

119  
11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION  
SERVICIOS MEDICOS DE  
PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE

**CAMBIOS MASTOGRAFICOS EN RELACION A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :  
DR. LUIS MANUEL OVALLE FREGOSO

ASESORES: DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA  
DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ  
DR. RAFAEL TENORIO MARARON

1988 JUN  
FALLA DE IMPRESION



2003



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 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.

*Cal*

DR. CARLOS PEREZ GALLARDO YANEZ  
DIRECTOR HCN

DR. IGNACIO BENITEZ FLORES  
SUBDIRECTOR MEDICO

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INV.

*[Signature]*  
SECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

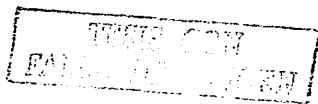
*[Signature]*  
DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA  
JEFE DE SERVICIO

*[Signature]*  
Jefatura de  
SET. 24  
Hospital General  
FERRAS

ESTAS COPY  
FALLA EN EL SERVIDOR

# INDICE

Agradecimientos	1
Introducción	6
Terapia de Reemplazo Hormonal	7
- Definiciones	7
- Estrógenos	9
- Progestágenos	10
- Tibolona	10
- Esquemas de tratamiento	11
- Contraindicaciones	12
- Ventajas y desventajas	12
Enfermedades de la mama	14
- Enf. Fibroquística	14
- Fibroadenoma	14
- Tumor filoides	14
- Papilomatosis	15
- Ectasia	15
- Adenoma	16
- Displasia mamaria	16
- Mastopatía fibrosa	16
- Adenosis	17
- Condición fibroquística	17
- Galactorrea	18
- Cáncer de mama	19
Prevención	23
Mastografía	25
- Indicaciones	25
- Ventajas	25
- Desventajas	26
Antecedentes	27
Marco teórico	30
Planteamiento del problema	32
Justificación	33
Universo	34
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	35
Objetivo	36
Material y métodos	37
Hipótesis	39
Tipo de estudio	40
Resultados	41
Discusión	43
Conclusiones	45
Referencias	46
Graficas y tablas	49



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de los trabajos mencionados.

*Luis Manuel Quila Trejo*  
FECHA: 24/8/01 CB  
FIRMAS: *[Signature]*

***En nuestro andar por la vida y en nuestra lucha diaria por ser mejores, nos encontramos con dificultades y obstáculos que nos impiden seguir adelante, tenemos tropiezos y cometemos errores. La diferencia entre cada uno de nosotros estriba en la capacidad y el esfuerzo que realizamos para levantarnos y luchar, caminar siempre adelante y aprender día a día para ser mejores y, simplemente, ser felices.***

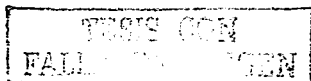
TESIS CON  
FALLA EN EL  
CONTENIDO

## AGRADECIMIENTOS

Hemos compartido tan solo una parte de nuestras vidas, la más bonita quizás, y aún tenemos mucho camino que recorrer, siempre juntos.

Gracias por sus desvelos, su paciencia y tolerancia, ustedes son la razón de mi existir y mi mayor estímulo para seguir adelante, nunca podré compensarles el esfuerzo y los sacrificios que hasta ahora han hecho por mí.

Para Ustedes, Martha y Carlos.  
Los amo infinitamente.



## AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por permitirme llegar hasta donde lo he hecho, bendecirme con la familia que tengo, darme una esposa y un hijo maravillosos, ponerme en una grandiosa institución y el mejor lugar para continuar mis estudios y sobre todo, por tener unos maestros y compañeros excepcionales.

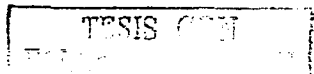
A ustedes, mamá y papá, Goy, Chave y Mivi, por ser mi fuente de inspiración, un ejemplo de lucha, perseverancia y entrega total, punto de apoyo incondicional para seguir adelante, mis guías en el camino de la vida.

Dr. Jorge Zepeda Zaragoza, por darme la oportunidad que buscaba y creer en mí, gracias por compartir sus conocimientos y enseñanza en el arte de la medicina, y sobre todo, por darme la confianza de participar directamente con usted en el desarrollo de actividades docentes dentro y fuera de nuestro servicio.

Dr. Edgardo Bustillos Alamilla, por generar cambios en mi persona, y su apoyo incondicional dentro y fuera de la academia.

Dr. Manuel Amezcua Villanueva, por estar siempre al pendiente, ser un gran apoyo moral y principalmente, por escucharme cuando más lo he necesitado.

Dr. Marco Antonio Lopez Salas, por ser un gran amigo.



## AGRADECIMIENTOS

Dra. Silvia Medina y Dr. Otoniel Rodríguez, como médicos y personas siempre un ejemplo a seguir, gracias por compartir sus conocimientos, y por la confianza y el apoyo que siempre mostraron hacia mi persona.

Dra. Ana Toscano Flores, Dr. Humberto Polanco Fierro, Dr. Joel Castro Melgarejo y Dr. Ismael Madrigal García, por ser parte importante en mi formación y haberme dado la confianza para seguir avanzando en los momentos difíciles.

A ustedes, Clau, Frencho, Yoa, Meñique, Negra, Dany, Quique y Dú; simplemente por ser mis compañeros y soportarme este tiempo, excelentes compañeros y amigos. Siempre estarán en mi mente y corazón.

A mis asesores, Dr. Roberto Londaíz Gómez y Rafael Tenorio Marañón, por su orientación en el desarrollo de este trabajo, con el que concluyo esta etapa de preparación.

Personal de enfermería, capacitación, enseñanza, alimentación, seguridad y audiovisual, gracias por su apoyo.

A todas nuestras pacientes, quienes nos permitieron servirles y a su vez aprender de ellas.

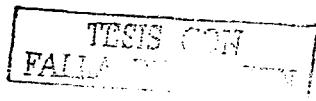
TESIS CON  
FALLA EN EL CONTENIDO



## Introducción

La esperanza de vida en nuestros días ha aumentado y se prevé se extienda aún más con las enfermedades crónico degenerativas, las cuales se encontraban ausentes cuando la esperanza de vida era mucho menor. En México, la esperanza de vida es de 76 años, Hammond menciona que una mujer nacida en 1990 tendrá una expectativa de vida de más de 79 años y que la que nazca en el año 2050 su expectativa de vida será de 83.5 años; por lo tanto, en el futuro, el modelo de atención médica cambiará radicalmente, ya que estaremos tratando enfermedades debidas a la mayor esperanza de vida. Con un país de población joven, tendremos que enfrentar su envejecimiento (1).

En la actualidad existen múltiples tendencias en el manejo del síndrome climatérico, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha existido desde hace ya varias décadas, inicialmente se contemplaba que este tipo de tratamiento debería de durar casi por siempre una vez que la mujer se encontraba en la etapa del climaterio y menopausia, sin embargo, con el paso del tiempo se ha despertado cierto interés sobre los efectos a largo plazo que condicionan estos medicamentos y aún no se ha podido establecer con certeza cual es el manejo ideal para este tipo de pacientes. Ha surgido mucha información acerca de la TRH, la gran mayoría hace referencia sobre la evidencia de efectos nocivos sobre algunos tejidos del organismo, entre ellos, el endometrio y el mamario; no se establece que esta terapia sea la etiología de dichos procesos, sino que, favorecen el desarrollo de estas alteraciones. Debido a esto, y a la par del interés por la TRH, ha despertado también la necesidad de normatizar la realización de diversos estudios de detección oportuna, entre los cuales se encuentra la mastografía. Actualmente existen indicaciones específicas sobre en que situaciones se deben de llevar a cabo este tipo de estudios, siendo la de mayor importancia, que toda mujer que cumpla o sobrepase los 40 años de edad, sea sometida a una mastografía de base como parte de su evaluación general (2).



## TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

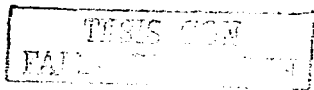
Durante nuestra vida, la mujer ha sido sometida a imposiciones del hombre; y la menstruación parece tener gran importancia en este hecho, ya que el hombre fue quien estableció la división: las mujeres antes de la menarca, las mujeres entre la menarca y la menopausia, y las mujeres después de la menopausia. Ante esta situación, la mujer, al acercarse al climaterio, presenta signos de baja autoestima relacionados con su frustración. A los cambios fisiológicos se le suman la cultura, la tradición, la religión, la moralidad, la sexualidad e incluso variantes relacionadas con el lugar de origen (3). La TRH busca establecer el ambiente hormonal que ha disminuido o se ha perdido, con la finalidad de aminorar o evitar las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio.

### Definiciones:

- Climaterio, período de transición de un estado reproductivo a uno no reproductivo (OMS), derivado del griego *Klino* que significa lo más alto, la cumbre, el fin de la escalera, el inicio del declive que incluye la disminución de hormonas sexuales.
- Menopausia: Última menstruación, derivada del agotamiento folicular fisiológico o iatrogénico; se diagnóstica en forma retrospectiva, es decir, que se confirma un año después del último sangrado (OMS).

Ambos, son procesos evolutivos, no de presentación espontánea, sino secuencial y ligada estrechamente a los procesos de envejecimiento celular.

Los aspectos endocrinos vinculados a los esteroides ováricos y a las gonadotropinas son de instalación lenta, paulatina, progresiva con variaciones individuales, llegando a manifestarse los primeros efectos de la depleción, cuando es de presentación natural, alrededor de los 40 años de edad, por variaciones en la frecuencia de los ciclos menstruales y la magnitud del sangrado, a expensas de la fase proliferativa, conservándose la mayoría de las veces la fase secretora sin modificaciones. Al aumentar la edad, se acorta la fase folicular y se acompaña de niveles elevados de estradiol folicular y FSH, en las primeras fases del ciclo, así como un incremento prematuro de los niveles de progesterona, llevando a un pico precoz de LH y ovulación



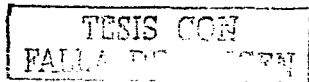
temprana. Es en esta etapa cuando suelen agregarse síntomas (bochornos, diaforesis nocturnas, irritabilidad, insomnio) relacionados con modificaciones en las concentraciones de endorfinas y catecolaminas, secundarias al hipoestrogenismo e hipergonadotropismo. Los niveles de estradiol en esta etapa se encuentran entre 60 y 80 pico gramos, y una vez establecida la menopausia descienden hasta 15 pg. Los niveles de estrona son poco modificados, ya que estos se mantienen dada la aromatización periférica de la androstendiona, siendo mayor en las pacientes obesas. Alrededor de los 40 años, los niveles de sulfato de estrona son de 1 000 pg/ml, y en la menopausia descienden hasta 350 pg/ml (4).

Excepto la FSH y la LH, las demás gonadotropinas hipofisarias no son modificadas significativamente por el climaterio, sino por el envejecimiento. Los niveles de prolactina pueden disminuir. Los ovarios posmenopáusicos y suprarrenales continúan produciendo andrógenos, y sigue siendo sujeto de estímulo gonadotrófico, respondiendo el estroma con hiperplasia y producción de andrógenos.

Cabe señalar que el estrógeno dominante en la posmenopáusica se encuentra en forma de sulfato de estrona, el cual a su vez, sufre de transformación por la enzima sulfatasa, en el nivel de la glándula mamaria, generando concentraciones más altas de estradiol en esta, que las alcanzadas con la TRH.

Desde hace años se han conocido los cambios físicos y síquicos que padecen las mujeres durante el climaterio. A pesar de conocerse el climaterio como una etapa de la vida humana, la realidad es que hasta épocas recientes se ha mencionado escasamente. El panorama del climaterio cambio de manera importante con la identificación de los estrógenos y de la progesterona así como de su síntesis para uso médico. De entrada, el tratamiento hormonal ofrece a la mujer un medio para frenar, si no lo inevitable en la esfera reproductiva, por lo menos una serie de síntomas y cambios degenerativos en el campo genital y extragenital.

Los tratamientos de reemplazo hormonal con estrógenos solos o con progestágenos de oposición, soportan la utilidad de las estrategias farmacológicas en la etapa del climaterio, permiten el alivio sintomático



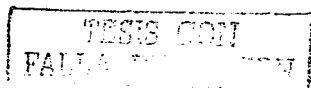
vasomotor y genito-urinario (5). El inicio del tratamiento puede hacerse a cualquier edad, recordando que a mayor edad, la sensibilidad al fármaco y su eliminación se modifican.

Los datos acerca de los efectos del estrógeno sobre el riesgo de cáncer de mama son confusos y contradictorios; Nachtigall no halló aumento en 84 mujeres con terapia cíclica por 22 años comparado con un grupo testigo que no recibió TRH; en general una mujer de raza blanca de 50 años de edad tiene un 10% de probabilidad de desarrollar un cáncer de mama y un 3% de probabilidad de morir por esta enfermedad; en comparación presenta una probabilidad del 46% para el desarrollo de enfermedad coronaria, y un 31% de riesgo de muerte (6).

### **Estrógenos:**

Todos aquellos esteroides producidos por el ovario, la placenta o por conversión periférica de algunos andrógenos. Se derivan del estrano (18 carbonos), pudiendo ser de origen natural o sintéticos, estos últimos derivados del 17-etinil de estrógenos naturales. También hay no esteroides, como el dietilestilbestrol o los fitoestrógenos, los que no son utilizados en la TRH.

- Estradiol, cuando se administra por vía oral pasan al hígado, y a través de la circulación entero hepática modifican la síntesis de proteínas y de los factores de coagulación, así como el metabolismo de los carbohidratos, de lípidos y de la producción de bilis, mientras que al ser administrados por vía parenteral evitan el primer paso y evaden el proceso de inactivación inicial; su efecto en la síntesis de lipoproteínas de alta densidad depende de la dosis y el tiempo de administración. Puede ser absorbido a través de la piel.
- Estrógenos conjugados; son obtenidos a partir de la orina de yeguas preñadas, siendo su principal componente el sulfato de estrona, y en menores cantidades la estrona, el equilino, y la 17-alfa-dihidroequilina.
- Estrona: no se encuentra disponible para ser comercializada por si sola, no es utilizada para la TRH.



- Estriol, similar al estradiol pero como no es el principal estrógeno que se deja de producir, su mayor utilización es quizás solo para el control de la sintomatología urinaria y resequedad vaginal.

Los efectos secundarios comunes de la terapia estrogénica parecen relacionarse con la dosis de estrógenos, siendo los más frecuentemente referidos: cefalea, vértigos, náuseas, meteorismo, constipación, irritación de la piel en el sitio de aplicación del medicamento, dolor en miembros pélvicos y la presencia de sangrados irregulares.

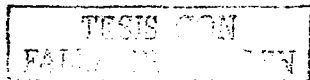
### **Progestágenos:**

Son sustancias que remedan el efecto de la progesterona y pueden ser derivados de la 19-nortestosterona y la 17-hidroxiprogesterona, tienen amplia absorción intestinal y a través de la piel.

Derivados de la 19-nortestosterona.

Tienen una mayor actividad androgénica, inducen una atrofia mas pronunciada sobre el endometrio y alteran en forma desfavorable la relación HDL/LDL, siendo el prototipo de este grupo el levonorgestrel. Otros como el desogestrel y el gestodeno tienen menos efectos desfavorables sobre los lípidos.

La tibolona pertenece a este grupo, el cual tiende a producir amenorrea al inducir una hipotrofia endometrial y tiene un efecto favorable sobre la masa ósea, sin conocerse realmente sus efectos a largo plazo sobre el metabolismo de los lípidos y sobre el tejido mamario. Se creo para usarse solo. A nivel mamario inhibe la proliferación celular, demostrando así que ejerce protección mamaria al reducir la producción local de estradiol por inhibición de las enzimas sulfatasa y aromataasa responsables de ello (7).



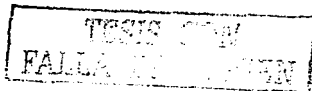
## Derivados de la 17-hidroxiprogesterona:

Siendo el más estudiado a nivel mundial, la medroxiprogesterona. Estos compuestos tienen un menor efecto sobre la HDL, y la posibilidad de que induzcan atrofia del endometrio es menor.

Efectos colaterales; insomnio, fatiga, depresión, acné, hirsutismo, náusea, mastodinia y el síndrome de tensión premenstrual. Algunos autores indican que el uso de la progesterona no ofrece un efecto protector sobre la mama, aunque algunos mencionan un efecto beneficioso al inhibir la secreción de gonadotropinas, y con ello, la producción de estrógenos, con la consiguiente falta de estimulación de estos sobre la mama. Su uso aislado no es muy recomendable

## Esquemas de tratamiento (5)

- 1.- Estrógenos continuos sin contraposición.
- 2.- Estrógenos continuos más 10 a 14 días de progestágenos.
- 3.- Secuencial, 21 días con estrógenos, y uso de progestágenos los últimos 14 días, 7 días sin tratamiento.
- 4.- Estrógenos y progestágenos continuos.
- 5.- Estrógenos con andrógenos.
- 6.- Estrógenos vaginales.
- 7.- Progestágenos solos, 10 a 14 días del ciclo.}
- 8.- Tibolona 2.5 mgs. por día.
- 9.- Moduladores selectivos de receptores estrogénicos.



## **Contraindicaciones de la TRH.**

### **Absolutas:**

- Neoplasias estrógeno-dependientes
- Sangrado uterino de causa no determinada
- Trombosis vascular reciente con o sin embolia.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Enfermedad vascular cerebral hemorrágica o trombótica posterior al uso de estrógenos.

### **Relativas:**

- Antecedente de neoplasia estrógeno-dependiente
- Hepatopatía crónica.
- Leiomiomatosis uterina de grandes elementos.
- Endometriosis.
- Antecedente de tromboflebitis o tromboembolia.
- Evento vascular cerebral.
- Infarto del miocardio reciente.
- Enfermedad pancreática.
- Enfermedad vascular.
- Mastopatía fibroquística.
- Hiperlipidemia familiar.
- Hipertensión.
- Migraña y porfiria.

## **Ventajas y desventajas de la TRH.**

### **Ventajas.**

Consideradas a corto, mediano y largo plazo. A corto plazo, se encuentran la disminución de los bochornos o desaparición de los mismos, el control de los trastornos menstruales, la mejoría en la libido, una mejor lubricación vaginal, la disminución del insomnio y la mejoría del estado de ánimo. A mediano plazo, existe disminución en la pérdida de la masa ósea y la mejoría de la relación HDL/LDL, reflejándose a largo plazo, con un menor riesgo de fractura ósea y de afección cardiovascular.

YESIS CON  
FALLA EN EL TRH

### Desventajas.

Son pocas si se utilizan las dosis mínimas efectivas y se controlan otros factores relacionados con la terapia. La más temida es el cáncer de mama, cuyo incremento en la probabilidad de que aparezca es bajo en los primeros años de tratamiento, después de 5 años puede ser mayor. También el riesgo de cáncer de endometrio es muy bajo.

TESIS CON  
FALLA DE ALICORN



## ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA ( 8 y 9).

La mayoría de las lesiones se descubren en forma accidental o durante la autoexploración. Dos terceras partes de las lesiones encontradas durante los años fértiles son benignas, y el 50% de las encontradas en la perimenopausia y postmenopausia son malignas.

La máxima incidencia de las lesiones benignas de la mama oscila entre los 30ª 50 años de edad.

La incidencia de hipersensibilidad mamaria premenstrual, sugiere que posiblemente la progesterona desempeñe algún papel en el desarrollo de los síntomas.

### ENFERMEDAD FIBROQUISTICA.

Las lesiones suelen ser bilaterales y múltiples, se manifiestan con dolor sordo e intenso, sensación de plenitud e hipersensibilidad, que se acentúan en fase premenstrual, presentándose como nódulos quísticos bien delimitados, ligeramente móviles, y claros con la transluminación,

### FIBROADENOMA

Es la lesión benigna de la mama más frecuente, sobre todo en la tercera década de la vida; aparece en mujeres jóvenes, adolescentes, como una masa dura, indolora y móvil, son múltiples y bilaterales en alrededor del 14 a 25%, es descubierto por la propia paciente en el 15% de los casos. Las manifestaciones clínicas consisten en la presencia de una tumoración de volumen variable entre 2 y 5 cm esférico o levemente alargado, lobulado y de consistencia elástica-dura, con límites precisos, y ante la presión suave genera dolor.

### TUMOR PHYLLOIDES.

Es una lesión poco frecuente, de origen fibroepitelial, derivado en ocasiones de un fibroadenoma, ocurre en 0.5 % de los tumores mamarios y en el 3% de los fibroepiteliales. Se presenta principalmente entre la tercera y cuarta década de la vida, siendo la



edad promedio en México de 37,3 años. Se desarrolla rápidamente, en semanas, casi siempre unilateral y alcanza grandes dimensiones, llegándose a reportar con peso de hasta 5Kg, en ocasiones coinciden con el embarazo o tratamiento de tipo hormonal.

Dicha tumoración es de rápido crecimiento, con protrusión de la piel, la cual se torna brillante, adelgazada, con red venosa superficial aumentada. A la palpación se detectan áreas duras o elásticas que recuerdan un fibroadenoma, otras se perciben renitentes y corresponden a las zonas quísticas del tumor, el cual es móvil y generalmente cursa sin adenomegalias metastásicas. El 27% de los casos son benignos y el 43% malignos, son dolorosos, y en el 5% de las veces hay retracción cutánea acompañándose de descarga a través del pezón. Debido a sus grandes dimensiones se producen ulceraciones de la piel.

Tiene potencialidad recidivante después de la extirpación.

#### PAPILOMA CANALICULAR O PAPILOMATOSIS.

Esta lesión se considera como el grado máximo de hiperplasia de las células de revestimiento de los conductos mamarios, ocupa el 4º lugar en frecuencia de los tumores benignos de mama, y ocurre principalmente en la cuarta y quinta década de la vida. Su característica clínica y espontánea es la secreción de uno o ambos pezones.

La localización intraductal del papiloma canalicular, habitualmente en la porción terminal de los conductos, se manifiesta por la secreción serosa o serosanguinolenta, importante en el estudio citológico ya que proporciona las bases para el diagnóstico.

#### ECTASIA DUCTAL

Suele manifestarse por secreción a través del pezón, suele ser de varios colores, pegajosa, bilateral, y con afectación de numerosos conductos. Se manifiesta con dolor de tipo quemante, pruriginoso o sordo alrededor del pezón o de la areola.



## ADENOMA

ES una lesión epitelial de características benignas cuyo estroma es poco denso o llamativo. Se dividen en dos grupos:

**Adenomas tubulares**, los que se presentan en mujeres jóvenes, son nódulos bien delimitados, móviles, y clínicamente recuerdan a los fibroadenomas.

**Adenomas de la lactancia**, estos se manifiestan como una o más masas móviles las cuales aparecen durante el embarazo o el período posparto, son bien delimitados y lobulados, al corte son de color marrón y de menor consistencia que los adenomas tubulares, están formados por glándulas revestidas de epitelio cuboideo con actividad secretora.

## DISPLASIA MAMARIA.

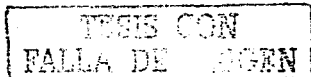
Agrupa trastornos heterogéneos de la glándula mamaria, con manifestaciones de tipo proliferativo e involutivo del epitelio y el estroma. Son muy frecuentes, presentes en cualquier época de la vida, iniciando desde la menarca y disminuyendo o desapareciendo al ocurrir la menopausia. Se observa en el 53% de la población.

Hoy en día la causa de las displasias no está bien definida, y hay varias hipótesis para explicar las modificaciones estructurales que sufre el parénquima de la mama.

Reclus y Brissaud en 1880 descubrieron por primera vez la mastopatía fibroquística, pero la denominaron enfermedad quística de la mama. Cooper en 1845, clasificó las displasias de la manera en la que actualmente se conocen (mastopatía fibroquísticas, condición fibroquística, adenosis y matodinia).

## MASTOPATIA FIBROSA.

Predominan los cambios fibrosos o fibrosis mamaria, se conoce también como mastodinia o mazoplasia, y es la que con menor frecuencia se observa. Entre los 30 a 40 años de edad, se acompaña



de trastornos menstruales o fertilidad disminuida, se presenta en épocas de gran actividad ovárica, lo que sugiere que su causa es de tipo hormonal. Generalmente se acompañan de dolor, edema, y tensión mamaria premenstrual, sobre todo en los cuadrantes externos y/o superiores. Al microscopio, hay un aumento del tejido estromático y atrofia de los lóbulos de mamas.

#### ADENOSIS MAMARIA.

Su consistencia muy parecida al cáncer, y algunas veces presenta retracción de la piel, su característica microscópica es la proliferación epitelial de los conductos y ácinos, hiperplasia mioepitelial, fibrosis estromática leve, y la presencia de pequeños quistes. Es más frecuente que la mastopatía fibroquística y se presenta habitualmente entre los 35 y 44 años de edad, según Haagensen puede estar en relación con uso de TRH o uso de anticonceptivos.

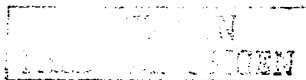
#### CONDICIÓN FIBROQUÍSTICA.

Es una secuencia de alteraciones inducidas por mecanismos hormonales que intervienen en el metabolismo de las células epiteliales, mioepiteliales y fibroblastos de la mama. Shimmenbusch en 1882 acuñó, el término de adenoma. Brissaud aplicó el término de adenosis de mama. La condición fibroquística incluye numerosas entidades histológicas que clínicamente tienen como característica la presencia de quistes y fibrosis.

El colegio Americano de Patólogos desapruaban el uso del término de mastopatía fibroquística, y prefieren utilizar el de cambios fibroquísticos.

Generalmente se presenta en mujeres de nivel socioeconómico alto, raza blanca, obesas, con alta ingesta de metilxantinas, fumadoras, que no practicaron la lactancia materna y que frecuentemente se encuentran bajo situaciones de estrés.

En el ciclo menstrual los estrógenos ováricos generan una acción sobre el epitelio ductal, induciendo mitosis y proliferación celular que sirven como preparación para un posible embarazo, al no



ocurrir este y al llegar al final del ciclo menstrual, cesa el estímulo sobre las células ductales y alveolares, involucionando el epitelio mamario.

La condición fibroquistica es el resultado de una exposición prolongada a numerosos ciclos ováricos, con predominio estrogénico, intensa actividad mitótica, proliferación celular excesiva y actividad metabólica incrementada, al llegar el estradiol y estrona al receptor de la membrana celular de los epitelios mamaros, se inducen señales al núcleo celular que activan genes reguladores del crecimiento celular y genes que inducen la proliferación y síntesis de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y el factor de crecimiento insulínico e inhibidor de genes supresores del crecimiento. Esta transformación de un epitelio a otro se denomina metaplasia, el epitelio normal se transforma en metaplasia apocrina. La célula sintetiza material muy semejante al sudor, con concentraciones elevadas de cloro, sodio y potasio, que se van acumulando en el interior de los conductos, desencadenando irritación de los tejidos, los cuales liberan sustancias mediadoras de la inflamación.

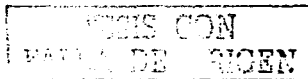
#### SECRECIÓN POR EL PEZON.

En su gran mayoría las secreciones espontáneas por el pezón se deben a procesos benignos.

**Galactorrea:** es una secreción lechosa que ocurre a través de los pezones, pudiendo ser uní o bilateral y aparece tras la suspensión de un tratamiento anticonceptivo, elevación de niveles séricos de prolactina, ingesta de medicamentos hipnóticos o sedantes; o como una secreción persistente tras el embarazo.

Se deben determinar niveles séricos de prolactina y descartar la posibilidad de un adenoma hipofisiario.

La secreción sanguinolenta es producida habitualmente por papilomas sólidos.



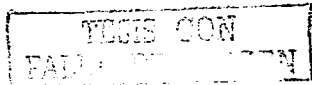
## CANCER DE MAMA (6).

La incidencia del cáncer mamario varía en distintas partes del mundo. Los índices más altos predominan en regiones del occidente (países industrializados) mientras que los más bajos aparecen en Asia y África; correspondiendo los intermedios a Europa Central, la región del Caribe y el Mediterráneo.

Japón tiene índices muy bajos de esta enfermedad a pesar de estar altamente industrializado, lo cual plantea la cuestión de que si se puede aceptar o no a la industrialización misma como un factor que explique en parte, la gran frecuencia del carcinoma mamario. En las mujeres de Europa occidental y América del Norte, Canadá, Estados Unidos, Suiza, Israel, (población judía) Nueva Zelanda, Suecia, Dinamarca, República Federal Alemana, Brasil y Jamaica son los países que tuvieron los índices anuales medios de incidencia de carcinoma mamario por cien mil mujeres en 1970; con un índice más alto. En Israel (población no judía); mientras que Japón, Rodesía, Nigeria, Singapur, Polonia, Hungría, India, Puerto Rico, Colombia, Cuba, España y Alemania, fueron los que tuvieron el índice más bajo.

Cutler y col. coinciden en que la incidencia del carcinoma mamario ha venido aumentando en Estados Unidos; pero la mortalidad se ha modificado muy poco, no se sabe la explicación de la causa de esta paradoja, pero quizás se explique debido a el mejoramiento en el tratamiento quirúrgico; o a pacientes con carcinoma mamario que no se logran curar, y quienes sobreviven mucho tiempo y mueren de otra enfermedad).

Otra indicación de la magnitud de la enfermedad se aprecia comparando la frecuencia del carcinoma mamario en relación con el carcinoma en otras localizaciones; la incidencia del carcinoma mamario (27.7%) es dos veces y medio mayor que el carcinoma de colon (10.7%), su rival más cercano es el del cuerpo uterino (9.3%), pulmón y bronquios (7.2%), ovario (4.5%), cuello uterino (4.0%), recto (3.9%), linfomas (3.4%), páncreas (2.7%), y leucemias (2.5%), el resto de los canceres, todos ellos ocupan el 24.1% restante. Todos estos datos indican que el carcinoma mamario es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de las sociedades occidentales de la



actualidad, en realidad es una de las grandes enfermedades modernas.

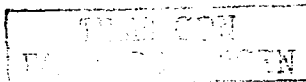
Una cosa curiosa a destacar es la alta incidencia de cáncer mamario en los japoneses que emigran a Hawai y Canadá; Merck y col., informaron que la incidencia entre las mexicanas que emigraron al condado de Los Angeles, era más o menos la mitad que entre la población española originaria del condado.

En México, el cáncer en general se presenta actualmente como la segunda causa de muerte en nuestro país, y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al mamario, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, pero, el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres (21).

Se considera hoy que para el año 2010 habrá una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 mujeres adultas y cerca de 4500 defunciones por año debidas a esta causa en México. En el mundo se presentan alrededor de 570,000 nuevos casos por año y se estiman un millón de nuevos casos para el año 2005, sin embargo, no es México un país con la mayor incidencia de cáncer mamario.; solamente en los Estados Unidos se calculan 200,000 casos nuevos por año y 40,000 defunciones anuales por esta causa. Actualmente la American Cancer Society predice que una de cada 8 mujeres padecerá cáncer mamario durante su vida.

Las variaciones de los patrones culturales entre los distintos grupos geográficos y étnicos comprenden varios factores, que según hemos de demostrar, intervienen en la predisposición al carcinoma mamario; estos factores comprenden: la paridad, la edad al tener el primer parto y el amamantamiento; las mamas son influidas profundamente por los cambios hormonales asociados con la reproducción, antes era común que las mujeres se casaran jóvenes, tuvieran de 6 a 8 hijos y los amamantaran largo tiempo; incluso un año, en la actualidad las mujeres se casan mucho más tarde, tienen como término medio 2 hijos y por lo general no los amamantan para nada o si lo hacen es de 2 a 3 meses.

Existe una relación muy importante entre la edad de la paciente y la probabilidad de adquirir un carcinoma mamario; antes de los 25



años (0.2); la enfermedad es muy infrecuente; en casi todas las mujeres menores de 25 años los tumores mamarios resultan ser benignos (adenofibromas o adenosis).

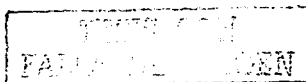
El riesgo para carcinoma mamario se incrementa de cierta manera conforme a la edad, siendo entre los 25 y los 29 años (1.0), los 30-34 años (3.1), 35-39 años (7.7), 40-44 años (12.9), 45-49 años (14.9), 50-54 años (14.4), 55-59 años (12.6), 60-64 años (10.7), 65-69 años (9.8), 70-74 años (6.3), 75-79 años (3.8), 80-84 años (1.7), 85-90 años (0.7), y más de 90 años (0.1).

La probabilidad de adquirir carcinoma mamario aumenta a medida que avanza la edad, la cantidad real de pacientes disminuye después de los 54 años.

En el ser humano no se ha demostrado de manera concreta que el carcinoma mamario se deba a un virus, pero si hay abundantes evidencias de que exista un factor genético (predisposición familiar).

Se presume que los factores reproductivos y hormonales desempeñan un papel fundamental en la etiología del carcinoma de la mama, pero no se ha podido dilucidar el mecanismo por el cual ocurre esto pudiéndose atribuir a la edad en que aparece la pubertad, el antecedente de nuliparidad o quizás el número de hijos y edad en el primer parto, el amamantamiento, o la edad en que se presenta la menopausia.

Todavía se debate el efecto de la terapia de reemplazo de estrógeno a largo plazo sobre el riesgo de cáncer de mama, así como los efectos del tratamiento a largo plazo con estrógenos y progestágenos sobre tal riesgo (no se cuenta con evidencia concluyente en sentido alguno); además no existen datos claros sobre el efecto de diversos progestágenos sobre el tejido mamario, sin embargo una historia de cáncer de mama puede ser una contraindicación para la terapia de reemplazo hormonal, el estrógeno generalmente no se prescribe a mujeres con cáncer previo de mama, esta enfermedad con frecuencia responde a las hormonas (datos muy escasos); en general se cree que la administración de estrógenos acortaría el periodo hasta la recurrencia, aumentaría la tasa global de recurrencias y acortaría la supervivencia.





Las mujeres con historia de cáncer de mama se encuentran con riesgo mayor de desarrollar un segundo tumor de mama primario y algunos estudios han sugerido que la incidencia de recurrencia podría aumentar con la terapia estrogénica.

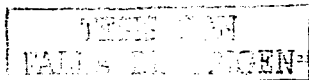
La citopatología mamaria y en particular la citología por punción representa en la actualidad un método indiscutible en el examen de la mama tanto en casos de lesiones palpables como no palpables, sus ventajas estriban en su carácter poco invasivo, su bajo costo, la rapidez de la respuesta y su confiabilidad en el diagnóstico de malignidad; sus límites residen en su menor sensibilidad con respecto a la biopsia-exéresis diagnóstica; la integración de los datos citológicos, clínicos y mamográficos (triada diagnóstica) mejora notablemente la sensibilidad.

TESIS CON  
CALIFICACIÓN DE BIEN

## PREVENCIÓN

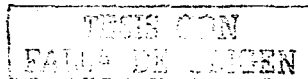
Es importante recalcar el papel de las mujeres en el reconocimiento de los síntomas de enfermedades mamarias, como lo son la presencia de un tumor en la mama (el más frecuente), dolor mamario, agrandamiento de la mama, retracción de la piel o distorsión del contorno de la mama, retracción del pezón, ulceración y enrojecimiento de la piel mamaria, secreción, prurito, enrojecimiento, engrosamiento y erosión del epitelio del pezón, presencia de tumor a nivel axilar, y dolor de espalda. Una gran proporción de pacientes (14.20%) no tienen síntomas de enfermedad mamaria y se descubre un tumor mamario al realizarle un examen físico de rutina, a pesar de que la mayoría de las mujeres reconocen los síntomas, es trágico que muchas tarden en acudir al médico y demoren un diagnóstico y tratamiento oportuno, en esto último influyen los factores económicos, la falta de educación sobre enfermedades mamarias, y múltiples factores psicológicos (miedo, falsa modestia, vergüenza, no tocarse las mamas, pudor, negativismo, depresión, compulsión); es importante recalcar la importancia del autoexamen de las mamas, el primer paso es la inspección cuidadosa de las mamas delante del espejo; y el segundo, es acostarse en decúbito dorsal en una cama, el brazo del lado que se va examinar debe estar elevado sobre la cabeza, es importante indicarle a las mujeres que no se palpén las mamas estando sentadas así mismo en la posición erecta, es conveniente que el autoexamen de las mamas se haga en la fase del ciclo en que la congestión fisiológica es mínima, es decir, más o menos a la semana de haber terminado la menstruación.

Actualmente se han venido desarrollando múltiples estudios (aún en fase de investigación) en relación a ciertos derivados de la vitamina A, como la fenretidina, y los inhibidores de proteasas; los cuales han arrojado resultados preliminares en los que se hace mención acerca del efecto protector de estas sustancias contra el cáncer de mama. Otros medicamentos ya utilizados como preventivos en pacientes con antecedente de cáncer de mama son los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, los que contribuyen a la no aparición de cáncer de mama contralateral.



En Canadá, se llevo a cabo un estudio de detección de personas de alto riesgo para desarrollar una neoplasia, esto, mediante la búsqueda de ciertos marcadores tumorales (Biodecan MR) que al ser positivos, nos obligan a buscar patología neoplásica en dichas mujeres.

Los investigadores sugieren que las mujeres mayores de 55 años deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la terapia estrogénica, especialmente si esperan usar el estrógeno por más de cinco años.



## **MASTOGRAFIA**

Es uno de los métodos de imagen con alta resolución que permite diagnosticar lesiones o tumores de tipo benigno, premaligno y malignos en estadios iniciales y potencialmente curables. Se lleva a cabo en unidades dedicadas a este tipo de estudios con el uso de un mastografo los cuales utilizan dosis de radiación ionizante en el espectro de 0.026 a 0.16 Rad.

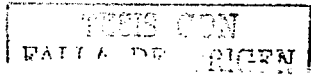
El mastografo; equipo con el cual se toman las mastografias, tiene dos funciones, una, toma de mastografia diagnóstica y ayuda para toma de biopsia por estereotaxia. Se compone de un tubo y un ánodo rotatorio, tiene una capacidad térmica aproximada de 270 KHU y una distancia focal de 60 cm. El tiempo de exposición es aproximadamente de 0.04 a 6 segundos, sus grados de rotación son de +180 a -135, y sus grados de inclinación son de  $\pm 90$ .

### **Indicaciones:**

La American Cancer Society, el National Cancer Institute, y el American College Of Obstetricians and Gynecologist proponen: Autoexploración mamaria mensual  
Entre los 35 a los 40 años mamografía basal.  
En mujeres entre 40 y 50 años una mamografía cada uno o dos años y anualmente en mujeres de 50 años o más.  
Para la detección temprana de cáncer mamario, tiene una sensibilidad del 70% y especificidad de 90%.

### **Ventajas.**

1. Alta sensibilidad (94%) y especificidad (89%) para detección de diversas lesiones.
2. Menor dosis de radiación que la xeromastografía.
3. Útil en campañas de detección temprana de cáncer mamario.
4. Adecuada evaluación de la mama grasa.



## Desventajas.

1. Utiliza radiación ionizante.
2. Alto costo.
3. Equipo especializado.
4. Poco útil en mamas densas.
5. No hay visualización del espacio retroareolar, retromamario o axilar.

Considerando que el riesgo de cáncer de mama aumenta gradualmente con la edad, más notablemente después de los 40 años, las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal deben obtener una mamografía cada 1 o 2 años después de esta edad y anualmente después de los 50 años. Existen otros estudios complementarios como son la xerorradiografía (duplicación del material gráfico con un método seco), ultrasonidos (útiles para distinguir entre quistes mamarios y lesiones sólidas de la mama), termografía (la piel mamaria que cubre un carcinoma emite más calor que el área respectiva de la mama contralateral), tomografía computada (la dosis de radiación para la mama es excesiva), radiografía digital (reduce la dosis de radiación mamográfica, depende del desarrollo de un detector de fotones adecuado), y la iconografía de resonancia magnética.

TESIS CON  
MAYOR DE CALIDAD

## Antecedentes (6).

Más de 40 estudios epidemiológicos publicados desde 1970 no han podido demostrar una relación evidente entre la dosis de estrógeno y el riesgo de cáncer de mama.

No esta claro si las diversas preparaciones de estrógenos afectan de manera diferente el riesgo de cáncer de mama.

La mayoría de los autores han hallado un aumento modesto en el riesgo de cáncer de mama asociado con los estrógenos sintéticos como el etinilestradiol en comparación con los estrógenos conjugados, se sabe que los estrógenos sintéticos producen concentraciones circulares mayores de estrógenos y presentan una vida media más prolongada que los estrógenos naturales.

A mediados de la década de 1970 comenzaron a aparecer informes acerca de un riesgo mayor de cáncer de endometrio entre las mujeres posmenopáusicas que tomaban estrógenos (varia de acuerdo con la posología y la duración) para reducir la proliferación endometrial, se agregó progestina al régimen de reemplazo hormonal, lo cual marca una transición en el útero de la etapa proliferativa a secretoria (protege contra el crecimiento del endometrio al inhibir la reposición de los receptores de estrógeno).

Esta combinación comenzó a administrarse a principio de la década de 1980 y desde entonces se ha adoptado ampliamente como el régimen estándar para las mujeres con un útero intacto.

Hay datos contradictorios con respecto al efecto de la progestina sobre el riesgo de cáncer de mama. Un estudio importante sugiere que hay un riesgo mayor con el uso a largo plazo de la terapia combinada.

Otros hallazgos sugieren que la progestina puede de hecho proteger contra el cáncer de mama. Durante la fase lútea del ciclo menstrual aumenta la actividad mitótica en el tejido mamario lo que ha causado especulación de que la progesterona conjuntamente con el estrógeno tal vez sirva como un cancerígeno; por consiguiente, aunque la progestina puede presentar beneficios que se extienden más allá del endometrio, la mayoría de los facultativos la usan con

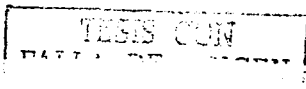


cautela y generalmente reservan su uso para mujeres con un útero intacto.

Se ha observado que la terapia cíclica no ha demostrado ofrecer ventajas sobre la continua (Schiff y col.) con dosis de 0.625mg de estrógenos conjugados, al cabo de 6 a 12 meses no descubrieron diferencias en cuanto a la incidencia de hiperplasia endometrial; la adición de progestina al régimen con estrógeno reduce significativamente el riesgo de hiperplasia endometrial. la dosis y duración de la progestina debe ser adecuada para asegurar el efecto protector (ya sea en forma cíclica o continua). Una de las ventajas del régimen continuo es que tiende a reducir la incidencia de hemorragia vaginal imprevista.

En 1992 Colditz y col. condujeron un meta análisis de informes publicados sobre la relación entre el uso de estrógeno y cáncer de mama, incluía investigar si la adicción de progestina disminuía el riesgo de cáncer de mama, encontraron un aumento moderado en el riesgo de cáncer de mama asociado con los estrógenos sintéticos como el etinilestradiol en comparación con los estrógenos conjugados (concentraciones circulantes mayores de estrógenos y presentan una vida media más prolongada).

A partir de 1995, mediante un estudio prospectivo y multidisciplinario (WHI) se llevo a cabo un seguimiento estrecho de las pacientes con TRH, donde se demostraron los efectos de la TRH no solo sobre el tejido mamario, sino también a nivel endometrial, óseo y cardiaco; los resultados parciales fueron publicados en el mes de Junio del 2002, hasta ahora no se han publicado los resultados finales, pero lo que hasta ese momento se determino, fue el hecho de que existe un efecto importante y negativo sobre el tejido mamario, modificando la estructura de la glándula, lo cual fue determinado mediante estudios de mastografía, en los que no solo se evidencia este hecho, si no que algunos de los casos evolucionaron desarrollando procesos malignos: Según los resultados preliminares, la TRH condiciona a cambios en el tejido mamario, los cuales son detectables a partir de los 2 años de seguimiento. Este estudio ha dado lugar al desarrollo de nuevos estudios en relación a la TRH y el tejido mamario, además, ha cambiado en forma drástica el manejo y seguimiento de las pacientes.



En México, son pocos los estudios en relación a este tema, en este momento se esta llevando a cabo estudio similar en unidades del Instituto Mexicano del Seguro Social, delos cuales, aún no se tiene resultados al buscar en diversas fuentes de nuestro país, realmente es difícil encontrar información sobre este rubro.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## Marco Teórico

La terapia hormonal de reemplazo (TRH) ha estado disponible por muchos años, pero el lugar que ocupa en el desarrollo de cáncer permanece controversial. La evidencia sugiere que el riesgo de cáncer se incrementa solo si la TRH se usa por largo tiempo (más de 10 años) y disminuye cuando esta se suspende. El cáncer de mama es una causa común de muerte no solo en México, sino también a nivel mundial, y muchos de los factores establecidos están relacionados con los estrógenos. El riesgo se incrementa con la menarca temprana, la menopausia tardía, el alcoholismo, uso de hormonales orales para control de la fertilidad y como TRH; y la obesidad, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas, mientras que la lactancia materna y el ejercicio tienen un efecto protector (11,12). Sin embargo, es importante señalar que cerca del 75% de todas las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen alguno de los factores de riesgo; por lo tanto, el establecer el riesgo individual de por vida, y más importante aún, el riesgo relacionado con la edad, constituyen las bases para establecer estrategias preventivas y de tamizaje apropiadas para cada individuo (13).

Muchos estudios en animales e in vitro han demostrado que los estrógenos contribuyen al desarrollo de cambios en el tejido mamario, aunado a esto, estudios recientes sugieren que el agregar progesterona al uso de estrógenos incrementa el riesgo de cáncer (14); sobre esto último existe mucha controversia, muchos de los estudios in vivo muestran que el epitelio mamario tiene mayor proliferación durante la fase lútea del ciclo menstrual, lo cual sugiere un efecto mitogénico de la progesterona (12,15), estos estudios demuestran que, por año de uso, el riesgo de cáncer en relación a la TRH (2.3%) es el equivalente al observado con el retraso de la menopausia (2.8%) siendo del 1.7% con estrógenos solos, 5.4% con estrógenos y progesterona y del 7.6% con progesterona cíclica (16, 23, 24, 25); y se encuentran apoyados con los estudios en relación a los efectos de la TRH combinada sobre la proliferación de tejido mamario y la densidad mamaria analizada por mastografía.



La densidad mastográfica mamaria se incrementa en una proporción significativa de mujeres que se encuentran bajo TRH, sin embargo, la TRH reduce la sensibilidad de la mastografía, por lo que el rango de detección de cáncer mediante este estudio se ve reducido.

El tejido glandular incrementa la densidad en las mastografías mientras que la grasa la disminuye, los esteroides sexuales mantienen os tejidos fibroglandulares radiodensos durante los años reproductivos, al momento de la menopausia, los elementos fibroglandulares retroceden y son reemplazados por grasa radió lucida (15,23); por lo tanto la densidad mamaria puede servir como un marcador para la proliferación celular a largo tiempo (17,18,19). La TRH generalmente mantiene la densidad existente en el momento de instaurar el tratamiento, aunque la densidad mamográfica disminuye significativamente pasados los 55 años de edad, produciéndose el mayor cambio entre los 55 y 64 años de edad. El screening mamográfico es capaz de reducir la mortalidad por cáncer de mama pero su exactitud depende de la densidad mamográfica, algunos datos estadísticos demuestran que cerca del 50% de las mujeres que son sometidas a revisiones anuales, a o largo de 10 años de estudio pueden presentar un resultado falso positivo (20, 21).

La mastografía constituye una herramienta valiosa para la detección precoz del cáncer de mama y la TRH esta asociada a un aumento en la densidad mamaria, pero en que momento dicho cambio puede ser detectado no está bien determinada. En los últimos años, múltiples estudios de screening masivo se están llevando a cabo; aún sin concluirse, la gran mayoría de ellos en relación a la TRH, a largo plazo, con toma de mastografía al inicio del tratamiento, pero el primer control hasta los dos años de tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es útil el seguimiento con mastografías anuales una vez iniciada la terapia hormonal de reemplazo para la detección oportuna de cambios en el tejido mamario?

¿A partir de que momento la terapia hormonal de reemplazo influye sobre el tejido mamario condicionando cambios que pueden ser detectados por mastografía?

TESIS CON  
FALLA DE CATEGORÍA

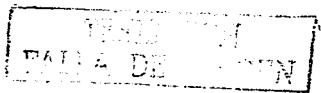
## JUSTIFICACION

En los últimos años, el advenimiento de nueva tecnología nos ha permitido realizar diversas estrategias para detección oportuna de procesos malignos y premalignos en general, lo cual nos ha obligado a realizar un cambio importante en nuestros criterios de manejo, tratamiento y diagnóstico de diversas patologías. Nuestra tendencia es el retomar practicas de primer nivel de atención, conjugando la medicina preventiva con acciones de prevención secundaria, las cuales nos llevan a poner en practica diversas pruebas y acciones de detección precoz y oportuna, permitiéndonos a nuestras pacientes el beneficio de los diversos medicamentos con los que contamos con la finalidad de contribuir al bienestar de ellos mismos.

El interés por la realización de este estudio radica en el hecho de que en los últimos años no se ha llevado a cabo un control hormonal estricto en nuestras pacientes que se encuentran recibiendo una TRH, y de los efectos que estos fármacos tienen sobre el tejido mamario, con la finalidad de que los resultados que en el se muestren, consigan cambiar nuestra tendencia de manejo en la pacientes que se encuentran en una etapa de transición de por si difícil. Nuestras pacientes pueden tener el beneficio de una TRH siempre y cuando el seguimiento de los mismos se lleve a cabo de una manera estricta, y mediante una evaluación completa que nos permita determinar sin es candidata o no a una TRH

Aunado a esto, el estudio nos mostrará de manera indirecta, que tipo de medicamento con los que actualmente contamos resulta de menor riesgo para el tratamiento de nuestras pacientes.

Recordemos que existen áreas en la medicina donde nuestras medidas preventivas y de acción primaria no pueden ser aplicadas en su totalidad, sin embargo, existen pruebas de detección oportuna, como la mastografía, que nos permiten llevar a cabo diversas acciones de prevención secundaria que nos permiten identificar la presencia de alteraciones o lesiones sospechas de malignidad, pudiendo así identificar a aquellas pacientes que requieren de ser sometidas a diferentes estudios para llegar a un diagnóstico precoz y el establecimiento de un tratamiento oportuna, mejorando así la salud y calidad de vida de nuestra población derechohabiente.



## UNIVERSO

Mujeres derechohabientes de los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos, que acuden a la clínica de climaterio del Hospital Central Norte.

TESIS CON  
FALLA DE REQUERIMIENTOS

## CRITERIOS DE INCLUSION

Mujeres derechohabientes de Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos.

Edad entre los 40 y 50 años.

No haber recibido terapia de reemplazo hormonal previa.

Toma de mastografía inicial sin TRH.

Completar un año de tratamiento continuo y sin cambio de medicamento.

Toma de mastografía de control anual.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Patología mamaria previa.

Tratamiento hormonal de reemplazo previo.

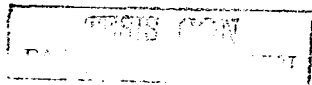
Pacientes con factores de riesgo para cáncer mamario en línea directa.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

Aquellas pacientes que realizaron cambios en su manejo.

No haberse tomado mastografía al año de tratamiento.

Suspensión del tratamiento antes del completar el año.



**OBJETIVO:**

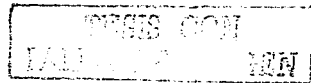
El objetivo de este estudio es determinar el grado de cambio en la densidad mamaria durante diferentes tipos de TRH a un año de seguimiento, en aquellas mujeres en etapa del climaterio y que llevan su control en la clínica de climaterio del Hospital Central Norte de PEMEX.

HEBIS GON  
FALLA DE EGEN

## MATERIAL Y METODOS

Considerando las normas para el manejo de pacientes en etapa de climaterio y menopausia, se incluyen en el estudio a aquellas pacientes candidatas a inicio de TRH a las cuales se les toma mastografía inicial, con seguimiento a un año y toma de mastografía de control para análisis de los cambios que estas presenten. Las pacientes fueron seleccionadas en el período de Julio del 2001 a Julio del 2003, en su visita inicial le fue realizada historia clínica ginecológica y exploración física completa, la decisión sobre el tipo de TRH se considero de acuerdo al criterio médico y sintomatología de la paciente. Se lleno hoja de recolección de datos donde se hace mención sobre factores de riesgo oncológicos, antecedentes Ginecoobstétricos, el tipo de TRH inicial y tiempo de uso, así mismo la dosis y cambios de medicamento durante el año de seguimiento, además del motivo por el cual se suspendió tratamiento inicial.

De acuerdo a su TRH se establecieron 4 grupos de estudio seleccionados al azar. Grupo 1 sin tratamiento alguno, grupo 2 con tratamiento a base de tibolona, grupo 3 tratamiento a base de estrógenos en parche transdérmico de liberación continua a dosis de 50 ugr/24 hrs. y grupo 4 pacientes cuyo tratamiento consistió en hormonales combinado cíclicos a base de estradiol 2 mgrs y ciproterona 1 mgr ó estradiol 2 mgrs. Y acetato de noretisterona 1 mgrs via en presentación de tabletas o parche transdérmico.





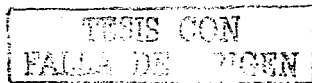
El estudio mastográfico incluye proyecciones cefalocaudal y oblicuas y la interpretación se realiza en base a la clasificación establecida por el Colegio Americano de Radiología que incluye las siguientes categorías:

- Categoría 0, hallazgo en el que se necesita una evaluación de imágenes adicionales.
- 
- Categoría 1, negativa, las mamas son simétricas y no existen masas, alteraciones arquitecturales o calcificaciones sospechosas.
- 
- Categoría 2, hallazgos benignos, es negativa pero existen hallazgos que no sugieren malignidad.
- 
- Categoría 3, hallazgos con alta probabilidad de ser benignos pero que requieren de seguimiento.
- 
- Categoría 4, alteraciones sospechosas, existen lesiones que no tienen las características morfológicas del cáncer de mama pero tienen una probabilidad de ser malignas.
- 
- Categoría 5, altamente sugestiva de malignidad.

La mastografía fue tomada con el mismo mastografo e interpretada por mismo radiólogo, quien no tenía conocimiento de dicho estudio. El mastografo es modelo Giotto HT, año 1997, +180 a -135 grados de rotación, y  $\pm 90$  grados de inclinación, con una capacidad térmica de 270 KHU y una distancia focal de 60 cm. con funciones de toma de mastografías diagnósticas y biopsia por estereotaxia, con un tiempo de uso de 1997 al 2003.

Las pacientes firmaron hoja de consentimiento informado para recibir la TRH y realización de los estudios.

Para el análisis estadístico se llevo a cabo mediante pruebas de " *t* " de student y *Chi-Squares*.



## HIPOTESIS

El uso de diversos medicamentos hormonales como parte de una terapia de sustitución, influyen directamente sobre el tejido mamario desde el inicio de su consumo condicionando cambios sobre la densidad mamaria que pueden ser detectados de manera oportuna mediante estudios de mastografía a partir del primer año de uso de estos medicamentos.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

## TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo

Comparativo

Observacional

Longitudinal

Ciego

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

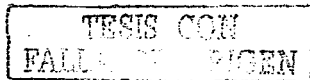
Dentro del grupo de estudio se incluyeron a 197 pacientes de las cuales solo 107, concluyeron el estudio, 90 pacientes fueron excluidas debido a la presencia de uno o más criterios de exclusión.

Los grupos se integraron de la siguiente manera. Grupo 1 incluyo 34 pacientes (n =34) grupo 2 con 24 pacientes (n =24), grupo 3 con 24 pacientes (n =24), y grupo 4 con 25 paciente (n =25).

Todas las pacientes incluidas completaron un año de tratamiento y les fue practicada una mastografía de control anual. Ninguna de ellas eran usuarias de TRH en el momento de su primera visita y el uso del tratamiento fue continuo.

La duración del tratamiento hormonal fue en promedio de  $12.32 \pm 0.11$  meses, mientras que el intervalo entre la toma de mastografías de control anual fue de  $12.41 \pm 0.12$  meses por lo que no hubo una diferencia significativa entre los grupos.

La edad promedio entre los grupos fue de  $47.38 \pm 0.73$  años lo cual se muestra en la gráfica 1 (sin presentar diferencia significativa).



Los datos en relación a las mastografías de control y anual se muestran en las gráficas 2 y 3.

En el grupo 1, solo el 11.7% de las pacientes presentaron cambios en la mastografía de control, mientras que en el grupo 2 solo el 12.5% desarrollaron cambios, mientras que en el grupo 3 el 33.34% y el grupo 4 el 80% de las pacientes desarrollaron cambios.

Las pacientes del grupo 4 presentaron un impacto significativo sobre la densidad del tejido mamario (Gráfica 4), la diferencia de este grupo en relación a los otros 3 fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Estos resultados fueron evaluados entre los 4 grupos obteniendo los siguientes resultados (tablas 1 y 2), grupos 1 y 4 con una razón de momios de 30.00, límite de confidencialidad del 95% y un riesgo relativo de 6.8 con una  $p <$  de 0.001; grupos 1 y 2 con razón de momios de 1.07, límite de confidencialidad del 95% y un riesgo relativo de 1.06 y la diferencia no fue significativa; mientras que entre los grupos 1/3 mostraron una razón de momios de 3.75, con límite de confidencialidad del 95% y un riesgo relativo de 2.83 con una  $p <$  0.05.

TESIS CON  
FALLA DE EIGEN

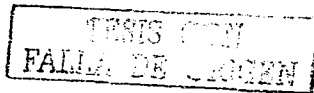
## DISCUSION

Es indiscutible que la TRH afecta directamente sobre el tejido mamario, múltiples estudios a nivel mundial lo han comprobado, sin embargo en nuestra población derechohabiente nunca se ha llevado a cabo un estudio similar, nosotros estamos de acuerdo que la TRH tiene sus beneficios y esta debe de ser proporcionada a las pacientes que así lo requieren. Nuestro estudio demuestra que estos cambios pueden ser detectados de manera oportuna y temprana mediante la realización de mastografía, no estamos determinando si condicionan a malignidad o no, simplemente el estudio nos hace ver que la progresión de cambios en el tejido mamario evolucionan de manera más rápida, lo cual debe de considerarse como un llamado de atención para que se haga una selección adecuada del tratamiento que será ofrecido a nuestros pacientes

Obviamente, la dosis de los medicamentos utilizados puede influir directamente sobre estos cambios, sin embargo, es demostrable que el componente de progesterona marca una diferencia importante en los resultados haciéndonos entender que este medicamento tiene mayor efecto sobre la estimulación del tejido mamario.

Este estudio nos viene a comprobar los datos ya conocidos sobre la influencia que tiene la TRH sobre el tejido mamario, sin embargo, la importancia radica en que desde etapas tempranas pueden ser detectados estos cambios, lo que nos obliga a llevar un seguimiento mas estrecho de aquellas pacientes que son sometidas a este tipo de tratamiento.

Es importante señalar que estos cambios dependen directamente de la receptividad del tejido mamario a estas hormonas, y que es necesario el realizar una correlación entre los cambios en la



densidad mamaria con los cambios que existen a nivel histológico, lo cual nos permitiría tener mejores resultados en el seguimiento y evaluación de nuestras pacientes pudiendo así determinar cual es el tipo de tratamiento ideal para cada una de ellas.

Recordemos que tanto la TRH como los estudios de detección oportuna son solo dos herramientas más con las que contamos para el estudio y tratamiento de nuestros pacientes, pero lo más importante para generar una mejor calidad de vida y evitar padecimientos crónicos y degenerativos, es el establecer y fomentar diversas acciones preventivas en nuestra población derechohabiente.

De nuestros resultados podemos apreciar que los grupos que utilizan estrógenos combinados con progestágenos a dosis mayores, tienen repercusión aún en fases tempranas y que por tanto nuestra recomendación sería su uso muy racional, así como el llevar una selección adecuada de las pacientes que pudieran tener acceso a este tipo de TRH.

En base a la estadificación seleccionada para la evaluación de las mastografías , podemos apreciar que nuestras pacientes se encuentran principalmente en las categorías B1 y B2 principalmente, cuya evolución es hacia una categoría B3, lo cual nos obliga, de acuerdo a nuestros lineamientos de estudio para este tipo de pacientes, a que sean referidas al servicio de oncología para revaloración y en caso de que sea necesario, ser sometidas a estudios invasivos diagnósticos.

TRH CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

La TRH condiciona cambios en la densidad mamaria que pueden ser detectados desde etapas tempranas posterior al inicio del tratamiento.

Los cambios en la densidad mamaria son dependientes del tipo de tratamiento que se establezca.

La TRH con hormonales combinados condiciona a mayores cambios en la densidad mamaria.

Es importante el seguimiento estricto con mastografías de control en aquellas pacientes sometidas a TRH.

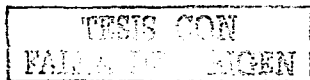
El uso de progestágenos en las presentaciones farmacológicas representa un riesgo de lesiones tanto benignas, como algunas de tipo premaligno.

TRH CON  
FALLA DE ALGUNA



## Referencias.

- 1.- Orduño L, Salazar A: Definición y epidemiología del climaterio y menopausia, Avances en el estudio del climaterio, Primera Edición, Págs.: 7-12, 2001.
- 2.- Sauders B: Screening mammography: proven benefit, continued controversy. Radiol Clin North Am, 2002; 40.
- 3.- Téllez y Domínguez,: Problema médico, social y económico del climaterio en México, Primera Edición, 2001. Págs. 23-26
- 4.- López J, Endocrinología del climaterio peri y posmenopáusico, Primera Edición, 2001, Págs. 189-199.
- 5.- López J, Esquemas de reposición hormonal en las diferentes etapas del climaterio, Primera Edición, 2001, Págs. 153-156.
- 6.- Zepeda J, Cáncer de mama, Primera Edición, Págs. 97-114, 2001.
- 7.- Basavilvazo M, Tibolona. Acción tisular, 2001, Primera Edición, Págs. 267-271.
- 8.- Tratado de Ginecología de Novak, Editorial Panamericana, Décimo segunda edición, 2001.
- 9.- Haagensen C, Enfermedades de la mama, Editorial Panamericana, quinta edición, 1999.
- 10.- Collins J, Perimenopausal use of reproductive hormones: Effects on breast and endometrial cancer. Obstet Gynecol Sept 2002 29 (3)..
- 11.- Key P, Epidemiology of breast cancer, Lancet Oncol March 2001 2 (3).
- 12.- Key P, Hormone replacement therapy and breast cancer. Lancet Oncol May 2002, 3 (5).



- 13.- Falkenberry S, Risk factors for breast cancer. *Obstet Gynecol Clin*, Mar 2002, 29 (1).
- 14.- Kesnel B, Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with previous diagnosis of breast cancer. *Canadian Medical Association Journal* April 2002, 166 (8).
- 15.- Kavagan AM, Hormone replacement therapy reduced the sensitivity of mammography screening for breast cancer. *Evidence-based Obstetrics & Gynecology* Dec 2002, 2 (4).
- 16.- Burkman R, Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185 (2).
- 17.- Santen R, Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogens as hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* Jan 2001, 86 (1).
- 18.- Kanda K, Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* Feb 2002, 186 (2).
- 19.- Lundström E. Effects of tibolona and continuous combined hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* April 2002, 186 (4)..
- 20.- Lerm L. Effect of false-positive mammograms on return for subsequent screening mammography.. *Am J Med*, Feb 2003, 114 (2).
- 21.- Cuadernos de Salud Reproductiva, República Mexicana, CONAPO 2002.
- 22.- Brenner R, False-negative mammograms. Medical, legal and risk management implications. *Rad Clin North Am*, Jul 2000, 38 (4).
- 23.- Collins J. Perimenopausal use of reproductive hormones: Effects on breast and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin*, Sept 2002, 29 (3).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

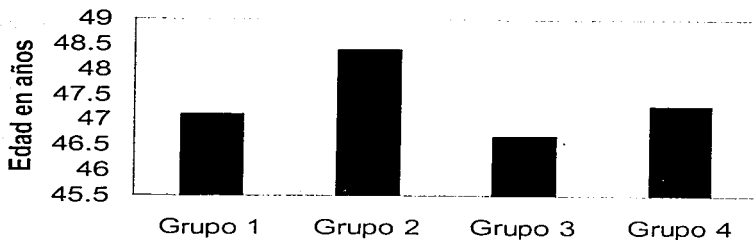
24.- Bente J. Norethisterone acetate in combination with estrogen: Effects on the skeleton and other organs. Am J Obstet Gynecol Oct 2003, 187 (4).

25.- Hofseth L. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus Medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. J Clin Endocrinol Metab Dec 2002, 184 (12).

TESIS CON  
FALLA DE CENSOR

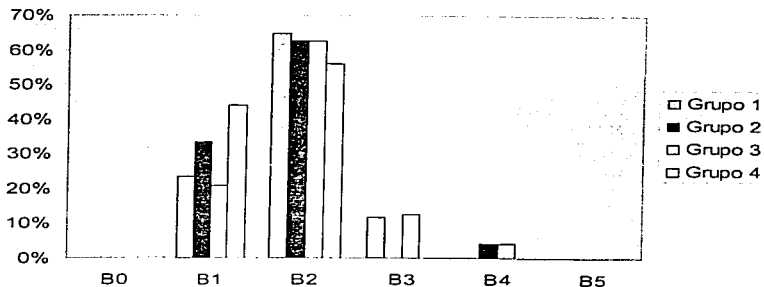
Gráfica 1.

Promedio de edad por grupos



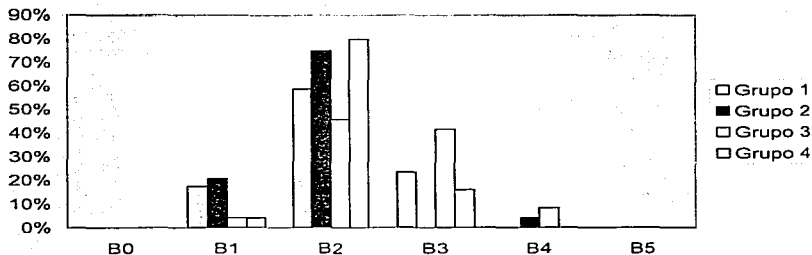
Gráfica 2.

Mastografía Inicial



Gráfica 3.

### Mastografía Anual



Gráfica 4.

### Cambios en Mastografía Anual

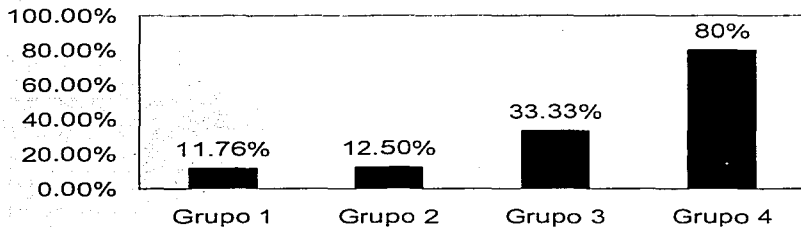


Tabla 1.

**Mastografía Inicial  
(% de casos)**

	B0	B1	B2	B3	B4	B5
<b>Grupo 1</b> (n = 34)	0	23.52	64.72	11.76	0	0
<b>Grupo 2</b> (n = 24)	0	33.32	62.52	0	4.16	0
<b>Grupo 3</b> (n = 24)	0	20.84	62.50	12.50	4.16	0
<b>Grupo 4</b> (n = 25)	0	44	56	0	0	0

Tabla 2.

**Mastografía Anual  
(% de casos)**

	B0	B1	B2	B3	B4	B5
<b>Grupo 1</b> (n = 34)	0	17.64	58.82	23.54	0	0
<b>Grupo 2</b> (n = 24)	0	20.84	75	0	4.16	0
<b>Grupo 3</b> (n = 24)	0	4.16	45.83	41.66	8.35	0
<b>Grupo 4</b> (n = 25)	0	4	80	16	0	0

TESIS CON  
FALLA EN EL  
ORIGEN