

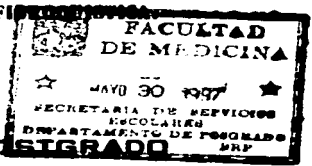
11217 20/51



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
LUIS CASTELAZO AYALA

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EFECTOS COLATERALES  
AL ADMINISTRAR TAMOXIFEN Y DANAZOL EN  
PACIENTES CON MASTOPIA FIBROQUISTICA



TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:  
Dra. Rosa María González Gudiño



P E N S I O N A  
LUIS CASTELAZO AYALA  
IMSS  
DR. MARCO ANTONIO BUENROSTRO PINEDA



MEXICO, D. F.

HGO 4 L.C.A.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

11217



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.

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.  
LUIS CASTELAZO AYALA.

TESISTA: Dra Rosa María González Gudiño.

TUTOR : Dr Marco Antonio Buen Rostro Pineda.  
Medico Adcrito AL Departamento de -  
Tumores Mamaricos. Hospital de Gineco-  
Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".  
I.M.S.S.

*Marco A. Buenrostro P.*

**AGRADEDECIMIENTO.**

**A mis padres por su apoyo moral.**

**Muy especialmente:**

**A los Doctores Marco Antonio Buen Rostro Pineda  
y al Dr Ricardo Romero Jaime, por su apoyo y di  
rección en la realización de esta tesis.**

## INTRODUCCION

El presente estudio se ocupa de una de las patologías más comunes que afectan a la mujer en edad reproductiva.

Por lo que se inicia con un panorama general de lo que es la mastopatía, la frecuencia con la que se presenta esta patología en la edad reproductiva los tipos histológicos que presenta.

El tratamiento de la mastopatía fibroquística es motivo de muchos estudios y en el presente estudio se intenta comparar dos medicamentos, actualmente los de mayor uso en esta patología: Tamoxifen y danazol, el objetivo es comparar los resultados tiempo de remisión de la patología y sobre todo comparar efectos colaterales durante su administración, mediante un estudio prospectivo en pacientes que acuden al servicio de Tumores de Mama del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" I.M.S.S. con diagnóstico de mastopatía fibroquística.

#### JUSTIFICACION DEL PROYECTO.

a.- Planteamiento general del problema. propositos. incognitas por establecer y metas por lograr.

La mastopatía fibroquistica, es la patología mamaria benigna más frecuente en mujeres en edad reproductiva, por lo que su conocimiento preciso y sus principios terapéuticos con la administración de tamoxifen y danazol son tema de interes en nuestra investigación.

El proposito de este trabajo es comprobar si existe remisión de la sintomatología al administrar tamoxifen o danazol en matientes con mastopatía fibroquistica.

Al mismo tiempo actualizar, comparar y comprobar los efectos colaterales durante el tiempo de administración.

#### ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS DEL TEMA PROPUESTO.

La enfermedad fibroquistica mamaria, se caracteriza por cambios histologicos en el tejido conectivo y epitelial de los lóbulos y conductos terminales de la mama.

Es una patología cíclica en la cual los signos y los sintomas varían de acuerdo con el ciclo menstrual.

#### INCIDENCIA.

Su mayor incidencia se ha observado en mujeres de 30-50 años de edad, aunque no es excepcional observar las lesiones en mujeres adolescentes, o mujeres que presente sintomatología 10 años después de la menopausia.

#### ETIOLOGIA.

SE ha sospechado de factores hormonales como probable etiología, demostrando que la administración de estrógenos en roedores y mujeres índice la aparición de quistes

mamarios, por lo que se piensa en una actividad estrogenica como factor causal.

Se ha observado hiperprolactinemia en el 30% de las pacientes con mastopatía fibroquística, la cual pudiera estar relacionada con las concentraciones de estrógenos y se considera como factor etiológico.

#### PATOLOGIA.

Los cambios que comunmente se observan son esclerosis del tejido conectivo intralobulillar, cambios hiperplasicos o metaplasticos, se puede observar también cambios atroficos de las estructuras quísticas o adenosis esclerosante.

La hiperplasia se observa en diferentes formas, dependiendo si se presenta en ductos de mediano calibre, preterminales, en acinos o lugares en donde existen receptores sensitivos estrógenicos.

La metaplasia, que es la transformación de un tipo de células en otro, es esencialmente apocrina, en la cual es comun observar la presencia de carcinoma.

Es característico de la mastopatía fibroquística la presencia de quistes y macroquistes.

#### CUADRO CLINICO.

Clinicamente las lesiones pueden ser multiples y bilaterales.

Se caracteriza por hipersensibilidad mamaria, acentuandose con el periodo menstrual.

Durante su curso tiene tres fases o estadios: mastodinia adenosis y enfermedad quística.

La mastodinia se caracteriza por inflamación premenstrual, con aumento de la nodularidad presentandose con mayor frecuencia en mujeres de 20-30 años. Es bilateral, hay mastalgia, con induración de la glandula, que disminuye de tamaño después de la menstruación.

La adenosis se presenta entre los 30-35 años de edad, en la que existe hiperplasia intralobulillar, con formación de adenomas, quistes y proliferaciones dendriticas.



El proceso es bilateral, hay mastalgia continua, a la palpación hay nodularidad aún el pezón sin límites precisas.

#### VARIANTES HISTOLOGICAS.

Las variantes tienen un denominador común, la hiperplasia del epitelio y tejido conectivo lobulillar, y de acuerdo con el predominio recibe diferentes nombres.

##### Quistes.

Son la hiperplasia y dilatación de los conductos y pueden ser microscopicos o macroscopicos.

##### Adenosis Florida.

Se produce por aumento de en el número de los conductos terminales y el tamaño de los lobulillos. El tejido conectivo elonga y distorsiona los conductos de los lobulillos, produciendo una variedad llamada: adenosis esclerótica.

##### Fibrosis del estroma.

Es la proliferación del tejido fibroso que acompaña a la hiperplasia epitelial.

##### Hiperplasia del epitelio de los conductos.

Es la proliferación de las células epiteliales de los conductos y conductillos lobulillares, son cambios progresivos del estroma celular, atipia y carcinoma in situ, que puede manifestarse como proliferación celular o como un patrón de proliferación papilar llamada: Hiperplasia papilar intraductal.

##### Metaplasia apocrina.

Es la transformación del epitelio cuboide normal de los conductos en epitelio columnar, con posible proliferación progresiva de la capa celular (hiperplasia), atipia y carcinoma in situ.

#### DIAGNOSTICO.

##### Signos y síntomas.

El principal síntoma es el dolor o hipersensibilidad mamario, suele ser bilateral en los cuadrantes superiores externos, en el 10% de las pacientes, se inicia antes de la menstruación y desaparece al iniciarse esta.

El 20% de las pacientes con hipersensibilidad presenta crecimiento de ganglios linfáticos axilares.

A la palpación se detecta tumoración hipersensible en cuadrantes superiores externos. El 30% de las pacientes presenta secreción por el pezón de color pardo verdoso la cual contiene proteínas células ductales, eritrocitos y electrolitos.

#### Aspiración con aguja.

Uno de los métodos diagnósticos la aspiración con aguja fina de los macroquistes, extrayendo completamente su contenido líquido hasta la disminución del tamaño del tumor, el cual se envía a patología para análisis histológico.

#### Mastografía.

En este estudio, se observa zona de tumoración, con imagen del estroma denso, mácroquistes y otras alteraciones como pequeñas zonas de mayor densidad.

#### Biopsia excisional.

Es el procedimiento diagnóstico definitivo.

#### TRATAMIENTO.

El tratamiento está encaminado a modificar la evolución y disminuir la sintomatología.

#### DIETA.

Disminuir la ingesta de líquidos ricos en metilxantinas como café, té, refrescos de cola, chocolates etc.

#### FARMACOS.

##### ANTIGONADOTRÓFICOS: DANAZOL.

El danazol, es un derivado esteroideo (17 alfa-noretisterona), que suprime el eje hipotálamo-hipofis, alterando el metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas. Posee ligera acción androgénica. En el tratamiento de la mastopatía fibroquística, reduce parcial o totalmente

el dolor.

Se utilizan dosis de 100-400mg por vía oral durante tres a 6 meses.

#### ANTIESTROGENICOS: TAMOXIFEN.

Es un antiestrógeno sintético, que ocupa los receptores estrogénicos en la mama. Disminuye los síntomas de hipersensibilidad, dolor, nodularidades.

Las dosis que se administran avon de 10-20mg por vía oral cada 24hrs durante un periodo de tres meses.

#### ANTIPROLACTINEMICOS: BROMOCRIPTINA.

La bromocriptina, es un inhibidor de la secreción de prolactina, y se utiliza en esta patología solo en las formas secretoras, observandose buenos resultados en 75% de las pacientes, con efectos secundarios acentuados, como náuseas, vómitos, edema y vértigo por lo que se restringe su uso.

#### NO HORMONALES.

##### DIURETICOS.

Se utilizan solo cuando los síntomas son mínimos, administrandose una semana previa a la menstruación, pero sus resultados son pasajeros.

##### ANALGESICOS.

Como el acetaminofen, naproxen, diclofenac, alivian temporalmente los síntomas leves.

#### PUNCION Y ASPIRACION.

En las formas de predominio quístico, es un método diagnóstico y ofrece en un 50-70% de los casos curación del mismo.

#### CIRUGIA.

##### BIOPSIA Y EXCERESIS.

Esta indicada en caso de que las exploraciones complementarias no sean concluyentes y existe duda sobre la naturaleza benigna del proceso.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizo un estudio prospectivo en el Hospital de Ginecología y obstetricia "Luis Castelazo Ayala", durante un periodo de 6 meses que comprenden de abril a septiembre de 1994. la muestra de estudio comprendio un total de 50 pacientes, con el diagnostico de mastopatía fibroquistica, en el servicio de Tumores Mamarios de este hospital.

A todas las pacientes se les realizo Historia Clínica, determinando su perfil clinico y con diagnostico de mastopatía fibroquistica, se realizaron estudios para clinicos como: mamografía, biopsia por aspiración con aguja fina, de macroquintan, biopsia, de tumoración cuando así lo requeria el caso, y niveles de prolactina en sangre.

Se administro al azar tamoxifen 20mg diarios durante 2 meses a 25 pacientes y Danazol 200mg diarios durante 2 meses a 25 pacientes.

Se analizo, los efectos colaterales de ambos medicamentos, y disminución o desaparición total de signos y síntomas.

## CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes del Departamento de tumores Mamarios del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala, con diagnostico de mastopatía Fibroquistica, cuyas edades comprendian entre los 15-50 años de edad, sin administración previa de hormonales orales y sin patología agregada.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con mastopatía fibroquistica, con patología agregada, administración previa de hormonales orales o cualquier tipo de antiinflamatorios.

## RESULTADOS.

Se revisaron los resultados de las pacientes dos meses posteriores a la administración de medicamentos.

Las edades de las pacientes fluctuaron entre 15-50 años, la edad promedio fue de 31 años.

Los datos clínicos fueron los siguientes: La edad promedio de la menarquía fue a los 12 años, la edad promedio de la menopausia, fue un dato que no se cuantifico; el promedio de gestaciones en las pacientes fue de 3.7%, para las pacientes que recibieron tamoxifen y 3.2% para las pacientes quienes recibieron danazol, ninguna paciente fue nulipara. Todas las pacientes dieron lactancia durante un promedio de 4.6 meses.

En cuanto a métodos de control de fertilidad, el 36% de las pacientes a quienes se administró tamoxifen eran usuarias de hormonales orales y 22% a quienes se administró danazol, con un tiempo promedio de uso de 2.2 años. El 20% tenían OTH en ambos grupos de medicamentos y 16% eran usuarias de DIU también para ambos grupos. El 28% para el grupo de tamoxifen no usó ningún método anticonceptivo y solo un 2% correspondió a danazol. Solo una paciente tenía antecedente de HTA por hiperplasia de endometrio en el grupo de tamoxifen.

Respecto al ritmo menstrual de las pacientes 20% son opsomenorreicas del grupo de tamoxifen y 28% del grupo de danazol. 80% del grupo de tamoxifen son eumenorreicas y 36% del grupo de danazol, y solo el 2% tenía periodos de priomenorrea para el grupo de tamoxifen.

El cuadro clínico que presentaron las pacientes en estudio fue de: mastalgia cíclica bilateral con zonas de sistematización bilateral fue de 40% en las pacientes del grupo de tamoxifen y 68% en el grupo de danazol. Mastalgia cíclica unilateral y zona de sistematización unilateral el 16% de las pacientes con tamoxifen y en 20% de las pacientes con danazol, presentando nódulo único doloroso el 16% de las pacientes del grupo de tamoxifen y 12% del grupo de pacientes a quienes se administró danazol. Se observó descarga del pezón en 12% de las pacientes del grupo de tamoxifen pero en ninguna paciente del grupo de danazol.

A todas las pacientes se les realizo mastografía e 72% de las pacientes con tratamiento a base de tamoxifen reporto patrón específico P2 de Wolf y 60% en el grupo de tamoxifen.

A 11 pacientes del grupo de tamoxifen se les realizo biopsia con aspiración con aguja fina, 9 biopsia excisional de nódulo y 2 no tuvieron estudio citológico.

En el grupo de administración de danazol, a 19 se les realizo biopsia por aspiración con aguja fina a tres biopsia excisional de nódulo unico y 3 no tuvieron estudio citológico.

Y los resultados citologicos fueron los siguientes.

La mayoría de los resultados confirmo el diagnostico de mastopatía fibroquistica 10 pacientes del grupo de de tamoxifen y 11 del grupo de danazol.

Con un perfil histológico de hiperplasia periductal 3 pacientes en el grupo de tamoxifen y 2 en danazol, hiperplasia intraductal 7 pacientes en el grupo de administración de tamoxifen y 1 de danazol, reportando en una paciente de cada grupo resultado de fibroadenoma y solo presencia de material proteinaceo en 6 pacientes del grupo de tamoxifen y 4 de danazol, reportando como tejido normal 2 pacientes de ambos grupos y 4 pacientes del grupo de danazol no se logro recabar resultado citológico o histológico.

En relación con resultados respecto a la administración de medicamento disminución de sintomatología signos y efectos colaterales se reporto lo siguiente:

La desaparición total de los síntomas fue en 17 pacientes (68%), en quienes se administro tamoxifen y 15 pacientes (60%) a quienes se administro danazol.

Presentando solo disminución de los síntomas 8 (32%) pacientes del grupo de tamoxifen y 10 (40%) pacientes del grupo de danazol. Y presentando disminución de nodularidad y zonas de sistematización 17 (68%) pacientes del grupo de administración de tamoxifen y 13 (42%) del grupo de administración de danazol.

Con respecto a los efectos colaterales, no se presento ningun efecto colateral durante el tiempo de administración en ninguna de las pacientes.

En cuanto al analisis estadístico de los resultados respecto a desaparición total de los síntomas, disminución en la intensidad de dolor y nodularidad se reporta X2 de P menor .002.

## DISCUSION.

Analizando los resultados anteriores, se observa predominio de mastopatía fibroquística en la tercera década de la vida, datos similares a los reportados en la literatura, con predominio en pacientes con ciclos menstruales del tipo opsomenorreicas (80%), se ignora hasta el momento si la mastopatía fibroquística tenga alguna relación con trastornos menstruales.

En cuanto a los factores de riesgo a analizados, en este estudio encontramos la edad, edad reproductiva, predominio de administración de hormonales orales como método de planificación, todas las pacientes fueron multiparas y no tenían antecedentes familiares de Cáncer de mama, o familiares con la misma patología.

En todas se intento comprobar el diagnóstico de mastopatía fibroquística sugerido por clínica con mastografía y estudio citológico, el cual se demostro el la mayoría de las pacientes reportandose mastopatía fibroquística como tal y los patrones histológicos.

Respecto a resultados fueron satisfactorios al que con la administración de tamoxifen en 17 pacientes la sintomatología desaparecio por completo y en 15 pacientes a quienes se administro danazol. Y lo mas importante ninguna paciente refirio sintomatología colateral.

Y el analisis estadístico no reporto diferencia significativa al administrar estos medicamentos a pacientes con esta patología.

## CONCLUSION.

No existe diferencia significativa clínica y estadísticamente al comparar los resultados al administrar tamoxifen o danazol en pacientes con mastopatía fibroquística durante los dos meses de estudio en este protocolo, además que durante el tiempo de administración no se observo efectos colaterales en ninguna paciente, pero si desaparición de sintomatología en la mayoría de las pacientes en ambos grupos de estudio.

Por lo que concluimos que se puede administrar tamoxifen y danazol en pacientes con mastopatía fibroquística durante este tiempo con la seguridad que no presentaran efectos colaterales y sin embargo la remisión de los síntomas es satisfactoria.

El análisis estadístico de  $\chi^2$ , con respecto a la remisión total de los síntomas, disminución de dolor y nodularidad al administrar tamoxifen comparando con la administración de danazol no hay diferencia significativa.



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

**BIBLIOGRAFIA.**

- Haagensen.C.D. Enfermedades de la mama. 3a Edición. Editorial Panamericana. 1987.
- Michel G.W. Enfermedades mamarias benignas y cancer. Clínicas Obstetricas y Ginecologicas. 1986. 895-905.
- Drukker. Enfermedad fibroquistica mamaria. Ginecologia y Obatericia. Temas actuales. 1987. 591-607.
- Marchant. D. Enfermedades de la mama. Clínicas obstetricas y Ginecologicas. 1982. 376-489.
- Zarzona .G Senologia practica. Editorial Interamericana. 1992 1-102.
- Leborde. R. Fundamentos de Ginecología y Padecimientos benignos dela mama. 1982. 19-63.
- Dickey.R. Managin danazol patients. 2a Edición. E.M.I.S. 1992
- Angeli.A Dogliotti. L. Fibrocyncytic disease of the breast. Editorial Excerpta Medica.1984.
- Gataley C.A. Miers M. Mansel R.E. Hughes L.E. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia clinic. J.R. Soc. Med. 1992. Jan:85(1): 12-15.
- Markiewicz. L. Hochberg R.B. Hochberg R.B Gurplide E. Intrinsic estrogenicity of nome progestagenic. 1992. Jan 41(1): 53 58.
- Salazar L. Calzada L. Receptores a estradiol y progesterona para la elección de la terapia endocrina en las pacientes con mastopatía fibroquistica. Ginecología y Obstetricia de México 1993. may; 61 132-135.