

3538
1217
113
2021
2021
2021
2021

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD FIBROQUISTICA MAMARIA
(TAMOXIFEN, DANAZOL Y VITAMINA E)

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA

DRA. MILLAN TORRES LAURA ELENA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

[Signature]
DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO
COORD. DE CAPACITACION Y
DESARROLLO E INVESTIGACION.

[Signature]
DR. JAIME HERNANDEZ RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO

[Signature]
L. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA
DR. OSCAR TREJO SOLORIZANO
COORD. DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA.

DIPLOMA
OCT. 31 1994
GLIDIO
REPARTO DE LOS SERVICIOS DE
MANTENIMIENTO E INVESTIGACION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ OCT. 31 1994 ★
COORDINACION DE
CAPACITACION Y DESARROLLO
POSTGRADO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

I.S.S.S.T.E.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD FIBROQUISTICA MAMARIA (TAMOXIFEN, DANAZOL Y VITAMINA E)

AUTOR: DRA. MILLAN TORRES LAURA ELENA

DOMICILIO: AV. VICENTE GUERRERO # 306,
COL. VISTA HERMOSA,
CUERNAVACA, MOR.

ASESOR: DRA. MARIA DEL CARMEN GARCIA MARTINEZ
DR. EFRAIN ALVARADO ALCOCER.

VOCAL DE INVESTIGACION: DR. CARLOS MENESES CAMPOS



DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
JEFE DE INVESTIGACION



DR. ENRIQUE MONTIEL TAMAYO
JEFE DE CAPTACION Y
DESARROLLO

México D.F. a 30 de Septiembre de 1994

CONTENIDO

- 1.- RESUMEN.
- 2.- INTRODUCCION
- 3.- MATERIAL Y METODOS.
- 4.- RESULTADOS.
- 5.- DISCUSION.
- 6.- GRAFICAS.
- 7.- BIBLIOGRAFIA.

RESUMEN

En el siguiente reporte se analiza un estudio prospectivo sobre el manejo con Tamoxifen, Danazol, y vitamina E en 150 pacientes dignosticadas como portadoras de mastopatía fibroquística (MFQ). Todas las pacientes fueron evaluadas en base a exploración física, mastografía y U.E.S.G; las pacientes fueron repartidas de manera aleatoria en 3 grupos.

El grupo 1, recivio Tamoxifen, 10 mgs. al día por 4 meses. Setenta y cuatro por ciento (37) de las pacientes estuvieron libres de sintomas (mastodinia y reducción del volumen de los microquistes) durante 12 meses posteriores al tratamiento. Solo 3 pacientes presentaron náusea y bochorno.

En el grupo 2, el grupo con manejo en base a Danazol (200 mgs. al día por tres meses) observamos en el 50% de los casos (25 pacientes) la total resolución de los sintomas.

Solo 3 pacientes, 10%, en el grupo 3, tratadas con vitamina E , respondieron a este medicamento (600 mgs al día por 3 meses), aunque sin la disminución en el volumen de los quistes.

Se concluyo el efecto benéfico del tamoxifen en el alivio del cortejo sintomático en la M.F.Q asi como de la reducción de microquistes.

Palabra clave : Tratamiento de la Mastopátia Fibroquística ;

TAMOXIFEN-DANAZOL-VITAMINA E

ABSTRACT

In the present report we show a prospective study about the management with Tamoxifen, Danazol and vitamina E in 150 patients with the diagnosis of fibroquistic mastopathy (M.F.Q.) All of them were evaluated with physic exploration, mastography and U.E.S.G., All the patients were divided in three design randomized groups.

The group 1 received tamoxifen, 10 mgs./day during 4 months. Seventy-four percent (37) of the patiens were free of symptoms (mastodinia and reduccion of the volume of microcyst) during 12 months. Only 3 patients showed nausea and hot breeze.

In the group 2; the Danazol group (200 mgs./ day during 3 months) we observed in 50% of the cases (25 patients) total resolution of the symptoms.

Only in 5 patients, 10% in the group 3, treatment with vitamin E , respond to this management (600 mgs./day / 3 months); although without dismished of cyst volume.

It was concluded the benefical effect of Tamoxifen in the relief of the symptomatic court in the relief of the symptomatic court in the M.F.Q. and the reduction of the microcyst too.

Key word: fibroquistic Mastopathy therapy. :

-TAMOXIFEN-DANAZOL-VITAMINA E

INTRODUCCION

El termino mastopatía fibroquística (MFQ) se aplica a un grupo de lesiones benignas de la mama que tienen su origen en el epitelio de los conductos, en la cual se aprecia una alteración multifactorial de la información hormonal en las células mamarias de la mujer. El resultado final es la distorsión de la estructura normal del tejido mamario, lo cual produce un complejo cuadro de signos y síntomas, siendo la principal la mastopatía cíclica (1,2).

Fisiopatología: La mama es un órgano blanco para múltiples hormonas que interactúan de manera compleja. En la MFQ hay alteraciones, que ya sea a nivel del órgano blanco o a nivel de la homeostasis endocrina. El predominio del estrógeno sobre la progesterona se ha considerado como causa del desarrollo de enfermedad fibroquística de la mama (1,2)

Patogenia: Los estrógenos estimulan el estroma mamario (hiperactividad fibroblástica, edema), causan además proliferación del epitelio ductal-alveolar. Usualmente la fibrosis precede y predomina la proliferación epitelial. En la enfermedad fibroquística se encuentra en el mismo espécimen fibrosis formación de quistes, proliferación epitelial, atrofia lóbulo alveolar. Por lo tanto la enfermedad presenta simultáneamente cambios progresivos y regresivos. La ramificación ductal, la proliferación epitelial intraductal (papilomatosis), la hiperplasia lobular y la proliferación del tejido conectivo intralobular puede presentar cambios regresivos como la adenofibrosis, adenosis esclerosante, dilatación de conductos, formación quística y calcificación. La pérdida de elementos del páncreo (ductos y alveolos) con fibrosis intralobular y periductal y se encuentra en la enfermedad crónica.

Formación de quistes: se realiza como consecuencia de obstrucción por fibrosis estromal y secreción ducto-alveolar persistente, el material secretado es retenido llevando a la dilatación de ductos terminales (ectasia ductal) y alveolar. Veinte a cuarenta por ciento de las enfermas con MFQ presentan formación de microquistes: el líquido del quiste contiene proteínas, hormonas (prolactina, estrógenos, andrógenos, HGC, hormona del crecimiento, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante) glucosa, minerales y colesterol. (1,3,4,2).

Clinicamente en la MFQ se pueden reconocer tres fases:

F1: cambios quísticos benignos en mujeres entre 20 y 30 años de edad, con ciclos menstruales acortados (21 a 24 días. Dolor mamario premenstrual de una semana de duración. El cuadrante superior externo a menudo se encuentra denso y doloroso.

F2: lesiones progresivas en mujeres entre 30 y 40 años de edad se aprecia nodularidad, lesiones hasta de 1 cm, dolorosas, placas fibroquísticas, quistes de 2 a 3 cm, el dolor mamario se acentúa incluso dos a tres semanas y en ocasiones es permanente.

F3: Mastopatía avanzada en mujeres de casi 40 años de edad. El dolor mamario prácticamente es permanente. Hay quistes mayores de 3 cm con paredes fibrosas. (1,2,3,4)

Diagnóstico: desde el punto de vista clínico, los síntomas más frecuentes comprenden dolor mamario de localización, duración, intensidad e irradiación variable, según la fase en que se encuentre la MFQ. La intensidad del mismo depende del umbral particular de las pacientes y es posible describirlo como intenso, moderado o leve, de manera habitual ocurre en las dos mamas, pero en pocos casos se refiere exclusivamente en una. Las irradiaciones más comúnmente señaladas son hacia el cuello.

Cuando el dolor se relaciona con las menstruaciones, al parecer el sangrado catamenial lo habitual es la disminución de la intensidad del mismo o su desaparición para volver a presentarse en el siguiente ciclo (1,3,2)

En la exploración física y en los casos de variedad de quistes pequeños, los datos que sobresalen se refieren a la existencia única o bilateral de aumento de consistencia y nodularidad del parénquima mamario, más evidente en el cuadrante superior externo. La palpación casi siempre causa dolor y a veces, cuando hay agrupamiento de quistes, se tiene la sensación de palpar un verdadero tumor de límites imprecisos duro doloroso denominado como "zona de sistematización de MFQ", dichas áreas son las que plantean el diagnóstico diferencial con respecto al cáncer y en ocasiones, es necesario llegar incluso a la identificación histopatológica. Las adenomegalias axilares, cuando se presentan, tienen datos inflamatorios. (1,2,3,4)

El diagnóstico clínico se complementa ocasionalmente con biopsia por aspiración con aguja fina, que tiene una sensibilidad del 90% En mujeres con secreción por el pezón, la citología es igualmente útil. La mamografía: tiene, debido a la densidad aumentada del parénquima, sólo una sensibilidad de 80% en la MFQ. La evidencia mamográfica de enfermedad fibroquística es dada por un patrón denso que es indicativo de proliferación del tejido conectivo (fibrosis) (1,2,4,5)

En el tratamiento se ha utilizado: El Danazol: es un andrógeno sintético derivado isoxazol de 17-alfa-etinilttestosterona. Este suprime la función ovárica y la producción de esteroides sexuales, inhibe la hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante, también lo hace directamente en las enzimas encargadas de la esteroidogénesis a nivel ovárico y puede actuar uniéndose a los receptores hormonales esteroides en los tejidos blancos. Tiene una actividad antiandrogénica, antiestrogénica y antiprogestacional leve, y produce efectos androgénicos leves y anabólicos. A la dosis de 200 mg x día produce efectos positivos en la reducción del diámetro quístico en mujeres con quistes mamarios de 20 mm de diámetro.(4)

El tamoxifen: este fármaco es un antiestrogénico no esteroide, que actúa fundamentalmente inhibiendo los efectos de estrógenos endógenos quizá por unirse con los receptores estrógenicos citoplásmicos.(2,3,6,7)

Se ha informado 75% de respuestas objetivas con tamoxifen a dosis de 10 mg diarios del quinto al vigésimo quinto día del ciclo menstrual.(2,3,6,7).

Se reporta regresión de las lesiones benignas con tamoxifen en un estudio realizado en 63 pacientes, el tamoxifen fue bien tolerado en la mayoría de las pacientes, siete experimentaron efectos colaterales los cuales incluyeron náuseas, desvanecimiento y bochornos. Disminución del tamaño de los nódulos hasta el punto de no ser palpables. En el seguimiento de doce meses posteriores al tratamiento las lesiones desaparecieron y la recurrencia de los signos y síntomas de la lesión (71%).(3,13)

Vitamina E: inhibe la oxidación de constituyentes celulares especiales (peroxidación inducida por radicales). La vitamina E regula la síntesis de enzimas y proteínas específicas requeridas en la diferenciación y adaptación de tejidos.(1,3,6,8,9,10)

El tratamiento con vitamina E se ha reportado de forma no concluyente su beneficio en el tratamiento de la enfermedad benigna de la mama (10,11,12).

PROPOSITO DE ESTUDIO:

Con el objetivo de evaluar la utilidad y efectos colaterales del Tamoxifen, Danazol y Vitamina E en la Enfermedad Fibroquística de la mama, se efectuó un estudio prospectivo en el servicio de clínica de mama del Hospital Regional Adolfo Lopez Mateos del I.S.S.S.T.E.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron los expedientes médicos de 150 pacientes de clínica de mama del hospital regional "Lic Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE. Durante el periodo comprendido de marzo de 1992 a septiembre de 1994.

Se determino en forma arbitraria el grado de severidad del padecimiento como leve, moderada y severa. Para lo anterior se tomo en cuenta criterios clínicos, mastográficos, ultrasonográficos y en algunos casos el histopatológico. Para el estudio unicamente se tomo en cuenta a las pacientes valoradas como portadoras de mastopatía fibroquística (MFQ) severa a las cuales se les realizo un seguimiento mínimo a dos años.

Las 150 pacientes fueron divididas en tres grupos de 50 pacientes cada uno. El primer grupo se manejo con tamoxifen a dosis de 10 mg al día, del día cinco al veinticinco del ciclo menstrual por 4 meses consecutivos. Un segundo grupo estuvo constituido por aquellas pacientes con tratamiento con danazol 200 mg al día durante 3 meses y por último un grupo que recibio vitamina E a dosis de 600 mg al día por 3 meses.

Se evaluo la severidad, respuesta al tratamiento, el periodo libre de sintomatología, efectos colaterales del tratamiento y se analizaron en proporciones con Ji2.

RESULTADOS

El intervalo de edad en que se encontró con mayor frecuencia esta patología fue de los 40-50 años de edad (80%). Dentro de los antecedentes ginecológicos más importantes se contó con: Antecedentes de dismenorrea en 105 pacientes (70%) (Gráfica 1). Diez pacientes eran nuligestas y el restante tenía antecedente de más de 2 embarazos (Gráfica 2). El uso de hormonales (tanto orales como parenterales) se documentó en el 83% de las pacientes, en 100 casos (67.7%) lactaron a sus productos, (Gráfica 3) y se documentó hiperestrogenismo, en 38 (25.6%); y el uso de hormonas tiroideas en 7 pacientes (4.6%).

La respuesta en cuanto a mejoría completa de los síntomas y desaparición de quistes de menos de 2 cm por un intervalo de tiempo de 12 meses se obtuvo en 37 pacientes (74.0%) de las pacientes tratadas con tamoxifen. En 10 pacientes (20%) se presentó únicamente mejoría de los síntomas durante el tratamiento, sin disminución del tamaño de los quistes; 3 pacientes no mostraron ninguna mejoría (6%). Como efectos secundarios se presentaron: náuseas y bochornos que no ameritaron la suspensión del tratamiento. (Gráfica 4)

Con respecto al Danazol se observó mejoría total a 8 meses posteriores al tratamiento en 25 pacientes (50%) con desaparición total de quistes de menos de 2 cms. En 13 pacientes (26%) la mejoría fue mínima, el mismo número de las pacientes presentó como efectos colaterales; bochornos, acné, edema y aumento de peso. El restante 24% no obtuvo mejoría alguna. (Gráfica 5)

Solo en 5 pacientes (10%) tratadas con vitamina E se obtuvo mejoría total de los síntomas 6 meses después de suspender el tratamiento aunque no se logró la disminución del tamaño de los quistes. En las restantes 45 pacientes (90%) no presentaron ninguna respuesta favorable al tratamiento. (Gráfica 6)

El Tamoxifen fue mejor que el Danazol y éste mejor que la Vitamina E ($P < 0.005$) (Gráfica 7)

Se observaron más efectos colaterales con el Danazol que con el Tamoxifen y Vitamina E ($P < 0.05$).

DISCUSION

De nuestros grupos en estudio se corroboró de manera fehaciente la superioridad de la respuesta al tamoxifen, con un porcentaje de remisión total de la sintomatología a dose meses en un 74% de los casos. Los efectos colaterales fueron mínimos e incluían únicamente náuseas y bochornos. En ningún caso fué necesario suspender el medicamento. Lo anterior apoya los resultados obtenidos por Ricciardi quien ensayo en 63 pacientes con displasia mamaria severa, en quienes utilizó tamoxifen, a dosis y durante el tiempo en el que se uso para el presente estudio, obteniendo regresión de las lesiones en 43 pacientes.

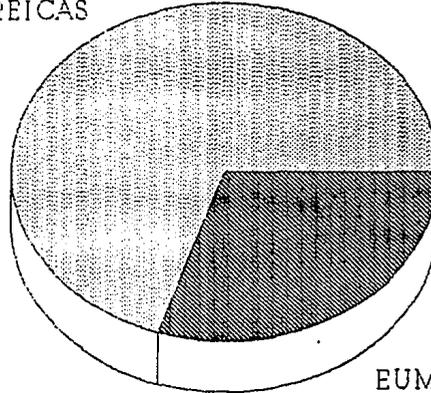
Con respecto al danazol también se obtuvieron buenos resultados en la mitad de las pacientes. Lo anterior aunado a la regresión en el tamaño de los quistes de hasta 20 mm. Una vez mas lo anterior apoya lo descrito por la literatura y en particular por Radivojavid-K en 1991 quien ensaya el mismo regimen de danazol en pacientes con mastopatía fibroquistica encontrando también reducción en el tamaño de los microquistes.

Definitivamente el ensayo con vitamina E demostro la carencia de efectos benéficos para las pacientes con MFQ. Para lo anterior existe apoyo bibliográfico en abundancia para categorizar hasta este momento que dicho compuesto vitamínico no funciona en estos casos.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. ANTECEDENTES GINECOLOGICOS

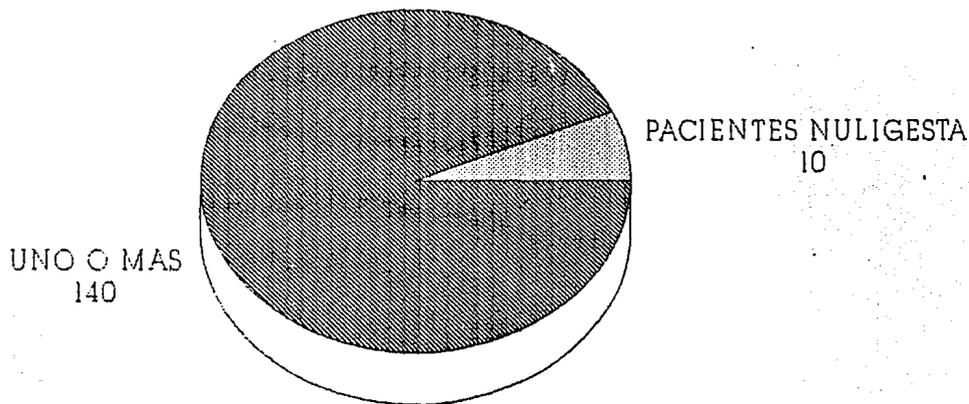
DISMENORREICAS
70



EUMENORREICAS
30

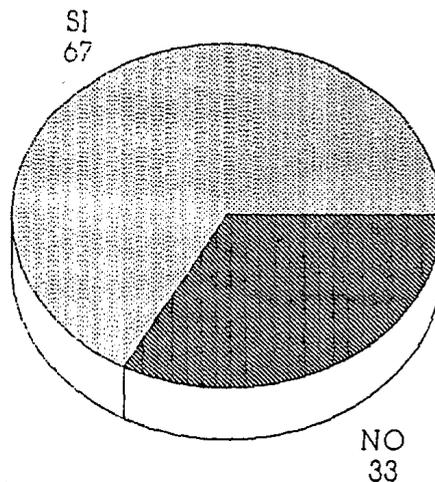
% DE PACIENTES

TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. ANTECEDENTES GINECOLOGICOS



NUMERO DE EMBARAZOS

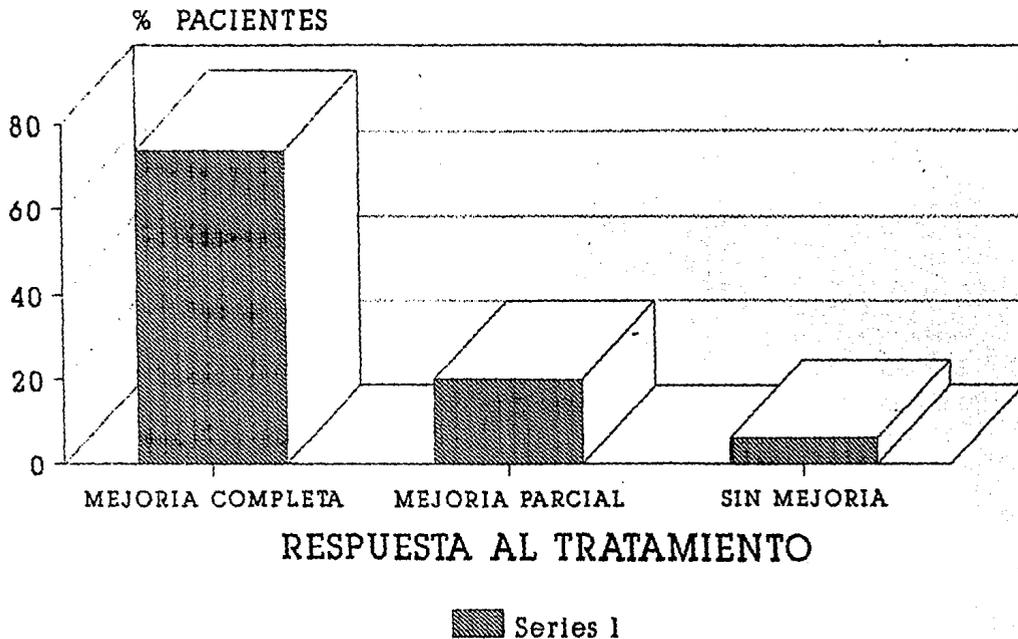
TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. ANTECEDENTES GINECOLOGICOS



% DE PACIENTES QUE LACTARON

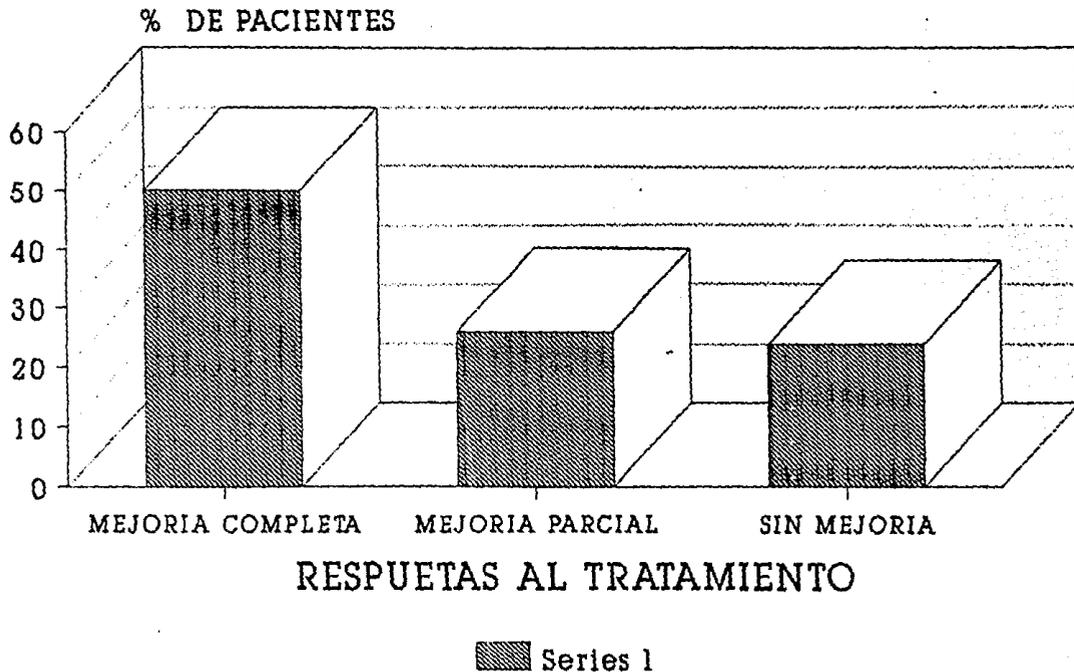
Fuente : Archivo de H.R.L.A.L.M.

TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. MANEJO CON TAMOXIFEN

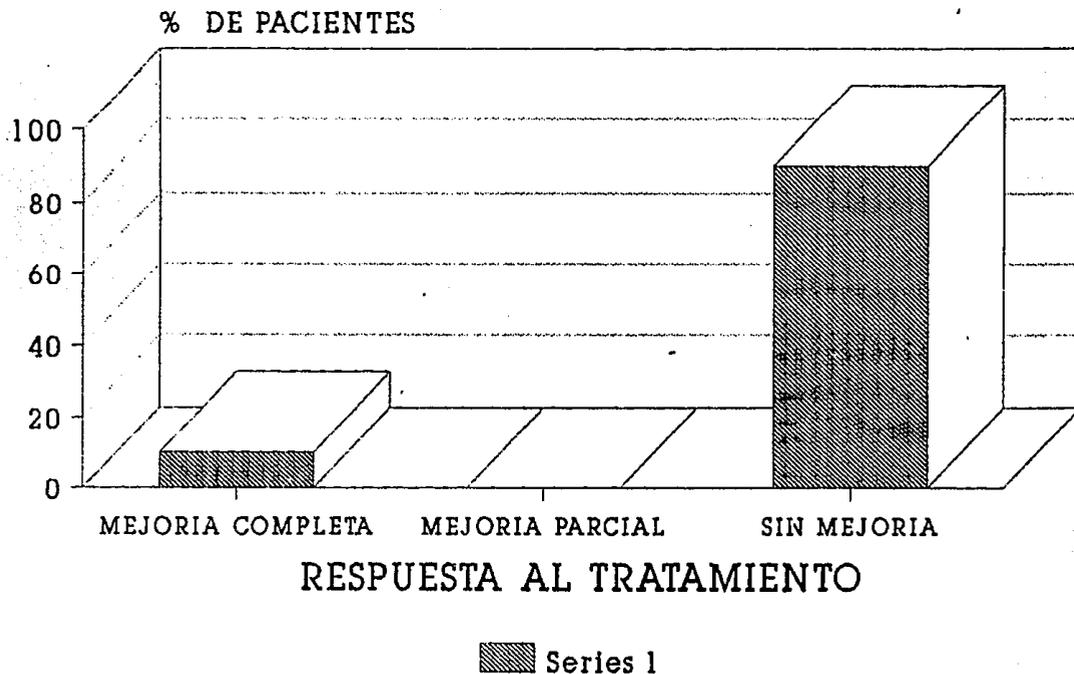


Fuente: Archivo de H.R.L.A.L.M.

TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. MENEJO CON DANAZOL

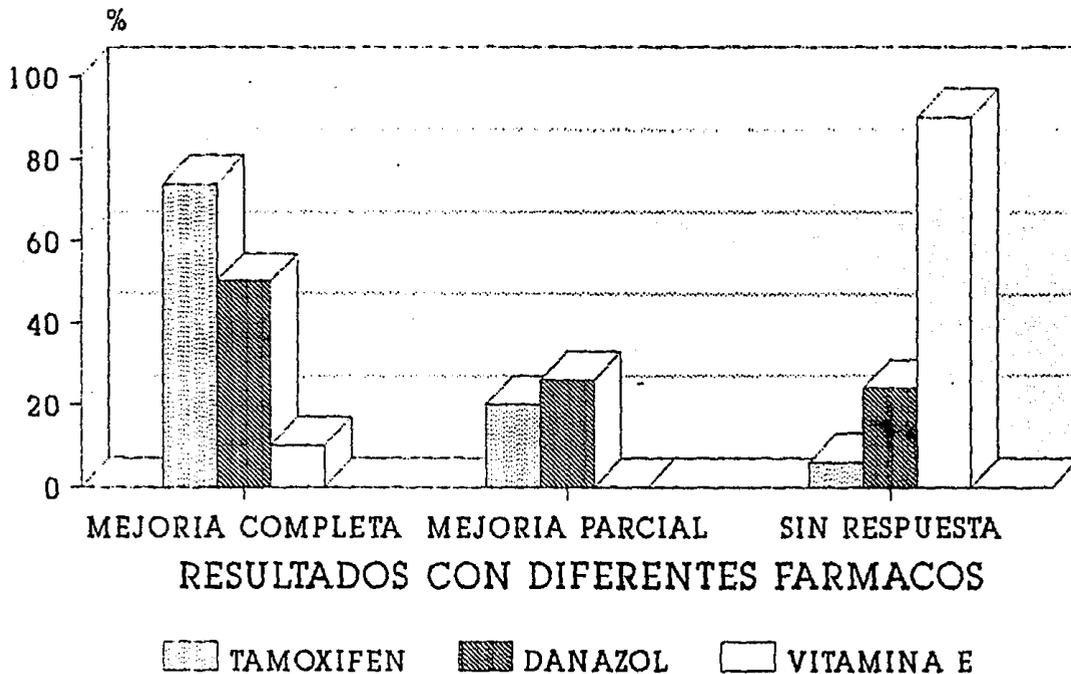


TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. MANEJO CON VIT. E



Fuente: Archivo del H.R.L.A.L.M.

TRATAMIENTO DE LA M.F.Q. RESPUESTAS AL TRATAMIENTO



Fuente: Archivo del H.R.L.A.L.M.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Helmuth Vorherr, M.D. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am j Obstet Gynecol* 1986; 154 : 161-79.
- 2.- Goodwin p.j. Neelam M and N.F. Boyd. Cyclical mastopathy a critical review of therapy *Br J Surg*, 1988.75, september , 837-44.
- 3.- Ricciardi.T, Laniruberto, Tamoxifen induced regression of benign breast lesions, *Obstetrics Gynecology*: vol 54, No 1 july 1979.
- 4.- Radivojevic-K Danazol in treatment of cystic mastopathy, *Wien klin Wochenscher* 1991;103 (23):710-3.
- 5.- Tapper D. Gajdusek, Moe R. Identification of a unique Biological tumor marker in human breast cyst fluid and breast cancer tissue . *The American Journal of Surgery* vol 459, mayo 90, pag 473-78.
- 6.- Ebbs S.R. Bates T. Breast Cyst type does not predict the natural history of cyst disease or breast cancer risk .*Br J. Surg.* 1988, vol 75, july 702-704.
- 7.- Leis- Hp. The role of tamoxifen in the prevention and tratamient of benign and malignant breast lesions: a chemopreventive. *Int-Surg* 1993 Apr-Jun;78(2): 176-82.
- 8.- Perez-Lopez FR. B. Comenge C. Effects of tamoxifen on endometrial estrogen and progesterone receptor concentrations in women whith fibrocystic disease of the breast. *Gynecol Endocrinol* 1993'sep; 7 (3):185-9.
- 9.- E.C.Meyer, *Mpharm Med.* Vitamina E and benign breast disease .*Surgery* 1990;107:849-51.
- 10.- E.Salazar, I.Calzada Reseptores a estradiol y progesterona para la elección de la terapia endócrina en pacientes con mastópatia fribroquística. *Ginecobst Mex* 1993;61:132-135.
- 11.- H. Asch. B. Greenblatt. The use of an impeded androgen Danazol in the management of benign breast disorders .*Am J. Obstet Gynecol.* 127:130,1977.
- 12.- P. Mauvais le traitement hormonal des mastopathies benignes .*Bull Cancer* (1991) 78,365-371.
- 13.- Prechtel-K. the Pathology of mastopathy and Breast cancer .*Radiologie*,1993 May;33(5);236-42.