

Revisión

Tratamiento del síndrome climatérico y del riesgo osteoporótico en la mujer con antecedentes de cáncer de mama

Dra. Monique Royer¹, Dra. Fabiana Sayegh²

¹ *Docente autorizada de Ginecología de la UBA. Doctora en Medicina de la UBA*

² *Médica ginecóloga, especialista en Climaterio.*

Integrante de la sección Climaterio División Ginecología. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Período 1997- 2003

Docente de la Universidad Nacional de Cuyo. Período 2003- actual.

La menopausia es el fin de la etapa reproductiva de la mujer producida por el envejecimiento del ovario. Esta disminución de la función ovárica trae cambios hormonales siendo el más relevante el hipoestrogenismo, responsable de la sintomatología que presenta la mujer en esta etapa de la vida.

La prevalencia de los síntomas climatéricos varía según la población estudiada, siendo más frecuentes en la sociedad occidental que en la oriental.

En nuestra sociedad la incidencia de estos síntomas es alta. En los primeros años de la menopausia

es frecuente observar los síntomas vasomotores (sofores y sudoraciones nocturnas), insomnio, alteraciones del humor, cefaleas, irritabilidad, depresión, pérdida de la memoria, dolores articulares, aumento de peso, entre otros. Más tardíamente se producen síntomas por atrofia urogenital tales como sequedad vaginal, dispareunia, disuria, polaquiuria y prurito vulvar (Figura 1).

El déficit estrogénico asociado al envejecimiento predispone a la enfermedad cardiovascular, al aumento del riesgo osteoporótico y podría tener intervención en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

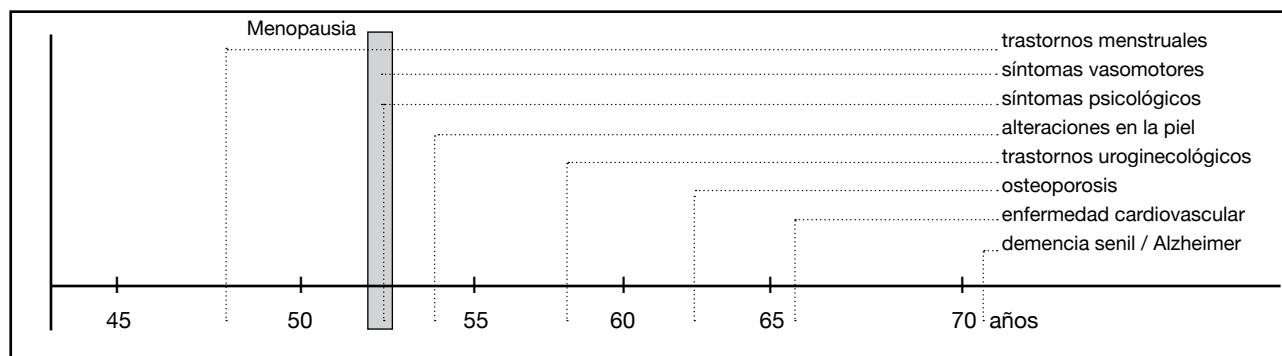


Fig. 1 - Cronología de síntomas relacionados con la menopausia.

Actualmente la mujer presenta un riesgo creciente de cáncer de mama. El origen de este aumento es probablemente multifactorial (disminución del número de embarazos y lactancia, cambios en el estilo de vida, uso de ciertos fármacos etc.).

Un mayor número de casos es diagnosticado cada año y el 75 % de las mujeres a quienes se les diagnostica cáncer de mama son mayores de 50 años, es decir que se encuentran en la peri o en la postmenopausia.

La quimioterapia suele producir una menopausia temprana o falla ovárica precoz, y ambas se producen en forma abrupta. La rápida declinación estrogénica producida por la quimioterapia y la terapia hormonal adyuvante con inhibidores de la aromatasas y tamoxifeno⁽¹⁾ suelen producir síntomas vasomotores de mayor intensidad que en la población general.

El diagnóstico precoz y las terapias adyuvantes hacen que la supervivencia de las mujeres que han sido tratadas por un cáncer de mama haya aumentado en los últimos años, provocando cada vez un mayor número de mujeres con antecedente personal de cáncer de mama y síntomas provocados por la carencia de estrógenos.

El manejo terapéutico de la sintomatología climacterica, frecuentemente muy intensa de estas mujeres, es un desafío para el médico de hoy no fácil de resolver.

Analizaremos las distintas propuestas a nuestro alcance al día de hoy.

Hormonoterapia de reemplazo

La hormonoterapia con estrógenos o estrógenos-progestágenos es útil para el control de los síntomas vasomotores de la menopausia^(2,3), tanto en la mujer con o sin el antecedente de cáncer de mama.

El primer trabajo prospectivo randomizado doble ciego que alerta sobre el riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres usuarias de hormonoterapia de reemplazo (HTR) fue el American Nurses' Health Study⁽⁴⁾. Los autores encuentran un aumento de RR de 1.3 con estrógenos solos, que se eleva a 1.4 (95 % CI 1.2-1.7) para la asociación estrógenos-progestágenos.

Beral⁽⁵⁾ realiza un metanálisis que reúne 51 trabajos donde encuentra incremento del cáncer de mama en las usuarias de HTR, con un aumento de 2,3 % por año de uso y un aumento del riesgo después de los 5 años de uso que se incrementa aún más después de los 10 años.

El estudio WHI⁽⁶⁾ corrobora estos datos con un aumento del riesgo ya a partir del 4º año de tratamiento en la asociación estrógenos+progestágenos, mientras que la rama de estrógenos solos no encuentra aumento del riesgo. Las dos ramas del WHI fueron suspendidas por el riesgo mamario, cardiovascular y tromboembólico en la rama estroprogestacional y el cerebrovascular en la rama de estrógenos solos.

One Million Women⁽⁷⁾, estudio realizado en Inglaterra sobre un millón de mujeres, encuentra aumento del riesgo en las usuarias de estrógenos solos (RR: 1.3) y con estrógenos con progestágenos (RR: 2.0). Es el primer estudio que habla del riesgo de la tibolona (RR: 1.45). Se ha discutido mucho la metodología implementada en este estudio, pero el número de mujeres estudiadas no es despreciable.

Otros estudios prospectivos encuentran aumento del riesgo en Suecia⁽⁸⁾, Estados Unidos⁽⁹⁾ y Dinamarca⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, Lignières⁽¹¹⁾ en Francia no encuentra aumento del riesgo en una población de 3175 mujeres durante 9 años de seguimiento. En este trabajo sólo en el 3% de las usuarias el progestágeno era el acetato de medroxiprogesterona.

La hipótesis que la "progesterona potencia el riesgo de los estrógenos" ha sido argumentada, pero parecería que los progestágenos tienen efectos diferentes según su origen. La acción carcinogénica/mimética depende del progestágeno utilizado.

En el estudio E3N-EPIC⁽¹²⁾ realizado sobre 54.258 mujeres francesas, demuestra que la progesterona micronizada asociada a estradiol transdérmico no aumenta el riesgo de cáncer de mama (RR: 0.9; CI: 0.7-1.2) en contraposición a los progestágenos sintéticos (RR: 1.4; CI: 1.2-1.7)

Tabla 1. Tratamiento hormonal y riesgo de cáncer de mama

	ET	ccEPT
WHI Steering Committee ⁽¹⁴⁾	0.77 (0.59-1.00)	1.24 (1.01-1.54)
WHI Steering Committee ⁽⁶⁾		1.27 (0.84-1.94)
HERS II - Hulley y col. ⁽¹⁵⁾		
NHS – Chen y col. ⁽¹³⁾		
Opatrny y col. ⁽¹⁶⁾	0.97 (0.68-1.12)	oral 1.38 (1.27-1.49)
		TD 1.08 (0.81-1.43)

ET: estrógenos solos - ccEPT: estrógenos + progestágenos combinado continuo - TD: transdérmico

Hay consenso que los estrógenos sin oposición no aumentan el riesgo mamario, y no se encontró aumento del riesgo entre 1 y 5 años de suspendido el tratamiento

En el Nurses' Health Study (NHS) no hay aumento del riesgo de cáncer de mama hasta después de 10 años de uso de los estrógenos solos en mujeres histerectomizadas. Menos de 5 años de uso RR: 0.96 (CI 0.75-1.22); entre 5 y 10 años RR: 0.90 (CI 0.73-1.12); entre 10 y 15 años RR: 1.06 (CI 0.87-1.30) e igual o más de 20 años RR 1.42 (CI 1.13-1.77) ⁽¹³⁾.

Estos datos se encuentran en concordancia con la rama de estrógenos solos del WHI ⁽¹⁴⁾.

En la tabla 1 se exponen los resultados de estudios realizados con estrógenos solos y estrógenos más progestágenos y su asociación con el riesgo de cáncer de mama.

Estudios recientes muestran menor prevalencia de cáncer de mama en poblaciones alemanas a partir del año 2003, en concordancia con un estudio realizado en USA.

En un estudio poblacional realizado en Alemania ⁽¹⁷⁾ encuentra menor prevalencia de cáncer de mama entre los años 2001-2005 en las mujeres mayores de 50 años y en todos los grupos, pero no así en las mujeres menores de 50 años. La disminución aparece 2 años después del menor consumo de terapia hormonal.

Los investigadores atribuyen este fenómeno a la disminución del uso de la TH después de los datos revelados en el WHI, si bien se podría tener en cuenta un menor control del riesgo mamario en la población, lo cual disminuye el reconocimiento del cáncer de mama de la mujer.

Estudios realizados en mujeres con historia personal de cáncer de mama tienen resultados disímiles.

El grupo australiano de Durn y Wren han publicado trabajos en los que no encuentran aumento del riesgo de recidivas ni de cáncer mamario contralateral en las mujeres tratadas con HTR tanto en la postmenopausia ⁽¹⁸⁾ como en la premenopausia ⁽¹⁹⁾. La HTR se asocia con disminución del riesgo de recurrencia (RR: 0.62 CI 0.43-0.87) en las postmenopáusicas mientras que en la premenopáusicas el riesgo es de 0.75 (CI 0.29-1.95).

Por otro lado, Puthugramam y Don Gambrell Jr ⁽²⁰⁾ encuentran resultados similares a los anteriores en 69 de 123 mujeres que recibieron diferentes esquemas de tratamiento hormonal (estrógenos solos o asociados a andrógenos). Coinciden con estos trabajos Di Saia ⁽²¹⁾ y O'Meara ⁽²²⁾.

Estos trabajos observacionales presentan sesgos tales como la selección de las pacientes, diseños experimentales no fiables, elección para el uso de HTR en las

mujeres de mejor pronóstico, número pequeño de mujeres reclutadas, falta de seguimiento estricto en las usuarias de HTR, la no inclusión para la rama de terapia hormonal en aquellas que presentaron recurrencia temprana, lo que produce limitaciones en la evaluación de los resultados.

En la década del noventa se inician 2 trabajos clínicos randomizados en Escandinavia (HABITS y Estocolmo) cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de la aparición de otro evento relacionado con el cáncer de mama en mujeres que habían padecido dicha enfermedad tratadas posteriormente con terapia hormonal (TH). El HABITS (Hormonal Replacement Therapy after breast cancer, is it safe?) ⁽²³⁾ recluta en Suecia 434 mujeres (con seguimiento en 345 pacientes). A los 25 meses, 26 en el grupo de TH y 7 en el grupo placebo presentaron un nuevo evento asociado con el cáncer de mama. En noviembre del 2003 el comité de monitoreo del HABITS decide interrumpir el trabajo, y recomiendan a todas las mujeres bajo HTR suspender el tratamiento. Los investigadores del HABITS concluyeron que el uso de TH a corto plazo produce un inaceptable alto riesgo en las mujeres tratadas por cáncer de mama ⁽²⁴⁾.

El HABITS se unió a un estudio similar llevado a cabo en Estocolmo. El resultado en el HABITS fue un RR: 3.3 (95 % CI 1.5-7.4) y en el de Estocolmo RR: 0.82 (95 % CI 0.35-1.9).

En contraste con el HABITS, el estudio de Estocolmo ⁽²⁵⁾ no encuentra asociación entre el uso de TH y la recurrencia del cáncer de mama. Las diferencias entre las poblaciones de ambos grupos (mayor proporción de adenopatías positivas en el HABITS, mayor uso de tamoxifeno en el de Estocolmo, mayor número de pacientes con estrógenos solos o progestágenos con régimen estacional en Estocolmo) pueden haber contribuido en la diferencia de resultados en ambas poblaciones. El comité del estudio (el mismo que evaluaba el HABITS) suspende el estudio por los resultados del HABITS.

A la luz de los conocimientos actuales acerca de la biología molecular del cáncer de mama, acorde con los estudios que demuestran el aumento de riesgo en las mujeres sanas ^(4,5,6,7) y estos últimos estudios aleatorizados en pacientes con historia personal de cáncer de mama permiten concluir que actualmente **no estamos autorizados a tratar con terapia hormonal** a mujeres que han padecido un carcinoma mamario.

Terapia hormonal: uso local

El estriol es considerado un estrógeno débil y su ventaja es la actuar específicamente en la atrofia urogenital, sin provocar proliferación endometrial.

La característica del estriol es poseer alta afinidad al receptor estrogénico, pero esta unión es efímera, lo cual produce una acción débil sobre los tejidos. La crema de estriol es 15 veces más potente que la crema de estrógenos conjugados de equino en la inducción de cornificación vaginal ⁽²⁶⁾. Esto se debería a la presencia de una proteína específica en la vagina con alta afinidad para el estriol ⁽²⁷⁾.

El estriol se absorbe en forma disímil: hay mayor absorción en los epitelios atroficos y ésta disminuye a medida que la vagina se torna trófica. El estriol es un metabolito de la transformación del estradiol y la estrona, pero no existe enzima que provoque el mecanismo inverso. Además el estriol se conjuga rápidamente y sus metabolitos no son activos.

El estriol no produce hiperplasia endometrial en las dosis habituales ⁽²⁸⁾. Con respecto al cáncer de mama, Utian ⁽²⁹⁾ en una revisión sobre el tema no encuentra aumento del riesgo. Más recientemente en el One million women ⁽⁷⁾ no se encuentra aumento del riesgo mamario con los tratamientos locales. No poseemos estudios a largo plazo que confirmen estos hallazgos.

La dosis del estriol vaginal (óvulos o crema) es la aplicación durante 10 a 15 días para mejorar el trofismo, y luego 2 veces por semana para mantenimiento sin síntomas urogenitales.

No hay contraindicaciones para utilizar el estriol vaginal o promestriene en las pacientes con historia personal de cáncer de mama para paliar los síntomas de la atrofia vaginal en las dosis habituales.

Tibolona

La tibolona es una droga sintética con acciones estrogénicas, androgénicas y progestacionales según en el tejido que actúa. Es el más conocido de los STEARS o drogas de acción tejido específica.

La mayoría de los trabajos avalan que la tibolona en la dosis habitual de 2,5 mg/día mejora los síntomas vasomotores del climaterio ⁽³⁰⁾, disminuyendo los sofocos y las sudoraciones nocturnas en forma significativa en forma similar a la terapia hormonal.

A corto plazo los efectos adversos no son de importancia. El sangrado irregular, el aumento de peso y la retención hidrosalina se presentan en algunas mujeres. En cuanto al probable riesgo cardiovascular o su prevención, la tibolona disminuye todas las fracciones del colesterol, incluyendo la HDL colesterol.

Existe aumento de la densidad mineral ósea tanto en los estudios de prevención como en los de tratamiento de la osteoporosis ⁽³¹⁾. Sin embargo no existe evidencia de la disminución en la incidencia de fracturas. El estudio LIFT (Long Term Intervention on Fractures with

Tibolone), un estudio prospectivo randomizado, demostró la disminución de fracturas vertebrales (RR 0.5 p: 0.003) y aumento de la DMO en las pacientes tratadas con tibolona. En éstas últimas hubo aumento del riesgo de accidente cerebrovascular ⁽³²⁾.

Estudios experimentales en células neoplásicas mamarias humanas de la línea MCF-7 encuentran que la tibolona tiene un efecto promotor sobre el crecimiento tumoral in vitro ⁽³³⁾.

La acción de la tibolona sobre la densidad mamaria es disímil según los autores: podría producir disminución de la densidad o no se diferenciaría del placebo ⁽³⁴⁾. Recordemos que la terapia hormonal aumenta la densidad mamaria.

El One Million Study ⁽⁷⁾ ya mencionado anteriormente encuentra aumento del riesgo de cáncer de mama (RR: 1.45) en las usuarias de tibolona.

El estudio LIBERATE propuso como objetivo la eficacia y la inocuidad de la tibolona en pacientes con antecedente personal de cáncer de mama. Fue suspendido por el comité de control por el aumento de recidivas y de metástasis.

Teniendo en cuenta los estudios experimentales y clínicos sobre la tibolona y el cáncer de mama, **no debemos indicarla en estas pacientes.**

Terapias alternativas

Veralipride

El veralipride es un fármaco antidopaminérgico efectivo para yugular la sintomatología climatérica. La literatura es exigua, con escaso número de pacientes ⁽³⁵⁾. Los efectos colaterales más frecuentes son la mastalgia, tensión mamaria y galactorrea, lo que nos hace presumir una acción símil estrogénica sobre la mama lo que hace desaconsejable su uso en estas mujeres, a pesar que no poseemos en la actualidad estudios que avalen fehacientemente este criterio.

Recientemente se prohibió la venta de este producto en nuestro país por aumento del riesgo de accidente cerebrovascular.

Clonidina

La clonidina (fármaco adrenérgico de acción central), utilizado originariamente como hipotensor, ha mostrado ser eficaz en los síntomas vasomotores provocados por el tamoxifeno en las mujeres operadas de cáncer de mama ⁽³⁶⁾. Los efectos adversos tales como sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia y mareos hacen su uso limitado en la clínica.

Terapias complementarias y alternativas (CAMS)

Las terapias alternativas están muy difundidas entre las mujeres que prefieren el uso de “sustancias naturales”. Son productos de venta libre, en muchos casos automedicados y las mujeres suelen utilizarlas durante muchos años, en muchas ocasiones sin control médico, amparándose en su aparente “inocuidad”

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con efecto estrogénico débil. In vitro se unen al receptor de estrógenos beta y ejercen un efecto hormonal 100 a 1000 veces menos potente que el estradiol.

Los más conocidos son isoflavonas (las más estudiadas), los lignanos y los cumestanos. Su uso tiene el origen en el consumo de estas sustancias en Asia, que se asocian con menor incidencia de síntomas vasomotores en las mujeres orientales.

Los trabajos publicados obtienen resultados disímiles. Algunos encuentran reducción de los síntomas de privación estrogénica mientras que otros estudios encuentran una pequeña reducción con respecto al placebo ⁽³⁷⁾.

En 2 trabajos randomizados doble ciego en mujeres con antecedente de cáncer de mama ⁽³⁸⁾ no encuentran diferencia significativa con respecto al placebo.

Cimicífuga racemosa

La cimicífuga racemosa (black cohosh) es una hierba muy difundida en el uso de las afecciones ginecológicas. Se desconocen los compuestos activos y el mecanismo de acción de los mismos ⁽³⁸⁾.

Dos estudios han mostrado que la cimicífuga es superior al placebo en las mujeres postmenopáusicas ⁽³⁹⁾, pero en un estudio aleatorizado en mujeres con cáncer de mama ⁽⁴⁰⁾ no se ha encontrado mejoría de los mismos.

La comprensión de los resultados, tanto de las isoflavonas como la cimicífuga racemosa, son difíciles por las variaciones de las dosis y compuestos, los instrumentos de medición de los síntomas, el escaso número de pacientes y los seguimientos a corto plazo. Vale la pena destacar la disminución de los síntomas en las mujeres tratadas con placebo en varios de estos estudios.

No se encuentra información cierta sobre el uso de estos fármacos sobre el riesgo de cáncer de mama y endometrio, riesgo cardiovascular y osteoporosis, dado que los estudios a nuestro alcance son de corto plazo (no superan los 6 meses de seguimiento). Serán necesarios estudios aleatorizados, doble ciego a largo plazo para la

evaluación de los riesgos que conlleva el uso por tiempos prolongados, como parecería que lo utilizan mujeres en el mundo.

El desconocimiento de la acción prolongada de estas sustancias sobre el tejido mamario y la acción estrogénica de las isoflavonas y su acción incierta en la sintomatología climatérica, no nos permiten actualmente recomendarlos en estas pacientes.

Antidepresivos

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina han demostrado ser efectivos en algunas pacientes con sofocos.

Se ha observado que las pacientes con sofocos presentan un aumento de la noradrenalina a nivel central, situación que acerca entre sí los umbrales de control de temperatura corporal que provocan mecanismos de pérdida de calor (vasodilatación cutánea y sofocos) o de conservación de los mismos (vasoconstricción periférica y escalofríos). Esta teoría explica el hecho que se produzcan escalofríos luego de los sofocos ^(41,42,43,44).

Aparentemente los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina y paroxetina) producirían un ensanchamiento de este área termoneutral, distanciando los umbrales de temperatura que generan mecanismos de adaptación al cambio térmico. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina actuarían de igual forma ⁽⁴⁵⁾. Los mecanismos de acción no están del todo determinados aún.

El estudio de Loprinzi y col. ⁽⁴⁶⁾ es el más importante con el uso de venlafaxina. El estudio abarca 229 mujeres que habían padecido cáncer de mama. Ellos han observado que dosis de 75 mg/día de venlafaxina reducía en un 60 % la presencia de sofocos, mientras que dosis de 37,5 mg/día los reducían en un 37%, versus 27% de respuesta en el grupo placebo. El efecto se produce entre la primer y segunda semana. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la digestiva (náuseas, vómitos, constipación) y la sequedad bucal. Este estudio duró 4 semanas. Su continuación por 8 semanas ⁽⁴⁷⁾ halló iguales resultados.

Existen varias publicaciones que evalúan el uso de venlafaxina en sofocos con resultados similares ^(48,49).

La fluoxetina no mostró diferencia con el grupo placebo en humanos ⁽⁵⁰⁾.

La paroxetina fue estudiada en un único trabajo randomizado, con reducción de los sofocos en un 60 % con dosis de 12,5 o 25 mg/día, versus 37% del grupo placebo ⁽⁵¹⁾.

La respuesta a los IRSS no es tan alta como con el uso de terapia hormonal, pero en estas pacien-

tes que presentan contraindicación de la misma es una buena opción. Es también una muy buena elección en aquellas pacientes que suman a sus sofocos síntomas psicológicos importantes como labilidad emocional, tristeza, melancolía, anhedonia, humor depresivo o depresión; porque estaríamos actuando también sobre una probable depresión.

Riesgo osteoporótico en las mujeres tratadas por cáncer de mama

Los tratamientos adyuvantes del cáncer de mana tienen impacto sobre la masa ósea. La quimioterapia tiene acción tóxica sobre las células óseas y ováricas. La acción sobre el ovario produce amenorrea que oscila entre el 26 y el 89 % de las mujeres que transitan la 5ª década de la vida. La edad de la mujer y el tipo de quimioterapia condicionan si la amenorrea es irreversible, situación bastante frecuente en aquellas mujeres próximas a los 50 años. La pérdida de masa ósea puede llegar al 7 % en el primer año de amenorrea.

Sin embargo, un trabajo reciente demostró que la amenorrea es la responsable principal de la pérdida de masa ósea y no la quimioterapia. Aquellas mujeres que continúan ciclando luego de la quimioterapia, mantienen su masa ósea, mientras que quienes entran en amenorrea presentan una disminución del 9.5 % de la masa ósea a los 3 años (52).

Los efectos beneficiosos sobre la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad en las mujeres con cáncer de mama de los inhibidores de la aromatasa (IA) y del tamoxifeno (TAM) son bien conocidos por todos.

Analizaremos los efectos tanto del TAM como de los IA sobre el hueso.

El TAM ha demostrado presentar un efecto agonista en el hueso en mujeres menopáusicas.

El TAM produce aumento de la DMO en columna (+0.9 %) y en fémur (+ 1.4 %) comparado con

-2.3 % y -1.8 % respectivamente en los controles (53). Además encuentran disminución de los marcadores de resorción y de formación en las usuarias de TAM.

Otros trabajos han confirmado estas conclusiones en mujeres con amenorrea producida por agonistas LHRH (54).

Sin embargo el TAM no tiene el mismo efecto protector en la mujer con ciclos conservados. En el grupo con receptores estrogénicos positivos y que debió recibir TAM, esta droga fue perjudicial para la masa ósea en la premenopausia y protectora en la postmenopausia, posiblemente por su efecto de agonista parcial de los receptores estrogénicos (52).

Resumiendo, el TAM previene la masa ósea en la mujer postmenopáusica pero tiene el efecto contrario en las premenopáusicas.

Los inhibidores de la aromatasa actúan inhibiendo la biosíntesis de estradiol por dos mecanismos de acción diferentes. Por un lado la supresión de la síntesis de estrógenos a partir de los tejidos periféricos (55) y por otro lado, inhibición de la aromatasa a nivel del tejido óseo (la aromatasa está presente en los osteoblastos). Los IA se clasifican en esteroideos y no esteroideos. Los agentes esteroideos, como el exemestane (56), se unen en forma irreversible al receptor de andrógenos en el sitio catalítico de la aromatasa, compitiendo con el sustrato natural androstenediona. De esta forma, para lograr producir estrógenos, se necesita sintetizar mayor cantidad de aromatasa. En cambio, los agentes no esteroideos, como la aminoglutetimida (2ª generación), el anastrozole y el letrozole (3ª generación), se unen en forma reversible a la enzima citocromo P450, interfiriendo en la síntesis de estrógenos al estar presentes en forma continua (57).

En la tabla 2 se presenta la comparación entre diferentes estudios con objetivo principal el riesgo de fractura.

Tabla 2: IA y Riesgo de fractura

Estudio	Comparan	% fracturas	P
AI vs TAM			
ATAC (58)	A vs TAM	11 % A vs 7.7 % TAM	< 0.001
BIG 198 (59)	L vs TAM	5.7 % L vs 4 % TAM	< 0.001
AI ds 3 a. TAM			
ITA (60)	A vs TAM	1 % vs 1.3 %	0.6
IES (61)	E vs TAM	3.1 % E vs. 2.3 % TAM	0.08
AI ds 5 a. TAM			
MA17 (62)	L vs Placebo	5.3 % L vs 4.6 % Plac	0

TAM : tamoxifeno - A : anastrozole - L : letrozole - E: exemestane

Existe un efecto protector del tamoxifeno cuando se administra previo a los IA.

Algunos de estos estudios (ATAC, IES, MA17) realizaron la evaluación densitométrica donde se encuentran pérdidas del 2 al 5 % con los IA, demostrando la protección que ejerce el TAM sobre el hueso en la mujer postmenopáusica.

El estudio ATAC ha publicado sus resultados a 100 meses de seguimiento sobre la masa ósea. Los autores hallaron una disminución de la masa ósea en la columna lumbar del 6,09% y en la cadera del 7,24 % a 5 años, mientras que el grupo tratado con TAM incremento su masa ósea en 2,77% y 0,74% en dichas áreas, y el grupo control mantuvo su masa ósea en columna (+1,35%) y descendió levemente en cadera (-2,81%). En este estudio, ninguna paciente con DMO normal desarrolló osteoporosis, pero sí mayor número de osteopenia (14 grupo AI vs 3 grupo Tx), mientras que 5 pacientes con osteopenia del grupo AI desarrollaron osteoporosis vs 1 del grupo Tx. Los autores hallaron que el valor de T score crítico para predecir pérdida de DMO es -1,5 ⁽⁶³⁾.

Hay evidencias que indican una mayor acción protectora de los IA esteroides, probablemente debido a su estructura y su mecanismo de acción.

En base a estas evidencias, la Sociedad de Oncología Clínica (ASCO) propone una serie de recomendaciones para manejo del riesgo óseo de las mujeres con cáncer de mama, que se detallan a continuación ⁽⁷³⁾:

Se realizará la densitometría ósea de base

- a todas las mujeres de 65 años o más
- Mujeres postmenopáusicas que reciben IA
- Mujeres con menopausia prematura asociada a la terapia oncológica
- Todas las mujeres entre 60 y 64 años con:
 - Historia familiar de fracturas
 - Peso menor de 70 kg
 - Fracturas no traumáticas previas

De modo tal, que ante el uso de los inhibidores de la aromatasa y quimioterapia, la evaluación ósea y la prevención de la pérdida de masa ósea se torna imperiosa.

Es conveniente evaluar estas pacientes de alto riesgo con una Densitometría Mineral Ósea de columna lumbar y cadera, y con un laboratorio que investigue el metabolismo fosfocálcico (incluyendo calcemia, fostaemia, creatininemia, fosfatasa alcalina y hepatograma, más calciuria, fosfaturia, creatininuria y clearance de creatinina en orina de 24 horas con dieta libre).

Las recomendaciones generales de la NOF (National Osteoporosis Foundation, ^(64,65) hechas en el año

2000, incluyen el aporte adecuado de calcio (1200 mg/día, que se cumple con la ingesta de 3 porciones completas de lácteos), el ejercicio físico frecuente (3 veces a la semana, realizando ejercicios con poca carga y muchas repeticiones para tonificar el músculo y estimular el mecanostato óseo) y el aporte de vitamina D (pacientes con baja exposición solar, internadas, con calciurias normales o bajas, calcemias normales. Se contraindica en insuficiencia renal, frecuente en estos pacientes y en hipercalciurias).

Para decidir tratamiento medicamentoso podemos seguir el lineamiento establecido por el consenso de la National Osteoporosis Foundation ⁽⁶⁵⁾. En estos casos tratamos toda paciente con T score menor a -2 si la paciente no presenta factores de riesgo y con T inferior a -1,5 si los presenta.

Los bifosfonatos (alendronato, risendronato, pamidronato, ibandronato o zoledronato) son la opción terapéutica de elección.

Actualmente se ha incorporado al mercado estimulantes de la formación ósea como el teriparatide y el estroncio, y se encuentran en fase de investigación otras moléculas como los factores de crecimiento, estatinas, osteoprotegerina y nuevos Serms.

Se encuentran también en investigación moléculas nuevas como los **ERD** (Downregulators estrogen receptor), como el Fulvestrant, para el tratamiento del cáncer de mama, que bloquean y disminuyen el número de receptores para E2 y parecen presentar menor efecto sobre la masa ósea.

Los **Inhibidores de la activación del Rank**, como el OPG-fc y el denosumab (anticuerpo anti RankL), se encuentran en fases avanzadas de investigación. El segundo compuesto presenta mayor duración de efectos antiresortivos y es más efectivo a menor dosis que OPG-fc. Ambos disminuyen la pérdida de masa ósea asociada al cáncer y a las MTS ⁽⁶⁶⁾.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos actúan a tres niveles diferentes ⁽⁶⁷⁾:

- A nivel arquitectural:
 - aumentan el grosor de la pared trabecular
 - disminuyen la profundidad de la erosión
 - producen mineralización ósea normal
- A nivel celular:
 - sus grupos fosfato se une a la hidroxipatita, formando compuestos resistentes a la degradación por pirofosfatasas.
 - inhiben el reclutamiento de osteoclastos

- inhiben la adhesión del osteoclasto por medio de cambios en el borde en cepillo de los osteoclastos.

- aumentan la permeabilidad del osteoclasto al calcio y otros iones, alterando el citoesqueleto y disminuyendo su función.

- disminuyen la vida media del osteoclasto por medio de activación de caspasas pro apoptóticas.

• A nivel molecular:

- inhiben la enzima farnesil difosfonato sintetasa, limitando la resorción ósea.

- inhiben enzimas del camino del mevalonato, reduciendo la actividad del osteoclasto.

El alendronato es la droga de este grupo más utilizada. La mayoría de los estudios concuerdan con un aumento del 7% en la DMO de columna y del 4% en la cadera, con una reducción de una nueva fractura vertebral del 47 % y del 51% en cadera ⁽⁶⁸⁾.

La reacción adversa más frecuente es la gastritis y esofagitis.

La dosificación semanal ha demostrado iguales resultados, mejorando la adherencia al tratamiento y disminuyendo las molestias gastrointestinales ⁽⁶⁹⁾.

El risendronato fue estudiado en pacientes con antecedentes de gastritis y aclorhidia, demostrando que presenta mejor tolerancia y acción evidenciable a los 3 meses. El estudio VERT demostró una disminución del riesgo de fractura vertebral de 65% al año y 41% a los 3 años ⁽⁷⁰⁾.

Mc Clung (2001) observó una disminución del riesgo de fractura de cadera del 40% a los 3 años en pacientes con $T \leq -3.0$ y Factores de riesgo o $T \leq -4.0$ ⁽⁷¹⁾.

Sin embargo, un estudio reciente comparó alendronato versus risendronato y halló que el primero incrementó la masa ósea en todos los sitios medidos significativamente superior al risendronato ⁽⁷²⁾.

El pamidronato, ibandronato y zoledronato son opciones endovenosas elegidas habitualmente en intolerancia digestiva, dolor óseo e incumplimiento con vía oral. Son una elección interesante si la paciente tiene una vía para recibir su tratamiento de base.

Estas drogas pueden producir descenso de glóbulos blancos, por lo que se debe realizar un monitoreo anual con hemograma y metabolismo fosfocálcico.

Actualmente, en pacientes con metástasis óseas se recomienda el uso de pamidronato o zoledronato endovenoso, sin superioridad de uno sobre el otro. En este caso los bifosfonatos son de aplicación mensual, con una duración de tratamiento que dependerá del estado clínico de la paciente. En pacientes que han padecido

un cáncer de mama pero no presentan metástasis, todos los bifosfonatos son de elección para el tratamiento de la masa ósea ⁽⁷³⁾.

SERMS

Los moduladores selectivos del Receptor de Estrógenos actúan diferente según el receptor. El citrato de clomifeno, tamoxifeno y raloxifeno son ejemplos de este grupo.

El raloxifeno ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento y prevención de la osteoporosis. Su efecto antagonista sobre la mama permitiría el uso en este grupo de pacientes.

El estudio MORE ⁽⁷⁴⁾ ha demostrado un aumento significativo de DMO en la columna (2,4%) y en la cadera (2,4%) a los 2 años. La prolongación de este estudio a 4 años mostró un descenso del 50% en fracturas vertebrales en pacientes que no se habían fracturado previamente y del 38% en quienes habían padecido fracturas. Sus características particulares son que no presentan efecto sobre la mama (aunque aún no ha sido aprobado para este uso) ni sobre el endometrio. Aumentan los sofocos, lo que limita su uso en pacientes sintomáticas, y presenta el mismo riesgo de trombosis vascular que la THR (3%).

El estudio Core ⁽⁷⁵⁾, continuación del estudio antes citado a 8 años, no mostró disminución en fracturas no vertebrales con respecto al placebo, así como un aumento total de densidad mineral ósea en columna de 4,3% y en cadera de 2,4% en 7 años.

No se recomienda el uso de raloxifeno como terapia extendida luego del uso de tamoxifeno por presentar resistencia cruzada ⁽⁷³⁾.

Actualmente, se están desarrollando nuevos Serms, aún en fase de investigación clínica.

Calcitonina

La calcitonina ha sido muy utilizada. Desgraciadamente el estudio Proof ⁽⁷⁶⁾ mostró un aumento en la DMO de columna (1,5%) a los 5 años, sin reducción de fractura de cadera.

Su única indicación actual es debido a su acción analgésica en el SNC, por lo que se utiliza en pacientes con dolor intenso por fractura, por períodos leves. Sin embargo, no presenta restricciones en aquellas pacientes que han padecido cáncer de mama ⁽⁷³⁾.

PTH

La administración intermitente de PTH estimula la formación ósea.

Neer ⁽⁷⁷⁾ utilizando PTH 1-34 en dosis de 20 y 40 ug/día ha demostrado un aumento de DMO lumbar (9 y 13%) y cadera (3 y 6%) a los 2 años, con disminución de fractura del 65 y 69%, respectivamente.

Las indicaciones actuales se limitan a aquellos pacientes con alto riesgo de fractura o falta de respuesta a otros tratamientos, debido a su administración subcutánea diaria y a su alto costo.

La administración de PTH (molécula intacta), se halla aprobada en Europa, pero no en Estados Unidos.

En estudios en animales jóvenes, esta droga incrementó el riesgo de osteosarcoma, por lo tanto, no se recomienda el uso de teriparatide en pacientes que poseen riesgo de metastásis ósea o de hipercalcemias ⁽⁷³⁾.

Ranelato de estroncio

Se trata de una droga de acción dual, que incrementa la formación ósea, por medio de un aumento en la división de los preosteoblastos, que genera, en forma indirecta, un incremento de la síntesis de la matriz ósea y disminuye la resorción ósea, por medio de la inhibición los osteoclastos ⁽⁷⁸⁾.

Se han realizado dos estudios importantes en esta área, uno sobre la fractura vertebral (SOTI: Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) y otro sobre fracturas no vertebrales (TROPOS: Treatment of Peripheral Osteoporosis).

En el estudio SOTI se incorporaron mujeres con osteoporosis y confirmación de fractura vertebral. El hallazgo principal fue una disminución de nuevas fracturas vertebrales radiológicas del 41% (RR=0,59; CI=0,48-0,73). Sumando las fracturas vertebrales y no vertebrales, la reducción en el riesgo de fractura fue del

32% (RR=0,68) ⁽⁷⁹⁾. El estudio TROPOS incorporó 5091 mujeres con osteoporosis, observando que el uso de ranelato de estroncio disminuía las fracturas de cadera en un 19 % ($p=0,03$). Asimismo, se observó una respuesta significativa en el subgrupo de alto riesgo de fractura. Se halló también un incremento significativo de la densidad mineral ósea (+8,2%) en el cuello femoral, en comparación con el placebo ⁽⁸⁰⁾.

Lamentablemente, aún no hay realizados estudios en pacientes que han padecido cáncer de mama, por lo que no se sabe si existe restricción alguna.

Recomendaciones

La Nams (North American Menopausal Society) ⁽⁸¹⁾ recomienda, como primer medida frente a los sofocos leves a moderados, inducir cambios en los hábitos de vida. Estas recomendaciones son para pacientes en general, aplicables en su integridad a las pacientes que estamos analizando:

- evitar el cambio brusco de temperatura ambiental
- evitar picantes
- evitar cerveza, bebidas y comida muy caliente (producen vasodilatación cutánea y sofocos)
- ingerir bebidas frías
- uso de vestimenta liviana, de algodón y, en lo posible, no sintética.
- abolición del tabaco. En el estudio SWAN ⁽⁸²⁾, se demostró que las fumadoras tendrían un RR= 1,24 (IC 95% 1,12- 1,94) de presentar sofocos.
- realizar ejercicio físico con intensidad moderada a intensa que disminuiría la frecuencia de sofocos ⁽⁸²⁾.

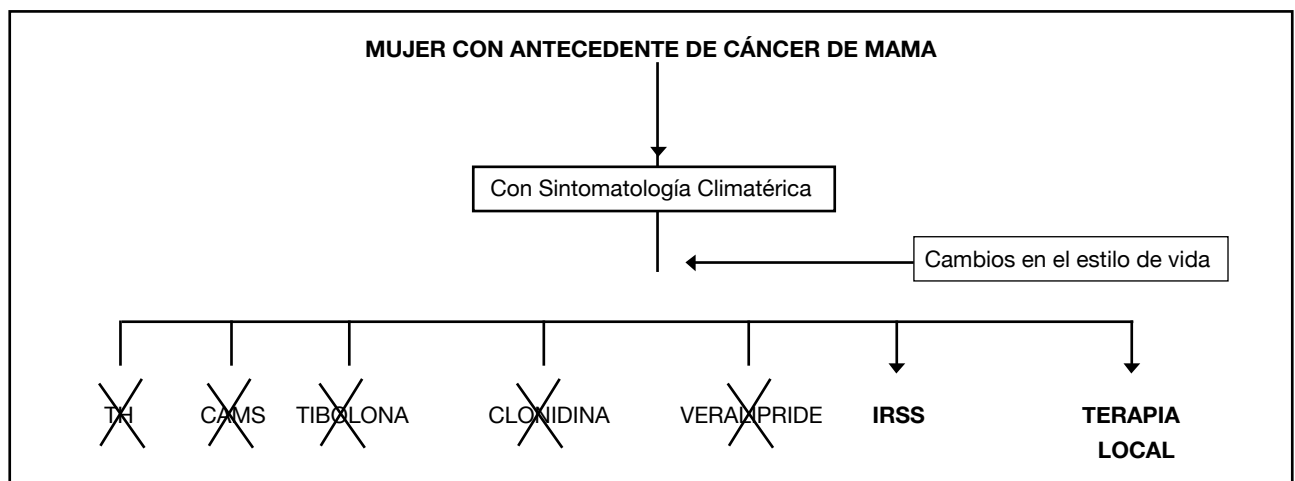


Figura 2. Opciones posibles en el tratamiento de la sintomatología climatérica y la adecuada en la mujer con antecedente de cáncer de mama

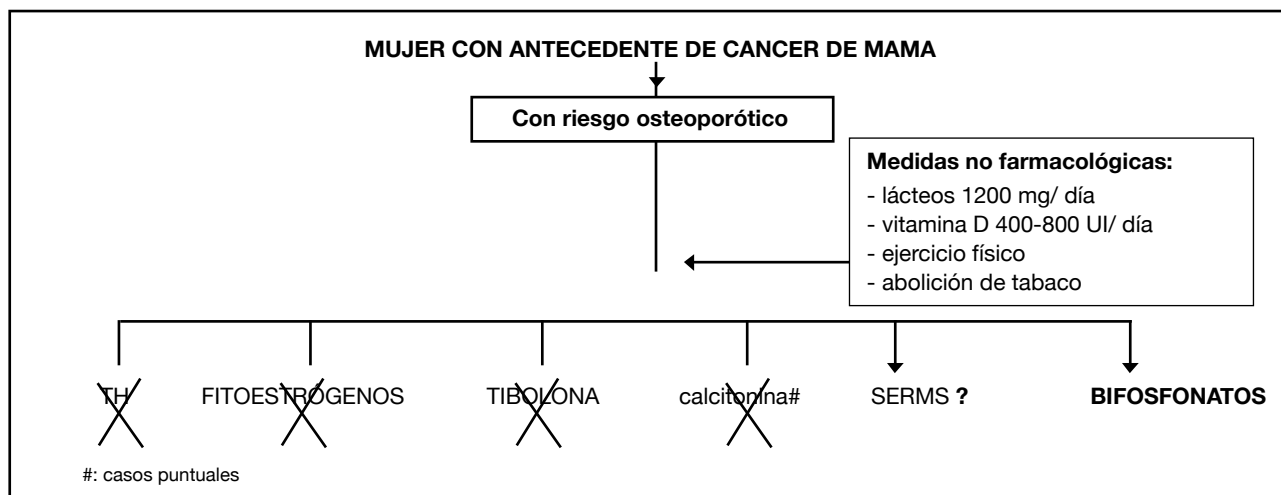


Figura 3. Los bifosfonatos son las drogas de elección en la mujer con riesgo osteoporótico y antecedente de cáncer de mama

Droga	Recomendación en cáncer de mama	
Calcio	✓	Sin restricciones
Vitamina D	✓	Sin restricciones
Bifosfonatos	✓	Sin restricciones
Estrógenos	✗	No, porque aumenta las recidivas
Tamoxifeno	✗	No debe usarse para tratamiento de osteoporosis
Raloxifeno	±	No debe usarse luego de tamoxifeno porque produce resistencia cruzada
PTH	✗	No debe usarse en pacientes con riesgo de MTS óseas o hipercalcemia
Calcitonina	✓	Sin restricciones
Estroncio	?	Sin información en relación al cáncer de mama

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones actuales para el manejo de la masa ósea en pacientes con antecedente de cáncer de mama.

Por lo anteriormente expuesto, sugerimos el siguiente algoritmo terapéutico:

Conclusiones

Frente a la mujer climatérica sintomática que ha sobrevivido a un cáncer de mama, situación muy frecuente en la actualidad, la primera medida es generar cambios en el estilo de vida que reduzcan los síntomas vasomotores.

Luego de poner en práctica los útiles criterios no farmacológicos de la NAMS, la única opción válida en la actualidad para paliar los sofocos es utilizar los **inhibidores de la recaptación de serotonina (Venlafaxina, Paroxetina)**.

Un estudio reciente encuentra disminución significativa de los síntomas vasomotores con técnicas de relajación y electro-acupuntura, probablemente a través de una acción sobre ciertos neurotransmisores que actuarían sobre el hipotálamo ⁽⁸³⁾.

En cuanto a los síntomas urogenitales, tales como dispareunia, sequedad vaginal, disuria, polaquiuria y prurito vulvar, **no está contraindicado el uso de estriol local**, tanto en forma de crema o de óvulos en las dosis habituales.

Para la prevención del riesgo osteoporótico o el tratamiento de la osteoporosis se aconsejan los **bifosfonatos** acompañados de las medidas no farmacológicas enunciadas en la figura 2.

En cuanto para la prevención del riesgo cardiovascular la mujer deberá hacer una dieta adecuada, realizar ejercicios físicos en forma regular, mantener el peso con IMC no mayor a 27 y cintura menor de 88 cm y realizar el control de los lípidos y mantenerlos en los niveles aconsejables.

Finalmente, creemos que el diálogo médico-paciente y el manejo adecuado de los síntomas luego del

tratamiento del cáncer de mama, permiten mejorar la calidad de vida de estas mujeres.

Bibliografía

1. Royer M, Damasco R, Siseles N, Tempone A, Contreras Ortiz O. Tamoxifeno y hormonoterapia de reemplazo: modificaciones sonográficas endometriales y de resistencia vascular. *Revista de Climaterio. Organo Federación Latinoamericana de Climaterio. FLAS-CYM* 1999;3 (1):97-103
2. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:31-47
3. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B, Schenken R, Johnson SR; Women's Health Initiative Investigators. Menopausal Symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-73
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in menopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 studies without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled clinical trial. *JAMA* 2002;288:321-33
7. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27
8. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339-44
9. Li C, Malone KE, Porter PL. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer *J Am Med Assoc* 2003;289:3254-63
10. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risks: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-32
11. De Lignières B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttann F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002;5:322-40
12. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54
13. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed Estrogen Therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-32
14. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The WHI randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12
15. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Non cardiovascular disease outcome during 6-8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement. Study follow up (HERS II). *JAMA* 2002;288 (1):58-66
16. Opatrný L, Dell'aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008;115:169-75
17. Katalinif W, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:427-30
18. Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust* 2002;177:347-51
19. Durna EM, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA, Wren BG. Breast cancer in premenopausal women: recurrence and survival rates and relationship to hormone replacement therapy. *Climacteric* 2004;7:284-91
20. Natrajan PK, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:289-95

- 21) Di Saia P, Brewster W, Ziotas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000;23:541-45
- 22) O'Meara ES, Rossing MA, Darling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754-62
- 23) Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?) a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-55
- 24) Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer (Commentary). *Lancet* 2004;363:410-1
- 25) von Schoultz E, Rutqvist L. Menopausal Hormonal Therapy after Breast Cancer: The Stockholm Randomised Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533-5
- 26) Phillips A, Hahn DW, McGuire JL. Comparative effect of estriol and equine conjugated estrogens on the uterus and the vagina. *Maturitas* 1984;5:147-52
- 27) Bergink EW, Kloosterboer HK, V Der Vies J. Oestrogen binding proteins in the female genital tract. *J Steroid Biochem* 1984;20(4B):1057-60
- 28) Mattsson LA, Cullberg G. A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:392-6
- 29) Utian WH. The place of oestriol therapy after menopause. *Acta Endocrinol* 1980; Suppl 233:51-6
- 30) Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23
- 31) Prelevic GM, Markou A, Arnold A, Bartram C, Puzigaca Z, Ginsburg J. The effect of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis – 8 years follow-up. *Maturitas* 2004;47(3):229-34
- 32) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans MD, Stathopoulos V, Verwiej P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobee DE, Seifert W, Eastell R. The effects of tibolone in older women with osteoporosis (LIFT). *N Engl J Med* 2008; 359 (7) 697-708
- 33) Mueck AO, Lippert C, Seeger H, Wallwiener D. Effects of tibolone on human breast cancer cells and human vascular coronary cells. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267(3):139-44
- 34) Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KP, Kelekis DA, Creatsas GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002;9 (2):110-6
- 35) Palacios S, Menendez C, Rodriguez A. Eficacia clínica de la THS con y sin verapride en la sintomatología climatérica. *Prog Obst Gin* 1993;36:31-6
- 36) Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ. 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;132:788-93
- 37) Kurzer MS. Phytoestrogen Supplement use by women. *J Nutr* 2003;133:1983S-1986S
- 38) Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and Alternative Medicine for menopausal symptoms: A review of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805-13
- 39) Wutke W, Seldlova-Wutke D, Gorkow C. The cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44:S67-S77
- 40) Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KM, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flushes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2739-45
- 41) Freedman RR. Hot Flashes revisited. *Menopause* 2000;7(1):3-4
- 42) Freedman RR. Biochemical, metabolic and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998;70 (2):332-7
- 43) Freedman RR. Core body temperature variation in symptomatic and asymptomatic postmenopausal women: a brief report. *Menopause* 2002;9 (6):399-401
- 44) Freedman RR, Woodward S. Elevated α 2adrenergic responsiveness in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998;70:332-7
- 45) The North American Menopause Society. Treatment of Menopause related symptoms: Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11 (1):11-33
- 46) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Lavasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63
- 47) Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol* 2001 Apr;2(4):199-204
- 48) Schober C, Ansani N. Venlafaxine hidroclorethide for the treatment of hot flashes. *Ann Pharmacoter* 2003;37:1703-7

- 49) Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005 Jan;105(1):161-6
- 50) Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83
- 51) Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-34
- 52) Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24:675-80
- 53) Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993;22:87-94
- 54) Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3694-9
- 55) Campos S. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *The Oncologist* 2004;9:126-36
- 56) Goss PE, Qi S, Cheung AM, Hu H, Mendes M, Pritzker KP. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004 Sep 1;10(17):5717-23
- 57) Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N, Salter J, Nasiri N, Iqbal J, A'Hern R, Dowsett M. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices in postmenopausal women: a pilot study for breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Jul;11(7):614-21
- 58) Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2 years of Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC trial). *J Bone Mineral Res* 2006;21:1215-23
- 59) Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2747-57
- 60) Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J; ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005 Aug 6-12;366(9484):455-62
- 61) Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC; Intergroup Exemestane Study group : 1 year results of the bone sub-protocol. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio Texas, Dec 2005. (Abstract 401)
- 62) Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenkier TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE. Effect of Letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion Study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2007;24 (22):3629-35
- 63) Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack G. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5 years results from anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26 (7):1051-8
- 64) National Osteoporosis Foundation. Guides of prevention and treatment on Osteoporosis. 2000.
- 65) Consensus National de Salud de EEUU. Marzo 27-29, 2000. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online *JAMA* 17(2):1-34
- 66) Valverde P. Pharmacotherapies to manage bone loss associated diseases: a quest for the perfect Benefit to risk ratio. *Current Medicinal Chemistry* 2008;15 (3):284-304
- 67) Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JH, Lakatos P. Mechanism of action of antiresorptive therapy of menopausal osteoporosis. *Endocrine Regul* 2003;37:227-40
- 68) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, Placebo controlled randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8
- 69) Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ; Alendronate Once-Weekly Study Group. Two years results of once weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-96

70. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risendronate on vertebral and non vertebral fractures on women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, 1999;282(14):1344-52
71. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effects of risendronate on hip fractures on women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:333-40
72. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE; Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Double-Blind Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-51
73. Hillner B. American Society of Clinical Oncology 2003 (ASCO 2003). Up date on the role of bifosfonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57
74. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45
75. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005;20 (9):1514-24
76. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study, Proof Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76
77. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344 (19):1434-41
78. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteop Int* 2005;16: s7-s10
79. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350 (5):459-68
80. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90 (5):2816-22
81. North American Menopausal Society. Treatment of menopause vasomotor associated symptoms: position Statement of the North American Menopausal Society. *Menopause* 2004;11 (1):11-33
82. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R. Relation of demographic and life style factors to symptoms in a multiethnic/ ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-73
83. Nedstrand E, Wijma K, Wyin Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric* 2005;8:243-50