

6. Mastalgia. Guía de práctica clínica

Última búsqueda de la información: agosto 2014

Elaboración: septiembre 2014

Próxima actualización: 2017

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

COORDINADOR DEL GRUPO

Fernando Enrique Mainero Ratchelous

Cirujano oncólogo, jefe de servicio de Oncología Mamaria. UMAE Hospital de Ginecobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

AUTORES

Fernando Enrique Mainero Ratchelous

Miguel Ángel López Valle

Ginecoobstetra con especialidad en Patología mamaria. UMAE Hospital de Ginecobstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

Paola Iturralde Rosas

Ginecoobstetra con especialidad en Mastología, Hospital Ángeles Pedregal.

REVISORES INTERNOS

Gilberto Tena Alavez

Ginecoobstetra, miembro del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Director de la UMAE Hospital de Ginecoobstetricia 3 CMN La Raza, IMSS

REVISORES EXTERNOS

Sinuhe Barroso Bravo

Cirujano oncólogo, miembro del Consejo Mexicano de Oncología. Director médico, UMAE Hospital de Oncología, CMN S XXI, IMSS

ASESOR METODOLÓGICO

Héctor A Baptista González

Hematólogo, certificado por el Consejo Mexicano de Hematología. Maestría en Investigación Clínica. Doctorado en Ciencias Químico Biológicas. Director de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Fundación Clínica Médica Sur.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta *Guía de práctica clínica* fue totalmente cubierto por el COMEGO y los autores participantes.

CONTENIDO

Resumen	102
Resumen de las recomendaciones	103
Introducción	103
Objetivos de la guía	105
Alcance de la guía	106
Material y métodos	106
Resultados	107

Recomendaciones108
 Referencias114

RESUMEN

Mastalgia. Guía de práctica clínica

Introducción: la mastalgia es una causa común de consulta. Su origen implica múltiples factores y sus manifestaciones son muy variadas. El tratamiento de esta alteración es diverso, más apegado a costumbres y tendencias que a evidencia científica.

Objetivo: revisar la evidencia que soporta las diversas intervenciones recomendadas para la atención de la mastalgia en mujeres.

Material y métodos: se conformó un grupo de expertos en el tema, quienes seleccionaron las preguntas clínicas relacionadas con la mastalgia. Todos los participantes se capacitaron para uniformar la metodología de búsqueda de la información, estratificación, evaluación, estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de evaluación de la evidencia científica, principios de elaboración de guías de práctica clínica para, de esta forma, unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de información y su interpretación en la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local. Se consultaron las bases de datos electrónicas de fuentes de información primaria y secundaria publicados entre 1980 y 2014.

Resultados: se elaboraron siete preguntas clínicas que permitieron emitir 19 recomendaciones. Las publicaciones disponibles reportan una amplia diversidad de intervenciones médicas formales y otras derivadas de prácticas tradicionales con resultados contradictorios. La mejor evidencia señala que la educación y la información son parte integral del tratamiento de la mastalgia y debe ser la primera línea del mismo. Los antiinflamatorios esteroides son eficaces; sin embargo, se requiere más información al respecto. Para cuadros más severos o persistentes, tamoxifeno y danazol son efectivos.

Conclusiones: existen pocos estudios clínicos controlados que avalen opciones terapéuticas para el tratamiento de la

mastalgia. Para la seguridad y eficacia de algunas intervenciones, la evidencia es escasa pero aceptable, mientras que para otras, simplemente no existe.

Palabras clave: mastalgía, dolor mamario, guía de práctica clínica, antiinflamatorios, tamoxifeno, danazol.

ABSTRACT

Breast pain. Clinical practice guideline

Introduction: Breast pain is a common cause of medical evaluation, multiple causes are recognized, and presentation characteristics are diverse.

Objective: To evaluate evidence that supports, the different interventions in the management of breast pain in women.

Material and methods: A group of medical experts was integrated and by consensus, questions about breast pain where made and the answers were constructed, based in a very extensive and protocolized analysis of the electronic published literature in the english language.

Results: We develop seven clinics questions, which allowed issuing 19 recommendations. Available publications report many number of formal medical and traditional practice interventions, with contradictory results. Best evidence indicates that education and information to the patient are a very important part of management of breast pain and should be the first line therapy. Management with medications is an option in some cases. Non-steroid anti-inflammsatory drugs, are useful, but more information is required. For more severe cases and persistence of symptoms, tamoxifen and danazol are the best options.

Conclusions: In the management of breast pain, very few controlled trials that evaluate specific treatments exist. Security and efficacy for some interventions is for others there is no evidence.

Key words: breast pain, breast pain, clinical practice guideline, anti-inflammatory, tamoxifen, danazol.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. La educación e información son parte integral y la primera línea del tratamiento de la mastalgia. Después de recibir la información, realmente pocas pacientes ameritarán algún tratamiento.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

2. La utilización de un sostén mamario (*brassiere*) bien colocado y con soporte total adecuado disminuirá la mastalgia cíclica y no cíclica.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

3. El cambio en la dosis, formulación y esquema de tratamiento deberá considerarse en mujeres con mastalgia que reciben terapia hormonal de reemplazo, incluso suspenderla si es necesario.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

4. En mujeres con mastalgia no se ha demostrado la eficacia, a favor o en contra, de los anticonceptivos orales.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

5. Hasta el momento no existe suficiente evidencia para recomendar los fitoestrógenos en el tratamiento del dolor mamario.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

6. La progesterona es eficaz en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

7. En pacientes con mastalgia los antiinflamatorios no esteroideos por vía oral son una opción razonable; sin embargo, se requieren más estudios con base en su evidencia de su prescripción.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

8. En pacientes con mastalgia los antiinflamatorios no esteroideos en gel (diclofenaco al 2%) son una opción eficaz para el control localizado en pacientes con mastalgia.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

9. La prescripción de tamoxifeno (10 mg al día) debe considerarse cuando los tratamientos de primera línea no son efectivos.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

10. La prescripción de 200 mg al día de danazol es efectiva en el tratamiento de la mastalgia. Para disminuir sus efectos secundarios puede indicarse sólo en la fase lútea del ciclo.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

11. La bromocriptina es una opción útil en el tratamiento de la mastalgia; sin embargo, es menos eficaz que tamoxifeno o danazol y produce más efectos secundarios.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

12. La mastectomía o mastectomía parcial no es una opción útil en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

13. No se ha demostrado que la suspensión del consumo de cafeína reduzca la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

14. La prescripción de vitamina E no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

15. No existe suficiente evidencia para demostrar la efectividad de la vitamina B6 en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

16. Hasta el momento no existe suficiente evidencia para recomendar el aceite de onagra o prímula en el tratamiento del dolor mamario.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

17. La linaza puede ser considerarse un tratamiento de primera línea de la mastalgia cíclica.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

18. El *Ginseng* no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

19. Existe poca evidencia de la eficacia del *Vitex-Agnus-Castus* en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación débil

INTRODUCCIÓN

La mastalgia se describió en la bibliografía médica en 1829; representa la primera causa de consulta mastológica, seguida del tumor mamario y descarga a través del pezón.¹ Maddox² en 1989 y Ader³ en 2001 reportaron una prevalencia de 66% de mujeres con mastalgia en algún momento de su vida, de las que 22% es de intensidad moderada o severa. El “dolor mamario” que describen las mujeres puede originarse propiamente en ese tejido o ser un dolor referido en otro sitio y que es percibido en la glándula mamaria.

La inervación de la mama proviene de las ramas anteromedial y anterolateral de los troncos intercostales T3 a T5; la irritación de estos nervios en cualquier sitio de su extensión puede asociarse con dolor percibido en la glándula mamaria o el pezón. Una rama de T4 penetra profundamente en la glándula y se extiende hasta el pezón. La irritación de esta rama puede asociarse con el dolor del pezón que describen algunas mujeres.⁴ El dolor también puede percibirse en la mama o la pared torácica a través del nervio intercostal hacia la cara interna del brazo.

La causa exacta de mastalgia es pobremente entendida, pero la asociación con el ciclo menstrual implica una posible participación hormonal.⁵

La mayoría de las mujeres con mastalgia están ansiosas y preocupadas por este síntoma y su posible asociación con cáncer. El reto en el tratamiento de la mastalgia consiste en el equilibrio entre investigación-evaluación correcta, transmitir seguridad y tratamiento efectivo.

El dolor mamario es un síntoma poco común en pacientes con cáncer de mama. En una evaluación de 10 años efectuada en Edinburgo,⁴ se incluyeron 8,504 pacientes con mastalgia como síntoma principal, y solo 220 (2.7%) fueron subsecuentemente diagnosticadas con cáncer. Otro análisis con 4,740 pacientes con cáncer de mama durante el mismo periodo demostró que sólo 4.6% tenía dolor como dato importante de su manifestación clínica. Por lo tanto, la mastalgia no representa un síntoma común de manifestación de cáncer de mama, pero permite evaluar a las mujeres y realizar estudios de detección.

La mastalgia debe evaluarse en forma adecuada y específica. En general, se considera adecuado subdividir en: 1) mastalgia cíclica, 2) mastalgia no cíclica y 3) dolor extramamario.⁶ Después de la evaluación clínica y realizar los estudios adicionales, en caso necesario, se informará y transmitirá confianza y seguridad a la paciente de que no existe una alteración grave, y con esto 85% de las mujeres quedará satisfecha y liberada del temor de padecer cáncer de mama; en el 15% restante, será útil llevar un diario de los síntomas e intensidad (*Cardiff breast pain Chart*),⁷ evaluar después de 2 a 3 meses e identificar ciertas características para planear el tratamiento. Se considera útil alguna de las clasificaciones de intensidad del dolor para crear un parámetro objetivo de respuesta.⁸

Para el estudio de pacientes con mastalgia se propone el siguiente protocolo de seguimiento:

- a Historia y evaluación clínica
- b Clasificación de la mastalgia
- c Estudios de imagen
- d Evaluación objetiva de la intensidad del dolor
- e Discutir las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico

Historia clínica y examen físico

Debe realizarse la historia clínica completa, con evaluación cuidadosa de los antecedentes, factores de riesgo y examen físico.

La información obtenida deberá incluir la localización y severidad del dolor, su relación con el ciclo menstrual, actividad física, influencias hormonales, prescripción de medicamentos o consumo de alimentos.⁸

El examen físico de la columna cervical y torácica, la pared y extremidad superior torácicas puede ser útil para detectar otras causas de dolor.

El dolor mamario es uno de los síntomas más comunes evaluados por los médicos de primer contacto y en las clínicas de patología mamaria. El dolor mamario puede interferir con las actividades cotidianas, las relaciones interpersonales y la calidad de vida.

El síntoma de dolor mamario hace que la paciente programe una cita médica para su evaluación y así descartar la posibilidad de cáncer de mama. La historia clínica consiste en identificar y caracterizar los síntomas mamarios. La información obtenida debe incluir la localización e intensidad del dolor, su relación con actividades físicas, ciclo menstrual, enrojecimiento o calor en la piel que cubre la zona dolorosa y reportar si el dolor impide realizar actividades rutinarias.

Deberán revisarse las influencias hormonales (embarazo, administración de anticonceptivos o terapia hormonal de reemplazo). Además, con la historia clínica pueden identificarse las causas de dolor de origen extramamario. También deberá preguntarse acerca de medicamentos que puedan asociarse con dolor mamario como: antidepresivos, digoxina, metildopa, reserpina, espirolactona, ranitidina, metoclopramida, clorpromazina y estrógenos.^{9,10} El cálculo de riesgo para cáncer de mama debe incluir datos reproductivos, médicos y familiares.

El examen físico de la glándula mamaria debe realizarse con inspección y palpación cuidadosa de cada mama, complejo areola-pezones y ganglios linfáticos regionales, e identificar hipersensibilidad localizada, generalizada o bi-

lateral. Explorar el tejido mamario en diversas posiciones (sentada, decúbito dorsal y decúbito lateral) para diferenciar entre dolor mamario y dolor de la caja torácica.

Los estudios de laboratorio suelen ser innecesarios; sin embargo, la prueba de embarazo puede considerarse en mujeres en edad fértil y que posterior al examen físico represente una posibilidad. Las evaluaciones hormonales (estrógeno, progesterona, prolactina) suelen resultar sin alteraciones en mujeres con mastalgia.¹¹

El dolor mamario puede aparecer en mujeres embarazadas, con mastitis, traumatismo, tromboflebitis, macroquistes y tumores benignos o cáncer; sin embargo, solo un pequeño número de pacientes con mastalgia padece alguna de estas alteraciones. La mayoría de los casos de mastalgia es de origen desconocido. Diversas alteraciones pueden provocar dolor en la mama y su causa podría revelarse al efectuar la historia clínica completa; por tanto, el examen físico cuidadoso consiste en identificar las causas o el origen del dolor: cervicales y de la columna torácica, de la caja torácica, los hombros y las extremidades superiores, el esternón, corazón, pulmones y abdomen.^{3,12}

Clasificación de la mastalgia

1) Mastalgia cíclica: ocurre en mujeres premenopáusicas y está claramente relacionada con el ciclo menstrual. El dolor es típicamente bilateral y difuso, y frecuentemente localizado en los cuadrantes superoexternos, con irradiación a la axila o al brazo homolateral. En ocasiones es unilateral o más intenso en una de las glándulas mamarias.⁸

2) Mastalgia no cíclica: puede asociarse con dolor continuo o intermitente y no asociado con el ciclo menstrual. El dolor es comúnmente unilateral y se localiza en regiones inferointernas de la glándula. Suele afectar a mujeres posmenopáusicas.

3) Dolor no mamario: aparece y es referido, inicialmente, por la paciente como dolor mamario. Después de la evaluación es sencillo diferenciar entre dolor mamario y no mamario. El origen del dolor puede ser difícil de detectar y en ocasiones son múltiples los sitios de afección como: estructuras óseas, cartilaginosas y musculares.

Estudios de imagen mamaria

Es frecuente la solicitud de estudios de imagen de la glándula mamaria. La mastografía deberá considerarse en mujeres de 40 años o mayores, y en quienes tienen antecedente familiar de cáncer de mama a edad temprana (antes de los 40 años de edad).⁸

El riesgo de malignidad en mujeres con mastalgia después de alguna mastografía interpretada como normal es de solo 0.5%. Es poco claro si el dolor que aparece simultáneo a la detección de cáncer se relaciona con éste, o si el síntoma inicia con alguna evaluación mamaria en la que se detecta un cáncer asintomático.¹³ El dolor mamario secundario a cáncer es típicamente unilateral y persistente. En estos casos es útil realizar estudios ultrasonográficos.¹⁴

Evaluación cuantitativa del dolor

El dolor es difícil de evaluar, pues puede aparecer y desaparecer sin algún factor desencadenante obvio, percibirse en otras ocasiones al realizar una actividad o, incluso, en alguna fase del ciclo menstrual. Debe intentarse medir la cantidad y severidad del dolor en relación con el tiempo. Las herramientas para documentarlo son: instrumentos de graduación del dolor (escala visual análoga, escala numérica, escala descriptiva), donde la paciente “califica” la intensidad del dolor con base en su experiencia.¹⁵ También puede llevarse un “diario” del dolor, donde documenta la intensidad y severidad del síntoma a través del tiempo; además, en qué condiciones disminuye, incrementa o, incluso, qué medicamentos consume y cómo raciona al dolor (Figura 1).

Tratamiento farmacológico y no farmacológico

Después de informar a la paciente los hallazgos, posibles causas de su síntoma y, en caso de ausencia de datos de malignidad, neoplasia benigna, se discutirán las opciones farmacológicas y no farmacológicas con sus posibles beneficios y riesgos.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

Actualizar la evidencia científica disponible de las intervenciones para tratamiento de mujeres con mastalgia.

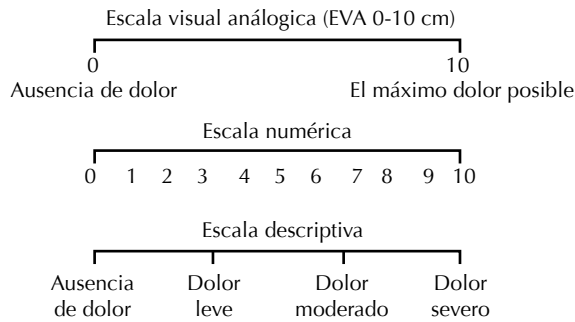


Figura 1. Escala visual análoga para estimar la intensidad del dolor

Alcance de la guía

Pretende cubrir los aspectos de estudio clínico y guías generales del tratamiento de la mujer con mastalgia. Está dirigida a enfermeras en áreas de evaluación y detección de patología mamaria, médicos generales, médicos familiares, epidemiólogos, ginecoobstetras, endocrinólogos y oncólogos

Limitaciones de la guía

Esta guía no contempla a las pacientes en etapa de pubertad, con mastalgia asociada con cáncer, ni eventos traumáticos. No incluye evaluación en varones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se integró un grupo de expertos en mastalgia, ginecólogos y oncólogos, a propuesta del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

Por consenso de los expertos participantes se establecieron los temas de interés relacionados con el tema de mastalgia en la mujer, y se formularon las preguntas relevantes para integrar esta guía. Para precisar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana se seleccionó la modalidad de pregunta clínica. Se presenta en el orden de pregunta clínica, síntesis de la evidencia y el texto de la recomendación, acotando el nivel de evidencia, grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporta.

Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de la evaluación de la evidencia científica y principios de la elabo-

ración de guías de práctica clínica para unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de la información y su interpretación en la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local.

Se establecieron las estrategias de búsqueda para las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica, metanálisis, revisiones sistemáticas) y primaria en las bases electrónicas de datos y bibliografía gris accesible; se obtuvo la información en metabuscadores y la búsqueda se confirmó en bases de datos electrónicas especializadas.

El equipo de trabajo utilizó la valoración del trabajo y la estrategia de las recomendaciones; para ello formularon la clasificación de las recomendaciones de la evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE), estrategia que ha sido adoptada en forma universal, puesto que la función de los grupos de expertos se basa en evaluar la evidencia disponible acerca de una decisión clínica que sea útil en la atención de las pacientes.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron publicaciones que incluyeran a mujeres pospuberales con mastalgia.

Criterios de exclusión

Los artículos o publicaciones con intervenciones referidas a varones, mujeres púberes y eventos traumatológicos y posquirúrgicos.

Criterios de eliminación

La comparación con pacientes púberes, con cáncer, traumatismos o posterior a intervenciones quirúrgicas.

Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Para esta edición de las *Guías de práctica clínica* se empleó la metodología GRADE, propuesta por el grupo internacional de trabajo colaborativo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), que es una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación de la atención de salud. Su objetivo es desarrollar un método común y razo-

nable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia para cada resultado importante se determina con base a la consideración de sus componentes básicos (diseño del estudio, calidad, consistencia y la valoración de si la evidencia es directa o indirecta).

Las etapas para la elaboración de las recomendaciones GRADE, se establecieron de la siguiente manera:

- a Evaluación de la pertinencia de actualización de la guía
- b Identificación de los documentos de información secundaria (revisiones sistemáticas, metanálisis) o en su caso documentos primarios (estudios clínicos).
- c Revisión, modificación o elaboración de las preguntas clínicas estructuradas.
- d Formulación de la síntesis de la evidencia.
- e Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, derivada de la búsqueda de fuentes de información secundaria, se identificaron, evaluaron y seleccionaron los documentos que contuvieran la aplicación del criterio GRADE. Si el documento carecía de tal información se procedió al desarrollo de la metodología GRADE de la siguiente manera:

- Elaboración de la tabla con el resumen de los resultados clínicos importantes para la paciente, de acuerdo con la comparación de cada intervención.
- Establecimiento de la importancia relativa contenida en la tabla de síntesis de la evidencia con los resultados importantes.
- Evaluación de la calidad global de la evidencia a partir de los resultados. Estos datos provienen de la evaluación individual de cada estudio incluido en el análisis, que puede ser muy alta, alta, moderada, baja o muy baja.
- Balance de riesgos y beneficios clasificados como beneficios netos, beneficios con aceptación de riesgos, beneficios inciertos con aceptación de los riesgos y ausencia de beneficios netos.
- Fuerza de la recomendación. En este punto se consideró como fuertemente recomendable o débilmente

recomendable cada intervención analizada, señalando la dirección de la recomendación en contra o a favor de la intervención. De esta manera se identificaron cuatro recomendaciones en este criterio, según el sentido de la pregunta clínica estructurada: fuertemente recomendable a favor de la intervención, fuertemente recomendable en contra de la intervención, débilmente recomendable a favor de la intervención y débilmente recomendable en contra de la intervención.

La fuerza de la recomendación se interpreta de acuerdo con los usuarios del documento. Las implicaciones de una recomendación fuerte para los clínicos deben interpretarse como que la mayoría de las pacientes deberían recibir la intervención recomendada. Mientras que los administradores o gestores en salud, lo interpretan como que la recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.

Las implicaciones de una recomendación débil para los clínicos significan que se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Mientras que para los gestores o administradores de la salud, señalan la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia. Para fines de lectura y presentación, los autores seleccionaron las intervenciones que debieran presentarse en tablas de síntesis de evidencia de los resultados importantes de las intervenciones evaluadas.

La metodología en extenso del protocolo de actualización de las guías de práctica clínica se describe en detalle en el primer capítulo de este libro.

RESULTADOS

I. ¿Cuál es la utilidad de las intervenciones no farmacológicas en la mujer con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

Después de la evaluación adecuada de la glándula mamaria en mujeres con mastalgia, es suficiente la comprobación de que no existe un tumor, casi siempre para que la paciente sienta mejoría emocional y disminución del dolor mamario (cíclico o no cíclico). Con la exploración física adecuada, el riesgo de malignidad es sólo de 0.5%.¹⁶

En un estudio con asignación aleatoria y controlado (n=121), que evaluó la intensidad del dolor mamario¹⁶ después del tratamiento con información y reafirmación de lo benigno del proceso, reportó disminución del síntoma en 70% de los casos. La información se asoció con 85% de efectividad en pacientes con dolor moderado y de 52.3% en casos de mastalgia severa. También se identificó mayor eficacia cuando el dolor era de tipo premenstrual.

La mayor parte de las recomendaciones para el tratamiento de la mastalgia consisten en estudios observacionales, de casos y controles.

Estilo de vida y dieta

La función de las recomendaciones en la dieta y los cambios en el estilo de vida aún se discuten. Algunos estudios observacionales han demostrado que la dieta baja en grasas y carbohidratos complejos proporcionan beneficios.¹⁶⁻¹⁸

La eliminación del consumo de cafeína no ha demostrado beneficio en estudios controlados.^{19,20}

Sostén mamario (*brassiere*) bien colocado

Aun cuando no existen estudios con asignación aleatoria y controlados, se ha demostrado que el sostén mamario bien colocado, que incluya y contenga toda la glándula, puede disminuir el dolor en mujeres con mastalgia, principalmente mamas péndulas o durante el ejercicio para evitar el movimiento.²¹⁻²³ El uso de un sostén suave para dormir ha demostrado disminución de los síntomas en 75 a 85% de los casos. La intervención con soporte mamario es una primera opción para disminuir la mastalgia.^{21,24}

Uso de compresas

Algunas mujeres han reportado ventajas con el uso local de compresas calientes o frías, principalmente quienes sufren mastalgia relacionada con obstrucción ductal por mastitis. No existen estudios aleatorizados que evalúen esta recomendación.

RECOMENDACIONES

1. La educación e información son parte integral y la primera línea del tratamiento de la mastalgia. Después de recibir la información, realmente pocas pacientes ameritarán algún tratamiento.
Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte
2. La utilización de un sostén mamario (*brassiere*) bien colocado y con soporte total adecuado disminuirá la mastalgia cíclica y no cíclica.
Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

II. ¿Cuál es la utilidad clínica de las intervenciones farmacológicas en la mujer con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

Se ha reportado mastalgia leve y temporal, incluso severa, en pacientes que reciben terapia hormonal de reemplazo.²⁵

En un estudio controlado con asignación al azar se comparó la terapia hormonal de reemplazo *vs* tibolona,²⁶ y un grupo control. Se encontró que el dolor mamario se incrementó en las pacientes con terapia hormonal de reemplazo *vs* tibolona después de un año. En otros dos estudios se documentó que el dolor moderado a severo fue significativamente menos frecuente en pacientes que recibieron 17-beta estradiol por vía intranasal *versus* parche o administración del medicamento por vía oral.^{27,28}

No existen reportes que evalúen la modificación o eliminación de la terapia hormonal de reemplazo en pa-

cientes con mastalgia. El tratamiento sugerido incluyó la suspensión de la terapia hormonal de reemplazo, si era necesario, disminuir la dosis y después incrementarla paulatinamente.^{29,30}

Anticonceptivos orales

En mujeres con mastalgia que reciben anticonceptivos orales suele desaparecer el dolor después de algunos ciclos.^{31,32} Cuando el dolor es severo, y no disminuye después de algunos ciclos, puede intentarse reducir la dosis o cambiar a otro medicamento. Si esto no funciona deberá considerarse otro tipo de método anticonceptivo.³⁰

Un estudio que comparó métodos anticonceptivos³² para el dolor mamario reportó 18% de mujeres con terapia transdérmica vs 5.8% que recibían medicación oral; la intensidad del dolor fue referida por 85% de leve a moderada. Algunos estudios multicéntricos^{33,34} reportaron que las mujeres que recibían progesterona parenteral de depósito, con finalidad anticonceptiva, tuvieron significativamente menos mastalgia que el grupo control. No está claro si los anticonceptivos orales causan o disminuyen la mastalgia cíclica.

El cambio de dosis, formulación o continuación de la terapia hormonal debe considerarse una opción apropiada en el tratamiento de la mastalgia.²⁰

Isoflavonas

Hasta la fecha solo un pequeño estudio doble ciego ha evaluado la función de las isoflavonas en el tratamiento de la mastalgia cíclica.³⁵ Ese estudio reportó 8 mujeres con asignación aleatoria que recibieron 40 y 80 mg de isoflavonas *versus* placebo, y demostró que reducían el dolor mamario cíclico; sin embargo, se requieren más estudios antes de emitir una recomendación.

Progesterona

La progesterona tópica, aplicada sobre la glándula mamaria, se ha prescrito en Francia durante muchos años, pero un estudio pequeño con asignación aleatoria no demostró ser superior al placebo.³⁶ Otro estudio con asignación aleatoria, doble ciego, realizado en Italia, evaluó una crema vaginal de

progesterona micronizada y encontró eficacia para reducir el dolor en 64.9% de los casos *versus* 22.2% de los controles.³⁷

Un estudio con asignación aleatoria, doble ciego, que incluyó 26 pacientes, concluyó que la respuesta al tratamiento con acetato de medroxiprogesterona por vía oral no es mejor que al placebo en pacientes con mastalgia.³⁸

RECOMENDACIONES

3. El cambio en la dosis, formulación y esquema de tratamiento deberá considerarse en mujeres con mastalgia que reciben terapia hormonal de reemplazo, incluso suspenderla si es necesario.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

4. En mujeres con mastalgia no se ha demostrado la eficacia, a favor o en contra, de los anticonceptivos orales.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

5. Hasta el momento no existe suficiente evidencia para recomendar los fitoestrógenos en el tratamiento del dolor mamario.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

6. La progesterona es eficaz en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

III. ¿Los analgésicos-antiinflamatorios son eficaces para reducir el dolor en mujeres con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

Analgésicos antiinflamatorios por vía oral

Contrario a lo esperado existe poca investigación relacionada con la prescripción de analgésicos (acetaminofén) o antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con mastalgia.

El acetaminofén puede indicarse, al igual que otros AINES, por vía oral, aunque al parecer la vía tópica es la mejor opción.⁸

En un estudio no con trolado, que incluyó 60 pacientes con mastalgia, tratadas con 100 mg de nimesulide dos veces al día demostró reducción o desaparición del dolor después de 15 días de tratamiento.³⁹

Antiinflamatorios no esteroideos tópicos

Un estudio pequeño de 26 pacientes demostró que el tratamiento con diclofenaco o piroxicam es efectivo en mujeres con mastalgia cíclica y no cíclica.⁴⁰

Los antiinflamatorios tópicos, como diclofenaco al 2%, pueden ser una buena opción en pacientes con mastalgias reflejas. Al parecer, los antiinflamatorios menos potentes, como el ibuprofeno en gel, no son tan eficaces para aliviar los síntomas.^{40,41} Un estudio más grande con asignación aleatoria y cegado, donde se comparó dietilamonió de diclofenaco vs placebo en pacientes con mastalgia cíclica y no cíclica, demostró disminución significativa del dolor y mínimos efectos secundarios con diclofenaco en comparación con placebo.⁴²

El salicilato por vía tópica es una buena opción para el tratamiento de la mastalgia.⁴² La administración por vía cutánea puede considerarse una alternativa o coadyuvante apropiado.^{20,24}

RECOMENDACIONES

7. En pacientes con mastalgia los antiinflamatorios no esteroideos por vía oral son una opción razonable; sin embargo, se requieren más estudios con base en la evidencia de su prescripción.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

8. En pacientes con mastalgia los antiinflamatorios no esteroideos en gel (diclofenaco al 2%) son una opción eficaz para el control localizado.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

IV. ¿El tamoxifeno, danazol o bromocriptina son más efectivos en la reducción del dolor en la mujer con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

Tamoxifeno

Dos estudios con asignación aleatoria y controlados demostraron que el tamoxifeno es superior al placebo en mujeres premenopáusicas con mastalgia cíclica y no cíclica.⁴³

La prescripción de 20 mg/día de tamoxifeno alivió el dolor (reducción de 50% en una calificación análoga lineal) en 71% de las pacientes a los tres meses de seguimiento, comparado con 38% en el grupo control. La dosis de 10 mg/día eliminó los síntomas en 89% de las mujeres a los seis meses *versus* 38% que tuvieron disminución parcial en el grupo que recibió placebo. Ambas dosis se compararon directamente y demostraron respuesta equivalente: 86% con dosis de 20 mg y 90% con dosis de 10 mg. Las respuestas fueron superiores en pacientes con mastalgia cíclica (94%) vs mastalgia no cíclica (56%). En un metanálisis de estudios con asignación aleatoria se encontró que tamoxifeno es más efectivo y sus efectos secundarios son bajos.²⁵ Los efectos secundarios más comunes en periodos cortos incluyen: bochornos (10%); irregularidad menstrual-amenorrea (10%); aumento de peso, náusea, resequedad vaginal y edema (5% o menos).

Los eventos tromboembólicos, el cáncer endometrial y las cataratas son raros, pero graves con la prescripción de tamoxifeno; su incidencia en tratamientos cortos, con dosis bajas, se desconoce en pacientes con mastalgia. El tamoxifeno a dosis de 10 mg al día es efectivo en el tratamiento de la mastalgia.⁴⁴

La prescripción de tamoxifeno durante 3 a 6 meses es una opción apropiada de segunda línea de intervención farmacológica.²⁴

Danazol

En estudios controlados con asignación aleatoria se comparó al danazol vs placebo en mujeres premenopáusicas con mastalgia cíclica^{43,67} y otro estudio de 3 brazos comparó tamoxifeno, danazol y placebo. Primero se comparó la dosis de danazol de 200 mg al día vs placebo en mujeres con mastalgia cíclica, y después de tres meses se realizó un cambio de tratamiento administrando danazol al grupo que

inicialmente se trató con placebo y placebo al grupo inicial de danazol. Las evaluaciones del dolor mostraron respuesta significativa con danazol.⁴³ Otro estudio⁴⁵ evaluó 200 mg al día de danazol, únicamente en la fase lútea del ciclo; las mujeres se asignaron al azar y se siguieron por tres ciclos. Se encontró que el danazol disminuyó las molestias mamarias, sin incrementar los efectos secundarios vs placebo.

Al comparar danazol con tamoxifeno y placebo en mujeres con mastalgia cíclica durante 6 meses, se encontró que 100 mg de danazol dos veces al día, 10 mg/día de tamoxifeno y placebo mostraron eficacia en 65, 72 y 38%, respectivamente. Estadísticamente, al danazol y tamoxifeno fueron equivalentes y más efectivos que el placebo. Los efectos secundarios del danazol con dosis de 200 mg al día son: aumento de peso (30%), irregularidad menstrual-amenorrea o menorragia (50%), cambios en la voz (10%) y bochornos (10%).⁴³

Danazol puede indicarse a pacientes resistentes a los tratamientos convencionales.²⁴

Bromocriptina

La prescripción de 5 mg al día de bromocriptina ha demostrado eficacia en el tratamiento de la mastalgia cíclica, principalmente en estudios con asignación aleatoria y con grupo control (placebo).⁴⁶⁻⁴⁸

Se comprobó que la bromocriptina reduce el dolor, sensibilidad y nodularidad después de tres meses de tratamiento. Además, hubo desaparición del dolor en 65% de las pacientes.

Los efectos secundarios aparecieron en 40% de las pacientes, principalmente: náuseas, mareo, hipotensión postural y cefalea. El segundo estudio es un trabajo multicéntrico europeo⁴⁸ que analizó a mujeres premenopáusicas con mastalgia cíclica. Ambos brazos (bromocriptina vs placebo) mostraron disminución significativa del dolor mamario, pero la bromocriptina fue más efectiva al mostrar reducción absoluta en 45% de las pacientes.

Los efectos secundarios de la bromocriptina fueron: náuseas (32%), mareo (12%) y vómito (7%). De manera global, 11% de las pacientes que recibieron bromocriptina y

6% del grupo placebo descontinuaron el tratamiento debido a los efectos secundarios.

Se ha demostrado que la cabergolina tiene la misma seguridad y eficacia que la bromocriptina en el tratamiento de la mastalgia.⁴⁹

RECOMENDACIONES

9. La prescripción de tamoxifeno (10 mg al día) debe considerarse cuando los tratamientos de primera línea no son efectivos.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

10. La prescripción de 200 mg al día de danazol es efectiva en el tratamiento de la mastalgia. Para disminuir sus efectos secundarios puede indicarse sólo en la fase lútea del ciclo.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

11. La bromocriptina es una opción útil en el tratamiento de la mastalgia; sin embargo, es menos eficaz que tamoxifeno o danazol y produce más efectos secundarios.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

V. ¿La intervención quirúrgica comparada con los fármacos tiene mayor efectividad en el control del dolor en la mujer con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

La experiencia con cirugía para el alivio de la mastalgia es limitada. Solo cuatro pacientes, en la *British Breast Clinic*, se han sometido a mastectomía por mastalgia en los últimos 12 años⁵⁰ y solo a 12 de 1,054 pacientes evaluadas en la *Cardiff Mastalgia Clinic* se les realizó un procedimiento quirúrgico en 25 años.⁵⁰

Un estudio retrospectivo, de los expedientes de este último grupo,³⁵ encontró que solo las mujeres a quienes se efectuó mastectomía estaban libres de dolor mamario; otros tipos de cirugía no se asociaron con disminución del dolor.⁵¹

Es importante diferenciar la verdadera mastalgia de otras causas de dolor, básicamente el musculoesquelético y el referido. Una serie de 5 casos de mujeres con dolor mamario fue controlada con cirugía descompresiva cérico-axilar.²⁰ Todas las pacientes tenían dolor en el brazo asociado con el dolor mamario. La cirugía debe considerarse en una minoría de las pacientes con mastalgia y que son resistentes a los demás tratamientos. A las pacientes deberán informárseles las complicaciones y en 50% de los casos persistirá el dolor.⁵² La evidencia no apoya la mastectomía en el tratamiento de la mastalgia.²⁰

RECOMENDACIÓN

12. La mastectomía o mastectomía parcial no es una opción útil en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

VI. ¿Las intervenciones farmacológicas no hormonales son efectivas para reducir el dolor en la mujer con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

Cafeína

El interés en la cafeína como agente causal de la enfermedad fibroquística de la mama surgió de dos estudios observacionales,^{53,54} cuya terminación de los signos y síntomas ocurrió en 85% de las pacientes que se abstuvieron de ingerir metilxantinas durante ocho semanas o más. En seis reportes con diseño de casos y controles se abordó la relación entre metilxantinas y enfermedad fibroquística: 4 fueron negativos⁵⁵⁻⁵⁸ y 2 positivos.^{59,60}

Estos estudios son de relevancia limitada para la mastalgia, debido a que los casos fueron identificados por clínica o por obtención de biopsia por enfermedad benigna de la mama, y no por la coexistencia y categorización de la mastalgia. Se realizaron tres estudios controlados para determinar la eficacia de evitar el consumo de metilxantinas en el tratamiento de los cambios fibroquísticos. El único estudio con resultado positivo⁶¹ fue limitado, debido a que no fue cegado (que el examinador conociera el tratamien-

to implementado) y por la ausencia de intervención con placebo. Además, el efecto observado, aunque estadísticamente significativo, fue pequeño para considerarse clínicamente importante.

Los dos estudios negativos,^{62,63} aunque fueron más pequeños, son metodológicamente adecuados. En ambos no se observaron beneficios después de seis meses con una dieta libre de cafeína.

Vitamina E

Tres estudios^{64,65} demuestran que la vitamina E no es mejor que el placebo en el tratamiento de la enfermedad mamaria benigna. En el primer estudio, a las pacientes se les preguntó si su dolor mamario había disminuido, se incrementó o permaneció sin cambios después de 2 a 3 meses de tratamiento. En cada grupo, 40% reportó disminución del dolor. El segundo estudio no evaluó el dolor mamario, ni encontró cambios en la nodularidad mamaria. El tercero tampoco reportó disminución en la nodularidad mamaria o densidad mastográfica, y aun cuando más mujeres, en el grupo que consumía vitamina E, reportaron disminución de la sensibilidad mamaria, no fue estadísticamente significativa. La vitamina E no tiene indicación en el tratamiento de la mastalgia.²⁰

Vitamina B6

Algunos estudios no controlados señalan resultados mixtos con la prescripción de vitamina B6 en el tratamiento de la mastalgia cíclica.⁴¹

Un estudio pequeño de 42 pacientes, doble ciego y controlado, encontró que la vitamina B6 (200 mg al día) vs placebo no disminuye significativamente la mastalgia.⁶⁶

RECOMENDACIÓN

13. No se ha demostrado que la suspensión del consumo de cafeína reduzca la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

14. La prescripción de vitamina E no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

15. No existe suficiente evidencia para demostrar la efectividad de la vitamina B6 en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

VII. ¿Cuál es el efecto de las intervenciones terapéuticas no médicas en la mujer con mastalgia?

Síntesis de la evidencia

Aceite de onagra o prímula (Evening primrose oil)

Toda la evidencia que soporta el uso del aceite de onagra o prímula proviene de Escocia y Gales. Se publicaron dos estudios,^{67,68} ambos con errores metodológicos y ninguno en revistas médicas de calidad. Las pacientes con antecedente de mastalgia cíclica o no cíclica, mínimo de seis meses, fueron asignadas al azar para recibir aceite de onagra o placebo durante tres meses, seguido de aceite de onagra durante tres meses adicionales de manera abierta. La mastalgia no cíclica no mostró disminución con el aceite de onagra. Las pacientes con mastalgia cíclica tuvieron disminución significativa con el consumo de aceite de onagra o prímula durante tres meses, a diferencia del grupo placebo. Los dolores de la glándula mamaria volvieron a los niveles pretratamiento a los seis meses, aun cuando continuara el tratamiento con aceite de onagra, y el grupo control no mostró reducción del dolor cuando se incluyó aceite de onagra o prímula.

Dos estudios clínicos controlados^{69,70} no mostraron eficacia del aceite de onagra o prímula en el tratamiento de la mastalgia cíclica con dosis no estándar de 3 g administrados durante la fase lútea, únicamente. Después de un ciclo inicial sin tratamiento, las pacientes recibieron aceite de onagra o placebo durante tres meses y después se cruzaron al tratamiento contrario. El aceite no tuvo efecto en el dolor mamario. Los dos últimos estudios son metodológicamente rigurosos y administraron dosis estándar y duración bien establecida para el aceite de onagra; sin embargo, sus resultados no pueden generalizarse, ya que las pacientes fueron seleccionadas de un grupo que sufría síndrome premenstrual.

Otro estudio publicado en 2002 tampoco demostró de manera significativa disminución del dolor con aceite de primerose.⁷¹

En conclusión, no se ha demostrado la eficacia del aceite de onagra en el tratamiento de la mastalgia.^{20,24}

Aceite de lino o linaza

Un estudio canadiense examinó los efectos de la linaza en la dieta de mujeres con mastalgia cíclica severa. Se incluyeron 116 mujeres en un estudio doble ciego, controlado y con placebo. En el grupo de tratamiento se administraron 25 g al día de linaza en una pieza de pan y se evaluaron por cuatro ciclos menstruales. No hubo una evaluación a largo plazo. El dolor mamario disminuyó en ambos grupos, pero fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con linaza. Este estudio se muestra como una promesa y merece continuar investigándose.²⁰

El aceite de linaza es una opción de tratamiento de primera línea en los casos de mastalgia cíclica.²⁰

Ginseng

En una publicación de la *Canadian Pharmacist Association and the Canadian Medical Association* citan al *Ginseng* como factor contribuyente para la mastalgia.⁷² No se encontraron estudios controlados con base en su seguridad y eficacia para esta alteración.

Vitex agnus-castus (chasteberry)

Este fruto y su efecto en la mastalgia cíclica se investigó en un estudio con asignación aleatoria, doble ciego, controlado y con placebo en 97 mujeres; el compuesto demostró eficacia y fue bien tolerado en el tratamiento de la mastalgia.⁷³

RECOMENDACIONES

16. Hasta el momento no existe suficiente evidencia para recomendar el aceite de onagra o prímula en el tratamiento del dolor mamario.

Nivel de evidencia baja. Recomendación débil

17. La linaza puede considerarse un tratamiento de primera línea para la mastalgia cíclica.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

18. El *Ginseng* no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación fuerte

19. Existe poca evidencia de la eficacia del *Vitex-Agnus-Castus* en el tratamiento de la mastalgia.

Nivel de evidencia muy baja. Recomendación débil

REFERENCIAS

- Sangma MB, Panda K, Dasiah S. A clinico-pathological study on benign breast diseases. *J Clin Diagn Res* 2013;7(3):503-6.
- Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg* 1989;13(6):699-705.
- Ader DN, et al. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001;22(2):71-6.
- Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ* 2013;347:f3288.
- Preece PE, et al. Clinical syndromes of mastalgia. *Lancet* 1976;2(7987): 670-3.
- Bishop HM, Blamey RW. A suggested classification of breast pain. *Postgrad Med J* 1979;55(Suppl 5):59-60.
- Chart CBP. Breast Pain Chartin. *Am J Obstet Gynecol* 2014;191:1942-1949.
- Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004;79(3):353-72.
- Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000;61(8):2371-8, 2385.
- Meisner AL, Fekrazad MH, Royce ME. Breast disease: benign and malignant. *Med Clin North Am* 2008;92(5):1115-41.
- Belieu RM. Mastodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21(3):461-77.
- Dixon JM. Managing breast pain. *Practitioner* 1999;243(1599):484-6, 488-9, 491.
- Duijm LE, et al. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ* 1998;317(7171):1492-5.
- Smith DN, et al. The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: results from 500 consecutive breast biopsies. *J Ultrasound Med* 2001;20(1):43-9.
- Ahlers SJ, et al. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesth Analg* 2010;110(1):127-33.
- Barros AC, et al. Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 1999;5(3):162-165.
- Boyd NF, et al. Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988;2(8603):128-32.
- Goodwin PJ, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(2):430-7.
- Levinson W, Dunn PM. Nonassociation of caffeine and fibrocystic breast disease. *Arch Intern Med* 1986;146(9):1773-5.
- Rosolowich V, et al. Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(1):49-71; 58-60, 72-4.
- Wilson MC, Sellwood RA. Therapeutic value of a supporting brassiere in mastodynia. *Br Med J* 1976;2(6027):90.
- Hadi MS. Sports brassiere: Is It a Solution for Mastalgia? *Breast J* 2000;6(6):407-409.
- Mason BR, Page KA, Fallon K. An analysis of movement and discomfort of the female breast during exercise and the effects of breast support in three cases. *J Sci Med Sport* 1999;2(2):134-44.
- Kataria K, et al. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg* 2014;76(3):217-22.
- Speroff L, et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(17):1397-403.
- Colacurci N, et al. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80(2):235-8.
- Mattsson LA, et al. Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):545-52.
- Lopes P, et al. Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):906-12.
- Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast. *BMJ* 2001;323(7326):1381-2.
- Kilmborg V. Etiology and management of breast pain. In *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant disease*. Bland KI, editor. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
- Olawaiye A, et al. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med* 2005;50(12):933-9.
- Audet MC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAM*, 2001;285(18):2347-54.
- Euhus DM, Uyehara C. Influence of parenteral progesterones on the prevalence and severity of mastalgia in premenopausal women: a multi-institutional cross-sectional study. *J Am Coll Surg* 1997;184(6):596-604.
- Uzan S, et al. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992. 43(3):219-27.
- Ingram DM, et al. A double-blind randomized controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast* 2002;11(2):170-4.
- McFadyen IJ, et al. Progesterone cream for cyclic breast pain. *BMJ* 1989;298(6678):931.

37. Nappi C, et al. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. *J Endocrinol Invest* 1992;15(11):801-6.
38. Maddox PR, et al. A randomised controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72(2):71-6.
39. Pierart JP. Eficacia clínica de la nimesulida en el tratamiento de la mastalgia. *Rev Chil Cir* 2003;55:326-34.
40. Irving AD, Morrison SL. Effectiveness of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of breast pain. *J R Coll Surg Edinb* 1998;43(3):158-9.
41. McFayden IJ, et al. Cyclical breast pain--some observations and the difficulties in treatment. *Br J Clin Pract* 1992;46(3):161-4.
42. Colak T, et al. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 2003;196(4):525-30.
43. Srivastava A, et al. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007;16(5):503-12.
44. Fentiman IS, et al. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg* 1988;75(9):845-6.
45. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):18-23.
46. Parlati E, et al. Bromocriptine for treatment of benign breast disease. A double-blind clinical trial versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(6):483-8.
47. Nazli K, et al. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989;43(9):322-7.
48. Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet* 1990;335(8683):190-3.
49. Aydin Y, et al. Cabergoline *versus* bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150(2):203-6.
50. Mansel RE. Breast pain and nodularity. In: *Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management.* Hughes LM, Webster RE, editors. London: WB Saunders, 2000.
51. Davies EL, et al. Is there a role for surgery in the treatment of mastalgia? *Breast* 1999;8(5):285-8.
52. Davies EL, et al. The long-term course of mastalgia. *J R Soc Med* 1998;91(9):462-4.
53. Minton JP, et al. Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease. *Surgery* 1979;86(1):105-9.
54. Minton JP, et al. Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease. *Surgery* 1981;90(2):299-304.
55. Marshall J, Graham S, Swanson M. Caffeine consumption and benign breast disease: a case-control comparison. *Am J Public Health* 1982;72(6):610-2.
56. Schairer C, Brinton LA, Hoover RN. Methylxanthines and benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1986;124(4):603-11.
57. Lubin F, et al. A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease. *JAMA* 1985;253(16):2388-92.
58. Lawson DH, Jick H, Rothman KJ. Coffee and tea consumption and breast disease. *Surgery* 1981;90(5):801-3.
59. Boyle CA, et al. Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: a case-control epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 1984;72(5):1015-9.
60. La Vecchia C, et al. Benign breast disease and consumption of beverages containing methylxanthines. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(5):995-1000.
61. Ernster VL, et al. Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a randomized trial. *Surgery* 1982;91(3):263-7.
62. Allen SS, Froberg DG. The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: a randomized clinical trial. *Surgery* 1987;101(6):720-30.
63. Parazzini F, et al. Methylxanthine, alcohol-free diet and fibrocystic breast disease: a factorial clinical trial. *Surgery* 1986;99(5):576-81.
64. London RS, et al. The effect of vitamin E on mammary dysplasia: a double-blind study. *Obstet Gynecol* 1985;65(1):104-6.
65. Ernster VL, et al. Vitamin E and benign breast "disease": a double-blind, randomized clinical trial. *Surgery* 1985;97(4):490-4.
66. Smallwood J, Ah-Kye D, Taylor I. Vitamin B6 in the treatment of pre-menstrual mastalgia. *Br J Clin Pract* 1986;40(12):532-3.
67. Preece PH, Gilbert JJ, Walker L, Pashby D, Mansel NL, et al. Evening primrose oil (efamol) for mastalgia. In: *Clinical uses of essential fatty acids.* Horrobin D, editor. 1st ed. Montreal: Eden Press, 1982.
68. Mansel RP, Hughes JK. Effects of essential fatty acids on cyclical mastalgia and in Omega-6 essential fatty acids: pathophysiology. Horrobin D, editor. New York: Wiley-Liss, 1990.
69. Collins A, et al. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81(1):93-8.
70. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990;153(4):189-92.
71. Blommers J, et al. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1389-94.
72. Staba ES, Herbs JE. *Everyday referenc for health professionals.* Ottawa: Canadian Pharmacist Association and the Canadian Medical Association, 2000.
73. Halaska M, et al. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol* 1998;63(5):388-92.