

SIMPOSIO MANEJO TERAPÉUTICO EN EL CLIMATERIO Y MENOPAUSIA, EVIDENCIAS ACTUALES

SYMPOSIUM THERAPEUTIC MANAGEMENT OF THE CLIMACTERIC AND MENOPAUSE, RECENT EVIDENCES

1. Sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires
 - a Médica Asociada, Miembro del Comité Científico de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), Directora del II Curso Universitario Bidual de especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva de La Plata de SAEGRE
 - b Médica Ginecóloga Asociada
 - c Becaria de Perfeccionamiento
 - d Jefa de Sección; Profesora Adjunta del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires

Financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

Recibido: 3 noviembre 2017

Aceptado: 22 diciembre 2017

Correspondencia:

Dra. Susana Pilnik

📍 Quesada 1576 Piso 2 departamento B. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (cp 1429)

✉ susanapilnik@hotmail.com

Citar como: Pilnik S, Gelin M, De Nardo B, Belardo MA. Tratamiento de los síntomas vasomotores en pacientes con cáncer de mama. Revisión narrativa. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(1):69-76

Tratamiento de los síntomas vasomotores en pacientes con cáncer de mama. Revisión narrativa

Treatment of vasomotor symptoms in patients with breast cancer, a narrative review

Susana Pilnik^{1,a}, Marina Gelin^{1,b}, Bárbara De Nardo^{1,c}, María Alejandra Belardo^{1,d}

RESUMEN

Las mujeres con antecedentes de cáncer de mama suelen experimentar síntomas vasomotores más severos y frecuentes que la población general. Numerosos trabajos han demostrado que los síntomas vasomotores (SVM) son los efectos adversos más frecuentes de la terapia adyuvante, y que hasta 20% de las pacientes con cáncer de mama considera discontinuar el tratamiento debido a estos síntomas, a pesar de su beneficio en la reducción de la recurrencia. Mientras que la terapia sustitutiva hormonal (THM) es usada regularmente en mujeres sanas para tratamiento de los SVM, está contraindicada en pacientes con antecedente de cáncer de mama. Existen muy pocos datos clínicos sobre las intervenciones no farmacológicas, y el papel de las terapias alternativas y complementarias sigue siendo controvertido. La revisión de la literatura da cuenta de que estos agentes farmacológicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRNSs), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSSs), los antihipertensivos y los anticonvulsivos, disminuyen la intensidad y frecuencia de los SVM, demostrando una mejoría clínicamente significativa. Sin embargo, algunos IRSSs e IRSNs son potentes inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP 2D6), lo que impacta en la concentración de endoxifeno, debiendo ser evitados en pacientes tratadas con tamoxifeno. Son una opción el citalopram y la venlafaxina, si bien su consecuencia sobre la recurrencia y supervivencia del cáncer de mama es controvertida. La eficacia en el tratamiento de los SVM con antidepresivos es menor que con estrógenos y hay pocas publicaciones comparando ambos tratamientos. Faltan datos sobre el lapso de la indicación. Dos fármacos antiepilépticos también han demostrado efectividad, la gabapentina y la pregabalina. Algunas investigaciones comparativas están en curso, y habrá que esperar sus resultados para individualizar cuál es el óptimo en el manejo de los síntomas menopáusicos en mujeres que han padecido cáncer de mama.

Palabras clave. Cáncer de mama, Síntomas vasomotores, Antihipertensivos, Antidepresivos, Antiepilépticos.

ABSTRACT

Women with a history of breast cancer tend to have more severe and frequent vasomotor symptoms than the general population. Numerous studies have shown that vasomotor symptoms (VMS) are the most frequent adverse event of adjuvant therapy, and that up to 20% of breast cancer patients consider discontinuing treatment because of these symptoms, despite their benefit in the reduction of recurrence. While hormone replacement therapy (HRT) is regularly used in healthy women to treat VMS, it is contraindicated in patients with history of breast cancer. There are few clinical data on non-pharmacological interventions, and the role of alternative and complementary therapies remains controversial. The review of the literature reveals that these pharmacological agents, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SRSSs), antihypertensives and anticonvulsants, decrease the intensity and frequency of VMS, demonstrating a clinically significant improvement. However, some SRSSs and SSRIs are potent inhibitors of cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6), which impacts on the concentration of endoxifen and should be avoided in patients treated with tamoxifen. In this case, citalopram and venlafaxine are a better therapeutic option, although there is some controversy regarding its consequences on recurrence and survival of breast cancer. The efficacy in the treatment of VMS with antidepressants is lower than that achieved with estrogens and there are few publications comparing both treatments. Neither is clear the optimal treatment duration. Two antiepileptic drugs have also shown to be effective, gabapentin and pregabalin. Some comparative studies are in progress and it is probably necessary to wait for their results to identify the optimal option in the management of menopausal symptoms in women who have had breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Vasomotor symptoms, Antihypertensives, Antidepressants, Antiepileptics.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente en el mundo occidental y es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres, afectando a una de cada nueve mujeres que alcanzan los 85 años en países desarrollados⁽¹⁾. Solo en Estados Unidos se estima que este año habrá un total de 40 610 muertes debido a cáncer de mama⁽²⁾.

El diagnóstico precoz y los tratamientos han aumentado la sobrevida. Las mujeres que tienen cáncer de mama frecuentemente experimentan una menopausia más temprana que la media, como consecuencia de su tratamiento. Como la mayoría es hormonosensible, recibirán terapia hormonal sistémica para prevenir su recurrencia y mortalidad. Tanto el tamoxifeno como los inhibidores de la aromatasa son el manejo estándar en estas pacientes luego del tratamiento quirúrgico⁽³⁾.

El uso de antiestrógenos, además de exacerbar síntomas depresivos y ansiosos, provoca sofocos en 60% a 70% de las pacientes⁽⁴⁾.

Carpenter y col⁽⁵⁾ encuentran que los SVM son más frecuentes y severos en pacientes con antecedente de cáncer de mama en relación a mujeres sanas (65% versus 16%). Harris y col⁽⁶⁾, en un estudio caso-control, informan que las sobrevivientes de cáncer de mama tienen 5,3 veces más síntomas menopáusicos comparadas con los controles y utilizan más tratamientos alternativos.

Una encuesta realizada en 190 pacientes sobrevivientes de cáncer de mama⁽⁶⁾ reveló que la queja más frecuente fueron los SVM en 65%, sudoraciones nocturnas en 44%, sequedad vaginal en 44%, dificultad en el sueño en 44% y dispareunia en 26%⁽⁷⁾.

Numerosos trabajos^(7,8) han demostrado que los SVM son los efectos adversos más frecuentes de la terapia hormonal adyuvante y que hasta 20% de estas pacientes considera discontinuar el tratamiento, a pesar de su beneficio en la reducción de la recurrencia.

Los síntomas menopáusicos determinan un impacto negativo en la calidad de vida. La búsqueda de alternativas terapéuticas ha sido un área de estudio importante en estas últimas dos

décadas, con el objetivo de encontrar terapias efectivas, no estrogénicas, para ayudar a estas mujeres⁽⁹⁾.

La terapéutica no hormonal incluye el uso de terapias alternativas y complementarias, como la acupuntura, técnicas de relajación, *black cohosh* y ginseng, entre otros. El papel de estos tratamientos sigue siendo controvertido. Los estudios y metaanálisis no han respaldado en forma consistente su eficacia; se requieren más datos de ensayos clínicos controlados^(10,11). Actualmente, su recomendación en mujeres con historia personal de cáncer de mama, es acotada.

Por otro lado, otros agentes farmacológicos como la clonidina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSSs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), la gabapentina y la pregabalina, entre otros, son una alternativa no hormonal con los que contamos para este grupo de pacientes.

La clonidina, agonista alfa 2 adrenérgico de acción central, ha demostrado una leve a moderada eficacia en la reducción de los sofocos de aproximadamente el 46%, cuando se utiliza por vía oral o transdérmica. En usuarias de tamoxifeno, la dosis de 0,1 mg, con ambas vías de administración, ha demostrado disminuir la frecuencia y severidad de los sofocos⁽¹²⁾, al igual que los trastornos del sueño, aunque menor que lo obtenida con venlafaxina⁽¹³⁾, pero con menores efectos adversos que con venlafaxina.

Un metaanálisis de 10 estudios, demostró que la clonidina es ligeramente más eficaz que el placebo en la reducción de los síntomas vasomotores. 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⁽¹⁴⁾.

Los IRSSs y los IRSNs son un grupo de drogas ampliamente estudiadas para el tratamiento de los SVM en pacientes que han padecido cáncer de mama. El mecanismo de acción no está claro, el beneficio sobre los SVM aparece independientemente de su efecto antidepresivo y en forma más precoz⁽¹⁵⁾. Han demostrado disminuir los sofocos hasta en 50%, con similar eficacia entre las usuarias o no de tamoxifeno^(16,17). Entre 10 y 20% de las pacientes refieren algún efecto adverso, como cefaleas, náuseas, pérdida del apetito, intoleran-



cia gastrointestinal, sequedad de boca, ansiedad, agitación, trastornos del sueño y disfunción sexual. Menos frecuentemente a dosis bajas. A pesar de estos posibles efectos indeseables, los IRSSs y IRSNs son una excelente alternativa.

La depresión y las alteraciones del humor son habituales después 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⁽⁹⁾.

En un estudio aleatorio doble ciego placebo y control⁽¹⁸⁾ que utilizó venlafaxina, IRSNs, en dosis crecientes de 37,5; 75 y 150 mg/día en pacientes con cáncer de mama que tomaban tamoxifeno, se observó que, luego de cuatro semanas el puntaje de sofocos disminuyó en forma rápida y significativa entre 37% y 61%, dosis dependiente. Los efectos adversos fueron relacionados con mayor dosis y no hubo interacción farmacológica con el metabolismo del tamoxifeno⁽¹⁹⁾. Tanto la depresión inducida por tamoxifeno como la calidad de vida mejoraron con el uso de venlafaxina^(20, 21).

Nuestro grupo de trabajo⁽²²⁾ de la Sección Climatario del Hospital Italiano realizó una experiencia con 37,5 mg de venlafaxina en 30 mujeres postmenopáusicas con sofocos moderados a severos que incluyó pacientes con cáncer de mama. El resultado fue estadísticamente significativo con una disminución de 66% en el puntaje de sofocos.

Venlafaxina ha sido la droga más estudiada. Una revisión sobre el tratamiento de los SVM desde 1966 hasta 2003 concluye que es una alternativa no hormonal efectiva para el alivio de estos síntomas que no hubieran podido ser controlados con otras medidas terapéuticas⁽²³⁾.

La desvenlafaxina, metabolito más activo de la venlafaxina, en dosis de 100 mg ha mostrado una rápida acción, eficacia y buena tolerancia con significativa reducción de los SVM del 64%⁽²⁴⁾. En dosis de 50 mg se observó menos efectos adversos y menor tasa de abandono. Un ensayo posterior con dos dosis intermedias de 100 y 150 mg diarios versus placebo, encuentra resultados similares, con reducción de 67% el número de SVM y similar perfil de toxicidad⁽²⁵⁾. Los efectos secundarios, como náuseas, insomnio y sequedad bucal, fueron observados sola-

mente en la primera semana de tratamiento. Algunos estudios han mostrado un pequeño pero significativo aumento en la presión arterial^(26,27). Sin embargo, Speroff y col⁽¹⁶⁾ no encuentran diferencia con el placebo en los efectos adversos, luego de 52 semanas de tratamiento.

Solamente cuando se utilizó IRSSs, se obtuvo beneficio en la depresión concomitante que frecuentemente tienen estas pacientes⁽²⁸⁾. La posibilidad que aparezca síndrome de abstinencia ante la supresión brusca del tratamiento debe ser tenida en cuenta, principalmente con aquellos de acción corta como la desvenlafaxina, venlafaxina y paroxetina.

En pacientes con cáncer de mama⁽²⁹⁾ la fluoxetina, IRSSs, ha demostrado disminuir los sofocos en un 50%. Otros investigadores han obtenido resultados más pobres con una disminución del 36% en la frecuencia y un 46% en la intensidad de los sofocos⁽³⁰⁾. Los efectos secundarios más comunes incluyen, náusea, fatiga, insomnio, nerviosismo y estreñimiento.

Resultados variables y contradictorios se han observado con el uso de sertralina, otro IRSS, en mujeres posmenopáusicas sanas, tanto en dosis de 50 o 100 mg⁽³¹⁾. Sin embargo, en aquellas usuarias de tamoxifeno, la sertralina demostró ser superior al placebo en la reducción de los SVM sin modificar la calidad de vida⁽³²⁾. Kimmik y col demostraron, en 62 usuarias de tamoxifeno con sofocos severos, una reducción del 50% en la frecuencia de los sofocos⁽³³⁾.

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) no recomienda el uso de fluoxetina ni sertralina, debido a que en estudios controlados con placebo no se encontró reducción significativa de los síntomas vasomotores⁽³⁴⁾.

Otro IRSS, la paroxetina, ha demostrado reducir en 62% la frecuencia e intensidad de los sofocos en pacientes posmenopáusicas con y sin antecedentes de cáncer de mama⁽³⁵⁾. La dosis óptima fue 12,5 mg/día y los efectos adversos más frecuentes fueron cefaleas, náuseas e insomnio, dosis dependiente⁽³⁶⁾.

Debido a que estamos planteando el uso de IRSSs e IRSNs 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 a su metabolito activo el 4-hidroxi-desmetil tamoxifeno (endoxifeno) a través de la inhibición de la citocromo P450 2D6 (CYP 2D6)⁽³⁷⁾. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) clasifica a estos psicofármacos en inhibidores fuertes, moderados y leves, según su interacción con 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⁽³⁾.

Existe evidencia que la paroxetina, de efecto más intenso, seguida por fluoxetina y sertralina inhibe la CYP 2D6, atenuando la producción de endoxifeno. Interacciones entre polimorfismos CYP 2D6 y antidepresivos coadministrados pueden ser asociados con una menor actividad del tamoxifeno⁽³⁷⁾.

Kelly y col⁽³⁸⁾ encontraron que la inhibición irreversible del CYP2D6 por la paroxetina puede reducir o eliminar la ventaja de supervivencia conferida por el tratamiento con tamoxifeno. No ha sido demostrado con otros antidepresivos. El uso de paroxetina coadministrada con tamoxifeno se asocia con un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama, vinculado a la duración de la prescripción⁽³⁹⁾. Se estima una muerte adicional de cáncer de mama a los cinco años por cada 20 mujeres tratadas. Sin embargo, Haque y col, usando los registros de dos planes de salud de California, no observaron incremento en el riesgo de muerte en las mujeres que utilizaron tamoxifeno y antidepresivos, incluyendo paroxetina⁽⁴⁰⁾.

Si la interferencia de los IRSSs/IRNSs sobre CYP2D6 tiene algún impacto sobre la recurrencia y supervivencia del cáncer de mama, es controversial, pero se debería considerar a venlafaxina y citalopram mejor opción para el tratamiento de los síntomas vasomotores en estas pacientes⁽³⁸⁾. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda evitar el uso de los antidepresivos clasificados como fuertes inhibidores⁽³⁾.

La eficacia en la reducción de sofocos del citalopram, un IRSS con efecto débil en la recaptación de noradrenalina, dopamina y GABA, fue comparada con THM, encontrando mayor eficacia con el uso de citalopram⁽⁴¹⁾. El citalopram logró

reducir los SVM cuando la respuesta al tratamiento con venlafaxina había sido insuficiente⁽⁴²⁾. Ha demostrado mejorar los sofocos entre 49 y 55%⁽⁴³⁾. Sin embargo, su eficacia a largo plazo no ha sido comprobada. A los nueve meses, ni citalopram ni fluoxetina superaron al placebo en el tratamiento de SVM⁽⁴⁴⁾.

El escitalopram, un IRSS con efecto débil en la recaptación de noradrenalina y dopamina, a dosis crecientes, ha mostrado reducir los sofocos en 55% en mujeres con menopausia establecida o en la transición a la menopausia, con 4% de efectos adversos y 70% de satisfacción⁽⁴⁵⁾.

El escitalopram, en dosis de 10 a 20 mg/día redujo en 50% la frecuencia y severidad de los SVM en mujeres menopáusicas⁽⁴⁶⁾. Los síntomas reaparecieron rápidamente al suspender el tratamiento.

Nuestra experiencia en la sección de climaterio del hospital Italiano de Buenos Aires con el uso de escitalopram en dosis de 5 y 10 mg en pacientes con sofocos severos, con antecedentes de cáncer de mama o con contraindicaciones a la THM, fue similar e incluso superior a los porcentajes de la mayoría de los estudios publicados. Nuestros resultados indicaron una reducción de 60% a la semana, que se mantiene en forma progresiva al año de uso, con buena aceptación y pocos efectos secundarios.

Un análisis de tres ensayos clínicos aleatorios, uno de ellos fue realizado por el *Fred Hutchinson Cancer Research Center*, donde participaron 899 mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con síntomas vasomotores moderados. Las intervenciones incluyeron escitalopram 10 a 20 mg, dosis bajas de 17-beta-estradiol oral y venlafaxina 75 mg. La reducción en la frecuencia de los síntomas vasomotores fue comparable y modesta⁽⁴⁷⁾.

En el año 2015, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)⁽⁴⁸⁾ publicó una declaración de su posición sobre el manejo no hormonal de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Se evaluó 340 artículos de investigación originales y 105 revisiones sistemáticas. El panel de NAMS concluyó que las terapias recomendables para los sofocos menopáusicos y posmenopáusicos son paroxetina 7,5 - 10 - 25 mg/día, escitalopram 10 a 20 mg/día, citalopram 10 a 20



mg/día, desvenlafaxina 50 a 150 mg/día y venlafaxina XR 37,5 a 150 mg/día, debiendo iniciar tratamiento con la dosis más baja disponible e incrementar según sea necesario. En el año 2013, la FDA aprobó el uso de paroxetina en 7,5 mg como tratamiento de los sofocos⁽⁴⁹⁾.

No se encontró diferencia en la eficacia al comparar venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram sobre los SVM⁽⁵⁰⁾.

Varios protocolos de investigación están en curso, uno de ellos, es un estudio multicéntrico en mujeres con cáncer de mama y mujeres con alto riesgo de cáncer de mama que están recibiendo tamoxifeno coadministrado con venlafaxina, citalopram, escitalopram, gabapentina o sertralina; el objetivo es evaluar los niveles en sangre de tamoxifeno y endoxifeno. Se estima su finalización en mayo de 2018⁽⁵¹⁾.

La eficacia del tratamiento de los síntomas vasomotores con antidepressivos es menor que la obtenida con los estrógenos. Sin embargo, pocas publicaciones comparan ambos tratamientos. El tiempo óptimo de tratamiento no está establecido y es recomendable disminuir gradualmente la dosis en el caso de discontinuar el mismo. El síndrome de abstinencia, aunque no es frecuente con las dosis indicadas en el tratamiento por sofocos es el principal problema que presentan los agentes de vida media corta como la venlafaxina y paroxetina; hay pocos estudios diseñados para establecer la frecuencia de estos síntomas^(34,52).

La gabapentina, ácido gama aminobutírico, se utiliza habitualmente como tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático crónico. Ha mostrado ser eficaz en reducir los sofocos en pacientes con cáncer de mama⁽⁵³⁾. 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⁽⁵⁴⁾. Dentro de los efectos adversos, aproximadamente al 20% de las pacientes refieren somnolencia, mareos y cierta anhedonia; aparecen luego de la primera semana de tratamiento y se resuelven espontáneamente luego de la cuarta semana de uso⁽⁵⁵⁾.

Tres metaanálisis han mostrado superioridad sobre placebo⁽⁹⁾. Algunas pacientes con cáncer de mama desarrollan dolor neuropático; la ga-

bapentina puede ayudar no solo al tratamiento de los SVM, sino también al alivio del dolor. También es una opción en aquellas que sufren migrañas⁽⁹⁾. Al comparar gabapentina con venlafaxina y THM, se necesitaron dosis altas de gabapentina (900 mg/día) para disminuir los SVM⁽⁵⁶⁾. Estas dosis se asociaron con mayores efectos secundarios. Con dosis de 300 mg/día se observa una mejoría de los SVM del 55% y con 900 mg/día las reducciones son del 80% a los 3 y 6 meses. Debido a su efecto sedante, se considera que una única dosis por la noche puede ser útil en pacientes que experimentan SVM acompañados de sudores nocturnos y repetidos despertares^(57,58).

La pregabalina, análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), tiene las mismas indicaciones de la gabapentina. Un estudio controlado, aleatorio y doble ciego, comparando 75 mg cada 12 h o 150 mg cada 12 h de pregabalina y placebo, luego de 6 semanas se obtuvo una mejoría en la reducción de los sofocos con pregabalina de 65 y 71%, dosis dependiente. Como efectos adversos se observó insomnio, mareos y aumento de peso; es importante remarcar que algunas mujeres experimentaron disfunción cognitiva con dosis mayores⁽⁵⁹⁾.

El Comité de Evolución de las Prácticas Oncológicas (CEPO), en una revisión de la literatura publicada entre el año 2000 y 2011 concluye, que los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antihipertensivos y los anticonvulsivantes reducen significativamente la frecuencia y severidad de los sofocos en pacientes con cáncer de mama⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSIÓN

La revisión de la literatura da cuenta que estos agentes farmacológicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los anticonvulsivantes, disminuyen la intensidad y frecuencia de los síntomas vasomotores, demostrando una mejoría clínicamente significativa. Sin embargo, son pocos los estudios que los comparan entre sí o con el tradicional tratamiento hormonal, agravado aun más por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las herramientas utilizadas.



Serán necesarios futuros trabajos que permitan individualizar mejor el manejo de los síntomas menopáusicos en mujeres que han padecido cáncer de mama y en quienes su calidad de vida se ve afectada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;29:230-41. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.02.006.
2. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta American Cancer Society 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
3. Irrázaval M, Gaete L. Mejor elección de antidepresivos en pacientes con cáncer de mama y tamoxifeno: revisión. *Rev Med Chile.* 2016;144:1326-35.
4. 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.
5. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29:E16-E25. DOI: 10.1188/02.ONF.E16-E25.
6. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen C, Newcomb P. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:501-9.
7. Mortimer JE. Hormone replacement therapy and beyond. The clinical challenge of menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Geriatrics.* 2002;57:25-31.
8. 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.
9. Eden J. Endocrine dilemma: Managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):R71-7. DOI: 10.1530/EJE-15-0814.
10. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric.* 2007;10(1):23-6. DOI: 10.1080/13697130601176734.
11. Hutton B, Yazdi F, Bordeleau L, Morgan S, Cameron C, Kanji S, et al. Comparison of physical interventions, behavioral interventions, natural health products, and pharmacologics to manage hot flashes in patients with breast or prostate cancer: protocol for a systematic review incorporating network meta-analyses. *Syst Rev.* 2015;4:114. DOI:10.1186/s13643-015-0099-y.
12. 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 Intern Med.* 2000;132(10):788-93.
13. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients—a double-blind, randomized study. *Ann Onc.* 2007;18:689-93. DOI: 10.1093/annonc/mdl478.
14. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Rongwei F, Nedrow A, Milleret J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;95:2057-71. DOI:10.1001/jama.295.17.2057.
15. Stearns V. Clinical update: new treatments for hot flashes. *Lancet.* 2007;369(9579):2062-4.
16. 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.
17. 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.
18. 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):2059-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6.
19. 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.* 2005;97:30-9. DOI: 10.1093/jnci/dji005.
20. Bourque F, Karama S, Looper K, Cohen V. Acute tamoxifen-induced depression and its prevention with venlafaxine. *Psychosomatics.* 2009;50(2):162. DOI:10.1176/appi.psy.50.2.162.
21. Carpenter J, Storniolo A, Johns S, Monahan P, Azzouz F, Elam J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *The Oncologist.* 2007;12(1):124-35. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-124.
22. Lugones L, Belardo A, Tutzer M, Salort F. Venlafaxina para el manejo de los sofocos (Trabajo Preliminar). IV Jornadas Argentinas de Climatario, Salta, Argentina; 2003.
23. Schober C, Ansani N. Venlafaxine hydrochloride for the treatment of hot flashes. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1703-7. DOI 10.1345/aph.1C483.
24. Johnson ED, Carroll DG. Venlafaxine and desvenlafaxine in the management of menopausal hot flashes. *Pharmacy Practice.* 2011;9(3):117-21.
25. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):172.e1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.09.877.
26. Thase M, Fayyad R, Cheng R, Guico-Pabia CJ, Sporn J, Boucher M, Tourian KA. Effects of desvenlafaxine on blood pressure in patients treated for major depressive disorder: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin.*



- 2015;31:809-20. DOI:10.1185/03007995.2015.1020365.
27. Berhan Y, Berhan A. Is desvenlafaxine effective and safe in the treatment of menopausal vasomotor symptoms? A meta-analysis and meta-regression of randomized double-blind controlled studies. *Ethiop J Health Sci.* 2014;24(3):209-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v24i3.4>.
 28. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1669-80. DOI: 10.1093/annonc/mdn353.
 29. Mariani L, Quattrini M, Atlante M, Galati M, Barbati A, Giannarelli D. Hot-flashes in breast cancer survivors: effectiveness of low-dosage fluoxetine. A pilot study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2005;24(3):373-8.
 30. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, 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.
 31. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):823-30. DOI: 10.1097/01.AOG.0000258278.73505.fa.
 32. 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. DOI:10.1097/GME.0b013e31802e7f22.
 33. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J.* 2006;12(2):114-22. DOI:10.1111/j.1075-122X.2006.00218.x.
 34. 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.
 35. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, 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. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.081.
 36. Leon-Ferre RA, Majithia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:82-90. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.11.012.
 37. 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.
 38. Kelly CM, 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.
 39. Kostandinos S, Ingle J, Ames M, Loprinzi C, Mrazek D, Black J, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2768-76. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8931.
 40. Haque R, Shi J, Schottinger JE, Ahmed SA, Cheetham TC, Chung J, et al. Tamoxifen and antidepressant drug interaction in a cohort of 16,887 breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(3):1. DOI: 10.1093/jnci/djv337.
 41. Kalay A, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause.* 2007;14(2):223-229. DOI: 10.1097/01.gme.0000243571.55699.4a.
 42. Loprinzi C, Flynn P, Carpenter L, Atherton P, Barton D, Shanafelt T, 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. DOI:10.1089/jpm.2005.8.92.
 43. Barton D, LaVasseur B, Sloan J, Stawis A, Flynn K, Dyaret M, et al. Phase III placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3278-83. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6379.
 44. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, 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.
 45. 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):70-6.
 46. Freeman E, Guthrie K, Caan B. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(3):267-74. DOI:10.1001/jama.2010.2016.
 47. Guthrie K, PhD, LaCroix A, Ensrud K, Joffe H, Newton K, Reed S, et al. Pooled analysis of six pharmacologic and nonpharmacologic interventions for vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):413-22. DOI:10.1097/AOG.0000000000000927.
 48. 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.* 2015;22(11):1155-74. DOI:10.1097/GME.0000000000000546.
 49. 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;20(10):1027-35. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a66aa7.
 50. Loprinzi C, Barton D, Sloan J, Novotny P, Dakhil S, Verdirame J, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause.* 2008;15(4 Pt 1):655-60. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181679150.
 51. Goetz MP, Suman V, Henry NL, et al. Tamoxifen in women with breast cancer and in women at high-risk of breast cancer who are receiving venlafaxine, citalopram, escita-



- lopram, gabapentin, or sertraline. Results of a prospective multicenter study: (NCT00667121), Mayo Clinic.
52. Pacheco L, Aragües M, et al. Alternatives in the management of discontinuation syndrome with new antidepressants. *Psiquiatr Biol.* 2002;9:133-41.
 53. 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):818-24. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67215-7.
 54. 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):41-8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000222383.43913.ed.
 55. 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):310-8. DOI: 10.1097/gme.0b013e3180dca175.
 56. Bordelau L, Pritchard K, Loprinzi C, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial for venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;28:5147-52. DOI:10.1200/JCO.2010.29.9230.
 57. Rahmanian M, Mohseni A, Ghorbani R. A crossover study comparing gabapentin and fluoxetine for the treatment of vasomotor symptoms among postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):87-90. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.04.042.
 58. Agarwal N, Singh S, Kriplani A, Bhatla N, Singh N, et al. Evaluation of gabapentin in management of hot flashes in postmenopausal women. *Post Reprod Health.* 2014;20(1):36-8. DOI: 10.1177/1754045313518527.
 59. 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;28(4):641-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.5647.
 60. L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne J. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer.* 2013;21:1461-74. DOI 10.1007/s00520-013-1732-8.