⁹

Sin embargo, recientemente, se publicaron los resultados del estudio LIBERATE, aleatorizado y controlado, donde se incluyeron 3148 pacientes tratadas quirúrgicamente y con diagnóstico histológico de cáncer de mama con síntomas vasomotores. Fueron divididas en dos grupos, a uno se le indicó 2,5 mg/día de tibolona y el otro recibió placebo. El principal objetivo del trabajo fue evaluar la recurrencia del cáncer de mama. Luego de 3.1 años de seguimiento se observó que en el grupo tibolona la recurrencia de cáncer de mama fue mayor que en el grupo placebo (15.2% vs. 10.7%). No se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a mortalidad, eventos cardiovasculares y la aparición de otros cánceres ginecológicos aunque se halló una mejor densidad ósea y disminución de los síntomas vasomotores en el grupo asignado a tibolona. El estudio fue detenido luego de observar que la seguridad de la tibolona no es equivalente a placebo.⁴⁰

Terapéutica no hormonal

La terapéutica no hormonal incluye el uso de terapias alternativas y complementarias y, por otro lado, agentes activos como la clonidina, inhibidor de la recaptación de la serotonina (IRSS), inhibidor de la recaptación de la noradrenalina (IRSN) y el gabapentin, entre otros.

El uso de terapias alternativas ha sido estudiado y entre estos agentes se encuentran las isoflavonas, la cimicifuga racemosa y la vitamina E.

Un estudio reciente aleatorizado y controlado⁴¹ comparando las isoflavonas de soja, cimicifuga racemosa y la terapia hormonal ha demostrado que solo los estrógenos son eficaces para el tratamiento de los síntomas vasomotores. También la vitamina E ha sido postulada para el trata-

miento de los sofocos en dosis de 50 a 100 mg/día, pero se ha demostrado, en un estudio doble ciego que comparaba vitamina E con placebo y estrógenos, que la vitamina E no es mejor que el placebo (26% vs. 33%) para el tratamiento de los síntomas menopáusicos.^{42,43}

En un estudio aleatorizado realizado en 132 pacientes con cáncer de mama⁴⁴ a las que se les administró cimicifuga racemosa, se observó una disminución en el *score* de sofocos del 20% en relación con el 27% en el grupo placebo. Nuestro grupo de trabajo de la Sección Climaterio del Hospital Italiano⁴⁵ realizó una experiencia con cimicifuga racemosa en 32 pacientes posmenopáusicas y observamos una disminución del 36% en el *score* de sofocos.

Los fitoestrógenos constituyen un grupo de sustancias procedentes de varias especies vegetales, que se caracterizan por poseer una cierta actividad estrogénica aunque no son esteroides y muestran mayor afinidad por los receptores estrogénicos beta que alfa así como también se comportan como antagonistas en presencia de estradiol.⁴⁶

Forman parte de la lista de terapias alternativas a la TH en el tratamiento de síntomas vasomotores. Dentro del grupo de los fitoestrógenos se encuentran las isoflavonas. Nuestro grupo de trabajo, en un estudio multicéntrico,⁴⁷ evaluó la acción de 40 mg de isoflavonas (genisteína y dadzeína) sobre los sofocos en 76 mujeres posmenopáusicas sanas. Los síntomas se evaluaron clínicamente antes del comienzo del tratamiento y nuevamente a los tres y seis meses. El tratamiento mostró un 75% de mejoría en el *score* de sofocos. La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), en el consenso acerca del rol de las isoflavonas en la salud de la mujer menopáusica, expone que algunos datos avalan la eficacia de las isoflavonas en reducir la incidencia e intensidad de los sofocos aunque muchos estudios no encuentran diferencias con el grupo control, por lo que sugieren mayor investigación.⁴⁸

Por último, Nikander y col.⁴⁹ evaluaron el uso de 114 mg de isoflavonas en 62 mujeres con cáncer de mama frente a placebo durante tres meses y observaron una disminución de solo 15.5 % de forma similar en el grupo placebo. También es importante recalcar que la seguridad de estos tratamientos no ha sido establecida luego del tratamiento de cáncer de mama.⁵⁰

Algunos estudios acerca de terapias no hormonales incluyeron a distintas poblaciones con cáncer de mama, algunas de las cuales estaban recibiendo tamoxifeno, otras habían recibido quimioterapia o habían sido sometidas a ooforectomía bilateral. Estas diferencias hacen que los tratamientos en dichas poblaciones limiten la interpretación de los resultados. Es importante tener en cuenta que, de todos modos, en todos los estudios se ha obtenido una importante respuesta al placebo en el tratamiento de los sofocos.⁵¹ En un estudio aleatorizado en el que participaron 177 mujeres se comparó la ingesta de 150 mg de isoflavonas de

soja *versus* placebo durante cuatro semanas. No se evidenció diferencia significativa en la reducción de los sofocos entre ambos grupos.⁵²

Clonidina: la clonidina es un agonista 2 α -adrenérgico de acción central, utilizado habitualmente para el tratamiento de la hipertensión ya que reduce la reactividad vascular. Ya sea en forma oral o transdérmica, ha demostrado de leve a moderada eficacia en el tratamiento de los sofocos, por encima del 46%. En usuarias de tamoxifeno con antecedentes de cáncer de mama, en dosis de 0.1 mg transdérmica y de 0.1 mg/día oral ha demostrado una disminución de frecuencia e intensidad de los sofocos.^{53,54} Sin embargo, las pacientes que recibieron clonidina refirieron más trastornos de sueño (41% vs. 21%). Entre los efectos adversos que se describen podemos citar: sequedad de boca, constipación, somnolencia y alergia al parche. No se han observado con estas dosis alteraciones de la tensión arterial.⁵³ En síntesis, la clonidina podría ser útil en el tratamiento de sofocos leves a moderados.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)/ Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): este grupo de drogas ha sido ampliamente estudiado en pacientes que han padecido cáncer de mama, para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Si bien el mecanismo de acción no está claro, el beneficio sobre los síntomas aparece independientemente y en forma más temprana que su efecto antidepressivo.⁵⁵

Los efectos adversos que se describen incluyen cefaleas, náuseas, pérdida del apetito, intolerancia gastrointestinal, sequedad de boca, ansiedad, agitación, trastornos del sueño y disfunción sexual. Aparecen en el 10-20% de las pacientes y son menos frecuentes en pacientes que reciben dosis bajas.⁵¹

Importantes estudios han demostrado que tanto los IRSS (paroxetina, fluoxetina y citalopram) como los IRSN (venlafaxina y desvenlafaxina) fueron más eficaces que el placebo en la reducción de los sofocos en estudios a corto plazo en mujeres con cáncer de mama.^{56,57}

En un estudio aleatorizado doble ciego placebo control⁵⁸ se utilizó venlafaxina en dosis de 37.5, 75 y 150 mg/día. Luego de cuatro semanas de tratamiento el *score* de sofocos disminuyó en un 37% en las pacientes que recibieron 37.5 mg y 61% con las dosis de 75 mg y 150 mg. La disminución del *score* de sofocos fue significativa en los tres grupos de pacientes que tomaron venlafaxina comparados con el grupo placebo (27%). También se observaron diferencias significativas en relación con los efectos adversos y las dosis utilizadas en cuanto a sequedad de mucosas, disminución del apetito, náuseas y constipación. A mayor dosis, mayores efectos adversos. El efecto beneficioso de la venlafaxina ocurrió dentro de los primeros siete días de tratamiento. También se observó una mejoría en la calidad de vida de las pacientes.

Nuestro grupo⁵⁹ de la Sección Climaterio del Hospital Italiano realizó una experiencia con 37.5 mg de venlafaxina en 30 mujeres posmenopáusicas con sofocos moderados a intensos e incluyó pacientes con cáncer de mama. Se les indicó venlafaxina 37 mg diarios y el resultado fue estadísticamente significativo, con una disminución del 66% en el *score* de sofocos.

En un reciente estudio controlado y aleatorizado⁵⁷ que utilizó el succinato de desvenlafaxina, el metabolito más activo de la venlafaxina, en dosis de 100 mg, presentó una significativa reducción de los sofocos del 64% luego de 12 semanas de tratamiento comparado con un 29% del placebo. El grupo que utilizó 50 mg de desvenlafaxina tuvo menos efectos adversos y menor tasa de abandono debido a la menor cantidad de efectos adversos.

La desvenlafaxina ha demostrado rápida acción, eficacia y buena tolerancia.⁶⁰

Fluoxetina y citalopram: Loprinzi y cols.⁶¹ han demostrado que en pacientes con cáncer de mama la fluoxetina ha disminuido los sofocos en un 50% frente al 36% en la rama placebo.

Se plantea la posibilidad de que pacientes que no responden a venlafaxina podrían responder a citalopram.⁶² Sin embargo, su eficacia a largo plazo no ha sido demostrada. En un estudio realizado durante nueve meses se demostró que ni la fluoxetina ni el citalopram fueron superiores al placebo para el tratamiento de síntomas vasomotores.⁶³

Paroxetina: Stearns y cols.⁶⁴ en un trabajo clínico, prospectivo, aleatorizado, han observado que la paroxetina logró disminuir en un 62% los sofocos en frecuencia e intensidad en mujeres posmenopáusicas, con dosis que van desde los 12.5 mg a 25 mg diarios, comparado con un 38% de respuesta al placebo en un período de seis semanas de tratamiento.

La misma respuesta se ha encontrado en otro estudio⁶⁵ que incluía principalmente pacientes con cáncer de mama; en él se demostró que, teniendo en cuenta la relación entre eficacia y efectos adversos, la dosis óptima de paroxetina sería de 12.5 mg/día. Los efectos adversos son dosis dependientes.

Sertralina: en la población general se han observado resultados variables utilizando sertralina en dosis de 50 a 100 mg para el tratamiento de los sofocos.^{66,67} En una encuesta realizada por Kerwin y cols. a pacientes usuarias de tamoxifeno, la sertralina demostró ser superior al placebo en la reducción de los sofocos, sin modificar la calidad de vida.⁶⁸

En síntesis, hay mujeres que se benefician del uso de sertralina mientras que en otras no se observa ningún efecto positivo sobre los sofocos.

Mirtazapina: en algunos estudios piloto la indicación de mirtazapina en dosis de 15 a 30 mg ha evidenciado un efecto beneficioso sobre los sofocos. Sin embargo, este fármaco

es menos utilizado por la mayor incidencia de efectos adversos, como somnolencia y aumento de peso.^{69,70}

En líneas generales, la eficacia clínica en tratamientos con antidepressivos es menor que la eficacia de los estrógenos en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Sin embargo, no hay publicaciones que comparen entre sí ambos tratamientos. El tiempo óptimo de tratamiento no está establecido pero es recomendable disminuir gradualmente su uso para evitar el síndrome de abstinencia, que es el principal problema que presentan los agentes de vida media corta como la venlafaxina y la laparoxetina.

POSIBLE INTERACCIÓN DE LOS IRSS Y LOS IRSN CON TAMOXIFENO

Debido a que estamos planteando el uso de IRSS y los IRSN en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, es importante tener en consideración las interacciones farmacológicas. Algunos medicamentos pueden interferir en la transformación del tamoxifeno en su metabolito activo, el 4-hidroxi-desmetil tamoxifeno (endoxifeno), inhibiendo la citocromo P450 2D6 (CYP 2D6).⁷¹

Hay datos que indican que la fluoxetina y la paroxetina *in vitro* son potentes inhibidores de la enzima CYP 2D6, mientras que se desconoce si la desvenlafaxina, la venlafaxina, la sertralina y el citalopram podrían tener el mismo efecto. La mirtazapina no interacciona con dicha enzima.^{72,73}

Los efectos clínicos del tamoxifeno y la interacción de sus metabolitos con estas drogas no están del todo claros, pero a la luz de estos estudios, si algunos IRSS y los IRSN son potentes inhibidores del citocromo, deberían ser evitados en pacientes tratadas con tamoxifeno; una mejor opción terapéutica serían el citalopram y la venlafaxina por su menor impacto en la concentración de endoxifeno.

Gabapentin: es el ácido gamma aminobutírico, que se utiliza habitualmente para el tratamiento de la epilepsia y los dolores neuropáticos crónicos.

Hasta el momento ha sido la única terapia farmacológica no hormonal que ha demostrado una eficacia equivalente al tratamiento con estrógenos para los sofocos en dosis de 900 mg/día.⁷⁴

El gabapentin es eficaz para reducir los sofocos en pacientes con cáncer de mama y con menopausia ya sea por quimioterapia o espontánea.^{75,76}

Además, a diferencia de los IRSS y los IRSN, no presenta interacciones con otras drogas, no presenta contraindicaciones absolutas, no causa disfunción sexual y parece ser mejor tolerado; por lo tanto, estaría recomendada su utilización en pacientes con cáncer de mama. La discontinuación del tratamiento no produce síndrome de abstinencia. Entre los efectos adversos se incluyen: somnolencia, mareos y falta de voluntad que afecta a más del 20% de las pacientes, pero aparecen luego de la primera semana de tratamiento y resuelven luego de la cuarta semana de

uso, y no parecen ser tan importantes como para discontinuar su uso.^{77,78}

El gabapentin parece ser una alternativa eficaz y debería ser utilizado como primera línea de tratamiento o sustituir a los IRSS/IRSN en mujeres que no responden al tratamiento o en las que lo tienen contraindicado, o bien fue mal tolerado. No parece beneficioso sumar gabapentin al tratamiento con IRSS/IRSN.⁷⁹

EFFECTOS ADVERSOS

Para decidir realizar tratamiento farmacológico de los síntomas menopáusicos, deben evaluarse exhaustivamente con la paciente sus riesgos y beneficios, incluyendo el impacto en la calidad de vida. Tanto los IRSS/IRSN como el gabapentin están asociados frecuentemente con efectos adversos; sin embargo, estos son transitorios y dosis dependientes, aunque las dosis utilizadas en estos casos son menores que las dosis utilizadas para las indicaciones habituales de estos fármacos.

El uso de clonidina para el tratamiento de los síntomas menopáusicos se ha visto limitado por los efectos adversos. En diversos estudios con los IRSS/IRSN los efectos adversos aparecen en un 10-20% de las pacientes y no son tan graves como para discontinuar el tratamiento.

Los efectos adversos más comunes descritos de estos fármacos incluyen astenia, constipación, sequedad de boca, náuseas, mareos, insomnio y somnolencia. Speroff y cols.⁵⁷ observaron que respecto de la eficacia y tolerancia de la desvenlafaxina en el tratamiento de los síntomas vasomotores, con un seguimiento de 52 semanas, no hay diferencia con el grupo placebo en cuanto a discontinuar el tratamiento debido a los efectos adversos durante la primera semana de este. Sin embargo, se describe un incremento en la incidencia de hipertensión y eventos cardiovasculares en el grupo tratado activamente. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que aparezca síndrome de abstinencia ante la supresión brusca del tratamiento, principalmente con aquellos de acción corta como la desvenlafaxina, la venlafaxina y la paroxetina.

Se ha visto que con gabapentin, el abandono del tratamiento por los efectos adversos y el síndrome de abstinencia han sido menos frecuentes.⁸⁰

TRATAMIENTO DE OTROS SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS

Vaginitis atrófica

Alrededor de un tercio de las pacientes posmenopáusicas presentan síntomas por vaginitis atrófica que, a diferencia de los sofocos, tiende a empeorar conforme transcurre el tiempo desde la menopausia. En pacientes con cáncer de mama que luego utilizan inhibidores de la aromataza (IA) en general se ha observado una mayor incidencia de vaginitis atrófica que en pacientes que utilizan tamoxifeno.^{81,82}

Los estrógenos tópicos son el tratamiento de elección para la vaginitis atrófica en pacientes sanas e incluso hay alguna evidencia de que su eficacia podría ser superior al tratamiento sistémico con estrógenos para la sequedad vaginal. También pueden utilizarse agentes no hormonales como los geles lubricantes, aunque no son tan eficaces. Los estrógenos sistémicos han sido contraindicados en pacientes con cáncer de mama, pero los agentes locales se han usado ampliamente para el tratamiento de la vaginitis atrófica.⁸³ Los estrógenos vaginales han sido utilizados en un estudio con letrozol que siguió al tratamiento con tamoxifeno por cinco años y al parecer no interfiere con la eficacia.⁸⁴ Los estrógenos vaginales pueden ser administrados en la forma de aros de liberación de estradiol vaginal, en cremas vaginales y en pesarios que contienen estriol y liberan lentamente estradiol. Sin embargo, se ha demostrado que se incrementa el estradiol en la circulación dentro de las dos semanas de su uso. Esto podría revertir la eficacia de los IA.⁸⁵

Las preparaciones que contienen estriol son tan eficaces como aquellas que contienen estradiol para mejorar la vaginitis atrófica. El estriol no puede convertirse en estradiol por lo que, si se necesita utilizar estrógenos vaginales luego de un cáncer de mama, particularmente en usuarias de IA, los preparados con estriol son los recomendados. De todas maneras, la seguridad de este tratamiento no ha sido del todo establecida y las pacientes deben ser informadas de esta situación.

Disfunción sexual

Tanto el diagnóstico como el tratamiento del cáncer de mama pueden afectar negativamente la sexualidad de la mujer. Esta varía con la edad, el estatus menopáusico y los tratamientos tanto quirúrgicos como endocrinos. Debido a la alta prevalencia de disfunción sexual luego del cáncer de mama, se han desarrollado una serie de estrategias para paliar la disminución del deseo sexual (DS). El cuestionario debe ser sensible pero directo para evaluar la sexualidad en estas pacientes. Cuando la sequedad vaginal contribuye a la disfunción sexual, puede ser tratada con lubricantes y con estrógenos locales. Hay que tener en cuenta que los IRSS/IRSN pueden producir disfunción sexual (anorgasmia y disminución de la libido) por lo que hay que considerar discontinuar su uso ante la aparición de disfunción sexual luego de indicado este tratamiento. La testosterona se utiliza para el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en algunos casos, pero su eficacia y seguridad no está comprobada por lo que no se recomienda su uso en pacientes con cáncer de mama. Algunos estudios sugieren que el antidepressivo bupropión podría mejorar la función sexual en sobrevivientes de cáncer de mama pero se necesitan más trabajos para confirmar esto.⁸⁶ La terapia sexual parecería ser de utilidad.

DISCUSIÓN

El uso de agentes hormonales es eficaz en el tratamiento de los sofocos y otros síntomas de la posmenopausa, pero no se los recomienda en mujeres que han padecido cáncer de mama. Por ello se aconseja considerar otras alternativas. Las terapias alternativas y complementarias son de limitada eficacia y la seguridad a largo plazo no ha sido establecida.

La clonidina puede ser utilizada en casos de síntomas de leves a moderados, o en casos de querer sustituir otro agente. Basándose en la evidencia actual, para las pacientes con cáncer de mama con síntomas vasomotores de moderados a graves, es razonable considerar algún IRSS/IRSN o gabapentin como tratamiento de primera línea. Si bien hay pocos estudios que comparen entre sí las distintas drogas de este grupo, parecería que la venlafaxina o la paroxetina han sido extensamente estudiadas y que son eficaces y bien toleradas, al menos, a corto plazo.

En aquellas pacientes tratadas con tamoxifeno, las drogas que inducen el CYP2D6, como la paroxetina y la fluoxetina, deberían ser evitadas. Tanto los IRSS como los IRSN están contraindicados en pacientes que consumen medicamentos cuyo mecanismo de acción involucre la inhibición de la enzima MAO y no deben ser utilizados en pacientes con trastorno bipolar por el riesgo de inducir manía.

Por otra parte, con fines prácticos, si el tratamiento no resultara eficaz en cuatro semanas, debe ser discontinuado, debido a la baja probabilidad de respuesta luego de transcurrido dicho plazo.

El gabapentin debería ser utilizado también ante la presencia de disfunción sexual, o la aparición de esta durante el tratamiento con IRSS/IRSN.

En el caso del tratamiento de la vaginitis atrófica como primera opción deberían utilizarse los geles lubricantes, pudiendo agregar estrógenos tópicos ante la falta de respuesta. Podría ser utilizado en pacientes que han padecido cáncer de mama ya que no tienen efecto a nivel sistémico; sin embargo, la seguridad de este tratamiento no ha sido del todo probada.

CONCLUSIONES

Los sofocos, la sudoración nocturna, la sequedad vaginal y la disfunción sexual son síntomas comunes luego de un tratamiento de cáncer de mama. De las opciones terapéuticas disponibles para el manejo de los sofocos, la venlafaxina, la paroxetina y el gabapentin parecen ser eficaces en reducir la frecuencia e intensidad de los sofocos. Actualmente la desvenlafaxina parecería ser el agente más promisorio para el tratamiento de los sofocos en mujeres que han padecido cáncer de mama. También hay que considerar que es difícil comparar la eficacia de las distintas terapéuticas propuestas dada la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las herramientas utilizadas. Serán necesarios futuros trabajos con nuevas drogas que permitan el manejo de los síntomas menopáusicos en mujeres que han padecido cáncer de mama y en quienes su calidad de vida se vea afectada.

REFERENCIAS

- 1- Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P, et al. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther.* 2007;29(2):230-41.
- 2- Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, et al. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29(3):E16-25.
- 3- Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, et al. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(6):501-9.
- 4- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;592:52-86; discusión 123-33.
- 5- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2365-70.
- 6- Mortimer JE. Hormone replacement therapy and beyond. The clinical challenge of menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Geriatrics.* 2002;57(9):25-31.
- 7- Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(2):167-80.
- 8- Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM, et al. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments? *Breast Cancer Res Treat.* 2001;66(1):73-81.
- 9- Barron TI, Connolly R, Bennett K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer.* 2007;109(5):832-9.
- 10- Canney PA, Hattton MQ. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1994;6(5):297-9.
- 11- Schover LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;(16):177-82.
- 12- Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA.* 2005;294(2):183-93.
- 13- Pérez DG, Zahasky KM, Loprinzi CL, et al. Tamoxifen-associated hot flashes in women. *Support Cancer Ther.* 2007;4(3):152-6.
- 14- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2365-70.
- 15- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3576-82.
- 16- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-2.
- 17- Burwell SR, Case LD, Kaelin C, et al. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2815-21.
- 18- Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young

- women with breast cancer. *Psychooncology*. 2006;15(7):579-94.
- 19- Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*. 1996;24(3):161-75. Errata en: *Maturitas*. 1996;25(3):231.
- 20- Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):687-95.
- 21- Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):805-13.
- 22- Antoine C, Liebens F, Carly B, et al. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric*. 2007;10(1):23-6.
- 23- Spence DW, Kayumov L, Chen A, et al. Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(1):19-28.
- 24- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD002978.
- 25- Sestak I, Kealy R, Edwards R, et al. Influence of hormone replacement therapy on tamoxifen-induced vasomotor symptoms. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3991-6.
- 26- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
- 27- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
- 28- Conner P. Breast response to menopausal hormone therapy-aspects on proliferation, apoptosis and mammographic density. *Ann Med*. 2007;39(1):28-41.
- 29- Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
30. von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-5.
- 31- Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med*. 1994;331(6):347-52.
- 32- Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol*. 2002;13(6):883-8.
- 33- Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer*. 1998;82(9):1784-8.
- 34- Eden J. Progestins and breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1123-31.
- 35- Tibolone: a review of clinical studies. *BJOG*. 1999;106(suppl 19).
- 36- Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas*. 1998;30(3):295-305.
- 37- Kloosterboer HJ, Sands R. *Intracrinology: the secret of the tissue-specificity of tibolone*. *J Br Menopause Soc*. 2000;6(suppl):23-7.
- 38- Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estril or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest*. 2000;20(2):101-7.
- 39- Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, et al. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG*. 2002;109(10):1109-14.
- 40- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.
- 41- Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):869-79.
- 42- Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):805-13.
- 43- Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):495-500.
- 44- Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2836-41.
- 45- Belardo A, Salort F, Lamm M, et al. Nuestra experiencia con cimicifuga racemosa en el tratamiento del síndrome climatérico en mujeres postmenopáusicas. Presentado en: 4as Jornadas Argentinas de Climaterio. 2003 ago 15-16; Salta, Argentina.
- 46- Lorusso A, Belardo A. Isoflavonas y su acción sobre la mama. *Revista SAEGRE*. 2004;11(3).
- 47- Belardo M, Molina R. Tratamiento del síndrome climatérico con isoflavonas estandarizadas de soja en la postmenopausia. *Revista F.A.S.G.O*. 2005;4(1).
- 48- The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2000;7(4):215-29.
- 49- Nikander E, Kilkkinen A, Metsä-Heikkilä M, et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1213-20.
- 50- Antoine C, Liebens F, Carly B, et al. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric*. 2007;10(1):23-6.
- 51- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-71.
- 52- Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1068-74.
- 53- Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):155-8. Errata en: *J Clin Oncol* 1996;14(8):2411.
- 54- Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, 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 Intern Med*. 2000;132(10):788-93.
- 55- Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):97-106.
- 56- Stearns V. Clinical update: new treatments for hot flushes. *Lancet*. 2007;369(9579):2062-4.
- 57- Speroff L, Gass M, Constantine G, et al. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):77-87.
- 58- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-63.
- 59- Lugones L, Belardo A, Tutzer M, et al. Venlafaxina para el manejo de los sofocos (trabajo preliminar). Presentado en: 4as Jornadas Argentinas de Climaterio. 2003 ago 15-16; Salta, Argentina.
- 60- Stearns V. Clinical update: new treatments for hot flushes. *Lancet*. 2007;369(9579):2062-4.
- 61- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578-83.

- 62- Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med.* 2005;8(5):924-30.
- 63- Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005;12(1):18-26.
- 64- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(21):2827-34.
- 65- Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6919-30. Errata en: *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8549.
- 66- Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, et al. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause.* 2006;13(4):568-75.
- 67- Grady D, Cohen B, Tice J, et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):823-30.
- 68- 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.
- 69- Perez DG, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Pilot evaluation of mirtazapine for the treatment of hot flashes. *J Support Oncol.* 2004;2(1):50-6.
- 70- Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, et al. Mirtazapine for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J.* 2007;13(5):490-5.
71. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1758-64.
72. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, et al. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(1):58-66.
73. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):30-9.
74. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):41-8.
75. Pandya KJ, Thummala AR, Griggs JJ, et al. Pilot study using gabapentin for tamoxifen-induced hot flashes in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;83(1):87-9.
76. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9488):818-24.
77. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, et al. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):337-45.
78. Butt DA, Lock M, Lewis JE, et al. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2008;15(2):310-8.
79. Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, et al. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol.* 2007;25(3):308-12.
80. Norton JW. Gabapentin withdrawal syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(4):245-6.
81. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4261-71.
82. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer.* 2003;98(9):1802-10.
83. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric.* 2003;6(1):45-52.
84. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1793-802.
85. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17(4):584-7.
86. Mathias C, Cardeal Mendes CM, Pondé de Sena E, et al. An open-label, fixed-dose study of bupropion effect on sexual function scores in women treated for breast cancer. *Ann Oncol.* 2006;17(12):1792-6.