

1/2/728'

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE POSTGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

***EVOLUCION CLINICA DE LA CONDICION
FIBROQUISTICA TRATADA CON CABERGOLINA***

**TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER ÉL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

M. C. EDUARDO VELARDE TIRADO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay
Profesor titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional 1° de Octubre – ISSSTE

[Handwritten signature of Dr. Francisco Javier Alvarado Gay]

Dr. José Juan Duran Robles
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional 1° de Octubre – ISSSTE

[Handwritten signature of Dr. José Juan Duran Robles]



Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Coordinador de Enseñanza e Investigación
Hospital Regional 1° de Octubre – ISSSTE

[Handwritten signature of Dr. José Vicente Rosas Barrientos]

SUBDIRECCIÓN MÉDICA

13 FEB 2002

HOSP. REG. 1o. DE OCT. COORDINACIÓN
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN,

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por permitirme vivir y poder realizar uno de mis más grandes sueños, él poder ser un medico especialista, y por todo el AMOR que él me ha dado de una u otra forma, GRACIAS DIOS MIO. Por haberme dado la mas grande de las dichas MI FAMILIA.

A MIS PADRES:

Por todo su apoyo, su orientación en la vida, sus enseñanzas, sus criticas, y sobre todo por haberme dado una formación muy personal, y por todo el AMOR que siempre me inculcaron, por todo el AMOR que siempre me han dado, por estar siempre dispuestos ayudarme.

A MI HERMANA:

Por su gran cariño, amor y confianza que supo cultivar en mí con su muestra de generosidad.

A MIS MAESTROS:

Por la transmisión de sus conocimientos, por los regaños y reclamos cuando las cosas no terminaban como debía de ser, por su orientación profesional, académica y de algunos de ellos de amistad. Agradeciendo especialmente al Dr. Ramón Agustín Pascasio Pérez por haberme brindado su amistad.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS RESIDENTES

Cada uno de ellos sabe lo importante que son para mi y lo importante que fueron y son sus consejos y comentarios sobre mi persona y mi formación como especialista, a todos ellos gracias, que siempre los llevare en mi mente y mi corazón por que forman parte de una etapa de mi vida muy importante. Especialmente a la Dra. Ana María Rodríguez Rojas, por su gran amistad y apoyo incondicional.

A la Sra. Hilary, por haberme dado las facilidades para adquirir los libros y revistas necesarias para mi formación como Médico Gineco-Obstetra.

A MIS PACIENTES, MI HOSPITAL Y MI INSTITUCIÓN:

Por que sin ellos no hubiera sido posible haber obtenido los conocimientos necesarios para mi formación,

INDICE

| | |
|---------------------------|-----------|
| Resumen | 1 |
| Summary | 2 |
| Introducción | 3 |
| Material y métodos | 12 |
| Resultados | 13 |
| Grafica | 14 |
| Discusión | 15 |
| Conclusión | 16 |
| Bibliografía | 17 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.

Los cambios fibroquísticos mamarios son frecuentes y ocurren en cualquier época de la vida de la mujer.

Hoy en día la causa no está bien definida y hay hipótesis para explicar las modificaciones estructurales que sufre el parénquima mamario.

MATERIAL Y MÉTODO.

En la consulta externa de clínica de mama del Hospital Regional 1 ° de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado, se realizó un estudio observacional, cohortes, no comparativo, no ciego y abierto, en el cual se estudiaron 35 pacientes con diagnóstico de condición fibroquística.

RESULTADOS.

De las 35 pacientes del estudio todas fueron mayores de 35 años, todas presentaron una adherencia al tratamiento en un 100 %; de las 35 pacientes estudiadas 26 (74.29%) presentaron mejoría clínica en un 80 % y 9 (25.71%) no presentaron mejoría clínica.

CONCLUSIONES.

En el presente estudio no podemos afirmar que la adherencia al tratamiento con Cabergolina sea la responsable de la mejoría clínica de las pacientes estudiadas.

SUMMARY

INTRODUCTION.

The fibroquisticos mammary changes are frequent, and they happen in any time of the woman's life.

Now a days the cause is not defined and there is hypothesis to explain the structural modifications that the mammary parenquima suffers.

MATERIAL AND METHOD.

In the external check up mamma's clinic of the Hospital Regional 1 ° de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado, an observational study, cohorts, not comparative, was made, in which 35 patients were studied with diagnosis of fibroquistica condition.

RESULTS.

To the 35 patients of the study all of them were older bigger than 35 years, all presented an adherence to the treatment in 100%; to the 35 studied patients 26 (74.29%) presented clinical improvement in 80% and 9 (25.71%) didn't present clinical improvement.

CONCLUSIONS.

Inthis study, we cannot affirm that the adherence to the treatment with Cabergolina is the responsible for the clinical improvement to the studied patients.

INTRODUCCIÓN

Los cambios fibroquísticos mamarios son muy frecuentes y ocurren en cualquier época de la vida de la mujer, después de la menarquía y disminuye con la menopausia, su frecuencia se debe a trastornos benignos y malignos de la mama (1).

Hoy en día la causa aun no esta bien definida y hay hipótesis para explicar las modificaciones estructurales que sufre el parenquima mamario. Se plantean trastornos intrínsecos generales y locales; así como extrínsecos de tipo higiénico y de dieta (1).

DEFINICIÓN

Es la secuencia de alteraciones que se presentan en el tejido mamario inducido por mecanismos hormonales, particularmente estrógenos que intervienen en el metabolismo de la célula epitelial, mioepitelial y fibroblasto de la mama (1).

Tumores no malignos derivados de los componentes del lóbulo mamario (2).

EPIDEMIOLOGIA

Enfermedad propia del sexo femenino, que se inicia en la mama cuatro o cinco años después de la menarquía, en mujeres nulípara, entre los 25 y 35 años de edad, con nivel socioeconómico alto, raza blanca, relacionada con hábitos higiénicos y dietéticos (ingestión de metilxantinas, exposición al tabaco, falta de lactancia y estrés) (1) (3).

La mayor parte de las mujeres experimentan en alguna medida cambios fibroquísticos a lo largo de su vida. No esta seguro en cuantas aparece una

sintomatología suficientemente expresiva o se encuentran solo hallazgos a la exploración como consecuencia de los cambios histopatológicos (2).

PREVALENCIA E INCIDENCIA.

Se ha visto un 50% de las mujeres padecen en alguna etapa de su vida mastopatía fibroquística (2).

Se ha estimado que una de cada dos mujeres puede desarrollar alguna forma de enfermedad mamaria fibroquística durante su vida (4).

Se estima que la prevalencia de enfermedad mamaria benigna es alrededor de 50 % mientras que la incidencia acumulada de esta comprobada por biopsia estimada en estudios epidemiológicos es de sólo 10 – 20 % (4).

ETIOLOGÍA

La génesis del proceso tiene un trastorno hormonal. Se ha sugerido un posible déficit de progesterona, o un desequilibrio entre estrógenos y progesterona. En algunos casos se ha encontrado elevación de los niveles de prolactina. Hoy en día la posibilidad de que se trate de una alteración ligada a los receptores hormonales es la más aceptada (2).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

La condición fibroquística es el resultado de una exposición prolongada a numerosos ciclos ováricos, con un predominio estrógeno, intensa actividad mitótica, proliferación celular excesiva y actividad metabólica incrementada. Al llegar el estrógeno, en particular el estradiol y estrona, al receptor de membrana celular del epitelio mamario, se inducen señales al núcleo celular que activan genes que inducen proliferación y síntesis de factores de crecimiento como: factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento insulínico e inhibición de genes supresores del crecimiento, que van transformado a la célula original en otra diferente (1).

La transformación de un epitelio a otro se denomina METAPLASIA el epitelio normal se transforma en metaplasia apocrina esta nueva célula sintetiza un material semejante al sudor, con concentraciones elevadas de cloro, sodio y potasio, que se acumulan en el interior de los conductos, causando irritación del tejido, por la liberación de sustancia mediadoras de la inflamación, como histamina, serotonina y bradicinina (1).

Al analizar el contenido de los quistes se ha identificado una proteína llamada GGCDPFP-15, que se ha visto elevada en pacientes que desarrollan cáncer. En el interior de la célula metaplasicas, epiteliales, mioepiteliales y los fibroblastos se han encontrado altas concentraciones de estrógeno, aun con valores séricos normales; por lo tanto el mioepitelio y fibroblasto sufren proliferación de depósitos de colágena sintetizada en el fibroblasto empieza a formar una estructura fibrosa (1).

La fibrosis focal de la mama (FFM) es un entidad histopatológica caracterizada por la obliteración de los acinos y conductos mamaros debida a tejido fibroso hipocelular. Esta área localizada de tejido fibroso asociada a los conductos y

lóbulos es un área hipoplásica, la causa de esta proliferación fibroblástica está relacionada con los estrógenos y una variante de involución mamaria (3).

Los factores que exacerban los mecanismos de dolor e inflamación son el consumo de metilxantinas, que se encuentran en el té, chocolate, café refrescos de cola (1), (5), (7).

El consumo alto de café, si se ajusta al del té, incrementa el riesgo de enfermedad mamaria benigna (5).

A la ingestión de metilxantinas se han encontrado niveles elevados de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico y monofosfato de guanosina (GMP), en los tejidos de biopsias de mujeres con enfermedad benigna mamaria (5), (6).

Las pacientes con enfermedades mamarias tienen un aumento inherente del nivel del adenilato ciclasa así como un aumento de la respuesta a los efectos bioquímicos estimulantes de las metilxantinas (6).

Las metilxantinas incrementan las catecolaminas circulantes las que a su vez estimulan al sistema de adenilato ciclasa sensible (6).

Los componentes de la combustión del tabaco también son factores que intensifican los síntomas (1), (6).

Aproximadamente 50% de pacientes en grandes series de casos, presentan hiperprolactinemia por arriba de 40 ng/ml, lo que contribuye a la presencia de ciclos anovulatorios por inhibición de la hormona luteinizante (LH), (1).

FISIOPATOLOGÍA.

Se han descrito tres fases de la condición fibroquística (1):

Fase I o mastoplasia. Mastalgia leve dos a tres días de duración premenstrual escasa nodularidad, poco dolor a la palpación, con más frecuencia puede ser unilateral, y no hay secreción por pezón.

Fase II o adenosis. Mastalgia moderada, de cuatro a cinco días de duración premenstrual, nodularidad aumentada debido a la condensación. La afección es bilateral y puede haber descarga por pezón verdosa.

Fase III o fase quística. Mastodinia grave que dura todo el ciclo menstrual, con irradiación a axila y espalda, siempre es bilateral, con aumento de la vascularidad, edema y eritema en zona afectada, la condensación y sistematización es frecuente, y la descarga por pezón es serosa, o serosanguinolenta.

CLASIFICACIÓN.

Clasificación histopatológica (TABAZZOLI) (8).

1. Cambios quísticos: quistes microscópicos y macroquistes.
2. Metaplasia: metaplasia apocrina, metaplasia de células claras, metaplasia de la lactancia (asociada al tratamiento exógeno, digitálicos, difenilhidantoínas, reserpina, tiroridacina), metaplasia escamosa o mucina.
3. Adenosis esclerosante, adenosis microglandular
4. Cicatriz radial
5. Ectasia del conducto (mastitis periductal)

6. Adenomas: pleomorfo, apocrino, de las glándulas sudoríparas (hidradenomas), ductal del pezón.
7. Hamartomas
8. Cortisoma: masa bien circunscrita que contiene tejido adiposo, conductos, músculo liso, cartílago y parénquima mamario normal.
9. Hipertrofia juvenil
10. Esferulosis colágena
11. Granuloma por silicones
12. Hiperplasia interductal
13. Papilomatosis
14. Tumores bifásicos-fibroadenomas
15. Lesiones vasculares: hemangiomas, angiomatosis, hiperplasia papilar endotelial intravascular, hemangiopericitoma, hiperplasia pseudoanomatosa del estroma de mama, higroma quístico, enfermedad de Mondor (tromboflebitis superficial de las venas del tórax anterior), y vasculitis.
16. Lesiones mesenquimatosas.
17. Lesiones varias:

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, pero se completa con diferentes pruebas:

Punción y aspiración del quiste: Es la prueba definitiva en el diagnóstico de los quistes de la mama (2).

Mamografía: La mastopatía florida se caracteriza por cuerpo glandular grande radiopaco (2) . Tiene poca sensibilidad y especificidad para predecir cáncer en pacientes con condición fibroquística (1).

Ecografía: Útil para la detección de pequeños quistes, que la mastografía no llega a discernir (1), (2).

Las características ultrasonográficas que se evalúan son tamaño, margen angular, orillas, lobulaciones o microlobulaciones y presencia de cápsula y también en cuanto a su homogeneidad, ecogenicidad y transmisión de sonido (3).

Citología: Se puede proceder a la citología del líquido del aspirado, después de la centrifugación (2).

Biopsia: en todos los casos en que existe un tumor dominante, persistente (2).

La biopsia con aguja fina (BAF) o la biopsia incisional o excisional, están orientadas a descartar un carcinoma (1).

TRATAMIENTO.



El alivio del dolor se convierte en una de las metas principales en esta enfermedad (1).

Los analgésicos no esteroideos y diuréticos, como la furosemide se han utilizado y controlan el 40 % del dolor (1), (2).

Si la paciente tiene hiperprolactinemia se ha utilizado la bromoergocriptina a dosis iniciales de 1.25 mg por una semana y 2.50 la segunda semana y aumento gradual hasta 5 mg, por tres o nueve meses. Esta terapéutica ha mejorado en un 75% de la sintomatología (1), (2).

El uso de antagonistas estrogénicos, derivados de la testosterona, Danazol, 100 a 400 mg / día por tres a seis meses, ha mostrado revertir 60 % las alteraciones mamarias (1), (2).

La progesterona por el efecto opuesto al estrógeno. Clormadinona 2 mg diarios del día 15 al 24 del ciclo menstrual. El acetato de medroxiprogesterona 50 mg intramuscular el primer día del ciclo (1), (2).

Tamoxifén antiestrogenico que presenta mejoría en un 75 % de los casos (1), (2).

El mecanismo de acción de la neurotransmisión dopaminérgica es en el control de la secreción de la prolactina, la cual esta bajo regulación inhibitoria pulsátil de el hipotálamo. La dopamina, se secreta desde las terminales nerviosas del hipotálamo, se une a receptores específicos (D2) en las células lactotróficas (células de la hipófisis anterior que secretan prolactina) (9).

Consecuentemente se han usado fármacos como la bromocriptina para el tratamiento de condiciones caracterizadas por la secreción de prolactina.

La secreción de otras hormonas hipofisarias están también bajo control dopaminérgico como la hormona estimulante del tiroides, hormona gonadotropinas, hormona del crecimiento, inhibiéndose así el eje hipotálamo hipófisis ovario (9).

Otra consecuencia de la distribución de los receptores de dopamina es que el tratamiento con agentes dopaminérgicos esta asociado a cierto número de efectos no deseado, tales como cefalea, náuseas e hipertensión traduciéndose así a una disminución importante a la adherencia al tratamiento. De hecho, se han identificado varios subtipos de receptores de la dopamina (D1 y D2 en el sistema nerviosos central y receptores DA1 y DA2 en el sistema cardiovascular) y cada

fármaco dopaminérgico posee una afinidad diferente para los subtipos de receptores (10).

La Cabergolina es un derivado dopaminérgico de la ergolina. Es altamente específico para el sistema endocrino, especialmente para los receptores D 2 del sistema nervioso central, por lo que se presentan menos efectos y una mejoría clínica mejor.

MATERIAL Y METODO

En la consulta externa de clínica de mama del Hospital Regional 1° de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado, se realizó un estudio observacional, cohortes, no comparativo, no ciego y abierto, en el cual se estudiaron 35 pacientes con diagnóstico de condición fibroquística por reporte histopatológico y de ultrasonido rebelde al tratamiento convencional (AINES, Tamoxifeno y bromocriptina) de Junio a Noviembre del 2001.

Se utilizaron como criterios de inclusión las pacientes con diagnóstico de condición fibroquística corroborado por ultrasonido e histopatológico con biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF). Pacientes que completaron el tratamiento con Cabergolina 1 mg vía oral 2 veces a la semana por 6 meses. Pacientes no alérgicas al tratamiento, no embarazadas, y que no estuvieran lactando.

Los criterios de exclusión fueron aquellas pacientes que se diagnóstico cáncer de mama, pacientes no derechohabientes, pacientes que no aseguran una permanencia en el tratamiento por 6 meses.

RESULTADOS

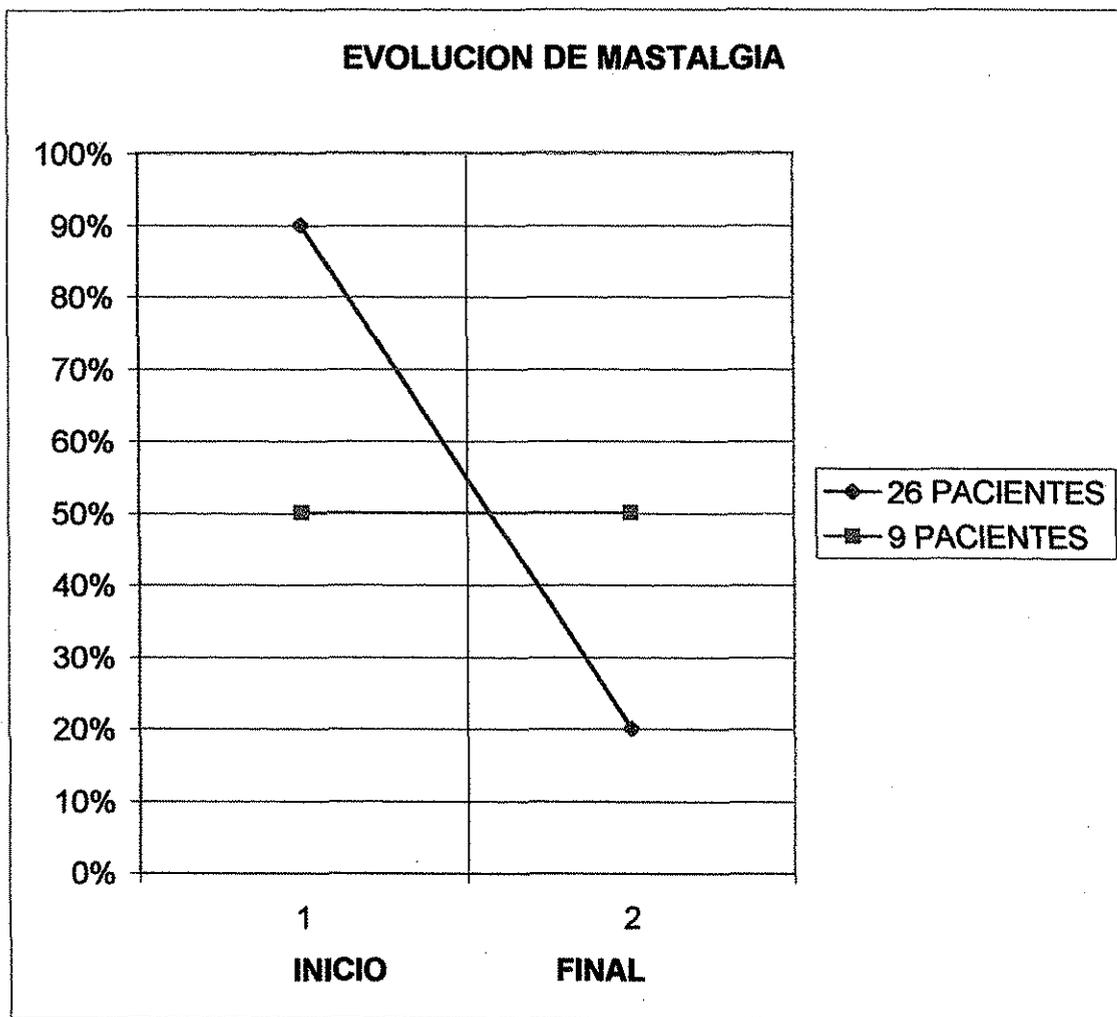
De las 35 pacientes del estudio todas fueron mayores de 35 años (100 %), con una mediana de 42 años.

Todas las pacientes estudiadas presentaron adherencia en un 100 % al tratamiento

De las 35 pacientes estudiadas 26 (74.29 %) presentaron mejoría clínica en más 80 % y 9 (25.71 %) no presentaron mejoría clínica.

El 100% de las pacientes llevaron una adecuada medidas higienico-dieteticas.

De las 35 pacientes 20 (57.14%) presentaron un menarca antes de los 11 años de edad y 15 (42.86%) después de los 13 años.



GRAFICA I.- MEJORIA CLINICA DE LA MASTALGIA MANIFESTADA EN PORCENTAJE AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON CABERGOLINA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISCUSIÓN

En el estudio realizado se observó que la mayoría de las pacientes fueron mayores de 35 años y según la literatura esta enfermedad se presenta entre los 25 y 35 años de edad.

Todas las pacientes presentaron una adherencia al tratamiento del 100% consiguiéndose una mejoría clínica mayor del 80 % como lo referido en la literatura.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio por no ser comparativo no podemos afirmar que la adherencia al tratamiento con Cabergolina sea la responsable de la mejoría clínica de las pacientes estudiadas, ya que todas las pacientes llevaron a cabo las medidas higienico-dieteticas que contribuyen por si sola a la mejoría clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Román T. T. Tumores de mama diagnóstico y tratamiento. Segunda edición. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1999. paginas (31 – 41).
2. Usandizaga J.A. Tratado de obstetricia y ginecología Volumen II España Editorial MccGraw-Hill Interamericana, 1998. paginas (475 – 482).
3. Revelon G. Sherman M. Gatewood O. Brem R. Focal fibrosis of the breast: imaging characteristics and histopathologic correlation. Radiology 2000 volumen 216 numero 1. paginas (255-259).
4. Friedenreich CM. Bryant HE. Alexander F. Hugh J. Danyluk J. Paget DL. Risk factors for benign proliferative breast disease. International Journal of Epidemiology 2000 volumen 29. (637 – 644).
5. Jaimes M. Phd, Saxon G, Mya Swanson. Caffeine consumption and benign breast disease: a case- control comparison. American Journal of Public Health. 1982; volumen 72, numero 6 (610 –612).
6. Minton J. P. M. D. Abou-Issa H Reiches N. Roseman J. M. Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease. Surgery. 1981 August . (299-304).
7. Rohan T E. Cook MG. Michael JMc. Methylxanthines and benign proliferative epithelial disorders of the breast in women. International Journal of Epidemiology 1989 volumen 18, numero 3 (626 – 633).

8. Herrera G. A. Manual de oncología procedimientos médico-quirúrgicos. México McGraw-Hill interamericana 2000 paginas 316-323.

9. Cabergolina monografía clínica. Pharmacia Upjohn, Italia. (1 – 50).

10. Philosophie R, Seibel MM. Novel approaches to the management of hyperprolactinaemia. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 3:336-342, 1991.