

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 4  
DR. LUIS CASTELAZO AYALA

11217  
179  
23

EVALUACION HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

**DR. JOSE JUAN SANTIAGO JIMENEZ**

ASESOR: DR. FEDERICO HERNANDEZ ESCORZA



IMSS

MEXICO, D. F. FEBRERO DE 1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



ENSEÑANZA  
HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"  
IMSS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA . UNAM.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM 4  
" LUIS CASTELAZO AYALA"  
EVALUACION HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
PRESENTA EL DR. JOSE JUAN SANTIAGO JIMENEZ,

ASESOR. DR. FEDERICO HERNANDEZ ESCORZA

MEXICO D.F.

FEBRERO DE 1995

## AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES BENITO SANTIAGO Y MICAELA JIMENEZ. QUIENES HAN SIDO Y SEGUIRAN SIENDO ESE PILAR INQUEBRANTABLE QUE GUIA MI EXISTIR.

A MIS HERMANOS, RICARDO, ARMANDO, GUILLERMO Y LETICIA CUYO ESTIMULO CONFIANZA Y AMOR HACEN QUE TODO SEA POSIBLE.

A MIS TIOS JORGE BLANDO Y REYNA SANTIAGO, POR SU INVALUABLE CONFIANZA Y APOYO.

A MI ASESOR. DR. FEDERICO HERNANDEZ ESCORZA. POSEEDOR DE UNA GRAN CALIDAD HUMANA Y DISTINGUIDA PERSONALIDAD. QUIEN HIZO POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO. MI MAS DISTINGUIDA CONSIDERACION Y AGRADECIMIENTO.

I N D I C E

Introducción. . . . .	3
Objetivo. . . . .	4
Material y Métodos. . . . .	5
Resultados. . . . .	6
Discusión . . . . .	9
Resumen. . . . .	14
Graficas y Tablas. . . . .	15
Referencias Bibliográficas. . . . .	24

## INTRODUCCION

La mastalgia cíclica es la patología mamaria mas frecuente en la consulta externa de toda clínica de mama. De acuerdo con Sorensen ( 1 ) y Timonen y Prokopé ( 2 ) se presenta entre 42 y 56%. El dolor generalmente se presenta desde 8 a 10 días antes de la menstruación y alcanza su máxima intensidad un día antes. La mastalgia cíclica ocurre entre los 20 y 45 años de edad aunque puede presentarse en edades mas tempranas.

Cooper en 1986 señaló que la mastalgia era un síntoma neurótico, sin embargo su etiología no esta aclarada ( 3,4 ). Histológicamente no se encuentran alteraciones y el dolor se ha explicado por la presencia de edema premenstrual acentuado del parénquima mamario, distensión del estroma y aumento de la irritabilidad de las terminaciones nerviosas del seno ( 5, 6, 7 ). Empero es evidente que en casos de mastalgia severa los cambios fisiológicos normales del seno están en el límite de una situación patológica, causada por una disfunción de la regulación endocrina a pesar de que los niveles basales de Hormona Estimulante del Folículo ( FSH ), Hormona Luteinizante ( LH ), estradiol, prolactina, andrógenos, progesterona, pregnenolona y otras, no se han encontrado alterados. Sitruk y cols ( 8 ) han encontrado una relación Estrógenos/progesterona significativamente mas baja en la

fase lútea en pacientes con mastalgia cíclica. El pico nocturno de la liberación de Prolactina ( PRL ) en pacientes con mastalgia cíclica se encuentra mas alto que en pacientes normales ( 9,10,11,12 ). Su mecanismo de acción aparentemente se debe a las alteraciones que produce en la liberación de hormonas esteroideas y su actividad mitogénica en el epitelio ductal. Esto produce aumento de la proliferación celular ductoalveolar, edema del parénquima, distensión del estroma y dolor por estimulación nerviosa ( 5,6,7,12 ). Minton y cols ( 13 ) han atribuido a las metilxantinas la etiología de la mastalgia cíclica. El tratamiento ha sido variado sin embargo por no ser etiológico los fracasos son múltiples.

**OBJETIVO:** Determinar si en las pacientes con mastalgia cíclica existe alguna alteración en los títulos de prolactina.

#### MATERIAL Y METODOS

A 25 pacientes con diagnóstico de Mastalgia cíclica cuyas edades fluctuaron entre los 21 y 56 años se les efectuaron determinaciones de prolactina y progesterona en el día 21 del ciclo. A este grupo se le clasificó como Grupo de Mastalgia Cíclica. Otro grupo formado por 156 pacientes sanas, asintomáticas con características similares se les efectuaron las determinaciones de Prolactina y Progesterona los días 21 del ciclo. Para evaluar las diferencias entre las dos muestras empleamos la "Prueba del rango para muestras independientes o Prueba de U de MANN-WHITNEY ( 14,15 ) y para evaluar las diferencias porcentuales se determinó el valor de probabilidad. Finalmente para determinar la probabilidad para el valor exacto de Z se efectuó una interpolación o Regresión lineal para los valores de prolactina. A todas las pacientes se les analizaron los siguientes parámetros:

1. Edad
2. Historia familiar de cáncer de mama
3. Edad de la menarca
4. Número de gestaciones
5. Nuliparidad
6. Paridad tardía ( 30 años o mas ).



7. Cuadro clínico
8. Constitución física
9. Tamaño de las mamas
10. Dolor
11. Nodularidad mamaria
12. Quistes
13. Determinación de prolactina
14. Determinación de progesterona
15. Mastografía bilateral
16. BAAF

Con excepción de la BAAF el grupo control fue estudiado en forma similar.

#### RESULTADOS

**EDAD.** La edad promedio para las pacientes con mastalgia cíclica fue de 35 años y para el grupo control 31 ( Fig. 1 ). la edad de la menarca fue de 12.8 años para el grupo de mastalgia y de 12.13 para el grupo control ( Fig. 1 ). El número de gestaciones fue similar para ambos grupos ( 2.3 vs 2.3 ). hubo cierta diferencia entre las nuligestas pero no fue de significación. En cada grupo hubo una paciente que presentó su primer parto después de los 30 años. Solo hubo

una paciente postmenopáusica en el grupo de Mastalgia Cíclica.

#### DIAGNOSTICO:

La mama fue de tipo nodular en ambos grupos. Se detectó una incidencia mayor de quistes pequeños en el grupo de la mastalgia que en el grupo control ( 32% vs 13% ) ( P < 0.01 ) ( Fig. 2 ). La tensión premenstrual se presentó con mas frecuencia en el grupo de mastalgia pero no fue significativa estadísticamente ( P de 0.1096 ). La Biopsia por aspiración con aguja fina y la mastografía no se realizaron todas las pacientes básicamente por no encontrarse macroquisticas o zonas en placa sugestivos de mastopatía fibroquistica, MFQ. En los casos en los que se efectuaron no se encontraron datos concluyentes de MFQ. Tanto en la biopsia como en la mastografía.

#### FACTORES DIETETICOS y HORMONALES:

Ambos grupos en alguna época de su vida reproductiva habían ingerido anticonceptivos hormonales por corto tiempo y en muy pequeña proporción ( fig. 3 ). En la misma forma ambos grupos de pacientes tomaban café en casi la misma proporción. Lo mismo ocurrió con el chocolate.

#### CONSTITUCION FISICA:

Se observó un grupo mayor de pacientes de constitución delgada sin embargo no hubo diferencias significativas ( P > de 0.92 ) ( Fig. 4 )

**TAMAÑO DE LOS SENOS:**

Resulta interesante que la mastalgia cíclica se presentó con mayor frecuencia en pacientes con senos medianos o grandes ( P de 0.0032 ) y que las pacientes sin mastopatía pero con senos pequeños tuvieron la frecuencia mas baja de mastalgia cíclica ( Fig. 5 )

**TRASTORNOS MENSTRUALES:**

Cincuenta y seis porciento de las pacientes con mastalgia cíclica presentaron trastornos menstruales del tipo de la hiperproiomenorrea u opsomenorrea en contraste con 26.6% de las pacientes sin mastalgia. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa ( P de 0.0003 ). Fig. 6 ).

**PROLACTINA:**

En el grupo de mastalgia cíclica la prolactina tuvo un rango de 6.9 ug a 79.8 con una media de 17.6. En el grupo control el promedio de las determinaciones de prolactina fue de 13.6, con un valor de probabilidad de 0.02 de acuerdo con la Prueba no paramétrica de Mann-Whitney y análisis de regresión lineal ( fig. 7 ).

**PROGESTERONA:**

Siguiendo la prueba no paramétricas de Mann-Whitney encontramos una diferencia estadísticamente significativa

entre las pacientes con mastalgia cíclica ( Promedio de 6.34 ) y el grupo control ( promedio de 7.36 ) . Valor de  $Z = a$  0.005, ( Fig.8 ).

#### DISCUSION

La frecuencia de la mastalgia cíclica es de 42 a 47% ( 2 ). Se presenta entre los 20 y 45 años de edad y su mayor incidencia es alrededor de los 33 años. En nuestro estudio la edad promedio fue de 35 años. Es una patología propia de pacientes premenopáusicas ( 16 ), como fué corroborado en nuestro estudio. La duración media de la mastalgia es de 6.8 años y el 22% presentan resolución espontánea, después de la menopausia. Es frecuente que los síntomas disminuyan durante el embarazo o con la ingesta de anticonceptivos, al contrario de lo que sucede con la mastopatía fibroquística. El dolor habitualmente se inicia a los 30 años y tiende a ser progresivo en el curso de meses o años, a menudo se agrava antes de la menstruación y disminuye cuando esta desaparece. La mayoría de las veces es bilateral, sordo y difuso. Se presenta con mayor frecuencia en los cuadrantes superoexternos y en algunas pacientes es mas intenso en el pezón. La duración es de 1 a 15 días con una media de 5. Se irradia hacia los brazos, región axilar, hombro, espalda y ocasionalmente el cuello. En las fases iniciales el dolor suele ser intermitente y se presenta únicamente antes de la

menstruación pero mas tarde se torna constante. Las sacudidas de las mamas y los movimientos de los brazos lo agravan. A la palpación los senos se encuentran tensos duros y muy dolorosos. No se ha encontrado ninguna relación con la edad de la menarca, nuliparidad o multiparidad. Con alguna frecuencia se asocia a la tensión premenstrual y a la mastopatía fibroquística. En nuestro estudio la tensión premenstrual la encontramos en 20/25 pacientes y la mastopatía con presencia de quistes estuvo presente en la cuarta parte de las enfermas ( Fig. 2 ). En un estudio anterior realizado por nosotros en esta unidad encontramos en 150 pacientes con mastopatía fibroquística, 26% con mastalgia cíclica ( 17 ). Minton ( 13 ) ha señalado la importancia de las metilxantinas en la génesis de la mastalgia cíclica. No obstante nosotros no encontramos ninguna diferencia entre las pacientes con mastalgia cíclica y el grupo control en cuanto al número de tasas de café ingeridas por día ( Fig. 3 ). Este concepto no invalida el de Milton pero significa que se requieren mas estudios para confirmar esta aseveración. A diferencia de la mastopatía fibroquística que se presenta frecuentemente en pacientes delgadas y con senos pequeños, la mastalgia cíclica según nuestro estudio no tiene ninguna relación con la constitución de las pacientes pero si con el tamaño de los senos ya que se presentó con mayor frecuencia en pacientes con senos medianos o grandes, esto significa que

menstruación pero mas tarde se torna constante. Las sacudidas de las mamas y los movimientos de los brazos lo agravan. A la palpación los senos se encuentran tensos duros y muy dolorosos. No se ha encontrado ninguna relación con la edad de la menarca, nuliparidad o multiparidad. Con alguna frecuencia se asocia a la tensión premenstrual y a la mastopatía fibroquistica. En nuestro estudio la tensión premenstrual la encontramos en 20/25 pacientes y la mastopatía con presencia de quistes estuvo presente en la cuarta parte de las enfermas ( Fig. 2 ). En un estudio anterior realizado por nosotros en esta unidad encontramos en 150 pacientes con mastopatía fibroquistica, 26% con mastalgia cíclica ( 17 ). Minton ( 13 ) ha señalado la importancia de las metilxantinas en la génesis de la mastalgia cíclica. No obstante nosotros no encontramos ninguna diferencia entre las pacientes con mastalgia cíclica y el grupo control en cuanto al número de tasas de café ingeridas por día ( Fig. 3 ). Este concepto no invalida el de Milton pero significa que se requieren mas estudios para confirmar esta aseveración. A diferencia de la mastopatía fibroquistica que se presenta frecuentemente en pacientes delgadas y con senos pequeños, la mastalgia cíclica según nuestro estudio no tiene ninguna relación con la constitución de las pacientes pero si con el tamaño de los senos ya que se presentó con mayor frecuencia en pacientes con senos medianos o grandes, esto significa que

la tensión sobre el ligamento de Cooper y la consiguiente tensión de los nervios puede ser un factor causal ( Figuras 4 y 5 ).

Un hecho importante en nuestro hallazgos fue que un porcentaje alto de pacientes con mastalgia cíclica tenían alteraciones menstruales; esto implica que algunas de ellas tenían alteraciones hormonales como lo pudimos corroborar en las determinaciones de prolactina y de progesterona ( Tablas 1 y 2 ).

La prolactina ( PRL ) esta bajo el control inhibitorio tónico del hipotálamo. La Dopamina ( DA ) es el factor inhibidor mas importante de la PRL. La TRH, el Péptido Vasoactivo Intestinal, y la angiotensina estimulan al PRL pero su papel fisiológico no esta completamente aclarado ( 9, 10, 11, 12 ). La serotonina, acetilcolina, opioides y estrógenos también incrementan la liberación de PRL por inhibición de la DA y mediante la estimulación de la TRH. Los niveles de PRL también varían por estímulos los naturales como el estres. Este incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y de la médula adrenal lo cual resulta en un incremento de la liberación de Adrenalina ( A ) y Noradrenalina ( NA ) en la corriente sanguínea, en el mesencéfalo y en la parte baja del tallo cerebral. Normalmente la liberación de la PRL se efectúa en forma pulsátil y en condiciones anormales esta liberación pulsátil

se altera produciéndose irregularidades en el ritmo circadiano de su liberación. No está bien claro cual es el mecanismo de acción a nivel celular de la prolactina, sin embargo se sabe que actúa como un modulador de las hormonas esteroideas, factores de crecimiento y en la proliferación celular. Cualquier alteración en la producción de prolactina produce concomitantemente una alteración en la producción de estrógenos y progesterona lo que ocasiona desequilibrios en la dinámica de la fisiología de la glándula mamaria que se manifiestan por aumento en la proliferación celular ductoacinar, edema del parénquima mamario, distensión del estroma y dolor por presión sobre las terminaciones nerviosas ( 2,5,6,7 ). Esto explica porque una gran proporción de nuestras pacientes tenían alteraciones menstruales y disminución de la cantidad de progesterona en la segunda mitad del ciclo.

En cuanto al diagnóstico podemos señalar que el cuadro clínico es característico, la mastografía es de una considerable ayuda ya que nos permite descartar otro tipo de patologías y la BAAF si bien la mayoría de las veces es reportada como negativa para células malignas nos indica que no hay otro tipo de alteración que este ocasionando la sintomatología.

El tratamiento que se ha empleado en la mastalgia cíclica es muy variado y a menudo no produce los resultados esperados.



Los antiinflamatorios, los diuréticos, el Danazol, y los antiestrógenos no tienen una aplicación con bases científicas. Por otro lado la progesterona o sus derivados en la segunda mitad del ciclo están justificadas como parte del tratamiento, la bromocriptina por otro lado parece ser el tratamiento de elección sin embargo sus efectos colaterales son tan molestos que muchas pacientes no los toleran por lo que el CV 205-502 un quinagólido de nueva generación cuyos efectos colaterales son mínimos podría tener una gran aplicación en esta patología, empero creo conveniente señalar que hasta la fecha no hay ningún estudio al respecto. (18)

## RESUMEN

La mastalgia cíclica se presenta en el 42 % de la población femenina de 20 a 47 años de edad. Su etiología aun no se conoce por completo, sin embargo se piensa que una alteración en el ritmo circadiano de la prolactina es la causa.

**OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo fue determinar si existía alguna diferencia en la prolactina de pacientes con mastalgia cíclica y mujeres normales.

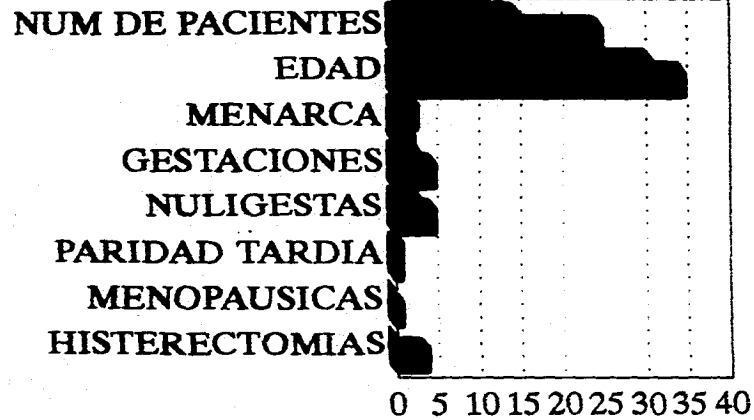
**MATERIAL Y METODOS.** Se seleccionaron 25 pacientes con mastalgia cíclica y 15 mujeres normales a todas se les efectuaron determinaciones de prolactina y progesterona en los días 21 a 25 del ciclo-

**RESULTADOS.** La edad promedio de las pacientes fue de 33 años. No hubo diferencias en la constitución física pero las pacientes con mastalgia cíclica tuvieron senos mas grandes que las mujeres normales. Asi mismo tuvieron mayor frecuencia de trastornos menstruales. la prolactina fue mas alta en pacientes con mastalgia cíclica que en pacientes en pacientes normales . La progesterona fue mas baja en pacientes con mastalgia cíclica .

Se concluye que un tratamiento racional de la mastalgia requiere de un progestágeno en la segunda mitad del ciclo y

bromocriptina a dosis bajas para el control hormonal de esta  
patología.

**ESTADO HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA**  
 CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES  
 PROMEDIOS



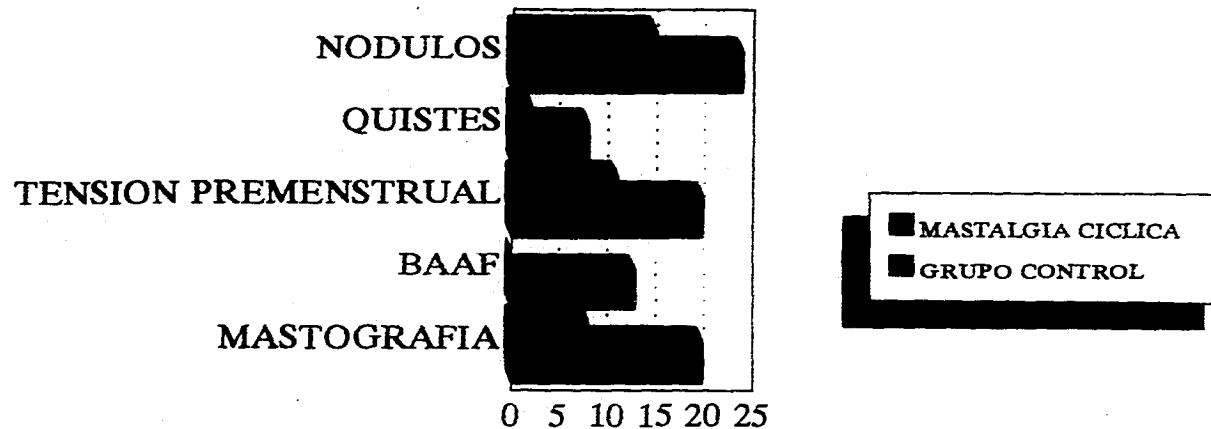
■ MASTALGIA CICLICA  
 ■ GRUPO CONTROL

MASTALGIA CICLICA	25	34	2.4	5	5	1	1	4
GRUPO CONTROL	15	31	2.8	3	3	1	0	0

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"  
 FIG 1

# ESTADO HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA

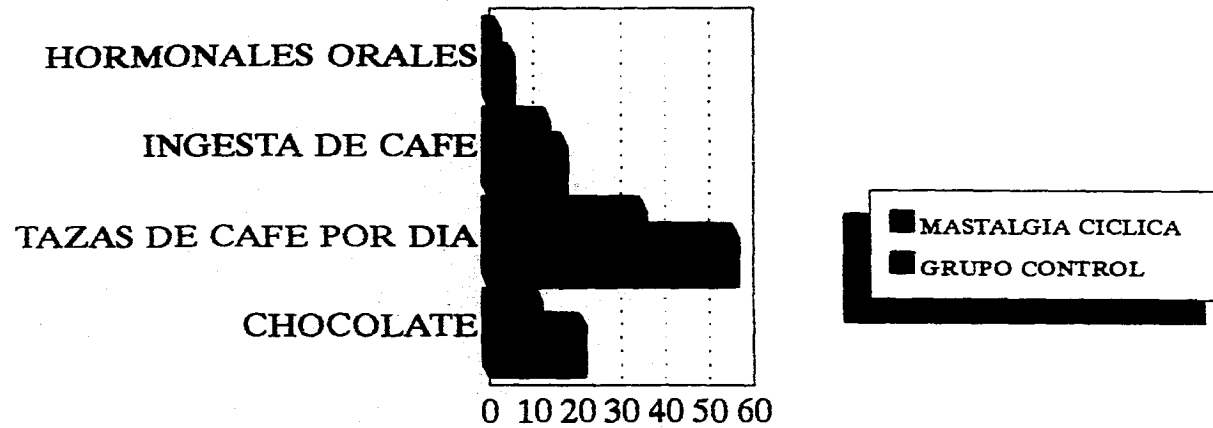
DIAGNOSTICO  
NUMERO



MASTALGIA CICLICA	24	8	20	13	20
GRUPO CONTROL	15	2	11	0	8

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"  
FIG 2

**ESTADO HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA**  
**FACTORES DIETETICOS Y HORMONALES COMO CAUSA**  
**NUMERO**

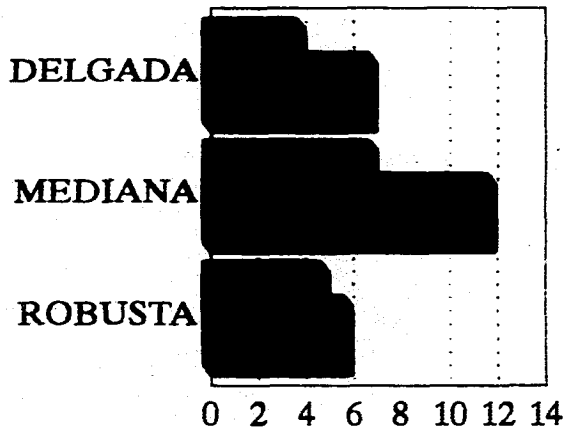


MASTALGIA CICLICA	6	18	57	22
GRUPO CONTROL	3	14	36	12

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"  
 FIG 3

# ESTADO HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA

CONSTITUCION FISICA  
NUMERO DE PACIENTES



■ MASTALGIA CICLICA  
■ GRUPO CONTROL

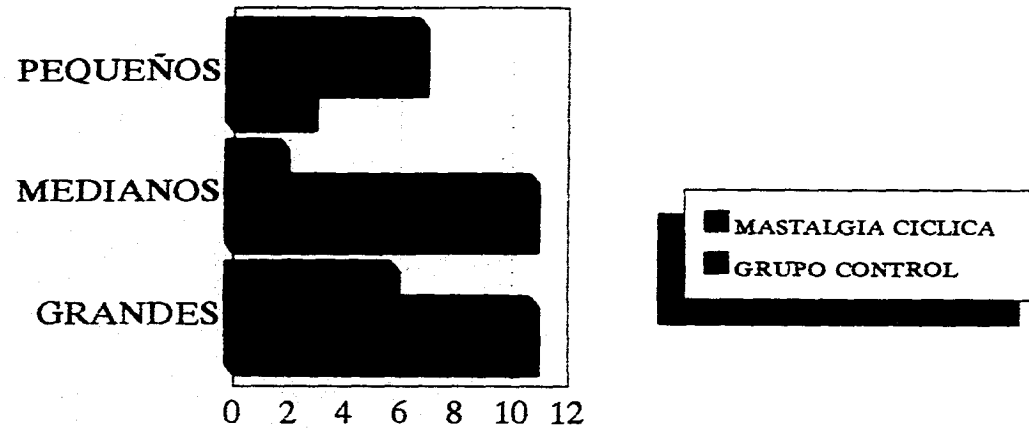
MASTALGIA CICLICA	7	12	6
GRUPO CONTROL	4	7	5

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"  
FIG 4

ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA  
 19

# ESTADO HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA

TAMAÑO DE LAS GLANDULAS MAMARIAS  
NUMERO DE PACIENTES



MASTALGIA CICLICA	3	11	11
GRUPO CONTROL	7	2	6

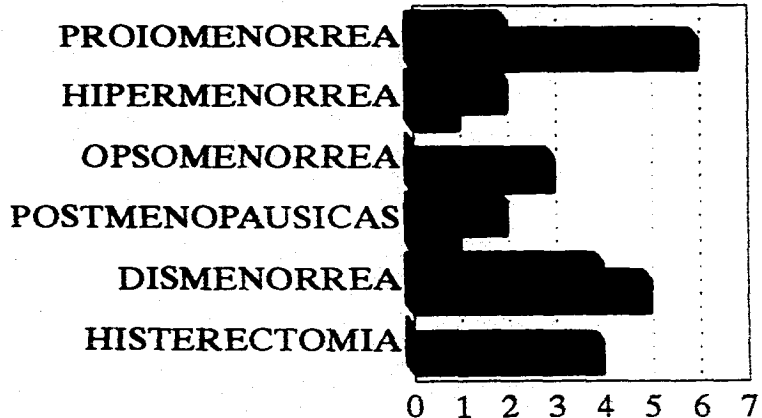
HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

FIG 5



# ESTADO HORMONAL EN LA MASTALGIA CICLICA

TRASTORNOS MENSTRUALES  
NUMERO DE PACIENTES



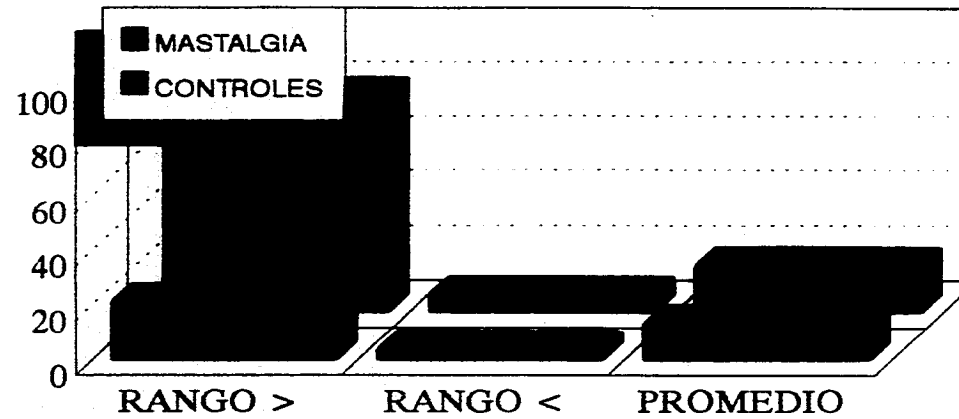
■ MASTALGIA CICLICA  
■ GRUPO CONTROL

MASTALGIA CICLICA	6	1	3	1	5	4
GRUPO CONTROL	2	2	0	2	4	0

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"  
FIG 6

# MASTALGIA CICLICA

## TITULOS DE PROLACTINA

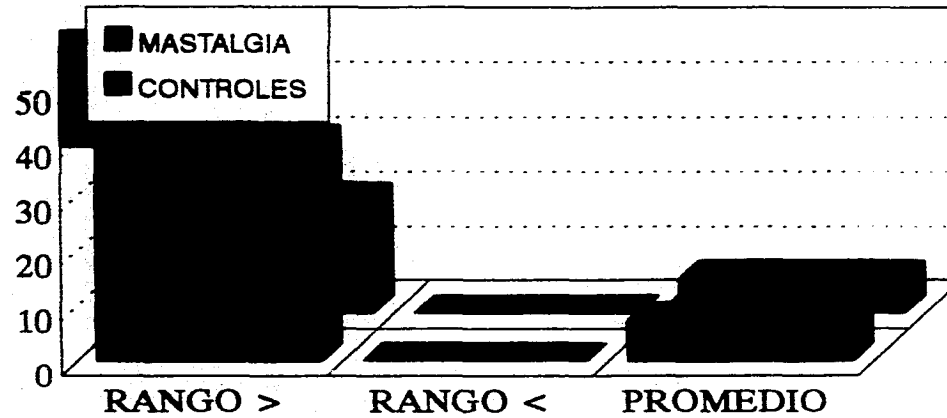


MASTALGIA	79.8	6.9	17.6
CONTROLES	21.5	4.2	13.6

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

# MASTALGIA CICLICA

## TITULOS DE PROGESTERONA



MASTALGIA	20.8	0.1	6.34
CONTROLES	40.1	0.2	7.36

HGO4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. PETERS F, AN UPDATE ON CYCLICAL MASTALGIA. PROCEEDINGS OF A SYMPOSIUM HELD AT THE XXth WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. RIO DE JANEIRO, BRASIL, 1988.
2. TIMONEN S, PROKOPE BJ. ACT OBSTET GYNEC SCAND, 1971;50:331-334.
3. PREECE PE, MANSEL RE, HUGHES LE, MASTALGIA PSICHONEUROSIS OR ORGANIC DISEASE? BR MED J. 1978;1:1-29.
4. SITRUK-WARE LE, STERKERS N, MOWSZOWICZ. INADECUATE CORPUS LUTEAL FUNCTION IN WOMEN WITH BENIGN BREAST DISEASE. J CLIN ENDOCRINOL METAB, 1977;44:771-774.
5. HUGHES EL, MANSEL ER, WEBSTER TJD. A NEW PERSPECTIVE PATHOGENESIS AND NOMENCLATURA OB BENIGNA BREAST DISORDERS. LANCET, 1987;2:1316-1319.
6. SISMONDI P, GIAI M, BIGLIA N. BENIGN BREAST DISEASE AN UPDATE. CLIN EXP OBST GYN, 1990;27:57-116.
7. SMITH RJ, PAINE R, DOLOR TORACICO EN: MacBRYDE-BLAKLOW. SIGNOS Y SINTOMAS, EDITORIAL INTERAMERICANA, MEXICO, 5a ED. 1973; PP 154-160.
8. SITRUK-WARE, R. STERKERS N, MAUVAIS-JARVIS PM. BENIGN BREAST DISEAS 1: HORMONAL INVESTIGATION. OBSTET GYNECOL, 1979;53:457-460.
9. RUBINOW RD. THE PREMENSTRUAL SYNDROME. JAMA,1992; 261:1908-1912.

10. DOGLIOTI L, ORLANDI F, ANGELI A. THE ENDOCRINE BASIS OF BENIGN BREAST DISEASE DISORDERS. WORLD J SURG, 1989;13:674-679.
11. SCHENKER GJ, MEIROW D, SCHENKER E. STRESS AND HUMAN REPRODUCTION. EUR J OBSTET GYNEC REPROD BIOL, 1992;45:1-8.
12. PREECE PE, RICHARDS AR, HUGHES LE. MASTALGIA AND TOTAL BODY WATER. BRIT MED J, 1975;4:498-500.
13. MINTON JP, FOECKING MK, WEBSTER DJT. CAFFEINE, CYCLIC NUCLEOTIDES AND BREAST DISEASE. SURGERY, 1979;86:105-109.
14. MARQUES, CMJ. PROBABILIDAD Y ESTADISTICA. PARA CIENCIAS QUIMICO-BIOLÓGICAS. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO. MEXICO D.F. 1988 PP. 503-506.
15. CANAVOS C G. PROBABILIDAD Y ESTADISTICA. APLICACIONES Y METODOS. MCGRAW-HILL, MEXICO, 1984, PP 574-676.
16. WISBEY J, MANSEL R, PYE J. NATURAL HYSTORY OF BREAST PAIN. LANCET, 1983;2:273-
17. ROMERO JR, HERNANDEZ-ESCORZA, F. ACOSTA HO. MASTOPATIA FIBROQUISTICA, 1992;2:7-20
18. RASMUSSEN C, BROWNELL JBJ. LONG-TERM TREATMENT WITH CV 205-502 IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA. 1st. INTERNATIONAL ROUND TABLE CONFERENCE. - MEDICOM EUROPE THE NETHERLANAS, 1990, PP. 39-43.