

ACTUALIZACIONES

TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA MAMARIA

Dr. Manuel Amengual

Jefe de Trabajos Prácticos de Ginecología, Universidad Nacional de Cuyo.

RESUMEN

- Se actualiza la fisiopatogenia de la displasia mamaria.
- El hallazgo endocrino más constante es el de insuficiencia del cuerpo lúteo.
- Otros factores menos frecuentes son la hiperprolactinemia, hipotiroidismo y alteraciones psíquicas.
- Los diversos tratamientos médicos ofrecen resultados favorables similares y pueden ser curativos si se instituyen en fase temprana de la displasia.
- Los tratamientos quirúrgicos apuntan al diagnóstico diferencial con el cáncer.
- Se discuten indicaciones y resultados de la adenomastectomía.

SUMMARY

- This is a review of the fisiopathological mechanisms of mammary dysplasia.
- The most common endocrinological finding is the insufficiency of the corpus luteum.
- Other less frequent factors are: hyperprolactinaemia, hypothyroidism and psiquic disturbances.
- All the medical treatment bring similar favorable results and can be curative when instituted in early phase of dysplasia.
- The surgical treatments lead to differential diagnosis with cancer.
- Several oppinions about indications and results of adenomastectomy are discussed.

Se denomina displasia mamaria a un conjunto heterogéneo de mastopatías. Se caracteriza por variadas alteraciones histológicas tales como atrofia, hiperplasia, quistes, metaplasia, fibrosis y esclerosis.

El común denominador es el desarrollo de las mismas en la edad reproductiva (en general no después de los 55 años).

Su frecuencia oscila entre 20 y hasta 50% de las mujeres en edad reproductiva.⁽¹⁴⁻⁴⁾

Los síntomas que motivan la consulta son: dolor de carácter predominante cíclico, tensión mamaria, aumento de nodularidad, tumor y muy rara vez secreción por pezón.

Uriburu y col.⁽¹⁴⁾ incluyen los siguientes cuadros clínicos dentro del grupo de displasia: mastodinia, adenosis, enfermedad quística, displasia proliferativa juvenil localizada, hiperplasia lobulillar simple, papiloma-

tosis displásica, adenoma del pezón, fibrosis de la mama, ectasia de los conductos y fibroadenoma. Denominan displasias cíclicas a las tres primeras por sufrir variaciones con el ciclo menstrual, constituyen etapas de un mismo proceso y son afecciones difusas de toda la mama. A las restantes las engloban como displasias selectivas.

Desde el punto de vista endocrino la mama es blanco de diversas hormonas aunque no se puede precisar exactamente el rol que éstas desempeñan en el desarrollo de la displasia.

ACTIVIDAD HORMONAL FISIOLÓGICA

Los estrógenos son responsables de la diferenciación y desarrollo del epitelio ductal y de un aumento de actividad mitótica de las células de la capa interna. El

tejido conectivo que rodea los túbulos es también sensible a la acción del estrógeno. Puede producir a este nivel hialinización y también edema.^(21, 31)

La progesterona actúa en forma sinérgica con los estrógenos sobre la parte más distal de los túbulos. Favorece su diferenciación en acinos y prepara la mama para la secreción. Inhibe además la vasodilatación y el edema producidos por los estrógenos. La progesterona antagoniza el efecto proliferativo de los estrógenos.^(21, 31, 37, 50)

Con esteroides sexuales exclusivamente no es posible lograr un marcado desarrollo mamario. Para ello se requiere la colaboración de la adenohipófisis especialmente de la prolactina (PRL). La PRL estimula la síntesis de proteínas de la leche y de DNA del parénquima. También actúa aumentando el número de receptores estrogénicos y viceversa, los estrógenos aumentan los receptores del PRL en la mama.

Esta hormona junto a los esteroides sexuales, el cortisol, la insulina y la hormona de crecimiento completan el desarrollo de los acinos durante el embarazo y los prepara para su actividad secretoria.^(21, 31, 37, 50)

HALLAZGOS ENDOCRINOS EN LA DISPLASIA

A) Esteroides sexuales:

Numerosos estudios son concordantes en admitir una alteración en el balance estrógeno-progesterona. Varios investigadores han encontrado iguales niveles estrogénicos en las fases lúteas de mujeres sanas y aquellas que padecían de displasia mamaria.^(11, 20, 26, 28, 42) Cuando compararon los valores de progesterona, hallaron en las displásicas valores significativamente menores. Estos niveles de progesterona fueron encontrados igualmente bajos en distintos subgrupos de displasia mamaria que estudiaron (mastodinia, enfermedad quística, enfermedad fibroquística, adenosis, fibroadenoma e hiperplasia lobulillar).⁽²⁰⁾

Melis y col.⁽²⁹⁾ estudiaron 83 pacientes con displasia mamaria. El 37,3 % padecía de insuficiencia del cuerpo lúteo (caracterizada justamente por menor secreción de progesterona). Las demás pacientes tenían ciclo ovulatorio (24,1 %), hiperprolactinemia (15,5 %), hiperestrogenismo (8,4%) y poliquistosis (7,2 %).

En todas estas circunstancias hay un común denominador que es la acción estrogénica no contrapuesta cíclica y adecuadamente a la progesterona.^(20, 29, 42, 50)

B) Prolactina (PRL)

Las determinaciones plasmáticas de PRL en pacientes con displasia mamaria no son concordantes. Diversos autores no encuentran diferencia entre pacientes con displasia mamaria y mujeres control.^(13, 22, 28) Por otro lado, Peters y col.⁽³⁴⁾ encontraron 46 % de hiperprolactinemia sobre un grupo de 193 pacientes, y Melis y col.⁽²⁹⁾ 15,3 % en uno de 83.

Bradlow y col.⁽⁷⁾ observaron mayor concentración de PRL en líquido de quistes mamarios que en el plasma de esas mujeres. También hallaron mayores concentraciones de gonadotropina coriónica y metabolitos androgénicos. Desconocen el valor fisiopatológico y clínico de estas observaciones, pero demuestran una activa capacidad de síntesis o concentración de estas hormonas en las paredes de los quistes.

En algunas experimentaciones animales se ha logrado con bromocriptina (inhibidor de la secreción de PRL) detener la progresión de carcinomas inducidos o prevenir su aparición espontánea.⁽⁴²⁾

Diller y Kister demostraron que PRL en combinación con insulina aumentan el índice mitótico de cultivos de cáncer de mama (citado por Welsch).⁽⁵⁰⁾

Welsch y col.⁽⁵⁰⁾ lograron iguales resultados con cultivos de tumores benignos. Bullbroock⁽⁹⁾ encuentra que mujeres con riesgo de cáncer de mama tienen mayores niveles de PRL en horas de la tarde.

C) Tiroides

Peters y col.⁽³⁴⁾ encontraron mayor liberación de PRL bajo el estímulo de TRH (factor liberador de PRL y TSH) en mujeres con displasia mamaria con respecto a controles. En las pacientes hipotiroideas primarias también hay hiperrespuesta a la TRH.

Estos mismos autores investigaron TSH, T3, T4 y globulina transportadora (TBC). Los valores observados fueron similares a los del bocio endémico, es decir, TSH en límites altos, T4 relativamente bajo, T3 levemente aumentada y TBC por encima de los niveles control.

Estas pacientes recibieron tratamiento con hormonas tiroideas y normalizaron la respuesta de PRL bajo el estímulo de TRH.

Estudios clínicos y epidemiológicos han surgido al hipotiroidismo y a la displasia mamaria como factores de riesgo de cáncer de mama.^(2, 14, 44)

D) Andrógenos

Carlström y col.⁽¹⁰⁾ encontraron mayores niveles de dehidroepiandrosterona y su sulfato, así como de androstenediona en mujeres displásicas.

Miller y col.⁽³⁰⁾ demostraron que las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona en secreciones mamarias obtenidas por aspiración del pezón de mamas displásicas y en líquidos de aspiración de quistes eran 7 a 400 veces mayores que en el plasma de las mismas enfermas. Otros autores confirman estos hallazgos.^(6, 7) Se desconoce el significado de estas observaciones. Bullbroock⁽⁹⁾ encuentra menor eliminación de metabolitos androgénicos (etiocolonolona) en orina de mujeres con mayor riesgo de padecer un cáncer de mama. Desconocemos si esto tendría relación con una mayor conversión de androstenediona en estrona en tejidos periféricos.

E) Factor liberador de gonadotropinas (GnRH) y gonadotropinas

En la insuficiencia ovárica de origen hipotalámico hay un ritmo alterado o ausente de pulsos de GnRH necesarios para la síntesis y liberación de gonadotropinas.

Se ha observado experimentalmente en mujeres que padecen amenorrea hipotalámica severa que el reemplazo de la función hipotalámica con pulsos progresivamente mayores induce primero ciclos anovulatorios, luego ciclos ovulatorios con insuficiencia de cuerpo lúteo y, finalmente, ciclos bifásicos normales.⁽¹⁾

Muchas de las alteraciones que tan frecuentemente se ven en la displasia mamaria podrían tener en algunas mujeres origen hipotalámico o suprahipotalámico.

F) Insulina

Welsch y col.⁽⁵⁰⁾ han demostrado el efecto mitogénico y la consiguiente mayor síntesis de DNA de la insulina asociada a la glucosa en cultivos de tejidos mamarios humanos, normales y displásicos. Hay evidencias indirectas del valor de la insulina en la génesis de tumores mamarios.⁽⁵⁰⁾ Varios estudios coinciden en afirmar el mayor riesgo de cáncer de mama en diabéticas y en aquellas con intolerancia a la glucosa.^(14, 49)

G) Síndrome de tensión premenstrual

Una de cada dos mujeres manifiesta en los días premenstruales nerviosismo, ansiedad, angustia, tensión mamaria, meteorismo y constipación. Estos síntomas se asocian frecuentemente a migrañas, edemas en manos y pies, rinitis vasomotora, etc. Este síndrome suele aparecer en el cuarto decenio de la vida y se asocia casi exclusivamente a ciclos ovulatorios. Muchas de estas manifestaciones clínicas obedecen a una retención anormal de líquidos en el espacio extracelular en los días que preceden a la regla. Una predominancia estrogénica asociada a una insuficiencia progesterónica actúan sinérgicamente reduciendo la eliminación de sodio y reteniendo líquidos.^(39, 40, 41)

Schneider y Bohnet⁽³⁹⁾ estudiaron 40 mujeres con este síndrome y en todas pudieron demostrar insuficiencia del cuerpo lúteo. En la mitad de ellas había hiperprolactinemia. Desconozco estudios que asocien el síndrome de tensión premenstrual con la displasia mamaria y sin embargo la relación evidentemente existe.

H) Alteraciones hormonales de origen psíquico

Quizá sea el estrés el factor psíquico más ampliamente estudiado en relación con la función endocrina. Conocidas son las amenorreas en los campos de concentración durante las dos últimas guerras que no fueron atribuidas sólo a desnutrición.⁽³⁶⁾

En la práctica ginecológica se observan alteraciones del ciclo producidas por diversas tensiones psíquicas.

En patología tiroidea, el estrés actúa como causa de hipertiroidismo y más frecuentemente de hipotiroidismo.⁽³³⁾

La prolactina es un sensible indicador de tensión. Una simple extracción de sangre puede inducir hiperprolactinemia.

Han sido descriptos rasgos caracteriológicos en pacientes con amenorreas secundarias de diversas etiologías⁽³⁶⁾ y también en las hiperprolactinémicas.⁽¹⁷⁾

Se puede concluir que el hallazgo endocrino más ampliamente observado y mejor documentado en las displasias mamarias es el de insuficiencia del cuerpo lúteo, con niveles normales de estrógenos en la segunda mitad del ciclo y progesterona baja. Esta alteración puede responder a múltiples causas. Entre ellas, las importantes son:

1. Insuficiencia ovárica de origen hipotalámico por inadecuado estímulo de GnRH.
2. Hiperprolactinemia leve.
3. Hipotiroidismo.
4. Origen psíquico (a través de cualquiera de los mecanismos mencionados).

Finalmente, las interrelaciones de estos síndromes son frecuentes. La PRL algo elevada puede estar determinada por un hipotiroidismo o bien por una insuficien-

cia de cuerpo lúteo originada en una alteración del eje gonadotrófico. Esto último a través de un hiperestrogenismo relativo. El estrógeno es un importante estímulo de la secreción de PRL. Por último, la PRL elevada induce o mantiene una insuficiencia de cuerpo lúteo.

TRATAMIENTO MEDICO

Hecho el diagnóstico de displasia mamaria con los recursos semiológicos y auxiliares habituales, conviene conocer el estado endocrino en lo que se refiere a PRL, especialmente en aquellas displasias mamarias asociadas a galactorreas o a un frondoso síndrome de tensión premenstrual.

En algunos casos también estará justificado investigar la función tiroidea.

Los resultados de tratamientos no son siempre comparables por la falta de uniformidad en el diagnóstico de los subgrupos de displasia mamaria, tanto desde el punto de vista clínico como histológico. Continúan las dificultades cuando un autor quiere apreciar sus propios resultados y tiene que recurrir a la subjetividad de la paciente para evaluar variaciones en su tensión o dolor. Tampoco es tarea fácil tratar de objetivar la mayor o menor nodularidad de las mamas en el transcurso del tratamiento.

A) Gestágeno

Las terapéuticas hormonales mejor conocidas son las basadas en gestágenos de acción local y sistémica.

La progesterona local es usada en la Argentina desde hace más de 30 años por Uriburu y otros.^(35, 47) Se utilizan 50 mg de progesterona diluida en 50 g de un gel acuoso de alcohol y se friccionan diariamente las mamas. Mauvais-Jarvis y col.⁽²⁸⁾ estimaron que la dosis diaria absorbida por vía percutánea estaba en el orden de 10 %, es decir 5 mg. La alta solubilidad de la progesterona en la grasa perimamaria es la causa de una prolongada acción local sin efecto sistémico.⁽¹⁷⁾ Mientras algunos prescriben la crema en la segunda mitad del ciclo, otros la indican en forma permanente.

Los gestágenos orales continúan siendo ampliamente utilizados. Se pueden esquematizar dos formas de tratamiento. Una apunta a reforzar la acción progesterónica del cuerpo lúteo (por ejemplo: 5 a 10 mg de acetato de noretisterona o acetato de medroxiprogesterona durante 10 días a partir del 15º día del ciclo). Otro esquema se propone suprimir el pico estrogénico que precede a la ovulación. En este caso la administración comienza el 5º o 10º día del ciclo y no se interrumpe hasta el 25º.⁽²⁰⁾

Kutten y col.⁽²⁰⁾ prescribieron un gestágeno oral (Linestrol 10 mg/día) durante 15 días desde el 10º día del ciclo, el cual fue asociado a la progesterona percutánea en forma permanente. Con este esquema obtuvieron los siguientes resultados favorables: mastodinia aislada 96 %, incremento de la nodularidad 85 %, quistes aislados 50 %, enfermedad fibroquistica 10 %, fibroadenoma 50 % (los quistes fueron primero aspirados y no reaparecieron durante el tratamiento en 50 % de los casos). Estos autores concluyen que mientras más jóvenes son las lesiones, es decir, mientras mayor es el componente parenquimatoso en relación al fibroso, mejores son las probabilidades de respuesta favorable.

Los receptores para estrógenos y progesterona se van perdiendo en la medida que las lesiones envejecen y se fibrosan.

Las contraindicaciones de una terapia gestágena son antecedentes de tromboembolia e insuficiencia hepática. Las intolerancias más frecuentes son náuseas, vómitos, retención de líquido, aumento de peso, etcétera.

B) Bromocriptina

La bromocriptina derivada del cornezuelo es una droga dopaminérgica que inhibe la secreción de PRL.

Se administra en forma continuada, en general tres meses, a dosis diarias de 5 a 7,5 mg.^(5, 13, 22, 27, 34, 41)

Schulz⁽⁴¹⁾ refiere mejorías en 80/85 % de sus pacientes. Peters y col.⁽³⁴⁾ en 85%, Luparia⁽²²⁾ en 90%. Todos ellos administraron 5 mg/día.

Dogliotti y col.⁽¹³⁾ refirieron mejorías en 90% de un grupo de 120 pacientes con 7,5 mg/día. Los buenos resultados persistieron al cabo de un año en 70% de las que respondieron favorablemente. No observaron mejorías en pacientes con fibroadenomas y la respuesta fue pobre en aquellas que tenían quistes.

Las indicaciones de bromocriptina no se limitan sólo a aquellas pacientes con PRL elevada, sino también a las normoprolactinémicas.

El mecanismo por el cual el descenso de los valores de PRL actúa, no está claramente explicado. Lo cierto es que algunas pacientes con insuficiencia de cuerpo lúteo y PRL basal normal, regularizan sus ciclos y esto explica parcialmente los resultados.^(13, 22, 40) Otro mecanismo de acción sería a través de PRL y estrógenos a nivel de sus receptores específicos en la mama. Al descender la PRL sus niveles plasmáticos, se reducen en la mama los receptores estrogénicos.⁽¹³⁾

La intolerancia a la bromocriptina se manifiesta con náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática, etc. Estos síntomas tienden a ceder con el tiempo.

El comienzo de la terapia por la noche y asociado a las comidas permite reducir estos efectos colaterales.

C) Danazol

El danazol, droga derivada de la 17 α etiniltestosterona, frena la secreción de gonadotropinas y la esteroidogénesis gonadal.^(8, 45)

Asch y Greenblatt⁽³⁾ obtuvieron mejorías parciales o completas sobre un grupo de 58 pacientes con dosis que variaron entre 100 y 400 mg. Muchas de estas enfermas habían fracasado con tratamientos hormonales previos.

Mansel y col.⁽²⁵⁾ observaron mejorías en 75 % de un grupo de mujeres. Parte de esta investigación fue encarada con el sistema doble ciego para comparar la acción placebo con 200 y 400 mg de danazol.

Bauer y col.⁽⁴⁾ utilizaron dosis menores, 100 a 200 mg, y las mejorías fueron de 72 %.

Tobiassen y col.⁽⁴⁵⁾ estudiaron a un grupo de 109 pacientes premenopáusicas con displasia asociada a marcada mastodinia. A todas ellas se les practicó mamografía antes y después del tratamiento. Este consistió en 400 mg diarios de danazol a un grupo de mujeres y 200 mg a otro, durante 6 meses.

La mastodinia respondió rápidamente y desapareció prácticamente en 90 % de las enfermas. La nodularidad de las mamas disminuyó en casi todos los casos. Es interesante en este trabajo la objetivación de las mejorías en las imágenes mamográficas previas y posteriores. Cuando radiológicamente la displasia no era quística se observó mejoría en 85 %, y hubo desaparición de lesiones en 58 %. Cuando había presencia de quistes se punzaron los de mayor tamaño. Los otros redujeron su volumen y número a lo largo del tratamiento. La mayoría de estas pacientes no formó nuevos quistes en dos años y medio posteriores, y el resto requirió nuevas punciones pero con una frecuencia menor. Estos autores no encontraron diferencias en los resultados entre 200 y 400 mg de danazol.

Döberl y col.⁽¹²⁾ observaron que las dosis de 100 mg no eran tan efectivas como las de 200 y 400 mg.

Se estima, en general, que el danazol tiene indicaciones en mastopatías severas.

Tiene efectos colaterales que dependen de su acción anabólica y androgénica tales como acné, aumento de peso, hipertrichosis, cambio de voz y seborrea. Otras intolerancias están relacionadas con su efecto hipoestrogénico: golpes de calor, transpiraciones, disminución de volumen de las mamas y de la libido y colpitis atrófica.^(8, 25)

La amenorrea aparece en 30 y 50 % para la dosis de 200 y 400 mg por día, respectivamente.^(3, 8, 25) Ninguna de las dos dosis es seguramente anticonceptiva, de tal manera que se aconseja tomar alguna medida para evitar posibles efectos teratogénicos.⁽⁴⁵⁾

D) Antiestrógenos

Los antiestrógenos son drogas derivadas del estilbeno que compiten con los estrógenos a nivel de receptores.⁽³²⁾ Los más usados son clomifeno y tamoxifen.

La experiencia con estas drogas en displasias mamarias es reducida.

Bauer y col.⁽⁴⁾ obtuvieron mejorías sobre 17 de 20 pacientes con tamoxifen.

Gori y col.⁽¹⁵⁾ obtuvieron mejorías con 50 mg de clomifeno en la segunda mitad del ciclo en 87 % de un grupo de 84 pacientes.

La intolerancia se manifiesta con náuseas, vómitos, golpes de calor, moderada trombocitopenia, etc.⁽²³⁾

E) Hormona tiroidea

Los estudios que incluyen hormonas tiroideas en el tratamiento de la displasia mamaria son igualmente escasos.

Peters y col.⁽³⁴⁾ lo hicieron con 18 pacientes. Los resultados fueron favorables en 12.

F) Anticonceptivos orales combinados

Se estima, en general, que las usuarias de anticonceptivos orales padecen con menos frecuencia de displasia mamaria.^(20, 38)

Es necesario, sin embargo, hacer una distinción importante entre los anticonceptivos que tienen dosis de 50 gammas o más etinilestradiol, y aquellos otros con dosis menores.

Urbituru⁽⁴⁷⁾ coincide en el mayor riesgo de la enfermedad macrogquistica. Este autor divide a la displasia mamaria desde el punto de vista terapéutico en dos grupos. El primero comprende casos de diagnóstico clínico evidente sin manifestaciones de alarma, ni focos de lesión gruesa. En el segundo grupo están los casos de diagnóstico dudoso, o signos de alarma (por ejemplo: derrame sanguíneo por pezón), o focos de lesión frondosa. Mientras el primer grupo es susceptible de tratamiento médico, el segundo merece un enfoque quirúrgico.

En el caso de grandes quistes, la punción y aspiración del contenido es tratamiento suficiente.

Es poco probable la presencia de un cáncer en la adyacencia o el interior de un quiste. Haagensen⁽¹⁶⁾ no se arrepiente de haber adoptado esta conducta durante muchos años. Diversos autores aconsejan el estudio citológico del contenido en busca de células tumorales o eritrocitos.

Kreuzer y Boquiol⁽¹⁸⁾ encontraron dos carcinomas en más de 2.000 punciones. Höfken, cuatro cánceres en 2.120 punciones, y Barth, un cáncer en 1.500 quistes (citados por Kreuzer y Boquiol⁽¹⁸⁾).

En los tumores por adenosis, la extirpación de las zonas sospechosas está limitada sólo a esa área. No se justifica en absoluto la exéresis del tejido displásico adyacente.

Se ha postulado a la adenomastectomía (extirpación del parenquima mamario, con conservación de la piel, pezón y aureola) como último recurso diagnóstico y terapéutico de la displasia mamaria.

Mientras Haagensen⁽¹⁶⁾ desaconseja este procedimiento numerosas biopsias.

Al plantear una adenomastectomía, en general con implante posterior de prótesis, se afrontan varios riesgos.

Las complicaciones inmediatas y alejadas, incluidas reoperaciones, son frecuentes. Un tercio de estas mujeres no queda satisfecha con los resultados estéticos. Hay alteraciones en la vida sexual de la mujer en relación a sus mamas. Finalmente, el propósito de eliminar todo riesgo de cáncer de mama no se cumple. La adenomastectomía no exirpa más de 90% de la glandula.⁽⁴⁾ Pensi refirió en 1976 4.176 adenomas-lectomías, 24 de ellas hicieron posteriormente un cáncer de mama (0,5%) (citado por Kubli).⁽¹⁹⁾

A pesar de los inconvenientes mencionados, algunos datos apoyan este procedimiento quirúrgico.

Kubli y col.⁽¹⁹⁾ estudiaron las piezas operatorias, en el estrícto marco de las indicaciones, y daba menciónadas. Hicieron cortes anatómopatológicos convencionales y encontraron 2,3% de carcinomas invasores. Estudiaron luego otra serie de piezas quirúrgicas hechas en cortes cada 2,5 mm. Las cifras de carcinomas invasores subió 10%. En una y otra forma de estudio histológico, las cifras de carcinomas lobulillar y ductal in situ variaron de 10,8 a 17,1%.

El tratamiento quirúrgico de la displasia mamaria depende en gran medida de su diagnóstico diferencial con el cáncer de mama.

La displasia mamaria implica un riesgo 2-4 veces mayor de padecer un cáncer de mama.^(2, 14, 28) Haagensen⁽¹⁶⁾ individualiza este mayor riesgo sólo para la enfermedad macrogquistica y la papilomatosis intraductal múltiple. No encuentra predisposición en las demás lesiones (quistes menores de 3 mm, conductos romos, epitelio apocrino, adenosis, papilomatosis, mastopatía fibrosa y papilomas intraductales solitarios).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Döberly y col.⁽¹²⁾ encontraron, en un estudio doble ciego con danazol y placebo, que 9 de 15 pacientes de este último grupo presentaron cefaleas, náuseas, depresión, aumento de peso, etcétera.

Varios estudios enfocaron los tratamientos en forma prospectiva, doble ciego, con placebo.^(15, 12, 25, 34, 45) Peters y col.⁽³⁴⁾ obtuvieron los siguientes resultados favorables: bromocriptina 85%, gestageno 83%, danazol 88%, hormona tiroidea 65% y placebo 33%.

El placebo también puede ocasionar intolerancias.

I) Efecto placebo

Quienes la realizan.

insume esta práctica y la formación y entrenamiento de los. Destacaron como inconveniente el tiempo que les practicó acupuntura en el pabellón auricular derecho. Con este método obtuvieron los mejores resultados. Con diversos esquemas terapéuticos. A 30 de ellas se gica de Heideberg, Bauer y col.⁽⁴⁾ trataron 888 enfermas.

Es curioso mencionar que en la clínica ginecológica de Heideberg, Bauer y col.⁽⁴⁾ trataron 888 enfermas con diversos esquemas terapéuticos. A 30 de ellas se les practicó acupuntura en el pabellón auricular derecho. Con este método obtuvieron los mejores resultados. Con diversos esquemas terapéuticos. A 30 de ellas se

H) Acupuntura

La incorporación de la vitamina E en algunos preparados tampoco tiene fundamento convincente.⁽²⁴⁾

La asociación con la vitamina B como ayuda para el metabolismo hepático de un exceso estrogénico, no tiene base cierta.

Se han reportado, especialmente en nuestro país, buenos resultados con dosis de 100.000 a 200.000 U/día en la segunda mitad del ciclo, aun en los casos sin indicios de hipovitaminosis.^(35, 47)

La integridad funcional y estructural de las células epiteliales de todo el organismo depende de una provisión adecuada de vitamina A.⁽²⁴⁾

G) Vitamina A

Pike y col. advirtieron un mayor riesgo de cáncer en dos circunstancias: 1) antecedente de displasia mamaria, y 2) uso de anticonceptivos orales antes del primer embarazo de término (citado por Kuttan).⁽²⁰⁾

Estos últimos, paradójicamente, crean un estado estrogénico mayor. No frenan suficientemente la función gonadotrófica y permiten una cierta maduración folicular ovárica. Estos niveles estrogénicos endógenos relativamente altos se suman al etilnestradiol de la píldora.⁽⁴³⁾

CONCLUSION

Quedan aún muchos interrogantes por esclarecer respecto de la displasia mamaria. Seguramente el más importante es su relación con el cáncer de mama. Hay consenso, en general, de que este riesgo es mayor en las mujeres con displasia mamaria, pero lo que aún no conocemos es si esta enfermedad es precursora del cáncer o bien ambos procesos responden a factores etiológicos comunes.

Un criterio terapéutico apunta a mitigar el dolor y tensión mamaria, es decir enfoca la enfermedad desde un punto de vista sintomatológico.

Otro criterio más optimista intentaría la curación al instituir la terapéutica en fase temprana y en toda mujer en la que se diagnostique una displasia.

Aceptado este último punto de vista, se plantea el problema de tratar a un número tan alto de la población femenina.

BIBLIOGRAFIA

- 1 AMENGUAL, M. y col.: Nuevo aporte a la inducción de ovulación con hormona liberadora de gonadotropinas por vía intravenosa y subcutánea. *Obstet y Ginecol. Lat. Am.* 42:185, 1984.
- 2 ARGUELLES, A., VOLMER, M. C.: Fisiopatología de las displasias mamarias. En: *La mama*, 2ª ed., Urburu, J. V. López Editores, pág. 519, Buenos Aires, 1977.
- 3 ASCH, R. H.; GREENBLATT, R. B.: The use of an impeded androgen-danazol in the management of benign breast disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:130, 1977.
- 4 BAUER, M. y col.: Behandlungsergebnisse bei der Mastopathie, en *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*, editado por Frischbier, H. J. Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 176, 1982.
- 5 BLICHERT-TOFT, M. y col.: Treatment of mastalgia with bromocriptine: a double-blind cross-over study. *Br. Med. J.* 237, 1979.
- 6 BOCCUZZI, G. y col.: Adrenal androgens and prolactin in human breast cyst fluid: a possible correlation. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 85, 1983.
- 7 BRADLOV, H. L. y col.: Hormone level in human breast cyst disease. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 59, 1983.
- 8 BRAUN, L.; LEYENDECKER, G.; NOCKE, W.: Danazol. *Pharmakologie bei Grundlagen und Klinische Anwendung*, Gynäkologie, 12:219, 1979.
- 9 BULBROCK, R. D.: Der endokrine Status zur Identifizierung von Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom Risiko. En: *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*, editado por Frischbier, H. J. Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 41, 1982.
- 10 CARLSTRÖM, K. y col.: Elevated peripheral levels of androgens and of some steroid sensitive plasma proteins in patients with severe fibrocystic breast disease. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 121-157, 1984.
- 11 DE BOEVER, J. y col.: Steroid concentrations in serum and breast cyst fluid of control and progesterone treated patients. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 93, 1983.
- 12 DÖBERL, A.; TOBIASSEN, T.; RASMUSEN, T.: Treatment of recurrent cyclical mastodynia in patients with fibrocystic breast disease. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 123:177, 1984.
- 13 DOGLIOTTI, y col.: Prolactin and benign breast disease with special emphasis to bromocriptine therapy. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 273, 1983.
- 14 DONEGAN, W. L.: Epidemiology. En: *Cáncer de mama*, editado por Donegan, W. L. y Spratt, J. S. Buenos Aires, Panamericana, pág. 22, 1982.
- 15 GORI, R. M. y col.: B. citrato de clomifeno en el tratamiento de las displasias mamarias. *Semana Médica*, 13:385, 1969.
- 16 HAAGENSEN, C. D.: *Enfermedades de la mama*, 2ª ed., Buenos Aires, Beta S.R.L., pág. 180, 1973.
- 17 JURGENSEN, O.; BARDE, B.: Zur Psychodynamik der Hyperprolaktinämie. *Gynäkologie*, 15:190, 1982.
- 18 KREUZER, G.; BOQUOI, E.: *Zytologie der weiblichen Brustdrüse*, Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 28, 1981.
- 19 KUBLI, F.; LORENZ, U.: Die subkutane Mastektomie. En: *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*, editado por Frischbier, H. J. Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 190, 1982.
- 20 KUTTEN, F. y col.: Progesterone insufficiency in benign breast disease. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 231, 1983.
- 21 LINZELL, J. L.; PEAKER, M.: Mechanism of milk secretion. *Physiol. Rev.* 51:S64, 1971.
- 22 LUPARIA, E. y col.: Thermographic aspect before and after bromocriptine in patients with benign breast disease. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 293, 1983.
- 23 MAASS, H.: Die klinische Anwendung von Antioestrogenen. *Gynäkologie*, 12:212, 1979.
- 24 MANDEL, G. H.; COHN, V. H.: Vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E. Las bases farmacológicas de la terapéutica, editado por Goodman y Gilman, México, Editorial Médica panamericana, pág. 1540, 1981.
- 25 MANSEL, R. E.; HUGHES, L. E.: The clinical and hormonal effects of treating mastalgia with Danazol. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 263, 1983.
- 26 MARCHESONI, D. y col.: Hormonal investigation in benign breast disease. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 145, 1983.
- 27 MARTIN-COAIN, y col.: Treatment of fibrocystic disease of the breast with prolactin inhibitor 2-Br-Alpha Ergocryptine (CB-154). *Obstet. Gynecol.* 48:701, 1976.
- 28 MAUVAIS-JARVIS, P.; KUTTEN, F.: Die Hormonabhängigkeit benigner Mammarterkrankungen. En: *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*, editado por Frischbier, H. J. Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 34, 1982.
- 29 MEUS, G. B. y col.: Clinical significance of hormonal evaluation in peripheral blood and in breast cyst fluid of woman with benign breast disease. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 101, 1983.
- 30 MILLER, W. R.; FORREST, A. P. M.: Androgen conjugates in human breast secretions and cyst fluids. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 77, 1983.
- 31 NEUMANN, F.; ELGER, W.; EL ETRBY, M. F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Mamma. En: *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*, editado por Frischbier, H. J. Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 12, 1982.
- 32 NISHINO, Y.: *Pharmakologie der Antioestrogenen*, Gynäkologie, 12:199, 1979.
- 33 PASQUALINI, R. Q.; PASQUALINI, R. S.: *Endocrinología para ginecología y obstetricia*, Buenos Aires, El Ateneo, pág. 330, 1983.
- 34 PETERS, F.; PICKARDT, BRECKVOLDT, M.: Hormonal Status of woman with benign cystic breast disease: clinical implications. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 113, 1983.
- 35 REMY-SOLA, E.; SALINAS, G.; USUBIAGA, Y.: Tratamiento de la mastopatía esclerocística. *Sem. Méd.* 7:2159, 1964.
- 36 RICHTER, D.: Psychosomatisch und endokrinologisch orientierte Diagnostik und Therapie des sekundären Amenorrhoe-Syndroms. *Gynäkologie*, 15:173, 1982.
- 37 ROBYN, C.: Endocrinological aspects of breast physiology. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 25, 1983.
- 38 Royal College of General Practitioner: Oral contraception study. *Lancet*, 1:624, 1977.
- 39 SCHNEIDER, H. P. G.; BÖHNET, H. G.: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe und Ovulation. *Gynäkologie*, 10:84, 1977.
- 40 SCHNEIDER, H. P. G.; BÖHNET, H. G.: Die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologie*, 14:104-118, 1981.
- 41 SCHULZ, K. D. y col.: Der Einfluss Prolaktin-inhibierender Substanzen auf den normalen Zyklus und auf prolaktinabhängige, normoprolaktinämische Erkrankungen der Frau. *Gynäkologie*, 10:113, 1977.
- 42 SITRUK-WARE, R.; STERKERS, N.; MAUVAIS-JARVIS, P.: Benign breast disease: hormonal investigations. *Obstet. Gynecol.* 53:457, 1979.
- 43 SPELLACY, W. N.: Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low estrogen of a regular type of oral contraceptive. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117:109, 1980.
- 44 TARQUINI, B. y col.: Breast cancer, fibrocystic mastopathy and hypothyroidism: a clinical controversial problem. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 309, 1983.
- 45 TOBIASSEN, T. y col.: Danazol treatment of severely symptomatic fibrocystic breast disease and long-term follow-up. The Hörring project. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 123:159, 1984.
- 46 URIBURU, J. V.; MOSTO, A.; BERNARDELLO, E.: Introducción al estudio de las displasias mamarias. En: *La mama*, 2ª ed., Urburu, J. V. Buenos Aires, López Editores, pág. 433, 1977.
- 47 URIBURU, J. V.: Displasia cística. En: *La mama*, 2ª ed., Urburu, J. V. Buenos Aires, López Editores, pág. 437, 1977.
- 48 VON WERDER, K.: Prolaktin bei Erkrankungen der menschlichen Brustdrüse. En: *Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse*, editado por Frischbier, H. J. Stuttgart, New York, G. Thieme, pág. 29, 1982.
- 49 VORHERR, H.; MESSER, R.: Breast cancer: potentially predisposing and protecting factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:335, 1978.
- 50 WELSCH, C. W. y col.: Hormone regulation of DNA synthesis of normal and hyperplastic human breast tissue in vitro and in vivo. En: *Endocrinology of cystic breast disease*, editado por Angeli, A. y col. New York, Raven Press, pág. 47, 1983.