



Menoguía

**Mujer sintomática
con cáncer de mama**

Primera edición: Junio 2012

ISBN: 978-84-940319-4-6

Edición, realización y producción:
aureagràfic, s.l. (Tel.: 93 330 49 00)

Dep. legal: B:18.821-2012

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o xerocopia, sin permiso previo.

Mujer sintomática con cáncer de mama

■ Editor invitado

Estanislao Beltrán Montalbán, *Granada*

■ Autores

Josep Allué Creus, *Barcelona*
Estanislao Beltrán Montalbán, *Granada*
Camil Castelo-Branco i Flores, *Barcelona*
M^a Jesús Cornellana Puigarnau, *Barcelona*
Magda Duran Jordà, *Barcelona*
Javier Haya Palazuelos, *Madrid*
M^a Dolores Juliá Mollá, *Valencia*
M^a Concepción Navarro Moll, *Granada*
Francisco Quereda Seguí, *Alicante*
Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*

■ Revisores

Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*
Rafael Comino Delgado, *Cádiz*



Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres con historia de cáncer de mama, debido a la carga global de enfermedad en ese grupo de edad.

Para las mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)* considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) <http://cebgrade.mcmaster.ca/> para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

| CALIDAD DE LA EVIDENCIA | DISEÑO DE ESTUDIO | DISMINUIR GRADO SI* | AUMENTAR GRADO SI* |
|-------------------------|--------------------------|--|---|
| Alta | ECA | Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio. | Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 ó < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). |
| Moderada | | Inconsistencia importante (-1). Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa. | Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 ó < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2). |
| Baja | Estudio observacional | Datos escasos o imprecisos (-1). | Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1). |
| Muy baja | Cualquier otra evidencia | Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1). | Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1). |

Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

| GRADO DE RECOMENDACIÓN | | |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1A | Fuerte recomendación. | Evidencia de alta calidad |
| 1B | Fuerte recomendación. | Evidencia de moderada calidad |
| 1C | Fuerte recomendación. | Evidencia de baja calidad |
| 2A | Débil recomendación. | Evidencia de alta calidad |
| 2B | Débil recomendación. | Evidencia de moderada calidad |
| 2C | Débil recomendación. | Evidencia de baja calidad |

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.

Índice

| | |
|---|----|
| Introducción | 5 |
| Definición de supervivencia | 6 |
| Uso de antiestrógenos | 6 |
| Tratamiento de los síntomas vegetativos menopáusicos | 7 |
| Modificaciones en el estilo de vida | 8 |
| Terapia hormonal | 9 |
| Isoflavonas | 11 |
| Cimicifuga racemosa | 12 |
| Opciones médicas no-estrogénicas | 13 |
| Otros compuestos | 15 |
| Otras terapias no-farmacológicas | 17 |
| Tratamiento de la atrofia vaginal | 19 |
| Estrógenos vaginales | 20 |
| Opciones no hormonales | 21 |
| Cuestiones sexuales y reproductivas | 23 |
| Disminución de la libido y disfunción sexual | 24 |
| Fertilidad y embarazo tras el cáncer de mama | 25 |
| Anticoncepción | 25 |
| Vigilancia y morbilidades | 29 |
| Sumario y recomendaciones | 31 |
| Bibliografía | 34 |
| Información para las mujeres | 35 |



Introducción

Las mujeres que han superado el cáncer de mama constituyen el mayor grupo de mujeres sobrevivientes a un cáncer, en tanto su prevalencia es la mayor en la población femenina. Las consecuencias derivadas de la enfermedad y de su tratamiento pueden afectar en gran medida su calidad de vida, y concretamente a los aspectos relacionados con la sintomatología menopáusica y la esfera sexual de estas mujeres.

Anualmente se diagnostican en España más de 20.000 nuevos casos de cáncer de mama (según datos del INE), siendo la neoplasia maligna más frecuente (un 28,7% del total de cánceres femeninos) y la que mayor número de muertes produce en la mujer en nuestro país (18,2% de las muertes por cáncer). La estimación para 2012 es de 26.000 nuevos casos y unos 6.300 fallecimientos. Su incidencia está en aumento sobre todo en los países desarrollados. A pesar de ello, su tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos años: estos beneficios se atribuyen a los programas de detección precoz y a los avances en el tratamiento sistémico. En la actualidad, más del 90% de las pacientes sobrevive a los 5 años y la inmensa mayoría de las mujeres ya no mueren de ese tumor.

El dilema clínico de balancear el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con el alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida constituye un verdadero reto para los profesionales de la salud y las pacientes.

Definición de supervivencia

La supervivencia se está convirtiendo en un concepto importante en el cuidado de pacientes con cáncer. Con los grandes avances realizados en curar o controlar de manera significativa muchos tipos de cáncer, se ha pasado ahora a tratar la calidad de vida para las sobrevivientes. El cáncer femenino más frecuente con largo tiempo de supervivencia es el cáncer de mama.

Existen varias categorías de supervivientes de cáncer de mama:

- Mujeres jóvenes premenopáusicas que han entrado en la menopausia debido a la quimioterapia.
- Mujeres peri- y post-menopáusicas usando la terapia hormonal que la interrumpen tras su diagnóstico.
- Mujeres a las que el tratamiento (como bloqueadores de estrógenos o inhibidores de la aromatasas) induce los síntomas vasomotores.

Estas pacientes constituyen un subgrupo de población que sufre especialmente los síntomas de la menopausia, y específicamente de la sintomatología vasomotora, que suele ser más frecuente, más intensa y más duradera que la que se observa en las mujeres sanas con menopausia natural.

Uso de antiestrógenos

Otras cuestiones relevantes para la terapia hormonal adyuvante

Las mujeres con historia de cáncer de mama que requieren terapia endocrina como el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasas pueden presentar una serie de efectos secundarios y riesgos.

- El tamoxifeno y otros SERMs tienen efectos antiestrogénicos y pueden provocar secreción vaginal, cataratas prematuras, ganancia de peso, distensión abdominal y menstruaciones irregulares o amenorrea. Efectos secundarios raros incluyen trombosis y cáncer uterino. El tamoxifeno puede conferir cierta protección contra la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama.
- El uso de inhibidores de la aromatasas como tratamiento endocrino adyuvante para el cáncer de mama receptores estrogénicos po-

sitivos resulta en una disminución de los niveles de estradiol y un aumento del riesgo de sequedad vaginal, artralgias o mialgias, pérdida de masa ósea y osteoporosis, tanto en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas.

Genotipos e inhibidores del CYP2D6

El tamoxifeno es convertido por enzimas hepáticas, del sistema citocromo P450, metabolizadoras de fármacos, concretamente 2D6 (CYP2D6), a su metabolito activo, endoxifeno. Las pacientes con actividad reducida de CYP2D6, debido a su genotipo o por la coadministración de fármacos que inhiban la función de CYP2D6, producen poco endoxifeno y podría derivarse un beneficio terapéutico inferior del tamoxifeno.

Los estudios retrospectivos no han sido concluyentes acerca de si existe una asociación entre la administración conjunta de tamoxifeno y los inhibidores de CYP2D6 y la recurrencia del cáncer de mama.

Tratamiento de los síntomas vegetativos menopáusicos en las pacientes con cáncer de mama

Los tratamientos médicos para el alivio de los sofocos se pueden dividir en hormonales y no hormonales. A pesar de que las terapias hormonales son consideradas como las más eficaces, las inquietudes sobre un mayor riesgo de crecimiento y promoción tumoral (sobre todo en los tumores con receptores hormonales positivos) limitan su uso en pacientes con cáncer de mama.

Modificaciones en el estilo de vida

La modificación del estilo de vida puede ser una manera eficaz de aliviar los síntomas vasomotores y de potenciar la salud física y mental de las pacientes con cáncer de mama, y, posiblemente, para mejorar los resultados. Datos observacionales sugieren que el ejercicio, la prevención de la obesidad, y minimizar el consumo de alcohol tras el diagnóstico se asocia con menor tasa de sofocos y con un menor riesgo de recurrencia y mortalidad en las supervivientes.

Consumo de alcohol

Los estudios sobre el consumo de alcohol en pacientes de cáncer de mama han arrojado resultados mixtos.

- Un análisis de la ingesta de alcohol (en promedio, dos años después del diagnóstico) en el *Life After Cancer Epidemiology (LACE) study* encontró que las que bebían ≥ 6 gramos de alcohol al día tuvieron tasas significativamente más altas de recurrencia (*hazard ratio* [HR] 1,35, IC 95%: 1,0 a 1,83) y mortalidad (HR 1,51, IC 95%: 1,0 a 2,29) que las que bebían menos de 0,5 gramos al día. Aunque con posibles sesgos, este estudio epidemiológico sugiere que reducir al mínimo el consumo de alcohol (menos de cuatro o cinco vasos de bebidas por semana) puede reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.

Las bebidas alcohólicas aumentan la temperatura corporal, por lo que recomendamos un consumo moderado para evitar la aparición de sofocos.

Ejercicio

Numerosos estudios sugieren que el aumento de los niveles de actividad física mejora la supervivencia después del diagnóstico de cáncer de mama. Además, el ejercicio mejora la

fatiga y la calidad de vida, mejora la función cardiopulmonar y la densidad mineral ósea, y puede contrarrestar la pérdida de forma física que ocurre habitualmente durante el tratamiento. En cuanto a los síntomas neurovegetativos, existen controversias:

- En el estudio SWAN, una menor actividad física se relacionó con mayor frecuencia de sofocos.
- Varios ensayos clínicos y un meta-análisis no han encontrado un efecto beneficioso del ejercicio sobre los sofocos, posiblemente porque el ejercicio aumente la temperatura corporal central, iniciando así los sofocos.

Dieta

Numerosos estudios no controlados sugieren que la obesidad se asocia con peores resultados en las mujeres tratadas por cáncer de mama. Se ha sugerido una interacción entre la actividad física y la dieta. El beneficio no es atribuible a la pérdida de peso, y se observa tanto en mujeres obesas y no obesas.

- Aunque las mujeres obesas tienen mayores niveles endógenos de estrona circulante debido a la mayor conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido adiposo, las mujeres con mayor índice de masa corporal son más propensas a tener sofocos.

Otros

Existen otras intervenciones en el estilo de vida que pueden favorecer el alivio de los síntomas vasomotores:

- La temperatura ambiente afecta a la frecuencia y severidad de los sofocos. Los datos indican que la temperatura corporal se eleva hasta 20 minutos antes de experimentar un sofoco. Por lo tanto, la tempera-

tura central del cuerpo debe mantenerse baja. Las estrategias de refrigeración incluyen el uso de aire acondicionado o ventilación para controlar la temperatura del medio ambiente, y el uso de ropa de algodón para permitir la circulación de aire alrededor de la piel. Deben evitarse las conductas que puedan aumentar la temperatura corporal como bebidas calientes, comidas picantes y el consumo de alcohol.

- Las mujeres fumadoras son propensas a tener más sofocaciones. Dejar de fumar puede ayudarlas.
- Las terapias de respiración y de relajación no han demostrado su eficacia. No obstante, las técnicas de relajación como el yoga, masajes o los baños de inmersión, ayudan

a mantener un buen control del organismo. Puede ser conveniente practicar una respiración de relajación justo en el momento en que comienza el sofoco para que la tensión y el estrés no los aumenten en intensidad y duración.

Las interrelaciones entre las modificaciones del estilo de vida y la sintomatología y evolución del cáncer de mama son complejas, y se mantiene la incertidumbre acerca de quién se beneficiará y la extensión de dicho beneficio. Sin embargo, debe alentarse a todas las mujeres con cáncer de mama a seguir un estilo de vida saludable que incluya una dieta equilibrada y evitar el aumento de peso, seguir un programa de ejercicio activo, no fumar y evitar el consumo excesivo de alcohol.

Terapia hormonal

Existe evidencia científica de que los estrógenos solos o en combinación con gestágenos, los gestágenos solos y la tibolona son eficaces para el tratamiento de la sintomatología vasomotora en las pacientes con cáncer de mama.

No obstante, aunque son mayoría los protocolos clínicos que desaconsejan formalmente el empleo de tratamientos hormonales en estas pacientes, éstos podrían considerarse de manera individualizada y excepcional en casos muy sintomáticos, rebeldes a otros tratamientos, con factores pronósticos favorables (tumores en estadios precoces, RE (-), intervalo libre de enfermedad prolongado), y siempre con infor-

mación exhaustiva a la paciente acerca de los beneficios y los posibles riesgos. En estos casos, el momento de inicio, la duración del tratamiento y la dosis a emplear deben ajustarse a las necesidades, de modo que se minimicen los riesgos.

Estrógenos

Respecto al tratamiento de sustitución estrogénica (estrógenos solos o en combinación con gestágenos), las evidencias disponibles son de calidad limitada y más bien escasas: aunque son muchos los estudios observacionales no aleatorizados en los que no se

aprecia empeoramiento del pronóstico (porcentaje de recidivas o mortalidad relacionada con el cáncer) en el grupo de tratamiento, o incluso se describen mejores resultados respecto al control, su ausencia de aleatorización en teoría introduce sesgos de selección muy importantes que pueden condicionar la validez de las conclusiones.

- Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado (HABITS *Hormone replacement therapy after breast cancer—is it safe?*), se encontró un incremento en eventos de cáncer de mama en el grupo de terapia hormonal (*hazard ratio*, 3,3; 95% CI, 1,5–7,4).
- El *Stockholm trial* no mostró un exceso de riesgo significativo de recurrencia del cáncer de mama (HR 0,82, IC 95%: 0,35 a 1,9).

Los dos fueron prematuramente finalizados en 2003, y el análisis de los datos conjuntos de ambos estudios confirmó un discreto incremento del riesgo, estadísticamente significativo. Las posibles explicaciones incluyen el uso de acetato de medroxiprogesterona en lugar de noretisterona, más androgénica, las dosis más bajas, el menor número de eventos que conducen a menos potencia estadística, y la población de pacientes de bajo riesgo con un mayor uso de tamoxifeno en el *Stockholm trial* frente al estudio HABITS.

Por lo tanto, y en términos generales, no se recomienda el uso de terapias estrogénicas para controlar los síntomas en estas mujeres.

Gestágenos

La administración de gestágenos puede inhibir la secreción de gonadotrofinas endógenas y aumentar la actividad de péptidos opioides del hipotálamo. Las altas dosis de gestágenos (comparado con las que se utilizan en la terapia hormonal de la menopausia) parecen ser eficaces para los sofocos y no han mostrado un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de datos acerca de la seguridad del uso

de gestágenos a largo plazo en este tipo de pacientes.

- El acetato de megestrol es un gestágeno sintético que se utiliza principalmente en el tratamiento del cáncer de mama. En un estudio de pacientes con cáncer de mama con tamoxifeno, una dosis oral de 20 mg/día disminuyó la frecuencia de los sofocos en un 85% (frente al 21% con placebo). Puede haber un aumento transitorio de los sofocos durante las primeras semanas después del inicio de la terapia. El aumento de peso es el principal efecto secundario de la terapia prolongada, y una posible preocupación es que el acetato de megestrol tenga actividad glucocorticoide, de modo que se pueda producir insuficiencia suprarrenal tras su interrupción.
- En un ensayo que comparó el acetato de medroxiprogesterona (MPA) intramuscular en un régimen de dosis única de 400 mg, y la venlafaxina 37,5 mg al día durante siete días seguidos de 75 mg al día, el régimen de dosis única de MPA y el de venlafaxina redujeron los sofocos en un 80 y 55%, respectivamente. Durante la primera semana de tratamiento, la venlafaxina se asoció con mucho más efectos secundarios, como náuseas, pérdida del apetito, mareos, estreñimiento, sequedad de boca y somnolencia. Esta es una de las primeras comparaciones directas entre diferentes clases de agentes, y sugiere una mayor eficacia del gestágeno con menos efectos secundarios. Son necesarios nuevos estudios.
- Otros gestágenos como acetato de noretisterona (10 mg al día) también parecen ser eficaces para los sofocos vasomotores.

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético cuyo metabolitos tienen propiedades estrogénicas, androgénicas y gestagénicas. Reduce los síntomas vasomotores, en comparación con el placebo, y tiene un efecto beneficioso sobre la

densidad mineral ósea y las fracturas. Datos limitados sugieren que también puede tener un efecto modesto para los síntomas de la disfunción sexual. Sin embargo, la tibolona se ha asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular.

Debido a los buenos datos observacionales en el tejido mamario, se diseñó LIBERATE para cuantificar si tibolona incrementaba o no las recidivas en mujeres que habían sufrido esta enfermedad y padecían sintomatología neurovegetativa.

- En el ensayo LIBERATE (*Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints*), que fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la tibolona versus placebo para los síntomas va-

somotores en 3.148 supervivientes de cáncer de mama que fueron asignadas al azar para recibir tibolona 2,5 mg o placebo. Tras un seguimiento medio de tres años, 237 de las 1.556 mujeres (15%) en tibolona tuvieron una recurrencia del cáncer de mama, en comparación con 138 de 1.213 (11,4%) en el grupo placebo (HR 1.40, 95% CI 1.16-1.79), y hubo que detenerlo 6 meses antes de lo planeado.

En estas pacientes, los síntomas vasomotores y la densidad mineral ósea mejoraron con tibolona en comparación con el placebo.

En base a estos datos, el uso de tibolona está contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

Uso de antiestrógenos

La eficacia de los tratamientos a base de estrógenos (y tibolona) parece estar limitada en aquellas pacientes en tratamiento concomitante con tamoxifeno, posiblemente por mecanismos de competición a nivel de los receptores estrogénicos, fenómeno que no se observa en los tratamientos a base de gestágenos solos.

Isoflavonas

El mecanismo de acción fundamental de las isoflavonas reside en su interacción con los receptores estrogénicos, sobre todo con los RE *beta*, siendo muy baja su afinidad por los RE *alfa*.

- La soja con fines terapéuticos plantea un dilema especial para las mujeres con historia de cáncer de mama:
 - Debido a que las isoflavonas actúan en el receptor de estrógenos, pudieran desencadenar el crecimiento de tumores de mama.

– Se ha sugerido que las isoflavonas actuarían como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), bloqueando la acción de los estrógenos más potentes en cualquier célula de cáncer de mama.

Algunos metaanálisis muestran la eficacia de las isoflavonas sobre la sintomatología vasomotora, pero incluyen ensayos realizados mayoritariamente en población sana. Sin embargo, los escasos ensayos clínicos realizados sobre pacientes

Uso de antiestrógenos

En cuanto al uso concomitante con tamoxifeno, las isoflavonas pueden ejercer un antagonismo competitivo con el tamoxifeno sobre los receptores estrogénicos y por tanto disminuir la acción de este último, sobre todo en tumores RE (+). Los escasos estudios clínicos sobre el particular ofrecen resultados dispares que no permiten establecer conclusiones firmes hasta el momento, pero la plausibilidad biológica de esta interacción obliga a la prudencia en su uso en estas circunstancias.

En lo referente a los inhibidores de la aromatasas, solamente hay un estudio sobre humanos en el que se encontró una relación inversa entre el consumo dietético de isoflavonas y la tasa de recurrencias en mujeres supervivientes de cáncer de mama tratadas con anastrozol, lo que sugeriría una acción sinérgica entre éste y las isoflavonas.

con cáncer de mama son de corta duración, con una proporción variable de mujeres en tratamiento con tamoxifeno, y en ningún caso han demostrado eficacia para la sintomatología vasomotora.

Para las mujeres que han superado al cáncer de mama, la evidencia actual sugiere que el consumo de soja o de alimentos de soja no tiene efectos adversos sobre la recidiva o la supervivencia, y hay la posibilidad de que estos alimentos ejerzan un efecto sinérgico positivo con tamoxifeno.

- Un metaanálisis que incluyó más de 1200 pacientes, encontró una reducción

del riesgo relativo de recurrencias en aquellas pacientes con mayor consumo de isoflavonas de soja (RR = 0,84; 95% CI: 0,70-0,99). En el análisis estratificado, solo se halló significación en las posmenopáusicas ((RR= 0,78; 95% CI: 0,68-0,97), y no en las premenopáusicas.

En todo caso, las evidencias disponibles hasta la fecha son escasas, y se requiere de otros estudios prospectivos antes de hacer recomendaciones en relación a la administración de isoflavonas en mujeres con antecedente de cáncer de mama.



Cimicifuga racemosa

Si bien los estudios disponibles sustentan, en general, efectos beneficiosos de los extractos de *Cimicifuga racemosa* (*Actaea racemosa* o *black cohosh* en término anglosajón) en el alivio de los síntomas vasomotores, los ensayos acerca de su eficacia en pacientes con cáncer de mama muestran resultados variables, y los distintos diseños, dosis y tipos de extracto utilizados pueden explicar la variabilidad en la respuesta.

Productos purificados sin contaminantes estrogénicos han demostrado que no producen

ningún aumento de la densidad mamaria y sin estimulación del endometrio.

Algunos estudios europeos sugieren un efecto terapéutico de la *Cimicifuga racemosa*, incluyendo la prolongación del tiempo hasta la recurrencia de cáncer.

- Estudios de laboratorio han demostrado que el tratamiento con *Cimicifuga racemosa* puede disminuir la formación local de estrógenos en el tejido mamario *in vitro*, con aumento de la actividad apoptótica.

Uso de antiestrógenos

Los mecanismos de acción conocidos hasta el momento, permiten descartar la interacción de los componentes de *Cimicifuga racemosa* con los receptores estrogénicos (RE) *alfa* y *beta*, avalando la teoría neuroendocrina que explica su efecto sobre las sofocaciones mediante una acción moduladora de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina.

Por lo tanto, y dada la ausencia de acción estrogénica de la *Cimicifuga racemosa*, podría ser utilizada con seguridad en pacientes con cáncer de mama tratadas o no con tamoxifeno.

Otro aspecto muy relevante es el de la posible interacción de los extractos de *Cimicifuga racemosa* con los tratamientos antineoplásicos. Se han encontrado diversas interacciones en estudios *in vitro*, positivas en el caso de la doxorubicina y docetaxel, neutras en el caso del 4-hidroxi-ciclofosfamida y de la radioterapia, y negativas en el caso del *cis*-platino.

Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que confirmen los datos experimentales antes de establecer conclusiones definitivas, incluyendo tanto los aspectos referentes a la

evolución de la enfermedad como los que atañen a las interacciones con las medidas terapéuticas de uso habitual.

Opciones médicas no-estrogénicas

Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina

Los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS) y los *inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina* (IRSN) también alivian los síntomas de inestabilidad vasomotora y son una de nuestras primeras opciones en las mujeres que no toman estrógenos. Muchas pacientes oncológicas deben ser tratadas por problemas depresivos, así, y a pesar de que los ISRS puedan prescribirse para los síntomas vasomotores, también son de ayuda si están presentes síntomas de depresión. En general, el alivio de los sofocos se produce mucho más rápidamente que la actividad antidepressiva con los ISRS y en mucho menor dosis.

Su eficacia ha sido demostrada en una serie de ensayos aleatorizados y análisis combinados:

- En dos ECAs, paroxetina (10-25 mg/día) ha resultado ser eficaz, con una reducción sintomática de entre el 40 y el 65%. Tiene una potente acción inhibitoria de la enzima CYP2D6, por lo que no se recomienda en pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno.
- La fluoxetina (20 mg/día) ha presentado datos controvertidos. En el estudio que no demostró beneficio, los datos de referencia de sofocos se recogieron en el primer día de la terapia en lugar de pre-tratamiento. Esto podría subestimar el efecto de la fluoxetina, ya

que los ISRS pueden tener un efecto sobre los sofocos tan pronto como el primer día.

- Algunos estudios, pero no todos, han mostrado que bajas dosis de citalopram (10-20 mg/día) disminuye los sofocos comparado al placebo. El fármaco es bien tolerado y 20 mg parece ser la dosis óptima. A pesar de que la reducción en las puntuaciones de sofocos fue similar a la dosis de 10 mg, hubo un beneficio adicional sobre las actividades diarias con 20 mg, incluyendo mejoras en el sueño, el humor y el disfrute de la vida.
- Escitalopram (10 a 20 mg/día) también parece ser más eficaz que el placebo. En un ensayo a ocho semanas de 205 mujeres con síntomas menopáusicos, el escitalopram fue ligeramente mejor reduciendo la frecuencia de los sofocos comparado con el placebo (47 frente al 33% de reducción, respectivamente). Aunque el efecto parece ser modesto, la satisfacción con el tratamiento fue mayor en el grupo de escitalopram que en el grupo placebo (70 frente al 43%, respectivamente).
- La sertralina no ha evidenciado eficacia comparado a placebo para los sofocos.
- Venlafaxina redujo la mediana de sofocos desde el inicio en mujeres con antecedentes de cáncer de mama y síntomas vasomotores. Sequedad de boca, anorexia, náuseas y estreñimiento fueron significativamente más frecuentes en los grupos de venlafaxina a dosis altas que en el grupo placebo.
- Desvenlafaxina, un nuevo IRSN aprobado para el tratamiento de la depresión, también parece ser eficaz para los sofocos. En un estudio de 707 mujeres sintomáticas, tanto desvenlafaxina 100 mg y placebo redujeron el número de sofocos por día; la diferencia media en comparación con el placebo fue de aproximadamente 1,5 sofocos al día, similar a la de los ISRS/IRSN como grupo en el meta-análisis descrito. Los efectos secundarios incluyeron estreñimiento, boca seca, náuseas, mareos, insomnio y somnolencia.
- Un subsecuente análisis de los nuevos anti-depresivos mostró que, durante un período de 4 semanas, se produjo una reducción del 25 % en las sofocaciones en los grupos placebo, mientras que reducciones adicionales de los sofocos (comparado con el placebo) fueron: 9-18% con sertralina, un 13% con fluoxetina, 13-41% con paroxetina, y el 33% con venlafaxina. El efecto de estos fármacos en los sofocos fue independiente de la edad de la paciente.

Los ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) pueden ir acompañados de efectos secundarios no deseados, como la disminución de la libido y el aumento de peso. Problemas de imagen corporal a menudo van asociados al cáncer de mama. Esta variedad de efectos secundarios puede ser problemático con las mujeres con historia de cáncer de mama, y deben ser abordados cuando los ISRS se inician para terapia de la sintomatología vasomotora.

Uso de antiestrógenos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Los ISRS se deben utilizar con precaución en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante con tamoxifeno (TMX) ya que los ISRS reducen el metabolismo del tamoxifeno a su metabolito más activo endoxifeno, mediante la inhibición de la enzima citocromo P450, CYP2D6. Se desconoce el impacto de este efecto sobre la recurrencia del cáncer de mama o la supervivencia. Los efectos adversos parecen ser mayores en pacientes con variantes genéticas de la CYP2D6.

Entre los ISRS, existe un gradiente de potencia para la inhibición de la CYP2D6: la paroxetina y la fluoxetina son fuertes inhibidores del CYP2D6, la sertralina y la duloxetina son inhibidores moderados, y el citalopram y el escitalopram son inhibidores débiles.

Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN):

- La Venlafaxina se ha mostrado moderadamente eficaz y no interfiere o lo hace mínimamente con el CYP2D6, por lo que su uso es compatible con el del TMX.
- La Desvenlafaxina, con un nivel de eficacia similar, no se metaboliza a través del sistema P450, por lo que no presenta interacciones con TMX. Sin embargo su uso no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Dado que los efectos adversos del uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y tamoxifeno siguen siendo controvertido, es aceptable el uso de ambos si una paciente requiere un ISRS, preferiblemente que no sea un inhibidor potente de la CYP2D6.

Otros compuestos

Clonidina

Es un agente alfa-adrenérgico que ha mostrado cierto grado de eficacia para el tratamiento de la sintomatología vasomotora de la menopausia en mujeres con cáncer de mama. No se recomienda su uso en primera instancia por los frecuentes efectos adversos.

- Aunque la clonidina disminuye los sofocos en un 40%, este hallazgo es sólo una mejora del 15% sobre el placebo.

A pesar de que esta reducción adicional de los sofocos es significativo, es sólo un efecto moderado y viene con efectos tóxicos, tales co-

mo somnolencia, mareos y sequedad de boca. En vista de los beneficios restringidos de la clonidina, sus efectos tóxicos evidentes, y la disponibilidad de otros nuevos fármacos, la clonidina no es la primera opción de tratamiento para los sofocos.

Gabapentina

Aún se desconoce el mecanismo de acción exacto de la gabapentina. Se diseñó para cruzar la barrera hemato-encefálica y simular los efectos fisiológicos del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero se une a un receptor previamente desconocido en lugar

de cualquiera de los receptores GABA conocidos. Está aprobado para el tratamiento de los trastornos convulsivos y la neuralgia post-herpética, pero también se ha utilizado fuera de etiquetado para otras indicaciones.

La gabapentina parece ser eficaz en la reducción de la frecuencia de los sofocos.

- Tres ensayos aleatorizados, controlados con placebo, mostraron que gabapentina (300 mg tres veces al día) redujo los sofocos en un 50%, 4 semanas después de su inicio, y que las dosis más altas (es decir, 2.700 mg/día) podrían funcionar mejor. Dos de estos ensayos incluyó datos de hasta 12 semanas, mostrando el mantenimiento de esta disminución de la actividad de sofocos para este período de tiempo.

La gabapentina a una dosis de 300 a 600 mg al acostarse es muy útil para el alivio de la sudoración nocturna y trastornos del sueño. Muchas mujeres refieren que se vuelven a dormir con más facilidad de lo que hacían antes

del tratamiento. El efecto soporífero de la gabapentina y sus efectos para reducir la inestabilidad vasomotora actúan juntos. En general, los sofocos durante el día no son tan molestos para la paciente y la gabapentina puede ser necesaria sólo durante la noche. Este régimen también minimiza los efectos secundarios de la gabapentina encontradas durante el día.

- Un estudio multicéntrico comparó directamente la venlafaxina con gabapentina (tomados tres veces al día, más que como una dosis antes de acostarse) en un ensayo cruzado. Ambos agentes redujeron el promedio de los sofocos en un 66%, pero las pacientes prefirieron venlafaxina a gabapentina.

Otros preparados

Otros preparados como Vitamina E, Veralipride, Bellergal® y Metil-dopa están actualmente en desuso, bien por sus efectos adversos o por su baja eficacia.

Uso de antiestrógenos

La gabapentina no interfiere con la toma de tamoxifeno. Tiene una eficacia razonable y superior al placebo en la reducción de los sofocos. Una vez más, hay que considerar los efectos secundarios en este grupo vulnerable; hinchazón, aumento de peso, y sedación son los efectos secundarios más importantes que se encuentra con la terapia con gabapentina. Es razonable comenzar con una dosis baja y aumentar hasta ajustar la dosis.

Otras terapias no-farmacológicas

Dada la relevancia de la sintomatología vasomotora en muchas mujeres con cáncer de mama, y que no disponemos de terapias farmacológicas de eficacia y seguridad óptimas, no es de extrañar que hayan sido empleadas intervenciones no farmacológicas con este fin. Existe cierta evidencia de la posible eficacia de algunas medidas, pero en general ésta es procedente de escasos estudios de calidad baja o moderada, por lo que deben ser interpretadas con cautela.

Hipnosis

La hipnosis parece ser prometedora en el alivio sintomático de estas pacientes, a juzgar por los resultados de un estudio reciente, en el que observó una reducción notable de los sofocos, y una mejoría del sueño y de los síntomas de ansiedad y depresión.

- En una prueba piloto, la hipnosis redujo sustancialmente los sofocos en un 60% en la frecuencia de sofocos y en el 70% de reducción en la puntuación de sofocos tras cinco sesiones de entrenamiento de auto-hipnosis.

Acupuntura

La acupuntura ha sido estudiada como una terapia potencial para los sofocos, pero los resultados hasta la fecha no son prometedores.

- Un metanálisis encontró una tendencia positiva, sin ser significativa, de la acupun-

tura respecto a los controles (agujas simuladas). Sin embargo, es posible que un régimen más largo y/o más intenso de acupuntura pudiera ser eficaz.

Técnicas de relajación

Las técnicas cognitivo-conductuales de relajación controlada, han mostrado en general resultados positivos en la reducción de los sofocos al disminuir la activación fisiológica y el estrés.

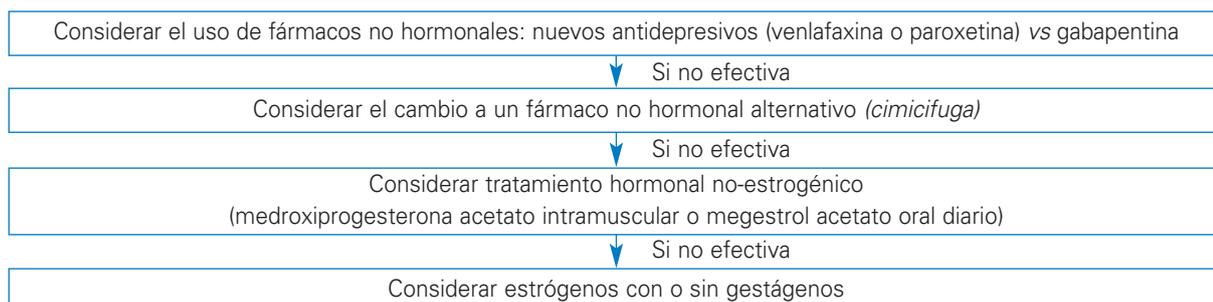
- Datos preliminares apoyan que la respiración lenta abdominal (respiración rítmica) una o dos veces por día podría reducir los sofocos en un 40%.
- Un único estudio acerca del uso terapéutico del yoga en pacientes con cáncer de mama, encontró un moderado alivio de las sofocaciones, así como de otros síntomas frecuentes (dolores articulares, fatiga, insomnio...).

Otros

Otras técnicas han sido menos estudiadas y con estudios piloto pequeños, muy pocos de los cuales han incluido grupos control.

- El bloqueo del ganglio estrellado ha sido objeto de varios estudios con unos resultados muy notables sobre los sofocos y los trastornos del sueño de estas pacientes. Se desconoce el mecanismo de acción de esta técnica.

Tabla 1. Opciones de tratamiento de los sofocos en mujeres con historia de cáncer de mama.



Tratamiento de la atrofia vaginal en las pacientes con cáncer de mama

Los síntomas de atrofia vaginal son una queja común entre las mujeres sexualmente activas con cáncer de mama, en particular con tratamientos endocrinos (inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno).

- Un estudio de 97 mujeres con cáncer de mama refirió síntomas moderados o severos de atrofia vaginal en el 58% de las mujeres que tomaban inhibidores de la aromatasa y en el 32% de las de tamoxifeno.

Estrógenos vaginales

Los estrógenos vaginales son extremadamente eficaces en el alivio de la atrofia. Están disponibles en forma de comprimidos vaginales y cremas. Se disponen de datos en la absorción sistémica. Al inicio del tratamiento, cuando el tejido es muy atrófico, habrá una mínima absorción sistémica de los estrógenos. Sin embargo, esta absorción se reduce después de que el tejido vaginal esté mejor estrogenizado.

Estos hallazgos han provocado preocupación por la seguridad de los estrógenos vaginales en las pacientes de cáncer de mama. Sin embargo, los niveles séricos de E_2 en mujeres posmenopáusicas que reciben preparados vaginales de estrógenos son similares a los niveles séricos

más bajos de E_2 en mujeres con ciclos menstruales regulares. El estrógeno vaginal no ha mostrado aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, aunque son escasos los estudios a largo plazo y a gran escala que demuestren su seguridad.

- Un estudio prospectivo de cohorte de 1.472 mujeres con cáncer de mama no encontró incremento en el riesgo de recurrencia incluidas 69 mujeres tratadas con estrógenos vaginales durante una media de un año (rango de 0,1 a 5 años). El estudio no informó las tasas de recurrencia por estadio o por estado de los receptores hormonales.

Uso de antiestrógenos

También hay una falta de datos acerca de si la eficacia de la terapia endocrina se ve afectada por la terapia concurrente con dosis bajas de estrógeno vaginal.

- Cabe señalar que en mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en la vagina. En las mujeres posmenopáusicas, ejerce efectos estrogénicos débiles en la vagina, pero algunas mujeres tratadas con tamoxifeno aún experimentan síntomas de atrofia urogenital.

En nuestra opinión, es razonable tratar a las mujeres en tratamiento con tamoxifeno que tienen atrofia vaginal sintomática con baja dosis de estrógenos vaginales. Bajo estas circunstancias, pequeñas cantidades de estrógeno se absorben probable bloqueado por las acciones sistémicas anti-estrogénicas del tamoxifeno.

Sugerimos no usar estrógenos tópicos para las mujeres que están utilizando inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama. El objetivo de esta terapia es reducir al máximo el nivel de estrógenos sistémico, y este nivel se incrementa ligeramente con el uso de estrógenos locales.

- En las mujeres que toman inhibidores de la aromatasa, este fue evaluado en un estudio en el que seis mujeres fueron tratadas durante 12 semanas con Vagifem® 25 mcg⁷³. La supresión de los valores séricos de estradiol (E_2) las concentraciones alcanzadas con el inhibidor de la aromatasa ($E_2 < 5$ pmol/L [1,4 pg/ml]) fue revertida por el estrógeno vaginal en dos semanas (media E_2 : 72 pmol/l [19,6 pg/ml]), y algo menos en cuatro semanas (media E_2 : 35 pmol/l [9,5 pg/ml]) cuando se mide por un ensayo de alta sensibilidad.
- Algunos datos sugieren que el uso tópico de testosterona en las mujeres que utilizan inhibidores de la aromatasa no aumenta los niveles séricos de estradiol.

Hasta que estén disponibles estudios que evalúen la seguridad a largo plazo, el estrógeno local para tratamiento de la atrofia vulvovaginal sigue siendo controvertido. La decisión de utilizar la terapia estrogénica para las mujeres con

historial de cáncer de mama requiere la consulta con el oncólogo de la paciente y la consideración de los valores personales de la paciente y el deseo de balancear los riesgos frente a la calidad de vida.

Opciones no hormonales

Tratamientos sin estrógenos, tales como lubricantes vaginales no hormonales y las cremas hidratantes deben ser terapia de primera línea para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama, ya que ha demostrado mejorar el flujo sanguíneo a los tejidos vulvovaginal y mejorar la sequedad.

- Un ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas con atrofia vaginal encontró que un gel con ácido láctico añadido (pH 4,0) disminuyó la irritación vaginal, sequedad y dispareunia en comparación con un gel sin ácido láctico (pH 7,2). Se necesitan más estudios para validar estos resultados.
- La pilocarpina, un agonista colinérgico usado para tratar el síndrome de Sjögren, fue investigado para esta indicación, pero no mostró mejorar la sequedad vaginal comparado con placebo en un ensayo aleatorizado de 201 mujeres.

Actividad sexual

Las mujeres que tienen relaciones sexuales coitales o por medio de la masturbación tienen menos síntomas relacionados con la atrofia vaginal.

- Un estudio de 52 mujeres posmenopáusicas informó atrofia vaginal significativamente menos grave (según lo medido por un índice de hallazgos del examen físico; no se realizó la evaluación microscópica o citológica) en aquellas con una mayor frecuencia de relaciones sexuales (los grupos se dividieron en mujeres con 2,42 frente a 0,24 relaciones sexuales por semana). Los niveles séricos de estrógenos no se asociaron con la gravedad de la atrofia vaginal.

Cuestiones sexuales y reproductivas

Los síntomas de la menopausia que se derivan de la quimioterapia (en las mujeres premenopáusicas) y la terapia endocrina (independientemente de la condición de la menopausia) pueden hacer que la actividad sexual sea menos gratificante e incluso dolorosa. Por otra parte, las secuelas psicológicas de un diagnóstico de cáncer de mama, dan como resultado tensiones en las relaciones y los cambios en la apariencia de la imagen corporal, pueden ser perjudiciales para la función sexual. La disfunción sexual se asocia con depresión en mujeres con cáncer de mama.

La remisión a expertos en salud sexual y/o en salud mental también puede ser útil para algunas pacientes.

Disminución de la libido y disfunción sexual

Los tratamientos para el cáncer de mama a menudo causan grandes cambios en la apariencia física, dando lugar a sentimientos de vulnerabilidad en muchas pacientes. Esperados cambios físicos incluyen pérdida del pelo, la desfiguración de la mama o de la pared torácica, linfedema, cambio en la textura de la piel, irritación vaginal, disminución de la densidad de los huesos, los sofocos y la pérdida o ganancia de peso. Estos cambios no sólo afectan a los de la imagen física, sino también puede distorsionar la auto-estima de algunas pacientes. Pueden sentir que su sentido de la feminidad ha sido alterado y que tienen que redefinir su vida dentro de las limitaciones impuestas por un diagnóstico de cáncer de mama.

Estos cambios físicos y emocionales también pueden afectar profundamente a la sexualidad y la intimidad. Los médicos a menudo se centran en la supervivencia de la paciente y se niegan a hacer frente a la calidad de vida en temas como la sexualidad. La pérdida de una o ambas mamas después de la mastectomía, o la cicatrización y quemadura por la radioterapia, pueden llevar a muchas mujeres a sentirse sexualmente inadecuadas. La menopausia temprana debido a la quimioterapia a menudo resulta en sequedad vaginal, pérdida de la libido y problemas con la excitación sexual y el

orgasmo. Los médicos deben generar esperanzas para las pacientes y sus parejas, alentándolas a comunicarse unas con otras y promover la intimidad a través del placer y la unión en lugar de un orgasmo y coito.

El cáncer de mama puede afectar negativamente la función sexual. La disfunción sexual se presenta en aproximadamente una cuarta parte a dos terceras partes de las sobrevivientes de cáncer de mama. Las mujeres que reciben quimioterapia parecen ser más negativamente afectadas que aquellas que no. Otros factores que afectan la función sexual incluyen la sequedad vaginal y menor atractivo sexual percibido. Los problemas sexuales parecen ser notablemente más severos en el periodo postoperatorio inmediato; a pesar de que disminuyen con el tiempo, siguen siendo más grave un año después del tratamiento que antes del diagnóstico. El tratamiento de la disminución de la libido es complejo, y existen pocas opciones médicas en la actualidad. Trabajar con un terapeuta sexual cualificado para abordar los problemas de auto-estima y la relación es un componente crítico en el tratamiento de la disfunción sexual.

- La aplicabilidad de la testosterona es limitada en las mujeres que tienen antecedentes de cáncer de mama y en mujeres que no pueden recibir la terapia de estrógeno.

Fertilidad y embarazo tras el cáncer de mama

Las mujeres jóvenes que superan al cáncer de mama pueden experimentar infertilidad tras el cáncer de mama debido a la gonadotoxicidad relacionada con la quimioterapia y el retraso en la maternidad requerido cuando las mujeres están realizando la pauta recomendada de cinco años de terapia antiestrogénica.

Existen limitados datos en relación con la seguridad de un embarazo en mujeres que han superado al cáncer de mama, aunque la mayoría de estudios sugieren que no hay mayor riesgo de recurrencia o mortalidad. De hecho, la mayoría de los estudios muestran que futuros embarazos se asocian con menores tasas de

recurrencia del cáncer de mama, pero no está claro si este hallazgo refleja el hecho de que las mujeres fuesen más sanas y con tumores menos propensos a la recidiva.

Recomendamos que las pacientes esperen dos años tras haber completado la terapia adyuvante antes de intentar la concepción con el fin de evitar el embarazo durante la época de mayor riesgo de recaída, aunque los datos no muestren que un embarazo con anterioridad fuese perjudicial. Es tranquilizador que los tratamientos previos para el cáncer de mama no parecen causar malformaciones congénitas en la descendencia.

Anticoncepción

No se recomienda el embarazo durante la quimioterapia citotóxica sistémica, durante la terapia con tamoxifeno, o durante los 2 meses posteriores a la finalización de la terapia con tamoxifeno. Si bien las mujeres premenopáusicas tratadas con quimioterapia tienen un mayor riesgo de insuficiencia ovárica prematura, sigue siendo necesario un método anticonceptivo hasta que se confirme la menopausia.

La seguridad y eficacia de los anticonceptivos hormonales no han sido bien estudiadas en mujeres con cáncer de mama, ya que han sido tradicionalmente excluidas de los estudios de los anticonceptivos hormonales. A falta de datos

prospectivos, adoptamos las directrices de la Organización Mundial de la Salud para la elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos que sugieren evitar la anticoncepción hormonal en mujeres con historia actual o antigua de cáncer de mama (en especial en aquellas con enfermedades endocrino-positivas) (tabla 2). En cambio, debe recomendarse el uso de un método no hormonal de anticoncepción (condón, diafragma, DIU de cobre) y ayudar a la mujer a la elección del método que se ajuste a sus características.

Los métodos más efectivos no hormonales u hormonales con escasos efectos sistémicos pueden ser más atractivos para algunas mujeres.

Tabla 2. Criterios de elegibilidad de la OMS para el uso de anticoncepción hormonal: Historia de cáncer de mama

| | PÍLDORA COMBINADA | PARCHE / ANILLO | POPS | DMPA | IMPLANTES | DIU-Cu | DIU-LNG |
|--|-------------------|-----------------|------|------|-----------|--------|---------|
| Cáncer de Mama | | | | | | | |
| En la actualidad | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 1 | 4 |
| En el pasado y sin evidencia de enfermedad en los últimos 5 años | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 |

1: Una condición para la que no existe ninguna restricción en el uso del método anticonceptivo.

2: Una condición en la que las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados.

3: Una condición en la que los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas de utilizar el método.

4: Una condición que representa un riesgo inaceptable para la salud si se utiliza el método anticonceptivo.

POP: píldoras con solo-gestágenos; DMPA: medroxiprogesterona acetato depot; DIU-Cu: dispositivo intrauterino de cobre; DIU-LNG: DIU liberador de levonorgestrel.

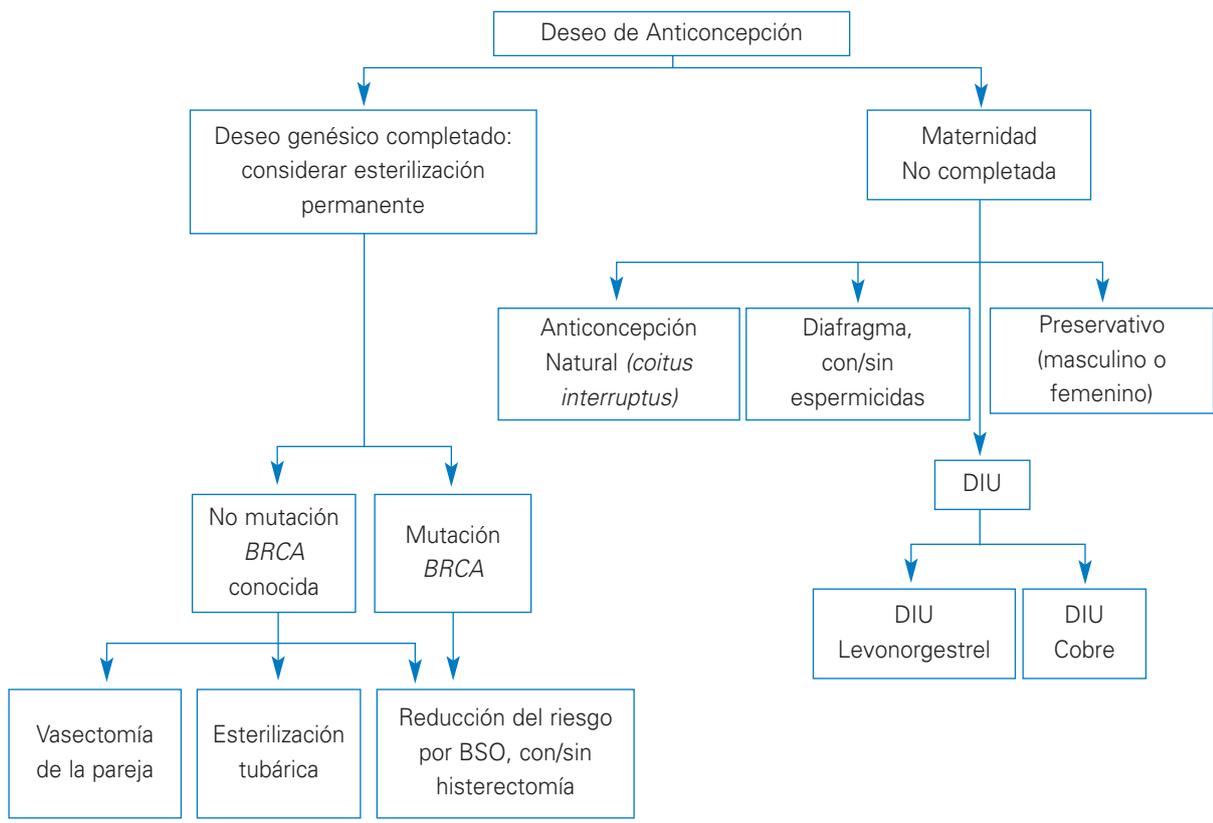
Modificado de: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/summary.html>. *World Health Organization. Updated and revised 2009.*

- No se recomienda la anticoncepción hormonal combinada para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama.
- Los dispositivos intrauterinos son muy eficaces. El DIU de cobre puede estar asociada con una mayor tasa de sangrado anormal. En las mujeres con antecedentes de factores de sangrado uterino abundante puede ser preferible el uso de DIU-LNG.
- Para las mujeres con mutaciones BRCA, la salpingo-ooforectomía bilateral ofrece anti-

concepción permanente y reduce el riesgo de cáncer de ovario.

De los anticonceptivos hormonales, sólo el DIU liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) ha sido evaluado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, dada la baja tasa de velocidad de absorción sistémica de levonorgestrel. Se ha estudiado como un método de protección del endometrio de los efectos del tamoxifeno. Los datos son limitados y no concluyentes.

Tabla 3. Algoritmo anticonceptivo para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.



BSO: salpingo-oopforectomía bilateral; DIU: dispositivo intrauterino.

Vigilancia y morbilidades de aparición tardía

Los correspondientes exámenes de seguimiento y las pruebas deben llevarse a cabo para minimizar la morbilidad y la muerte. Los primeros 5 años después del tratamiento del cáncer de mama es el período de mayor riesgo de recurrencia.

- Debe realizarse un examen físico cada 4-6 meses durante los siguientes 5 años y una mamografía anual.
- Sólo deben solicitarse pruebas adicionales, como la gammagrafía ósea y radiografía de tórax, cuando se sospeche de recurrencia de la enfermedad.
- Debe asesorarse sobre los signos y síntomas, incluyendo dolor en los huesos y dificultad para respirar, que pueden ser signos de la enfermedad metastásica que requiera una evaluación adicional.

Tabla 4. Recomendaciones de vigilancia y cribado para las mujeres con historia de cáncer de mama

| VARIABLE | CRIBADO | EXAMEN | CONSIDERACIONES ADICIONALES |
|---|--|---|---|
| Cáncer de Mama | Mamografía anual | Cada 4-6 meses durante 5 años | Considerar la resonancia magnética y test genético |
| Cuidado ginecológico | Citología cérvico-vaginal | Examen anual | Valoración de la sintomatología menopáusica |
| Evaluación cáncer uterino | Evaluar para sangrado anormal, particularmente en usuarias de tamoxifeno | Muestreo endometrial si se presenta un sangrado | |
| Portadoras BRCA: evaluación cáncer ovario | Ecografía y CA-125 anualmente | Examen cada 6 meses | Cirugía reductora del riesgo y test genético |
| Cribado cáncer colorrectal | Colonoscopia cada 5-10 años, iniciar a los 50 años | Test de sangre oculta anual | |
| Osteoporosis: mujeres posmenopáusicas | Densitometría ósea (DXA) cada 2 años | | Prevención con calcio/ vitamina D y bisfosfonatos o denosumab |

Tomado de: Salani. Gynecologic care for breast cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol.* 2012.

Algunos estudios observacionales han informado de que las mujeres con historia de cáncer de mama tienen altos índices de insuficiencia de vitamina D, lo que sugiere la necesidad de suplementos de vitamina D. A pesar de que los suplementos de vitamina D pueden ayudar a satisfacer las necesidades nutricionales de esta vitamina, las concentraciones circulantes no se ha demostrado que afecte el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.

Recomendamos el examen ginecológico anual a las mujeres que utilicen tamoxifeno a menos que estén histerectomizadas, pero no se recomienda la detección de la enfermedad trombotica o del endometrio fuera del examen clínico habitual. El cribado rutinario no ha demostrado mejorar los resultados. Sin embargo, se recomienda la pronta evaluación de los signos o síntomas preocupantes (por ejemplo, hinchazón de la pierna o sangrado vaginal postmenopáusico).

Tabla 5. Secuelas Ginecológicas asociadas al Tratamiento del Cáncer de Mama y Opciones de Tratamiento.

| DIAGNÓSTICO O PROBLEMA | OPCIÓN DE TRATAMIENTO |
|--|--|
| Sangrado uterino anormal relacionado al Tamoxifeno, biopsia endometrial benigna. | Muestreo endometrial Dispositivo intrauterino Levonorgestrel ^a . Histerectomía ^b . |
| Atrofia vaginal relacionada al antiestrógeno. | Hidratantes vaginales. Lubricantes no hormonales. Estradiol vaginal. Estriol vaginal. |
| Preservación de la fertilidad durante la quimioterapia. | Agonistas de la hormona liberadora de Gonadotropinas. Criopreservación de ovocitos. Criopreservación de embriones. Criopreservación de tejido ovárico. |
| Sofocaciones | Conducta expectante. Evitar desencadenantes. Ropa holgada, ambiente fresco. Modificación del Estilo de Vida (ejercicio, dieta saludable). Meditación. <i>Biofeedback</i> . Técnicas de relajación. Fitoterapia. ISRS y ISRN ^c . Gabapentina. |
| Libido baja | Hidratantes y lubricantes vaginales. Asesoramiento con sexólogo. |

a. El DIU debe retirarse después de que la mujer alcance la menopausia.

b. Considerar sólo si el sangrado afecta a la paciente de forma significativa.

c. Evitar la combinación de inhibidores de la CYP2D6 con tamoxifeno.

ISRS y ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina.

Sumario y recomendaciones

Cáncer de mama

- El cáncer de mama es el cáncer femenino más común en España.
- Los elementos esenciales del seguimiento de las mujeres que han superado al cáncer de mama (consideradas aquí como individuos que han completado el tratamiento activo y no tienen evidencia de enfermedad) son la vigilancia del cáncer, fomentar el cumplimiento del tratamiento en curso y recomendaciones de estilo de vida, tratar las consecuencias médicas y psicosociales del cáncer y de su tratamiento.
- La mayoría de las recurrencias del cáncer de mama ocurren en los primeros cinco años tras el diagnóstico, pero el riesgo persiste por décadas.
- La larga esperanza de vida, los problemas de fertilidad, y el riesgo de menopausia prematura como resultado de la quimioterapia citotóxica son preocupaciones para la paciente de cáncer de mama joven.
- Opciones de manejo para el sangrado abundante que afectan a las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama incluyen la observación, antiinflamatorios no esteroides, antifibrinolíticos, la ablación endometrial, dispositivo intrauterino de levonorgestrel, y la histerectomía. El sangrado uterino anormal se produce en más del 50% de las mujeres que toman tamoxifeno, la evaluación debe incluir el muestreo endometrial.
- El seguimiento debe incluir la historia actualizada, el examen físico regular y de diagnóstico por la imagen mamario (mamografía). No se recomiendan de forma rutinaria los estudios analíticos o de imagen radiológica para la detección de recidiva a distancia en pacientes asintomáticas.
- Problemas psicosociales, de la sexualidad y de la propia imagen pueden justificar intervenciones en esta población.
- Un modelo de atención compartida, que integre a especialistas y profesionales de atención primaria en el cuidado continuo del seguimiento puede proporcionar la mejor adherencia a las guías para la atención recomendada.

Anticoncepción

- El tratamiento puede afectar a muchos aspectos de la sexualidad. Se deben plantear de forma rutinaria posibles preocupaciones relacionadas con la salud sexual y asesorar o referir a otro especialista si es necesario.
- La quimioterapia y la terapia endocrina son teratogénicos. Las mujeres premenopáusicas deben utilizar anticoncepción durante el tratamiento activo.
- Aunque los datos son limitados, los estudios no indican un mayor riesgo de recurrencia para aquellas que han superan al cáncer y quedan gestantes. Los niños nacidos de mujeres que han sido tratadas por cáncer de mama no parecen tener peores efectos adversos.

- Hay una serie de contraindicaciones absolutas y relativas al uso de anticonceptivos hormonales. La Organización Mundial de la Salud ha publicado los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos (Grade 2C).
- Para las mujeres con cáncer de mama que deseen preservar la fertilidad, pero retrasar el embarazo, sugerimos no utilizar la anticoncepción hormonal (Grade 2C). Los médicos deben asesorar a las mujeres acerca de los métodos más acordes con sus características y estilo de vida. Las formas alternativas de anticoncepción incluyen el DIU de cobre y el uso de métodos de barrera.
- Puede considerarse el uso de métodos con sólo-gestágenos en una mujer con historia de cáncer de mama en circunstancias en que los beneficios anticonceptivos o no contraceptivos, superen con creces cualquier posible aumento desconocido en el riesgo de recurrencia (Grade 2C).

■ Sofocaciones

- Los sofocos y la sudoración nocturna son efectos secundarios comunes de la depleción estrogénica y, por tanto, frecuentes en las pacientes de cáncer de mama. Estos síntomas pueden ser muy angustiantes y deteriorar la calidad de vida.
- La terapia con estrógenos es el tratamiento más efectivo, pero su uso aumenta el riesgo de recurrencia en las mujeres con historia de cáncer de mama y por lo tanto debe ser evitada (Grade 2B).
- No se recomienda el uso de Tibolona en mujeres con historia de cáncer de mama, por el mayor riesgo de presentar recidivas (Grade 2B).
- Las terapias alternativas como la gabapentina, los inhibidores selectivos de los receptores de serotonina, y la clonidina han sido evaluadas y probado ser eficaces en el tratamiento de los sofocos (Grade 2B).
Dado que los sofocos desaparecen poco a poco sin tratamiento en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas, puede reducirse gradualmente la dosis de cualquier fármaco después de uno a dos años de administración.
- Los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se deben utilizar con precaución en mujeres con cáncer de mama que reciban tratamiento adyuvante con tamoxifeno ya que algunos son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 del citocromo P450 y pueden reducir el metabolismo del tamoxifeno a su metabolito activo, endoxifeno.
Los inhibidores selectivos de los receptores de serotonina con débil inhibición del CYP2D6 son la venlafaxina, el citalopram, el escitalopram, fluvoxamina, y sertralina.
- La *cimicifuga racemosa* puede considerarse un tratamiento alternativo a los ISRS (Grade 2C).

Atrofia vaginal

- La principal indicación para el tratamiento de la atrofia vaginal es el alivio de los síntomas molestos.
- La actividad sexual regular ayuda a mantener la salud vaginal.
- El tamoxifeno tiene efectos antiestrogénicos en la vagina premenopáusica y puede causar atrofia vaginal, sequedad, y dispareunia.
- El tratamiento de primera línea de los síntomas de atrofia vaginal en mujeres con cáncer de mama incluye opciones no hormonales.
Se sugiere el uso regular de agentes hidratantes vaginales complementados con lubricantes durante la relación sexual en lugar de tratamiento con agentes hormonales (Grado 2B).
- Para las mujeres en las que las cremas hidratantes y lubricantes vaginales no sean suficientes y que sean tratadas exclusivamente para la atrofia vaginal, y no para otros síntomas de la menopausia, se recomiendan dosis bajas de estrógeno vaginal en vez de la terapia con estrógenos sistémicos (Grado 1B).
- Es razonable el uso de dosis de bajas dosis de estrógenos vaginales en aquellas otras mujeres con cáncer de mama que se encuentren en un bajo riesgo de recurrencia.
- Se ha propuesto el uso de estriol en lugar de estradiol para las mujeres con cáncer de mama, ya que su aclaramiento metabólico es más rápido.
- Sugerimos no usar la terapia de estrógenos vaginales para las mujeres que están en tratamiento con inhibidores de la aromataasa para el cáncer de mama (Grade 2C).
Se podría considerar el uso de bajas dosis de estrógenos vaginales en las mujeres que utilizan tamoxifeno, tras informar a la paciente y al oncólogo.
- El uso de la terapia con testosterona vaginal en las mujeres con cáncer de mama es objeto de investigación.

Prevención de enfermedades

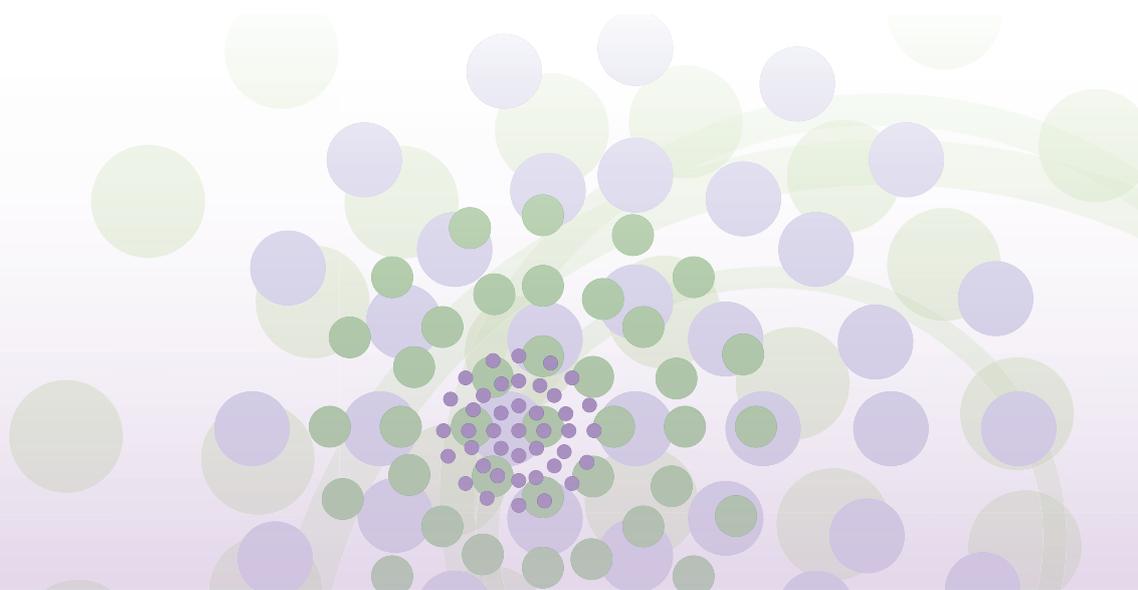
- Debe resaltarse la importancia de la detección y prevención de enfermedades, y que los controles rutinarios (con la frecuencia informada) proporcionan beneficios para la salud.
- Se recomienda exámenes clínicos y mamografías anuales. No se recomiendan las pruebas de laboratorio ni otras pruebas de diagnóstico por la imagen de forma rutinaria.
- No se requiere la evaluación rutinaria de posibles complicaciones relacionadas con el tamoxifeno (por ejemplo, cáncer de endometrio) en ausencia de síntomas.
- La dieta y el ejercicio pueden promover el bienestar y pueden mejorar la supervivencia. Recomendamos que todas las mujeres con cáncer de mama mantengan un estilo de vida saludable que incluya una dieta equilibrada, seguir un programa de ejercicio activo, minimizar el consumo de alcohol, y abstenerse de fumar (Grade 1B).
- Las complicaciones del tratamiento del cáncer de mama, incluyendo la osteoporosis, enfermedad cardiovascular, el linfedema, y los síntomas de la menopausia, a menudo requieren tratamiento.

Bibliografía

1. Antoine C, Liebens F, Carly B et al. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Human Reprod* 2007; 22: 616-22
2. Baumgart J, Nilsson K, Stavreus-Evers A, et al. Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204:26.e1.
3. Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; :CD006108.
4. Dong L-Y, Qin L-Q. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 315-23
5. 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):453-455.
6. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 475-82
7. Kenemans P, Bundred N, Foidart J-M, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 135-46.
8. Lash TL, Rosenberg CL. Evidence and practice regarding the role for CYP2D6 inhibition in decisions about tamoxifen therapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1273.
9. Lee MS, Kim KH, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115:497.
10. Lee YK, Chung HH, Kim JW, et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:922.
11. Loibl S, Lintermans A, Dieudonné AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011; 68:148.
12. Loprinzi CL, Barton DL, Carns PE. Stellate-ganglion block: a new treatment for hot flushes?. *Lancet Oncol.* 2008; 9:506-507.
13. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, Wolf S. Newer antidepressants for hot flashes-should their efficacy still be up for debate? *Menopause* 2009; 16(1):184-7.
14. Loprinzi CL, Wolf SL, Barton DL, Laack NN. Symptom management in premenopausal patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2008; 9(10):993-1001.
15. Minkin MJ. Quality of Life for Breast Cancer Survivors: Vasomotor Symptoms and Vulvovaginal Atrophy. *TheFemalePatient.* 2012; 37(4):37-42.
16. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril.* 2010; 94(2):638
17. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J.* 2011; 17(4):403-408.
18. Salani R, Andersen BL. Gynecologic care for breast cancer survivors: assisting in the transition to wellness. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 May; 206(5):390-397.
19. 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; 97:533-535.
20. Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007; 15(8):913-921.

Información para las mujeres:

Mujer con cáncer de mama
y síntomas de la Menopausia



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle
del contenido de la MenoGuía para pacientes

Información para las mujeres: Mujer con cáncer de mama y síntomas de la Menopausia

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2012 AEEM.

Autor: Rafael Sánchez Borrego (*Barcelona*)

Editor Invitado: Estanislao Beltrán (*Granada*)

Actualización de la información: Mayo 2012.

Introducción

Durante los años reproductivos de una mujer, los ovarios producen estrógenos y progesterona. El estrógeno es importante para los períodos menstruales normales y la fertilidad, y promueve la resistencia ósea. Los niveles de estrógenos y progesterona caen en el momento de la menopausia, causando los bien conocidos síntomas de la menopausia como los sofocos.

La Terapia Hormonal posmenopáusica es el término utilizado para describir las dos hormonas, estrógenos y progesterona, que son el tratamiento más eficaz para aliviar los síntomas molestos de la menopausia.

Mujeres con cáncer de mama

Las mujeres con cáncer de mama a menudo experimentan una menopausia temprana debido a los tratamientos del cáncer. En estos casos, **NO** se recomienda la terapia hormonal (por vía oral ni parche). Las hormonas pueden aumentar la probabilidad de que el cáncer vuelva a aparecer.

- **Síntomas vasomotores**

Los síntomas vasomotores pueden resultar de cese prematuro de la función ovárica causada por la quimioterapia adyuvante, o que estos síntomas puedan deberse a la terapia hormonal adyuvante (tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, ooforectomía, agonistas de la hormona liberadora de

gonadotrofinas). Las manifestaciones clínicas de los síntomas vasomotores son los sofocos, trastornos del sueño, dolor de cabeza e irritabilidad

La administración de estrógenos a las mujeres que han tenido cáncer de mama no suele ser recomendable, especialmente para aquellas que han tenido cáncer de mama con receptores hormonales positivos, debido a la preocupación de que pueda aumentar el riesgo de recurrencia.

Control de los sofocos

Los tratamientos no-estrogénicos para los sofocos son efectivos en muchas mujeres. Ninguno es tan eficaz como los estrógenos, pero son mejores que el placebo. No todas las mujeres requieren un tratamiento para los sofocos. Las opciones incluyen:

Gabapentina

Gabapentina es un medicamento que se utiliza principalmente para tratar las convulsiones. También alivia los sofocos en algunas mujeres, cuando se administra como una dosis antes de acostarse.

Antidepresivos

Los medicamentos antidepresivos se recomiendan como tratamiento de primera línea

para los sofocos en las mujeres que no pueden tomar estrógenos.

- La venlafaxina, citalopram, y escitalopram fueron desarrolladas para tratar la depresión, pero los estudios han demostrado que son efectivas para los sofocos. La paroxetina también es eficaz para los sofocos, pero no se debe tomar paroxetina en casos de cáncer de mama si se está tomando tamoxifeno. La duda es por si la paroxetina puede interferir con el tamoxifeno y hacerlo menos eficaz.
- La fluoxetina también es eficaz, pero puede no funcionar tan bien como la venlafaxina, el citalopram, el escitalopram y la paroxetina. La sertralina no es útil para el tratamiento de los sofocos.

Progesterona

El anticonceptivo inyectable con sólo-gestágenos, el acetato de medroxiprogesterona, ayuda a reducir los sofocos. Esta opción no se utiliza tan a menudo como la gabapentina o los antidepresivos.

Estrógenos derivados de plantas (fitoestrógenos)

Los estrógenos derivados de plantas han sido comercializados como alternativas “naturales” o “más seguras” a las hormonas para las mujeres con síntomas de la menopausia. Los fitoestrógenos se encuentran en muchos alimentos, como soja, garbanzos, lentejas, semillas de lino, lentejas, granos, frutas, verduras, y el trébol rojo. Los suplementos de isoflavonas, un tipo de fitoestrógeno, se pueden comprar en

farmacias sin necesidad de disponer de una receta médica.

Debe advertirse a las mujeres que tienen antecedentes de cáncer de mama que los fitoestrógenos pueden actuar como los estrógenos en algunos tejidos del cuerpo.

Otros Fitoterápicos

Una serie de tratamientos a base de plantas han sido comercializados como remedios “naturales” para los sofocos.

Muchas mujeres postmenopáusicas usan la *cimicifuga racemosa* para los sofocos. Dado que ha mostrado no estimular el tejido mamario puede plantearse como una alternativa a los antidepresivos.

Tratamiento de la sequedad vaginal

El estrógeno vaginal es un tratamiento muy eficaz para las mujeres posmenopáusicas con sequedad vaginal o dolor durante el coito.

¿Es seguro el estrógeno vaginal para las mujeres con historia de cáncer de mama?

La seguridad de los estrógenos vaginales en mujeres que tiene una historia de cáncer de mama no está clara, debido a que habría la posibilidad de que una pequeña cantidad de estrógenos pudiera ser absorbida por la vagina hacia el torrente sanguíneo. Si usted tiene un historial de cáncer de mama, hable con su ginecólogo o con su oncólogo sobre los posibles riesgos y beneficios de los estrógenos vaginales.

Formas de hacer frente a los síntomas de la menopausia

| SÍNTOMA | LO QUE PUEDE HACER |
|------------------------------------|---|
| Sofocaciones y sudoración nocturna | Vístase en capas para que pueda quitarse la ropa si se acalora. |
| | Mantenga una temperatura ambiente baja y evite las bebidas calientes, como café o té. |
| | Póngase una toallita fría y húmeda en su cuello durante los sofocos. |
| | No fume (fumar empeora los sofocos). |
| Sequedad vaginal | Use lubricantes antes del coito. |
| | Use un hidratante vaginal. |
| | Las relaciones sexuales o la masturbación ayudan a mantener la salud vaginal. |
| Trastornos del sueño | Vaya a dormir y levántese a la misma hora todos los días, incluso cuando usted no duerma bien (Hacer la siesta puede empeorar el problema). |
| | Evite la cafeína a partir del atardecer y no consuma un exceso de alcohol. |
| Depresión | Trate de mantenerse activa. El ejercicio ayuda a prevenir la depresión. |
| | Busque apoyo social entre mujeres en su situación. |

Notas

A series of horizontal dotted lines for writing notes, contained within a pink rounded rectangular border.

