



Tratamiento no Quirúrgico de la Enfermedad Fibroquística del Seno

Nuevos conceptos

F. SALES, MD; C. SALES, MD, SCC.

Palabras claves: Enfermedad fibroquística del seno, Fisiopatología mamaria, Hidrogenmaleato de lisurida.

Se destaca la frecuencia del estado patológico estudiado. Se describe la clasificación clínica de las enfermedades benignas del seno para ubicar exactamente dentro de éstas a la enfermedad fibroquística. Se comenta la fisiopatología, el diagnóstico diferencial y los factores etiológicos. Se enfatiza sobre el diagnóstico por la citología con aguja aspiradora, ultrasonografía y mamografía. Con relación al tratamiento, se recalca la importancia de éste con los inhibidores de los esteroides sexuales y sus últimos avances, como el uso del hidrogenmaleato de lisurida.

INTRODUCCION

Por lo general cuando la mujer siente dolor, sensación de masa o algún otro síntoma en los senos, relacionado o no con la menstruación, al primer médico a quien acude es al ginecólogo o al cirujano de confianza. Por esta razón es indispensable que se conozcan las diferentes entidades de la glándula mamaria que puedan presentar esta sintomatología y signología.

La enfermedad fibroquística del seno, es la más común de las enfermedades benignas de este órgano; su frecuencia es muy variable, sobre todo con relación a la edad. La incidencia oscila alrededor del 10% en mujeres menores de 20 años; durante los años menstruales es del $25 \pm 5\%$ según la población y raza estudiada (mayor predominio en las razas nórdicas, anglosajonas y mediterráneas); en mujeres perimenopáusicas, la incidencia es del 30 al 45%, la cual depende de los mismos factores antes mencionados (1).

La enfermedad fibroquística tiene diversas manifestaciones clínicas acompañadas de diversos patrones micro y macroscópicos que han creado confusión tanto en el diagnóstico de la enfermedad fibroquística y sus variantes como

en el de las enfermedades benignas del seno no fibroquísticas.

CLASIFICACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD BENIGNA DEL SENO

Existen múltiples clasificaciones de la enfermedad benigna de la mama; se revisará una de las más importantes que logra compendiar la gama de manifestaciones clínicas existentes que, debido a su variabilidad en la presentación clínica y a sus múltiples denominaciones médicas, se prestan a confusión.

No existe una sola clasificación que pueda enumerar todas y cada una de las presentaciones clínicas, pero básicamente éstas se enmarcan dentro de dos grandes grupos; en el primero se agrupan las que están bajo el concepto de enfermedad fibroquística del seno (mastitis quística, displasia mamaria, fibroadenosis) y sus variantes, que se consideran un estado en la evolución de dicha entidad o una modalidad diferente en su presentación. El otro gran grupo lo conforman las pacientes que no presentan enfermedad fibroquística y padecen de patología benigna primaria del seno.

La clasificación clínica de la enfermedad benigna del seno de Grundfest, MD, Broniatowski, MD, Esselstyn, MD, *Department of General Surgery, The Cleveland Clinic Foundation*, 1991 (1), es la siguiente:

Lesiones sin secreción por el pezón

A. Nodularidad fisiológica

B. Mastopatía

1. Hiperplasia epitelial benigna

- Epiteliosis

- Adenosis

C. Fibroadenoma

Doctores: Francisco Sales Puccini, Ginecoobstetra; Carlos Sales Puccini, Cirujano General, Bogotá, D.C., Colombia.

D. Tumor phyllodes

E. Quistes.

II. Lesiones asociadas a secreción por el pezón

A. Lesiones papilares

B. Ectasia ductal

C. Adenoma del pezón

D. Galactorrea.

III. Condiciones inflamatorias

A. Necrosis grasa

B. Flebitis superficial (Enf. de Mondor)

C. Enf. de Zuska

D. Abscesos.

IV. Anormalidades del crecimiento

A. Fallas y exceso del crecimiento.

V. Dolor del seno

A. Mastodinia cíclica (hormonal)

B. Mastodinia no cíclica.

El concepto tradicional de enfermedad fibroquística del seno está compendiado básicamente en los ítems I. A y B. de la anterior clasificación, siendo ésta la más reciente de la época post- haagense.

Enfermedades benignas de la mama clasificables como enfermedad fibroquística

Bajo la denominación de mastopatía se incluye un gran número de alteraciones proliferativas y regresivas hormonodependientes del tejido glandular de la mama.

El diagnóstico microscópico de la mastopatía se basa en la presencia relativa de ciertas combinaciones de características histológicas hormonodependientes, pero es difícil diferenciar entre las alteraciones hormonales específicas y no específicas debido a que existe un espectro de hormonas mamotrópicas que interactúan entre sí con predominio cambiante.

Por lo anterior, y aunque aparentemente mal definido, parece justificado observar el término mastopatía para describir un trastorno estructural de alta complejidad, que refleja una homeostasis perturbada.

La mastopatía suele ser bilateral y se encuentra predominantemente en los cuadrantes supero-externos de la mama. Esta predilección no puede ser explicada solamente por la cantidad relativamente grande de parénquima que se encuentra en esta región; menos cuando a menudo la mastopatía se manifiesta de manera más discreta en otros cua-

drantes del seno (incluso microscópicamente) o en áreas nodulares aisladas (2, 3).

La enfermedad fibroquística del seno (EFS) comienza con la aparición de microquistes que aparecen en las porciones terminales e interlobulillares de los conductos por la proliferación activa del epitelio. Después, con la retención de la secreción acinar que se suscita por tal hecho, aparece secundariamente una atrofia ductal y acinar por compresión del epitelio. Luego, se produce la fuga de secreciones retenidas hacia el tejido conjuntivo, generándose una inflamación aséptica con los subsiguientes procesos granulomatosos, hiperplásicos y fibróticos (2, 3).

La secreción de los quistes de la mastopatía puede contener componentes formes tales como cristales de colesterol o precipitados laminados de calcio (microlitos). Estas concreciones son de gran importancia en el diagnóstico mamográfico y ecográfico de las enfermedades mamarias (2, 3).

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD FIBROQUISTICA

La EFS presenta diferentes alteraciones en las regiones lobulillares, lobulares, ductales y subareolares de la mama, con sus respectivas características y sintomatología. Estas alteraciones pueden llegar a ser quísticas, hiperplásicas y fibróticas.

Inicialmente, se hará referencia a la nodularidad fisiológica, que no es más que alteraciones de tipo microquístico o por la proliferación epitelial ductal; por lo general los microquistes miden menos de 1 mm de diámetro y están revestidos por una sola capa de dicho epitelio; son asintomáticos y no presentan alteración celular en su arquitectura hística. Este es un patrón normal en un gran número de mujeres, el cual se hace aparente a la palpación de manera cíclica de acuerdo con el período premenstrual y menstrual.

Algunos autores consideran la nodularidad fisiológica como un estado que precede a la enfermedad fibroquística dentro de su proceso evolutivo fisiopatológico de instauración, en atención a que se han encontrado microquistes con un cambio ductal importante hasta en un 65% de las pacientes con enfermedad fibroquística manifiesta, razón por la cual han denominado este estado como enfermedad fibroquística del seno, para diferenciarlo de las dilataciones ductales quísticas grandes que por lo general miden más de 3 mm de diámetro y la denominan enfermedad macroquística del seno (4, 5).

Según recientes estudios se ha observado que entre el 20 y el 40% de las pacientes con enfermedad macroquística presenta enfermedad microquística, hecho que apoya la teoría que enuncia que esta última es una etapa de la evolución de aquella.

La enfermedad macroquística puede originar quistes hasta de 1 cm de diámetro, que pueden ser bilaterales, sobre todo en los últimos años menstruales.

Existen varios tipos de quistes macroscópicos de origen distinto al de la enfermedad quística en general y deben diferenciarse de los que sí son una manifestación de ésta (4, 5). Tales quistes son:

1. Galactoceles (quistes con leche espesada)
2. Quistes originados por ectasia canalicular
3. Quistes producidos por necrosis adiposa
4. Quistes asociados a papiloma intracanalicular (cistadenoma papilar)
5. Quistes inducidos por administración de estrógenos.

Ectasia ductal

Es una alteración con componente quístico y fibrótico consistente en un engrosamiento de la pared ductal que puede o no desencadenar una dilatación sacular o quística de los conductos colectores terminales o retroareolares, ocurrida particularmente en la mama lactante, ya sea en su comienzo o en la involución de la misma, al suspender la lactancia. Suele ocurrir también en la hiperprolactinemia y en mujeres peri y posmenopáusicas (4, 5).

Se considera que un 25% de las mujeres pueden presentar ectasia ductal (ED) en alguna época de la vida. La ED se produce por la acumulación de material amorfo unido a cuerpos cristalinos ovales y redondeados que por lo general son de origen lipídico, con producción de severas dilataciones del ducto que semejan quistes. Si este material se rompe, la pared del conducto produce un foco inflamatorio que se manifiesta clínicamente como tumoración palpable de 1 a 3 cm de diámetro por debajo de la aréola o adyacente a ella.

Como consecuencia de esta respuesta inflamatoria puede ocurrir una fibrosis reactiva en el tejido mamario circundante, lo que puede producir una retracción cutánea que dificulta la diferenciación clínica entre un proceso benigno y uno maligno.

Mastopatía

Aunque este término tan amplio se usa para describir toda la complejidad de la enfermedad fibroquística, está más relacionado con las alteraciones hiperplásicas ductales de la mama, más específicamente las que tienen que ver con la proliferación epitelial ductal benigna y premaligna o atípica ya que, dependiendo de diversos factores exógenos y endógenos, algunas hiperplasias pueden cursar con un factor oncogénico (6).

Hiperplasia epitelial benigna

Los muchos tipos diferentes de hiperplasia epitelial benigna se dividen en proliferación celular intraductal y extraductal. Las alteraciones hiperplásicas epiteliales intraductales se denominan también epiteliosis y las hiperplasias extraductales como adenosis. El reconocimiento de una hiperplasia atípica o premaligna se basa principalmente en criterios citomorfológicos e hísticos de la lesión (7).

La epiteliosis es un componente frecuente de la mastopatía quística que se observa como una entidad microscópica específica. En la epiteliosis se presenta un aumento de las células que revisten los conductillos terminales por lo que es llamada hiperplasia epitelial intraductal. Dependiendo de la formación hística se clasifican en epiteliosis sólida, obstructiva cuando ocluye toda la luz del conducto y papilomatosa. El término de papilomatosa no tiene nada que ver con el papiloma virus; se denomina epiteliosis papilomatosa cuando la proliferación celular intraductal es exuberante lo que origina estructuras de forma papilar en la luz del conductillo distendido. Para evitar esta confusión algunos autores han propuesto los términos epiteliosis fenestrada o cribiforme para describir tal hallazgo histológico. Cuando estos cambios se presentan dentro del lobulillo, se denominan hiperplasia lobulillar (7).

La adenosis es un tipo de proliferación microscópica benigna del epitelio acinar que por lo general no constituye un tumor palpable y por lo tanto no se detecta, salvo en algunos casos de excepción o cuando se escinde el tejido mamario por alguna razón.

El proceso básico de la adenosis es la multiplicación del epitelio de los acinos de los lobulillos mamarios de una manera un tanto desordenada, de modo que da la impresión de una invasión al estroma mamario circundante. Sin embargo, la distribución lobulillar se mantiene con una disposición en placas que contribuye a identificar esta lesión. Estos focos irregulares de adenosis varían mucho en cuanto a tamaño y forma, a menudo son mucho más grandes que los lobulillos normales.

En una etapa más avanzada de la evolución de la adenosis, a menudo se instala una fibrosis, por lo general en la porción central del foco, por lo que algunos autores han denominado a este patrón histológico, adenosis esclerosante. Cuando la adenosis es suficiente como para formar un tumor palpable, constituye una enfermedad diferente denominada adenosis tumoral, la cual suele confundirse clínicamente con un carcinoma aun en las manos más expertas (7).

El diagnóstico definitivo sigue siendo puramente histológico y no es nada fácil de realizar porque existen características que pueden confundir al patólogo y no llegar a un diagnóstico claro y requerir más cortes para hacerlo con certeza.

Las citologías por punción aspiradora resultan con frecuencia insatisfactorias para hacer este tipo de diagnóstico diferencial, como también puede ocurrir con frecuencia en la biopsia por congelación; lo más exacto para este diagnóstico son los bloques de parafina (7).

FACTORES ETIOLOGICOS

La verdadera etiología no se ha podido precisar siendo este el motivo de especulación y controversia. La falta de la precisión de esta etiología conlleva a que se realice una serie de estudios de observación empírica sin la adecuada base médica, aspecto que es inevitable ya que el apren-

dizaje con base en la observación, es la piedra angular de toda investigación científica.

Se cree que la prolactina es un factor potencial, porque se ha encontrado en concentraciones elevadas en un 30% de las pacientes con EFS. Sin embargo, se ha observado que aproximadamente el 60% de las mujeres con EFS presentan ovulación irregular por deficiencia en la fase lútea, con concentraciones inferiores a las de las mujeres con ciclos normales.

Se ha podido definir que la hiperprolactinemia está relacionada con la mayor concentración de estrógenos que presentan estas pacientes, y muchas de éstas no presentan un nivel adecuado de progesterona en su segunda fase del ciclo, lo que hace pensar que ninguno de estos tres factores se puede considerar por sí mismo un agente causal absoluto. Se ha establecido que las hormonas tiroideas aumentan la sensibilidad del tejido mamario a los estrógenos, observación que ha hecho pensar a algunos investigadores que la hiperactividad tiroidea es otro factor generador de la EFS, aunque sigue generando dudas a medida que ésta se ha comprobado en pacientes hipotiroideas.

Hace 15 años comenzó a pensarse que las metilxantinas son un factor que conduce al desarrollo o exacerbación de la EFS. Se ha promulgado que la ingestión de sustancias como te, café, chocolate, bebidas colas y salsas rojas, inhiben la actividad de la fosfodiesterasa, acumulándose sustratos como el monofosfato cíclico de guanosina y de adenosina que estimulan el cambio fibroquístico del tejido mamario.

Desde los primeros estudios de Milton y col hasta la actualidad se han hecho diferentes estudios para valorar dicha observación, cuya conclusión es que se presenta una disminución del 65 al 85% de la mastalgia y un 50 a 60% de la nodularidad mamaria, pero no es un factor que produzca regresión tisular de los cambios que se suceden. Se ha podido establecer que las mujeres que consumían de 30 a 250 mg de cafeína tenían una posibilidad 1.5 veces mayor de presentar EFS y las que sobrepasan una ingesta de 500 mg, el riesgo se aumentaba a 2.3 veces (8, 9).

Sin embargo, la evidencia de una relación causa efecto entre la EFS y el consumo exagerado de metilxantinas no es 100% consistente ya que hay estudios a este respecto que no encontraron esta asociación estadísticamente significativa (14, 15).

Sobre la hipótesis de que los cambios histológicos de la EFS podían tener un potencial oncogénico, se realizaron estudios para determinar si la ingesta de metilxantinas estimulaba dicho potencial; correlacionaron una variedad de factores dietéticos con las tasas de incidencia de cáncer en 23 países y con tasas de mortalidad en 32 países. El coeficiente de correlación por consumo de café per cápita y la incidencia de cáncer del seno fue de 0.42% y para la mortalidad por este tumor fue de 0.37% (10), existiendo correlaciones mucho mayores para el azúcar, los huevos, la grasa animal, el cigarrillo y otros (11-13).

DIAGNOSTICO

Los dos síntomas más frecuentes son dolor e hipersensibilidad mamarios, los cuales suelen ser bilaterales, acentuándose en los cuadrantes superoexternos. Del 15 al 20% de las pacientes con EFS refiere que la mastalgia se sucede entre 7 y 14 días antes de la menstruación y desaparece después de la misma; este dolor parece estar relacionado con edema del parénquima mamario con un aumento del volumen glandular hasta de un 15%. Muchas de estas pacientes que cursan con ciclos irregulares y dismenorrea, presentan sintomatología más aguda que las que no tienen alteración del ciclo.

La importancia de este síntoma no está en el valor que tenga para el diagnóstico diferencial con el cáncer del seno ni para orientar sobre la histología de la enfermedad benigna del seno, sea fibroquística o no; simplemente mide una anormalidad en el balance hormonal, el cual está expresado por el edema y el dolor del seno, no siendo éste un estado sintomático temprano de la EFS (16, 17).

Como en todo proceso diagnóstico la historia clínica tiene gran importancia, resaltando en ella aspectos importantes del examen físico como la inspección que además de la asimetría y de cambios o retracciones de la piel, es importante observar la secreción por el pezón que se presenta espontáneamente en un 30%, de color pardo con contenido de grasas, proteínas, células ductales y eritrocitos. Esta secreción debe ser valorada citológicamente por el patólogo.

Otro aspecto importante dentro de la semiología mamaria, es la palpación que debe ser metódica y cuidadosa para detectar zonas más duras que el tejido circundante; éste puede ser regular o irregular, móvil o inmóvil, doloroso o no, y cada uno de estos aspectos aporta signos de valor para el diagnóstico clínico.

Citología con aguja aspiradora

Es un método que cada vez resulta más útil en estructuras quísticas y sólidas; si la estructura es quística puede realizarse una mamografía 8 días después; si es sólida debe esperarse 12 días para no crear distorsiones en el patrón radiológico.

Si bien es cierto que la punción es un método aceptado en el protocolo diagnóstico de consultorio, no se puede confiar 100% en él, ya que hay tumoraciones muy pequeñas o muy posteriores que la dificultan, caso en el cual tiene mucha utilidad la ultrasonografía.

En lo posible, la zona en estudio con citología por aspiración debe poderse fijar entre los dedos del examinador y el volumen de la muestra debe tener como mínimo 0.2 mL, lo cual se logra mediante varias incursiones radiadas, manteniendo el vacío en la jeringa (18-20, 24).

Ultrasonografía

Es un procedimiento de gran valor en el diagnóstico de la EFS en particular para diferenciar la masa quística de la sólida; es útil en mamas densas o cuando la zona por es-

tudiar es muy posterior. En estas circunstancias el ecógrafo es una guía especialmente útil para la citología por aspiración dirigida.

Este método se prefiere en vez de la mamografía para vigilar la EFS antes de los 35 años; hay teorías que sugieren que antes de esta edad la radiación en el seno por mamografías sucesivas es un factor oncogénico. Además, el patrón mamográfico no tiene la suficiente correlación clinicopatológica en pacientes por encima de dicha edad, lo que cuestiona su valor diagnóstico en tales circunstancias (21, 22, 25).

Mamografía

Es otro método diagnóstico de reconocida ayuda, es indiscutiblemente el método imaginológico más importante en este campo para las pacientes de 35 años en adelante. Los signos más frecuentes en la EFS son:

1. Imagen de tumoración en la placa radiográfica
2. Aumento asimétrico de la densidad mamaria
3. Microcalcificaciones ductales o del estroma
4. Incongruencias de la densidad estromal con la edad de la paciente.

Estas observaciones se basan en muestras obtenidas mediante biopsias por escisión que confirmaron correlación entre estos signos mamográficos y la enfermedad fibroquística benigna del seno en un 85 a 90% de las pacientes, con falsos positivos que no superaban el 10 al 15% de los casos (22, 23).

Si bien la mamografía es útil para valorar algunos tipos de cambios en el estroma mamario, la biopsia por escisión sigue siendo el único procedimiento diagnóstico definitivo en caso de sospecha diagnóstica por una mamografía anormal o por tumoración mamaria que despierte inquietud aun en casos de una mamografía normal.

TRATAMIENTO

En el estudio de la EFS es prioritaria la exclusión de un cáncer implícito, mediante un buen examen clínico, mamografía y citología o biopsia por punción; y una de las situaciones más comunes es la presencia de la nodularidad generalizada que se asocia con mastalgia leve o moderada, sea ésta cíclica o no.

La exclusión del cáncer del seno es clave en el estudio inicial de la EFS, puesto que la seguridad de la inexistencia de un cáncer mamario le devuelve a la paciente la tranquilidad perdida y la confianza en un buen pronóstico de vida, que en muchas ocasiones genera por sí sola una notoria mejoría y la coloca en un estado de máxima colaboración para el cumplimiento de las recomendaciones e indicaciones terapéuticas de su médico (24).

En la práctica clínica el tratamiento de la EFS tiene 3 metas: la primera es aliviar la mastalgia; la segunda es corregir las anormalidades del seno como la nodularidad generalizada; y la tercera, es disminuir la tasa de multiplicación celular y mantener las células epiteliales en un estado de descanso con el fin de evitar cualquier efecto promocional de los estrógenos.

Para tal fin, existe una gran variedad de tratamientos que van desde medicamentos exclusivamente sintomáticos y variaciones de la dieta, hasta medicamentos que pretenden modificar los mecanismos hormonales fisiopatológicos conocidos. Estos tratamientos se clasifican en tres grandes grupos:

1. No hormonal
2. Hormonal
3. Con inhibidores de los esteroides sexuales.

1. Tratamiento no hormonal

Se llega a esta instancia después de descartar un síndrome de anovulación crónica (SAC), alteración tiroidea o niveles anormales de prolactina.

A. *El uso de sostenes cómodos que suspendan el seno.* Evita síntomas por la tracción del tejido mamario; es una recomendación muy frecuente basada en la teoría de que la tracción de la arquitectura lobulillar genera dolor.

B. *El uso de diuréticos como la clorotiacida.* En dosis de 40 mg día, 3 días antes de la menstruación, reduce el edema por retención de líquido en la época premenstrual; es una prescripción muy frecuente con buenos resultados para la mastalgia cíclica; sin embargo, no produce la reducción de los síntomas de manera constante en todas las pacientes ya que existen muchas que son refractarias al uso de las tiacidas; además, no es un tratamiento etiológico ni produce cambios regresivos en la pérdida homeostasis mamaria.

C. *Dieta anti-xantinas.* Anteriormente en esta revisión se explicó el porqué de la dieta anti-xantinas y de las bondades de dicha restricción, pero se han informado estudios de EFS entre los mormones y los adventistas del Séptimo Día, dos grupos religiosos que proscriben el consumo de café y te entre sus miembros. Lyon y asociados, en 1977, informaron que las tasas de incidencia de EFS entre mujeres mormones en Utah durante el lapso entre 1966 y 1976 no fueron lo suficientemente bajas comparadas con la tasa promedio de mujeres americanas de raza blanca (3, 8, 27).

D. *Vitamina A.* En la última década ha surgido un interés clínico de la vitamina A para el tratamiento de la EFS; esta vitamina es necesaria para la regeneración, división y diferenciación constante y ordenada de las células epiteliales. La deficiencia de vitamina A causa un incremento en la producción epitelial escamosa, la cual produce un

aumento en la actividad epitelial de los ductos apocrinos. Esta proliferación puede llevar a un bloqueo de las glándulas apocrinas comprometidas, con la subsiguiente formación de quistes. Además, existen numerosos modelos experimentales en los que la vitamina A ha revertido alteraciones epiteliales de esta índole, hecho que apoya el concepto enunciado (28, 29).

Band y asociados trataron la mastodinia cíclica y la EFS moderada y severa comprobada por patrones mamográficos, con 150.000 UI de vitamina al día. Los investigadores notaron una mejoría marcada del dolor en los senos de la mayoría de las pacientes y una tasa de respuesta objetiva en el 40% de las mismas (30).

Los efectos adversos que notaron con esta terapia se limitaron en su mayoría a resequedad en la piel y mucosas, migrañas pasajeras que tuvieron fácil tratamiento. Lo único de cuidado en esta terapéutica radica en la hipersensibilidad que algunos pacientes presentan a la vitamina A, con producción de cefaleas intensas que no ceden a los analgésicos orales; cuando esto ocurre, se debe suspender la medicación porque si se persiste en la prescripción puede producir pseudotumores cerebrales, muchos de los cuales se reabsorben con la suspensión del medicamento (30).

E. Vitamina B1, B6 en complejo. El uso del complejo B a dosis de 600 mg/día para aumentar el metabolismo hepático de los estrógenos, se usó desde la segunda guerra mundial, pero no a las dosis actuales sino a dosis mucho menores. En la actualidad los informes preliminares parecen ser alentadores, pero no hay estudios concluyentes doble ciego ni adecuado seguimiento de la población tratada, para obtener una conclusión concreta sobre los reales alcances de su utilización.

F. Vitamina E. Se comenzó a prescribir el uso de la Vit. E a dosis de 600 UI/día para modificar la esteroidogénesis suprarrenal, de tal forma que debería alterar el estado de exceso estrogénico existente. El resultado fue desalentador ya que varios estudios en los que se examinó a la población tratada a doble ciego, demuestran que no se ha obtenido el resultado deseado ni se han logrado beneficios palpables (31-34).

G. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Su uso es muy útil en pacientes muy álgidas, ayuda a producir analgesia relativa en pacientes con síndrome de tensión premenstrual y/o dismenorrea sobreagregada.

2. Tratamiento hormonal

A. Uso de anticonceptivos orales. Considerando los datos obtenidos en las investigaciones revisadas en este artículo, la EFS ocurre en un gran porcentaje, cuando operan los estrógenos sin oposición, por lo que el hiperestrogenismo relativo o no, debe ser corregido. A este respecto se ha aceptado el uso de anticonceptivos que tengan una mínima acción estrogénica y un nivel alto de progestágenos como es la asociación de 30 mg de etinil-estradiol + gestodeno. Los anticonceptivos orales de este tipo no aumentan la tasa de EFS, incluso producen un efecto protector cuando se administran continuamente por más de 2 años, sobre

todo en pacientes con hiperestrogenismo relativo por defectos crónicos de su fase lútea (35, 36).

B. Uso de progesterona y progestinas. La tesis de deficiencia lútea, expuesta por Mauvais-Jarvis y asociados, se basa en que las pacientes con mastalgia tienen una deficiencia de progesterona, llevando así a un hiperestrogenismo relativo. La demostración de que una deficiencia cíclica de progesterona está íntimamente relacionada con la mastalgia, ha inducido a que se trate con progesterona o progestinas en la segunda mitad del ciclo, a las pacientes con EFS con deficiencia hormonal en la segunda fase del ciclo, con resultados extraordinarios, sobre todo en las lesiones de aparición reciente. En estos casos las progestinas actúan como antiestrógenos en el tejido del seno y pueden considerarse como agentes antipromotores en términos de proliferación celular (37, 38).

3. Tratamientos con inhibidores de los esteroides sexuales

A. Uso de la bromocriptina. Con base en el hecho de que la prolactina (PRL) está involucrada en el origen, crecimiento y aumento de la celularidad y del cáncer mamario en roedores, han sido efectuados extensos estudios sobre la secreción de PRL en seres humanos con EFS. Es muy lógico suponer que la hormona juega el mismo papel en el seno humano. Nunca se ha demostrado en el 100% que la demasiada secreción de PRL esté presente en la EFS; sin embargo, algunos autores han descrito niveles elevados de prolactina en el plasma durante el sueño o bajo la estimulación de TRH.

En cuanto a los niveles de normalidad se conoce que su límite superior es de 20 ng/mL, pero se ha observado que una fracción de la PRL llamada la *Big Big PRL*, muy posiblemente uno de los factores más implicados en la sintomatología de la EFS, se encuentra considerablemente elevada en niveles por encima de 12 ng/mL. Por lo tanto, se ha comenzado a prescribir el uso de agonistas dopaminérgicos a partir de los 12 ng/mL de prolactina, con lo que se ha observado una franca disminución de la mastodinia y de la nodularidad generalizada del seno con EFS (39, 40).

Hay que aclarar que con la bromocriptina los efectos dopaminérgicos se producen con lentitud y los efectos colaterales como náuseas, mareos, cansancio y cefaleas son muy frecuentes, haciendo muy incómoda su utilización y produciendo una muy alta deserción del tratamiento a largo plazo.

B. Uso del hidrogenmaleato de lisurida. Este fármaco es un potente inhibidor de la prolactina que posee una afinidad pronunciada por los receptores específicos (los D1 y D2) de dopamina en el cuerpo estriado y en la hipófisis, que aumentan los niveles de dopamina, la cual inhibe la liberación de prolactina por la hipófisis, actuando como factor fisiológico inhibidor de prolactina (PIF). Por esta razón el hidrogenmaleato de lisurida reduce rápidamente los niveles sanguíneos de prolactina que se encuentren incrementados tanto fisiológica como patológicamente, con muy poco o ningún efecto colateral indeseable, lo cual depende de la idiosincrasia farmacológica de la paciente.

Esta rápida acción dopaminérgica, específica y selectiva, es la que permite usar dosis 10 a 12 veces menores que las de bromocriptina y lograr efectos terapéuticos mucho más rápidos, con efectos colaterales mínimos o sin ellos, y hacen del hidrogenmaleato de lisurida el medicamento de elección en casos de EFS con niveles concomitantes elevados de prolactina (47-50).

La dosis diaria de hidrogenmaleato de lisurida para la mastopatía benigna del seno oscila entre 0.3 y 0.9 mg/día, repartidos en 3 dosis o sea, entre 1/2 y 1 tableta de lisurida cada 8 horas hasta lograr niveles deseados de prolactina en la sangre (51-53).

C. Uso del danazol. Fue sugerido por Nehzat y asociados como una alternativa antigonadotrópica para el tratamiento de la EFS (41). Se necesitan dosis altas de 400 a 600 mg/día para alcanzar la supresión de gonadotropina. Estas dosis pueden tener muchos efectos colaterales, especialmente una disminución dramática de las lipoproteínas de alta densidad. Más aún, los efectos logrados son muy pobres comparados con aquellos obtenidos con los progestágenos o progestinas noretisteroides (42, 43).

D. Uso de antiestrógenos. El tamoxifén puede ser muy efectivo en teoría y fue propuesto por Ricciardi e Ianiruberto (44) para el tratamiento de la EFS. Sin embargo,

su uso en mujeres premenopáusicas lleva a un aumento en la secreción de gonadotropina pituitaria, como la que se obtiene con el citrato de clomifeno, y luego a una formación de estradiol por los ovarios (45). Este exceso de estradiol, desplaza el enlace del antiestrógeno con el receptor y puede llevar a una pérdida del efecto deseado.

El uso del tamoxifén tiene dos esquemas: El primero consiste en administrar 10 mg/día, desde el 16° al 25° día del ciclo, sea éste regular o regulado hormonalmente. El segundo consiste en administrar 10 mg/día desde el 5° al 20° día del mes; aunque este es el esquema más usado, continúa siendo muy controvertido por no tener datos a largo plazo para conceptuar adecuadamente.

ABSTRACT

The frequency of the pathologic state studied is highlighted. The clinical classification of the benign diseases of the breast is described in order to perform an exact placement of fibrocystic disease of the breast into this category. The patho-physiology, differential diagnosis and ethiologic factors are commented. An emphasize on the diagnosis by needle aspiration biopsy, ultrasound and mammography is made. In relation to the treatment the importance of the inhibitors of sexual steroids and the use of lisuride hidromaleate is stressed.

REFERENCIAS

1. Monson J, Destable J et al: Fibrocystic Disease of the Breast in Premenopausal Women: Histohormonal Correlation and Response to Luteinizing Hormone Releasing Hormone Analog Treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991 May; 164 (5 pt 1): 1181-9
2. A Clinical and Patological Clasification in Benign Breast Disease. (Sharon Grundfest, Broniatowski: The Cleveland Clinic Foundation: Controversies in breast disease, 1991)
3. Bruce H D et al: Enfermedades de la Mama: Temas Actuales de Ginecología. Vol 3, 1988
4. Strombeck J O et al: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades de la Mama. Salvat Edit 1990
5. Vorherr H et al: Fibroquistic Breast Disease: Pathophysiology, Clinical Picture and Mngement. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161
6. Evans A T, Hussein K A: A Microglandular Adenosis-like Lesion Simulating Tubular Adenocarcinoma of the Breast. A Case Report with Cytological and Histological Appearances. *Cytopathology* 1990; 1 (5): 311-6
7. Geyer S: Life Events Prior to Manifestation of Breast Cancer: a Limited Prospective Study Covering Eight Years Before Diagnosis. *J Psychosom Res* 1991; 35 (2-3): 355-63
8. Milton J P et al: Response of Fibrocystic Disease to Caffeine with Drawal and Correlation of Cyclic Nucleotides. *Am J Obst Gynecol* 1979; 135: 57
9. Milton J P et al: Caffeine, Cyclid Nucleotides and Breast Disease. *Surgery* 1979; 86: 105
10. Armstrong B, Doll R: Enviromental Factor and Cáncer Incidence and Mortality in Diferent Countries, with Special Reference to Dietary Practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617
11. Stoks P et al: Cancer Mortality in Relation to National Comsumption of Cigarettes, Solid Fuel, Tea and Coffe. *Br J Cancer* 1970; 24: 215
12. Rubiano J, Pérez M V: Lesiones Benignas de la Mama y Riesgo de Cáncer. *Rev Col Cirug* 1993; 8 (1): 18-23
13. Abaúnza H: Cáncer Mamario: Factores de Riesgo. *Rev Col Cirug* 1993; 8 (1): 2-6
14. Odenheimer A et al: Risk Factor for Benign Breast Disease: A case control study of discordant Twins. *Am J Epidemiol* 1964; 120: 565
15. La Vecchia C et al: Benign Breast Disease and Comsumption of Beverages Containing Methylxantines. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 995
16. Wang D, Fentiman I: Epidemiology and Endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6: 5-36
17. Preece P et al: Clinical Sybndrome of Mastalgia. *Lancet* 1976; 2: 670-3
18. Frable W J: Fine Needle Aspiracion Biopsy. A Review. *Human Path* 1983; 14: 9-28
19. Olostrombeck J, Rosato F E: Cirugía de Mama. Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades de la Mama. New York, Salvat Edit S.A., 1990, pp. 4-6
20. Frable W J: Cancer Trends: Aspiración Biopsy of the Breast. *Va Med* 1982; 109: 452
21. Olostrombeck J, Rosato F E: Cirugía de Mama. New York, Salvat Edit S.A., 1990, pp. 25-34
22. Olostrombeck J, Rosato F E: Cirugía de Mama. New York, Salvat Edit S.A., 1990, pp. 12-22
23. Sánchez H, de Sánchez A: Mamografía. Estado del Arte Hoy Día. *Rev Col Cirug* 1993; 8(1): 7-17
24. Wilson Mc et al: Therapeutic Value of a Supporting Brassiere in Mastodinia. *Br Med J* 1976; 2: 90

25. Chang A R: Fine Needle Aspiration Cytology in a Case of Florid Gynecomastia. *Cytopathology* 1990; 1 (6): 357-61
26. Wood C B, Tsikos C, Keane P, Yung E: Ultrasound Assessment Response to Therapy of Clinically Undetected Breast Cysts. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1989 Nov; 68: 102, Discussion: 111-5
27. Lyon J L, Klaumer J W et al: Cancer incidence in Mormons in Utha, 1966 to 1970. *N Engl J Med* 1976; 294: 129
28. Grubbs C J, Moon R C et al: Inhibition of Mamary Cancer by Retinyl Methyl Ether. *Cancer Res* 1977; 37: 599
29. Kung W N, Geyer E et al: Quelitative Estimulacion of Celular Retinoic Acid Binding Protein Activity in Normal, Dysplasic and Neoplastic Human Breast Tissue. *Cancer Res* 1980; 40 (4): 265
30. Band P et al: Treatment of Benign Breast Disease with Vitamin A. *Prev Med* 1984; 13: 549
31. London R et al: Effect of Alfa Tocoferol on Steroid Hormons. *Endocrinol Soc Rep* 1980; 106: 246
32. Ernester V L et al: Vitamin E and Benign Breast Disease. A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Surgery* 1985; 97: 490
33. London R et al: The Effect of Alpha Tocopherol on Premenstrual Syntomatology: A Doble Blind Study. *Am J Coll Nutr* 1983; 2: 115
34. London R et al: The Effect of Alpha Tocopherol on Premenstrual Syntomatology: A Doble Blind Study. *Am J Coll Nutr* 1984; 3: 351
35. Vessey M P: Oral Contraceptives and Breast Cancer: Progress Report of an Epidemiological Study. *Lancet* 1975; 1: 941-4
36. Royal College of General Practitioners: Oral Contraception Study. Effect on Hypertension and Benign Disease of Progestagen Component in Combined oral Contraceptions. *Lancet* 1977; 1: 624-5
37. Nauvais J et al: Benign Breast Disease: Hormonal Investigation. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 457-60
38. Nauvais J P et al: Benign Breast Disease. In: *Breast Cancer, Advances in Research and Treatment*. Edit W L Mc Guire, New York 1981, pp. 51-94
39. Dogliotti L, Mansel R E: Bromocriptine Treatment of Cyclical Mastalgia Fibrocystic Breast Disease: Update on the European Trial. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1989 Nov; 68: 26-32
40. Dogliotti L et al: Current Status of Hormonal Therapy of Fibrocystic Disease. In: *Endocrinology of the Breast*. Edit L. Dogliotti and Co. *Proc Ny Acad Sci* 1986; 464: 350-66
41. Nehzat C, Ashrh R et al: Danazol for Benign Breast Disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 604-7
42. Tobiassen T, Rasmussen T et al: Danazol Treatment of Severely Symptomatic Fibrocystic Breast Disease and Long Term Follow up. The jorring Project. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 123: 159-76
43. Locler A P, Hinton C P: Long-term Follow up of Patients Treated with a Single Course of Danazol for Recurrent Breast Cysts. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1989 Nov; 68: 100-1. Discussion 111-5
44. Ricciardi I, Ianniruberto A: Tamoxifen Induced regression of Benign Breast Lesion. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 80-4
45. Sherman B M, Chapter F K: Endocrine Consecuencie of Continuos Antiestrogen Therapy with Tamoxiphene in Premenopausal Women. *J Clin Invest* 1979; 64: 398-404
46. Richardson M R, Njemanze J: Management of Severe Fibrocystic Disease of the Breast with Leuprolide Acetate. *Fertil Steril* 1990 Nov; 54 (5): 942-3
47. Horowski R, Wachtel H: Direct Dopaminergic Action of Lisuride Hydrogen Maleate, and Ergot Derivative, in Mice. *Eur J Pharmacol* 1976; 36: 373
48. Gorissen H, Landuron P O: Solubilization of high-affinity dopamine receptors. *Nature (Lond.)* 1979; 279: 82
49. Rogawski M A, Aghanian G K: Response of central monoaminergic neurons to lisuride: comparison with LSD. *Life Sci* 1979; 24: 1289
50. Carruba M O, Ricciardi S, Muller E E: Anoretic effect of lisuride and other ergot derivatives in the rat. *Eur J Pharmacol* 1988; 64: 133
51. Gessa G L: Agonist and antagonist actions of lisuride on dopamine neurons: electrophysiological evidence. *J Neurol Transm (Suppl)* 1988; 27: 201
52. Zárate G et al: Tratamiento Médico de los Estados Hiperprolactinémicos con Lisurida. *Gac Méd Mex* 1988; 124. (3-4): 107-9

COMENTARIO

Hernando Abaúnza, MD, SCC (HON)
Docente Adscrito de Cirugía, Universidad Nacional.
Director Ejecutivo, Sociedad Colombiana de Cirugía.

Bajo el nombre de enfermedad fibroquística de la glándula mamaria se comprenden lesiones y desórdenes benignos de la misma. Sin embargo, ante la gran cantidad de sinónimos que se prestan a confusión, se ha propuesto últimamente en Europa agrupar la amplia gama de enfermedades benignas de esta glándula bajo el nombre de **"Aberraciones en el desarrollo e involución normal de la mama"**. Esta denominación ha tenido buena aceptación, ya que la mayor parte de enfermedades mamarias benignas son aberraciones menores en el normal desarrollo de la glándula que ocurren como respuesta a ciclos hormonales o a procesos de involución a lo largo de la vida sexual

femenina. Es tal la importancia del tema que diversos estudios bien controlados han demostrado que cuatro de cada cinco mujeres que consultan por molestias mamarias presentan una entidad benigna.

FISIOPATOLOGIA

Clásicamente se ha sostenido que estas condiciones patológicas benignas de la glándula mamaria son determinadas por predominancia de las hormonas estrogénicas y deficiencia de la progesterona, lo cual conduce a una hiperproliferación de tejido conectivo (fibrosis); dicha predominancia de los estrógenos sobre la progesterona, considerada como factor causal en el desarrollo de la enfermedad, impide el efecto proliferativo de los estrógenos, disminuye la diferenciación epitelial y reduce la mitosis.

Recientes investigaciones han revelado que la glándula mamaria es uno de los principales órganos blanco del complejo hormonal endocrino y se sabe que el crecimiento, la secreción, la lactogénesis, como la galactopoyesis, requieren de un juego armónico de hormonas ováricas, adrenales, pituitarias, tiroideas y pancreáticas.

Se han demostrado cambios estructurales mamarios en los diferentes ciclos, ya sean circadianos, menstruales o aun estacionales. Los siguientes son los cambios mamarios asociados con el ciclo menstrual:

- a) Aumento en la síntesis del DNA en el epitelio ductilobulillar durante la fase lútea, con aumento en la actividad mitótica alrededor del 25o día del ciclo.
- b) Aumento de la secreción celular durante la fase lútea; concomitantemente existe vacuolización de la capa basal del epitelio.
- c) Aumento del número de lóbulos en la fase lútea, especialmente en las mujeres que han tenido embarazos.
- d) Aumento de la celularidad del estroma y de la infiltración linfocítica perilobulillar durante la fase premenstrual.
- e) Aumento de líquido extracelular, lo cual ocasiona tensión y aumento en el volumen de la glándula mamaria en el período premenstrual.

El examen fibroquístico del líquido aspirado de los macroquistes mamarios ha demostrado la presencia de hormonas esteroideas y tiroideas y de polipéptidos hormonales. Recientemente se ha determinado que estos líquidos son ricos en sulfatos de hidroepiandrosterona y que aquellos que simultáneamente tienen altas concentraciones de potasio están asociados a la presencia de metaplasia apocrina y, por lo tanto, requieren un seguimiento posterior muy juicioso.

La ingestión de xantinas (café, te o chocolate) ha sido asociada con el desarrollo de enfermedad mamaria benigna.

Algunos investigadores han informado que la liberación de ciertas hormonas es estimulada por la ingestión de metilxantinas (tal como sería el caso con la prolactina, la insulina y la cortisona o por la disminución de los niveles de TSH, T3 y T4. Varios estudios han demostrado elevación de las catecolaminas en las personas que mantienen una alta ingestión de cafeína; estas catecolaminas modifican el metabolismo intracelular por la estimulación de la producción de CAMP. El aumento de estos niveles en pacientes con enfermedades mamarias benignas está correlacionado con el estímulo enzimático de la fosfodiesterasa.

Recientes estudios realizados en Gales han confirmado que las mujeres que padecen enfermedad fibroquística, en cualquiera de sus variedades, exhiben disminución en la actividad de la transferasa- α -metilcatecolamina, disminución que produce un marcado aumento en los niveles cir-

culantes de las catecolaminas. Otras sustancias diversas de ingestión común pueden estar asociadas con la presencia de patología mamaria; tal ocurre con el uso de alimentos ricos en tiramina, como son los quesos, el vino, los plátanos y ciertos hongos alimenticios; por ello las mujeres con sintomatología dolorosa por enfermedad fibroquística deben ser instruidas para disminuir la ingesta de alimentos ricos en metilxantinas y tiraminas, ya que estas sustancias, junto con la nicotina y el estrés emocional y físico, son factores predisponentes para que, por medio de la liberación de catecolaminas, las que presenten tendencia genética, desarrollen enfermedad mamaria benigna.

Estamos de acuerdo con los análisis en cuanto al diagnóstico que debe ser clínico sustentado por ecografía y mamografía, esta última si la paciente es mayor de 35 años. En cuanto a la punción de una masa mamaria mediante la utilización de una aguja fina para aspiración de material con destino al estudio citológico, o a la aspiración-biopsia-citología (ABC), ha tenido creciente auge por ser una forma simple y poco costosa de diferenciar un tumor sólido de uno quístico. La extirpación quirúrgica de un quiste no es obligatoria cuando se llenan los requisitos de citología negativa, involución completa después de la aspiración y la no recidiva de la tumefacción (18).

La aspiración con aguja fina es un procedimiento de gran valor, puesto que además de la evacuación del contenido de los quistes mamarios (y su examen citológico) sirve para obtener material de las masas sólidas para el mismo examen. Para que la punción con aguja fina cumpla con su cometido es necesario: a) lograr la inserción precisa de la aguja en el interior de la masa; b) obtener adecuada cantidad de material para el estudio citológico; y c) realizar una adecuada interpretación citológica, lo cual está en relación directa con la experiencia del citopatólogo.

ENFERMEDAD MAMARIA BENIGNA Y RIESGO DE CANCER

Numerosas opiniones han sido emitidas sobre la relación del cáncer mamario y la llamada enfermedad fibroquística de la glándula mamaria; se puede decir en forma general que nunca se ha demostrado ninguna relación etiopatogénica del cáncer con entidades como el fibroadenoma, la ectasia canalicular, los quistes, ya sean macro o microquistes, la adenosis simple y las lesiones inflamatorias como la mastitis.

De acuerdo con Page, las hiperplasias canaliculares o lobulillares, que él las divide en leves, moderadas o floridas, existen con atipias, y éstas son las de mayor riesgo de desarrollar un cáncer ulteriormente; algunos patólogos las han definido como lesión limítrofe, pero sin todas las características estructurales de un carcinoma *in situ*.

En 1972, BLACK sostuvo que las lesiones mamarias benignas que presentaban atipias tenían un riesgo hasta 5 veces mayor de desarrollar un cáncer, en relación con la población general; Page y Dupont, en una revisión de

10.366 biopsias mamarias, encontraron 1.925 biopsias con enfermedad proliferativa; de éstas las que no presentaban hiperplasia con atipias, tuvieron un riesgo de cáncer de 1.9 veces menor en relación con pacientes control y en las que tenían hiperplasia con atipias.

Consideramos que el punto fundamental en el diagnóstico de una enfermedad mamaria benigna es saber si tiene relación con la presentación ulterior de cáncer o no, debido a múltiples opiniones que han sido emitidas sobre el asunto.

El Colegio Americano de Cirujanos realizó una reunión de consenso para definir de una manera práctica la relación de cáncer y enfermedad mamaria benigna; sus conclusiones fueron:

A. No existe ningún riesgo en: adenosis esclerosante, metaplasia apocrina, macro o microquistes, fibro-adenoma, ectasia canalicular, fibrosis, hiperplasia y mastitis.

B. Riesgo ligeramente aumentado (1.5 a 2 veces mayor) en: Hiperplasias moderadas o floridas, sólidas o papilares y papiloma con tallo vascular.

C. Riesgo moderadamente aumentado (5 veces mayor) en: Hiperplasias lobulillares o ductales con atipias.

Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de las pacientes con enfermedad mamaria benigna es la clasificación de ésta. Para ello es necesario definir si la mastalgia se acompaña de tumefacción mamaria y si es o no de ocurrencia cíclica. En líneas generales, en el tratamiento de esta patología se definen 3 prioridades: a) tranquilización de la paciente, con una explicación clara de su entidad patológica; b) terapia farmacológica en casos muy severos; c) cirugía, raramente.