

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

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE  
SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA FIBROQUISTICA  
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DANAZOL Y BROMOCRIPTINA

INVESTIGADOR: DR. JESUS DAVID RODRIGUEZ DOMINGUEZ

ASESOR: DR. FELIPE CAJIGA MATA

DOMICILIO DEL INVESTIGADOR: SUR 79 # 300-3 COL. MERCED BALBUENA  
DELEGACION VENUSTIANO CARRANZA  
MEXICO D.F.

' TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. FACULTAD DE MEDICINA  
(DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO), UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO.

" MEDICO RESIDENTE DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA, HOSPITAL REGIONAL  
1o. DE OCTUBRE I.S.S.S.T.E. MEXICO D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



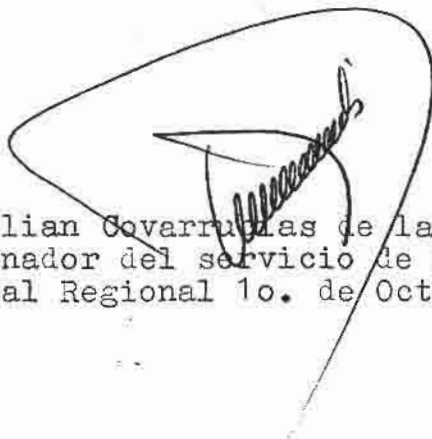
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

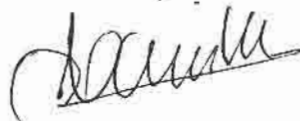
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA FIBROQUISTICA  
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DANAZOL Y BROMOCRIPTINA



Dr. Julian Covarrubias de la Mota  
Coordinador del servicio de Ginecoobstetricia  
Hospital Regional 1o. de Octubre I.S.S.S.T.E.

Dr. Felipe Cajiga Mata.  
Medico Adscrito del servicio de Ginecoobstetricia  
Asesor de Tesis  
Hospital Regional 1o. de Octubre I.S.S.S.T.E



Dr. Mario Rios Chiquete  
Jefe de Enseñanza e Investigacion  
Hospital Regional 1o. de Octubre I.S.S.S.T.E.



Dr. Francisco J. Alvarado Gay  
Vocal de Investigacion  
Hospital Regional 1o. de Octubre I.S.S.S.T.E.



## INDICE

I.-	RESUMEN.....	1
II.-	INTRODUCCION.....	3
III.-	MATERIAL Y METODOS.....	5
IV.-	RESULTADOS.....	6
V.-	GRAFICA 1.....	8
VI.-	GRAFICA 2.....	9
VII.-	GRAFICA 3.....	10
VIII.-	GRAFICA 4.....	11
IX.-	COMENTARIOS.....	12
X.-	CONCLUSIONES.....	13
XI.-	BIBLIOGRAFIA.....	14

## RESUMEN:

Se realizo un estudio comparativo abierto, en el que se estudiaron 50 pacientes del sexo femenino, con una edad promedio de 34.4 años. En todas ellas se confirmo el diagnostico de mastopatia fibroquistica a travez de mastografia, biopsia insicional y estudio histopatologico.

El total de las pacientes se dividió en dos grupos, de acuerdo con una tabla de numeros aleatorios. El primer grupo (A) estuvo integrado por 25 pacientes que recibieron danazol en capsulas de 100mg cada 12 hrs. durante 6 meses. Al segundo grupo (B) constituido por 25 pacientes se les administro bromocriptina, comprimidos de 2.5mg diarios tambien durante 6 meses.

De las pacientes que ingresaron al estudio terminaron unicamente 31. El proposito de la presente investigacion fue valorar la respuesta clinica (presencia o ausencia de mastalgia, nodulaciones y escurrimiento por el pezon), los efectos secundarios, asi como tambien los cambios en el patron mamografico del tejido mamario por los medicamentos.

La respuesta clinica observada con el danazol fue calificada como muy buena en el 26.6% de los casos, buena en el 40% y regular en el 33.3%.

El grupo tratado con bromocriptina, observo una respuesta considerada como buena en el 50%, regular en el 43.7% y pobre en el 6.3%.

Los efectos secundarios se presentaron en el 100% de las pacientes estudiadas y no fueron lo suficientemente importantes como para ameritar la suspension del tratamiento. La tolerancia para el danazol fue considerada como muy buena en el 20% de los casos, buena en el 66% y pobre en el 6.6%. Para la bromocriptina fue buena en el 80% y regular en el 20%.

Aproximadamente en el 50% de las pacientes se observaron cambios favorables en el patron mamografico.

Como conclusion podemos señalar que a las dosis empleadas ambos medicamentos son utiles en el tratamiento de la mastopatia fibroquistica.

## SUMMARY:

A comparative opened study was made in which 50 female were studied the average age was 34.4 years. In all cases the diagnosis of fibrocystic disease of the breast was confirmed by mammography, incisional biopsy and histopathological study.

The patients were subdivided in two groups according to a

table of aleatory numbers. The first group (A) integrated by 25 patients, received danazol capsules of 100mg every 12 hours, during 6 months. The second group (B) formed by 25 patients were administered tablets of 2.5mg of bromocriptine once a day, for a period of six months.

Only 31 patients concluded the study. The purpose of the present study was to evaluate the clinical response (presence or absence of mastalgia, breast nodularity, nipple drainage) the secondary effects and the mammographic changes in the breast tissue to both drugs.

The results with danazol was classified as very good in 26.6% of cases, good in 40% and moderate in 33.3%.

In the group treated with bromocriptine a good response was obtained in 50%, moderate response in 43.7% and poor response in 6.3%.

The secondary effects were present in 100% of patients and they were not sufficiently important to cause the suspension of the medication. The tolerance to danazol was considered as very good in 20% of patients, good in 66.6%, moderate in 6.6% and poor in 6.6%. For bromocriptine the results were good tolerance in 80% and moderate in 20%.

Approximately 50% of the mammographies revealed favorable changes.

As a conclusion we can point out that at the dosage used both medications are useful in the treatment of fibrocystic disease of the breast.

Palabras Clave: Danazol, Bromocriptina, Mastopatía fibroquistica

## INTRODUCCION:

En la actualidad, la mastopatía fibroquística se ha convertido en una entidad nosológica de importancia debido por un lado a su elevada incidencia y por otro a que se tiene un mayor conocimiento de su fisiopatología a nivel bioquímico.

Se presenta en mujeres de diversas edades pero más comúnmente entre los 30 y 50 años. Se caracteriza por la aparición de múltiples quistes macro o microscópicos, habitualmente bilaterales que afectan primordialmente a los cuadrantes superiores externos de la mama. A la palpación se percibe un aumento en la nodularidad de la glándula mamaria. Los quistes albergan en su interior un líquido de aspecto seroso por lo general. Aunque en muchas ocasiones las pacientes cursan asintomáticas frecuentemente acuden al médico por presentar dolor y sensación de pesadez además de las nodulaciones. Los signos y síntomas pueden estar relacionados o no con la fase premenstrual.

En cuanto a su etiología, actualmente se sabe que existen diversas alteraciones hormonales que favorecen un desequilibrio en la relación estrógeno progesterona. ( 1,2 )

Se ha demostrado en animales de laboratorio que la administración prolongada de estrógenos puede ocasionar alteraciones histológicas de la glándula mamaria, tales como dilatación alveolar con papilomatosis epitelial en los tejidos ectópicos y endocrinos se ha observado la aparición de quistes mamarios. Se ha visto que pueden corregirse algunos de estos trastornos al administrarse progesterona. ( 3,4 )

En humanos se ha observado que diversas formas de la patología benigna de la mama, entre ellas la mastopatía fibroquística se asocian con una actividad estrógenica importante y a una secreción baja de progesterona o cifras basales elevadas de prolactina. ( 5 )

Por lo anterior el enfoque moderno de la terapéutica en la mastopatía fibroquística gira en torno a la regulación de la secreción anormal de la prolactina, la modulación de la actividad de las gonadotropinas hipofisarias, el control de la síntesis ovárica de estrógenos y la restitución de una adecuada actividad pregestacional.

Partiendo de esta base resulta muy interesante comparar la eficiencia y seguridad del danazol y la bromocriptina como medicamentos de elección en el padecimiento en cuestión así como los cambios involutivos en el tejido mamario reflejados en el patrón mastográfico. ( 6,7,8,9 )

Dado que aproximadamente un 40% de las pacientes que acuden a la consulta externa de clínica de mama de la unidad de ginecología del Hospital Regional lo. de Octubre del I.S.S.S.T.E. padecen mastopatía fibroquística, decidimos efectuar este estudio.

Ya que en la actualidad ambos medicamentos son utilizados frecuentemente en diversos centros hospitalarios tanto de Mexico como de otros paises.

El danazol es un esteroide heterociclico sintetico derivado de la etisterona unido atravez de su anillo A a un isoxasol por lo que carece de efecto progestacional y estrogenico ademas de glucocorticoide y mineralocorticoide; en cambio posee un ligero efecto andogenico sin ser un andogeno. Inhibe la liberacion de la FSH y LH sin afectar la liberacion de otras hormonas hipofisarias. ( 10,11 )

La bromocriptina es un derivado semisintetico de la ergotamina y un agonista dopaminergico de accion prolongada. Se le considera un medicamento de eleccion para la supresion de la secrecion de la prolactina sin afectar los niveles normales de otras hormonas hipofisarias debido a esto no produce cambios en el ciclo menstrual e incluso puede restablecer el patron ovulatorio en pacientes con insuficiencia lutea. (12)



## MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 31 pacientes del sexo femenino a quienes se les hizo el diagnostico de mastopatia fibroquistica. Las pacientes fueron divididas en dos grupos denominados A y B .

El grupo A estuvo constituido por 15 pacientes con edad promedio de 34.3 años, talla de 154 +/- 6cm y peso de 60. +/- 10 kg. A todas ellas se les hizo el diagnostico de mastopatia fibroquistica basado en el cuadro clinico caracterizado por mastalgia y presencia de nodulos ya fuera bilaterales o unilaterales, como apoyo para el diagnostico a todas las pacientes se les tomo una biopsia -- escisional de mama y se les practico mastografia cuyo resultado se registro segun los patrones mastograficos de Wolfe. Este grupo de pacientes recibio como tratamiento una capsula de danazol de 100mg cada 12 hrs. durante 6 meses. Para poder registrar y analizar la evolucion de la sintomatologia asi como las modificaciones de los patrones mastograficos se emplearon escalas visuales analogicas -- (EVA) dentro de las cuales se empleo para el dolor la siguiente; 0 = ausencia de dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado, y 3 = dolor intenso. En la empleada para la presencia de nodulos; 0 = ausencia de nodulos, 1 = nódulo unico y 2 = nodulos multiples. En la EVA para patrones mastograficos de Wolfe; N 1, P 2, DY en donde; - N 1= mamas con menos de 5% de tejido glandular o conductos, P 1= mamas cuya representacion corresponde hasta un 25% de tejido glandular o conductos, P 2= mama con tejido glandular o conductos hasta un 50%, DY= mamas con gran cantidad de tejido glandular en forma de micronodulos o tejido fibroso(alto riesgo).

El grado de sintomatologia(dolor, presencia de nodulos) fue registrada al inicio (In) y posteriormente cada mes durante los 6 meses de tratamiento. Los patrones mastograficos fueron echos antes del tratamiento y al finalizar el mismo. Empleando el recurso de las EVAs a las variables anteriores se les determino promedio y desviacion standard.

A todas las pacientes se les midieron los niveles sericos de estrogenos(pg/ml), progesterona(ng/ml) y prolactina(ng/ml) la tecnica empleada para los dos primeros fue con radioinmunoensayo y para el ultimo con ELISA a estas variables se les determinaron promedios y errores standard.

El grupo B estuvo formado por 16 mujeres con edad promedio de 34.4 años, talla de 149 +/- 8cm y peso de 65 +/- 5kg este grupo tuvo las mismas características y diagnostico que el anterior y la diferencia fue que recibieron como tratamiento una tableta de bromocriptina de 2.5mg administrada por la noche durante 6 meses consecutivos. Se midieron y analizaron las mismas variables que en el grupo anterior. En ambos grupos se registro la frecuencia de efectos colaterales asi como la opinion de los investigadores acerca de la tolerancia de los medicamentos y el resultado global de los tratamientos en donde; MB=muy buena, B=buena, R=regular, y P=pobre.

## RESULTADOS:

Las mujeres del grupo tratado con danazol tuvieron su menarca a los  $12 \pm 1.8$  años, el promedio de embarazos que habian tenido fue de  $4 \pm 2$ . El tiempo promedio en meses de evolución de la mastopatía fibroquistica fue de  $24 \pm 23$ .

Todas las biopsias de mama confirmaron el diagnostico de mastopatía fibroquistica.

El valor inicial de los patrones mastograficos de Wolfe segun muestra EVA fue de  $2.13 \pm 0.6$  y el post tratamiento de  $1.66 \pm 0.7$  al comparar estos dos valores mediante una prueba de t de Student para muestras pareadas encontramos una diferencia estadística muy significativa (P 0.001) (Grafica 2).

La intensidad promedio del dolor inicial de este grupo tratado con danazol fue, segun muestra EVA de  $1.8 \pm 0.9$ , para el primer mes de tratamiento habia disminuido bruscamente hasta  $0.2 \pm 0.4$  (la prueba t) para muestras pareadas mostro una diferencia significativa (P 0.001) (Grafica 1) en los cinco meses restantes se mantuvo en niveles bajos que oscilaron entre  $0.12 \pm 0.3$  a  $0.43 \pm 0.8$ .

La EVA para medir la presencia de nodulos indico inicialmente un promedio de  $1.6 \pm 0.5$  en el primer mes de tratamiento disminuyo a  $0.6 \pm 0.8$  y al segundo mes a  $0.13 \pm 0.3$  (P 0.001) y se mantuvo en niveles cercanos a 0 hasta el final del tratamiento (Grafica 1).

Los promedios y los errores standard de los niveles sericos de estrogenos, progesterona y prolactina previos y posteriores al tratamiento se muestran en las graficas 3 y 4 en donde podemos observar un descenso importante de estrogenos y progesterona y ligero en el de prolactina despues del tratamiento.

En cuanto a los efectos secundarios en este grupo se encontraron aumentos ligeros de peso (1 a 3 kg), aumento de la libido, cambios menstruales, irritabilidad nerviosa y cefalea.

La tolerancia al danazol fue considerada como muy buena en el 20% de los casos, buena en el 66.6%, regular en el 6.6% y pobre en el 6.6%.

El resultado del tratamiento con danazol fue calificado como muy bueno en el 26.6% de los casos, bueno en el 40% y regular en el 33.3%.

Las mujeres tratadas con bromocriptina tuvieron su menarca a los  $12.8 \pm 2$  años, el promedio de embarazos fue de  $4 \pm 2$ , el tiempo promedio en meses de la evolución de la mastopatía fibroquistica fue de  $10.0 \pm 12$ .

Todas las biopsias de mama confirmaron el diagnostico de mastopatía fibroquistica.

El valor inicial de los patrones mastograficos de Wolfe segun nuestra EVA fue de  $2.18 \pm 0.4$  y el post tratamiento de  $1.75 \pm 0.5$  al comparar estos dos valores mediante una prueba de t de Student para muestras pareadas encontramos una diferencia estadística significativa (P 0.01) (Grafica 2).

La intensidad promedio del dolor inicial de este grupo tratado con bromocriptina fue segun nuestra EVA de  $1.43 \pm 0.6$  la prueba t para muestras pareadas mostro una diferencia significativa (P 0.001) (Grafica 1) en los cinco meses restantes se mantuvo en niveles que oscilaron entre  $0.12 \pm 0.3$  y  $0.43 \pm 0.8$ .

La EVA para medir la presencia de nodulos indico inicialmente un promedio de  $1.4 \pm 0.5$ , en el primer mes de tratamiento disminuyo a  $0.5 \pm 0.8$ , en el segundo mes subio ligeramente hasta  $0.7 \pm 0.9$ , al tercer mes bajo a  $0.4 \pm 0.6$ , en el cuarto mes se observo un descenso mas grande que fue de  $0.15 \pm 0.3$  en el quinto mes el promedio fue de  $0.4 \pm 0.6$  y en el sexto mes de  $0.4 \pm 0.7$  en este grupo al igual que en el anterior encontramos diferencias estadísticas significativas a partir del primer mes de tratamiento (P 0.001) (Grafica 1).

Los promedios y los errores standard de los niveles sericos de estrogenos, progesterona y prolactina previos y posteriores al tratamiento se muestran en las graficas 3 y 4 en donde observamos un importante descenso en los estrogenos y progesterona y un ligero aumento en la prolactina.

En cuanto a los efectos colaterales, pudimos observar sintomas gastro intestinales como pirosis, nausea, dolor gastrico, constipacion y flatulencia otros efectos incluyeron aumento ligero de peso y cefalea.

La tolerancia a la bromocriptina fue considerada como buena en el 80% de los casos y regular en el 20%.

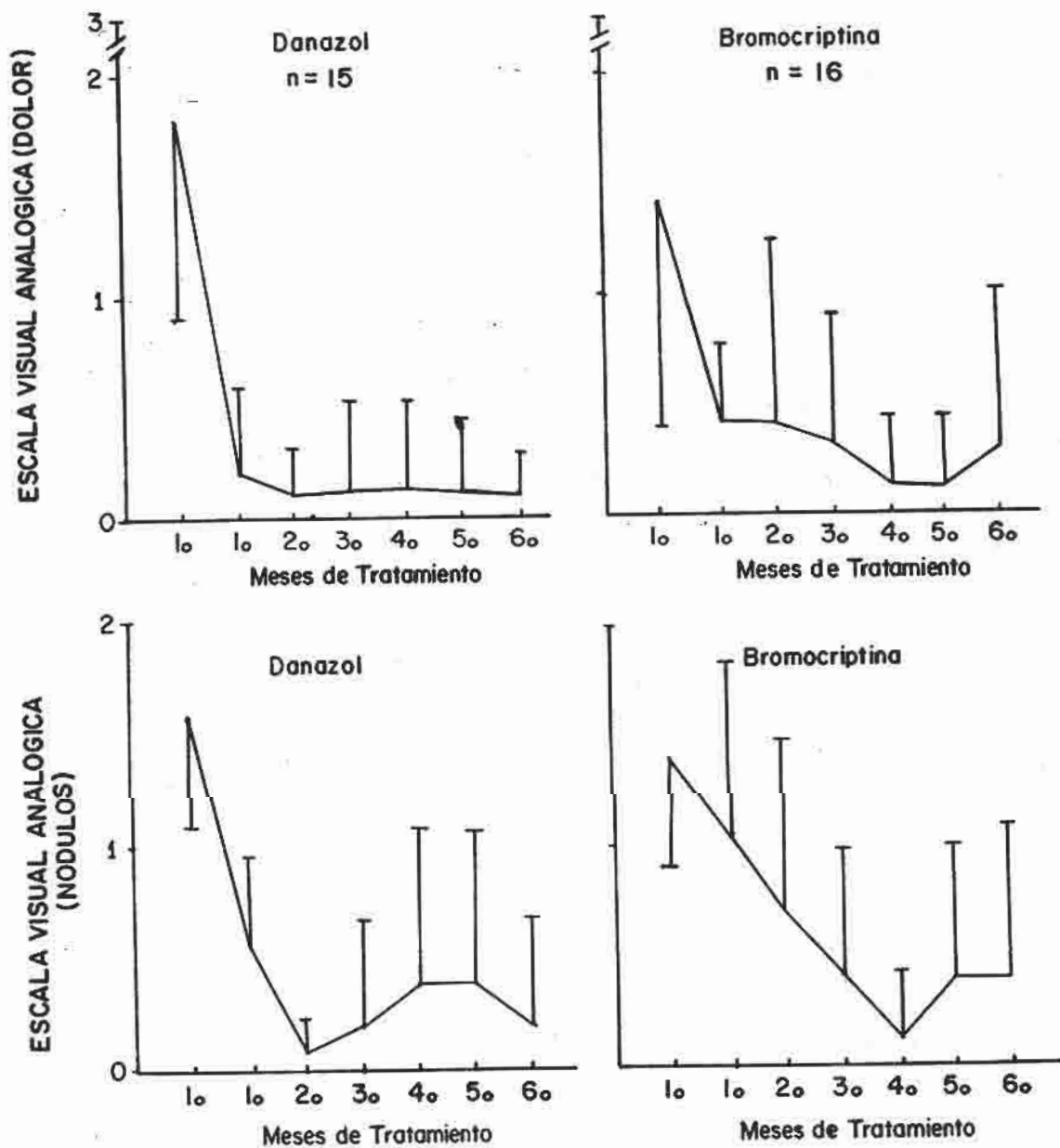
El tratamiento global con bromocriptina fue considerado como bueno en el 50%, regular en el 43.7% y pobre en el 6.3%.

Cuando se buscaron diferencias en la sintomatologia (dolor, presencia de nodulos) entre ambos grupos solamente se encontro en el segundo mes de tratamiento en lo que respecta a la presencia de nodulos que fue menor en el grupo manejado con danazol y en donde la prueba de t para muestras independientes nos indico una (P 0.02).

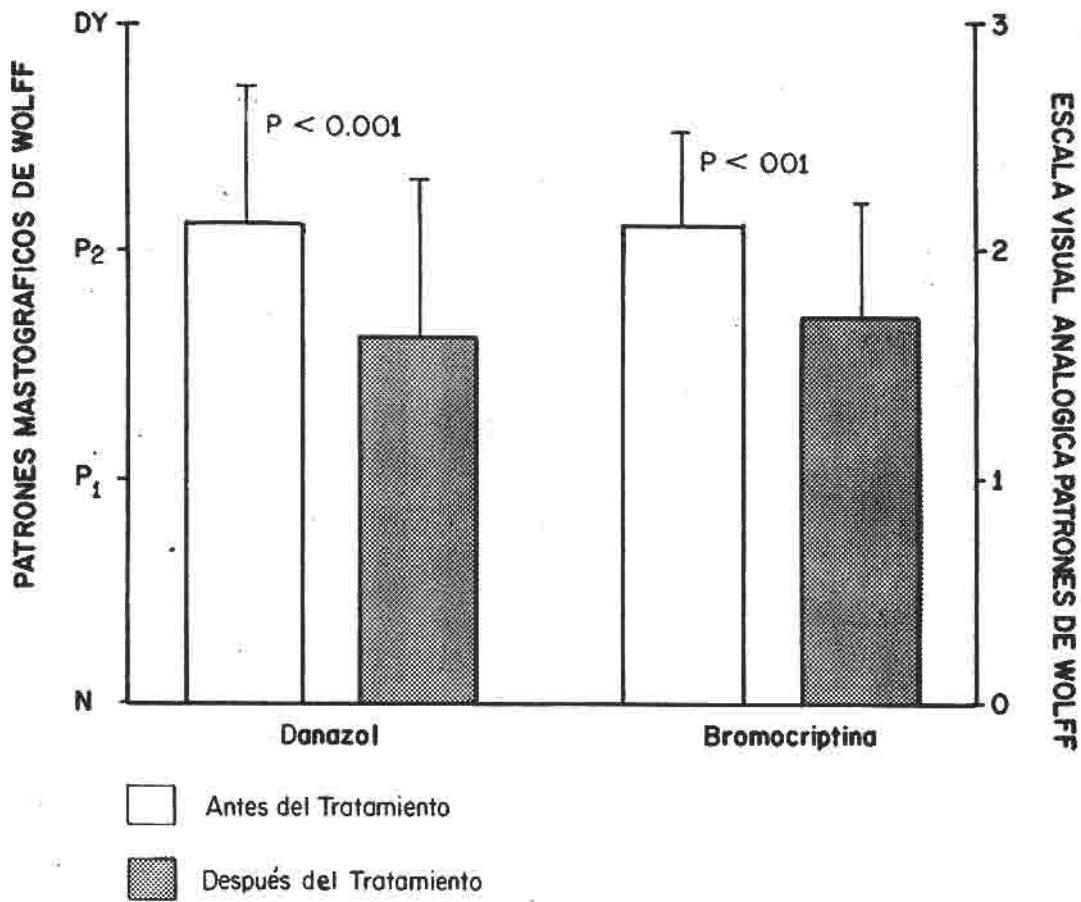
Los patrones mastograficos mejoraron significativamente en ambos grupos la mejoría fue mas aparente en el grupo tratado con danazol.

GRAFICA 1

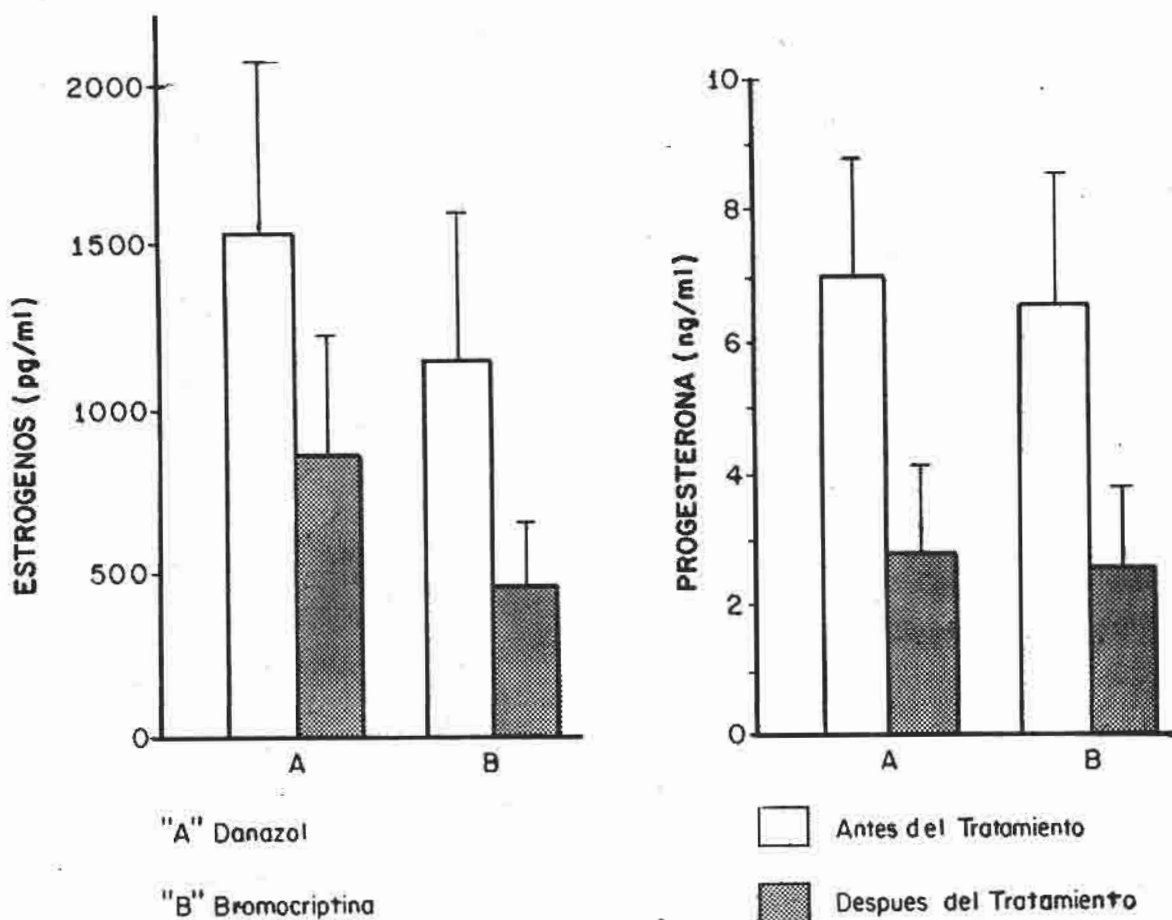
SE MUESTRAN LOS PROMEDIOS Y D.E. DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR Y DE LA PRESENCIA DE NODULOS (EVAS). LA t DE STUDENT PARA MUESTRAS PAREADAS UNA  $p < 0.001^*$  AL PRIMER MES DE TRATAMIENTO, EXCEPTO PARA LOS NODULOS DEL GRUPO TRATADO CON BROMOCRIPTINA EN DONDE SE VIO AL SEGUNDO MES. LA UNICA DIFERENCIA ENTRE A (DANAZOL) y B (BROMOCRIPTINA) ( $p < 0.02$ ) + SE OBSERVO PARA LOS NODULOS EN EL SEGUNDO MES DE TRATAMIENTO.



SE MUESTRAN LOS PROMEDIOS Y D.E. DE EVA PARA LOS PATRONES MASTOGRAFICOS DE WOLFE LA PRUEBA DE T PARA MUESTRAS PAREADAS AL COMPARAR LOS DATOS DE LA EVA ANTES Y — DESPUES DE LOS TRATAMIENTOS INDICO UNA DIFERENCIA MUY SIGNIFICATIVA PARA DANAZOL (n 0.001) Y SIGNIFICATIVA PARA BROMOCRIPTINA (p 0.01).

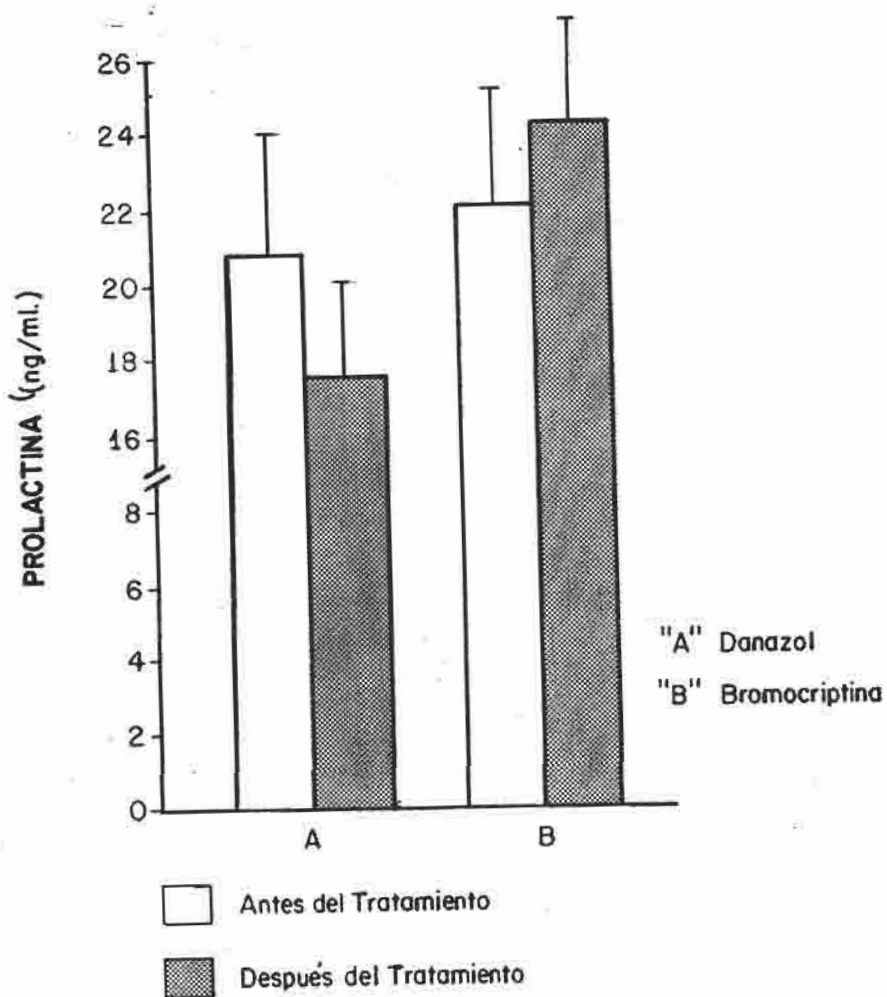


SE MUESTRAN PROMEDIOS Y E.E. DE LOS NIVELES SERICOS DE ESTROGENOS Y PROGESTERONA DETERMINADOS POR RADIOINMUNOENSAYO ANTES Y DESPUES DE LOS TRATAMIENTOS CON DANAZOL Y BROMOCRIPTINA.



GRAFICA 4

SE MUESTRAN PROMEDIOS Y E.E. DE LOS NIVELES SÉRICOS DE PROLACTINA DETERMINADOS POR ELISA, ANTES Y DESPUES DE LOS TRATAMIENTOS CON DANAZOL Y BROMOCRIPTINA.



## COMENTARIO

La glandula mamaria es asiento de un sinnúmero de alteraciones y sitio topografico de la segunda neoplasia maligna mas frecuente en nuestro medio.

Entre la patologia benigna de la glandula mamaria sigue predominando la mastopatia fibroquistica misma que debe ser de inicio tratada medicamente siendo nesesarario el estudio -- radiologico e histopatologico de las nodulaciones para descartar las diversas entidades nosologicas que pueden afectar a esta parte de la economia.

En la actualidad se consideran medicamentos de eleccion para el tratamiento de la mastopatia fibroquistica a el Dana zol y a la Bromocriptina.

Los mismos en el momento son utilizados en diversos centros-hospitalarios de Mexico asi como en otros paises.

Aunque existiendo en la literatura mundial diversas -- opiniones en lo que respecta a tolerancia y respuesta clinica de uno y otro medicamentos.



## CONCLUSIONES

El resultado de nuestro estudio el cual fue comparativo entre el danazol y la bromocriptina para el tratamiento de la mastopatía fibroquistica tomando estos como medicamentos de eleccion y administrados a dosis terapeuticas.

Observamos lo siguiente;

La respuesta clinica fue considerada como buena en un 40% para el Danazol y en un 50% para la Bromocriptina.

En lo que respecta a la tolerancia ambos medicamentos presentaron efectos secundarios en el 100% de las pacientes sin llegar estos a ser lo suficientemente importantes para suspender el tratamiento.

La tolerancia se considero como buena en el 66% para las pacientes tratadas con Danazol y en un 80% para aquellas tratadas con Bromocriptina.

En el 50% de todas las pacientes se observaron cambios favorables en el patron mamografico.

Podemos concluir que a las dosis empleadas ambos medicamentos son igualmente utiles en el tratamiento de la mastopatía fibroquistica.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Greenblatt B, Chadda JS, Teran AZ, Lewis A: Fibrocystic breast disease pathophysiology hormonology treatment. *Contem Surg* 1990;24:49-60.
- 2.- Marchesoni D, Grangemi M, Mozzanega B: Hormonal investigation in benign breast disease. Raven Press 1989: 145-148
- 3.- Trapido EJ, Brinton LA, Schairer C, Hoover R: Estrogen replacement therapy and benign breast disease. *JNCI* 1984;73:1101-1105
- 4.- Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS: Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 1981;114:209-217
- 5.- Golinger RC: Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy. *Surg Gynecol Obstet* 1988;146:273-285
- 6.- Potts GO, Schane HP, Edelson J: Pharmacology and pharmacokinetics of Danazol. *Drugs* 1988;19:321-330
- 7.- Greenblatt B, Ben Nun: Danazol in the treatment of mammary dysplasia. *Drug* 1989;19:349-355
- 8.- Adamo V, Atavilla G, Bertolani S: Tratamiento de la mastopatia benigna con bromocriptina. *G Ital Oncol* 1990;2:107-114
- 9.- Wolfe JN: Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1989;126:1130-1139
- 10.- Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scholer HFL: Clinical studies with an antigonadotropin-danazol. *Fertil Steril* 1971;22:102-112
- 11.- Nezhat C, Asch RH, Greenblatt RB: Danazol for benign breast disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:604-607
- 12.- Spark RF, Dickstein G: Bromocriptine and endocrine disorders. *Ann Intern Med* 1979;90:949-956