

Estudio comparativo del uso de vitamina E *versus* medicamentos hormonales en el manejo inicial de los cambios fibroquísticos mamarios

M.C. Iván Valencia Llerena,* M.C. Pablo Valencia Llerena*

RESUMEN. El cambio fibroquístico es la patología benigna más común de la glándula mamaria femenina. Los síntomas y signos incluyen mastalgia, hipersensibilidad y nodularidad. Se cree que participan factores hormonales y dietéticos en su desarrollo. Comparamos la respuesta clínica del dolor a la palpación y de la exploración mamaria durante 4 meses con los tratamientos del grupo A (dieta libre de metilxantinas y baja en grasa), grupo B (danazol 200 mg al día) y del grupo C (vitamina E 400 UI cada 8 horas). Se examinaron a las pacientes a los 2 y 4 meses de tratamiento. Se solicitó un ultrasonido mamario al inicio y al final del estudio. No se observó ningún cambio subjetivo ni objetivo en el grupo A. El tratamiento B produjo una disminución progresiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) tanto del dolor a la palpación como en la intensidad de los hallazgos físicos ($p < 0.005$). El tratamiento C disminuyó el dolor a la palpación, de una manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$), y además, produjo una mejoría de los hallazgos físicos que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). A pesar de esta mejoría producida por la vitamina E se demostró que la disminución, tanto del dolor como de la intensidad de los hallazgos físicos, es más rápida y más intensa con el danazol. Concluimos que la vitamina E reduce la sintomatología eficazmente, pero no es superior a los medicamentos hormonales en el manejo inicial de los cambios fibroquísticos mamarios.

Palabras clave: vitamina E, hormonas, enf. fibroquística, mama.

El cambio fibroquístico mamario^{5,6} constituye la lesión benigna más frecuente de la glándula mamaria femenina. La incidencia es más alta en los años reproductivos de la mujer, afectando hasta al 50% de ellas.¹⁷ Se define este trastorno como una reacción exagerada del tejido mamario a los

SUMMARY. Fibrocystic changes are one of the most frequent benign pathology of the women breast. Signs and symptoms include breast pain, tenderness and nodularity. Hormonal and dietary factors are suggested in the etiology. We compare the treatment response in a period of 10 months on 3 groups of patients. Group A control group (general measurements and methylxanthines restrictions), group B (danazol 200 mg/daily) and group C (vitamin E 400 UI three times a day). Group A shows no improvement of pain at palpation and on nodularity, group B shows a statistical improvement of the pain and of nodularity ($p < 0.05$), group C shows a statistical significant improvement of pain and nodularity ($p < 0.05$). Patients on danazol shows a more rapidly improvement of theirs symptoms and we think this should be the initial treatment for patients with fibrocystic changes.

Key words: vitamin E, hormones, fibrocyst disease, breast.

cambios cíclicos ascendentes y descendentes de las hormonas.⁸ A pesar de esta definición, no se ha llegado hasta el momento a establecer con precisión el mecanismo fisiopatológico mediante el cual las supuestas alteraciones endocrinas predisponen a desarrollar esta patología.

Las diversas estructuras que conforman el tejido mamario están sujetas en las diferentes etapas de su desarrollo al influjo neuroendocrino constituido por los estrógenos y progesterona. Los estrógenos facilitan el crecimiento de los conductos mamarios y del estroma periductal, mientras que la progesterona es responsable del desarrollo de las estructuras lobulares y alveolares de las glándulas mamarias.¹⁷ Se postula que el mecanismo intrínseco para el desarrollo de esta patología es un desequilibrio neuroendocrino hipotálamo-hipofisiario que provocaría principalmente una disminución del tono dopaminérgico a nivel hipotalámico, lo que a su vez alteraría el biorritmo de producción de prolactina causando niveles elevados de esta hormona, lo cual favorecería el desarrollo de insuficiencia lútea, observada casi en el 70% de estas pacientes.¹⁶ La insuficiencia lútea mantiene el tono dopaminérgico alterado provocando, consecuentemente, una alteración en la proporción relativa entre estrógeno y progesterona.⁹

Por estas razones se cree que los cambios observados en esta patología se deben a un descenso absoluto o relativo en

* Escuela Médico Militar.

Correspondencia:
Iván Valencia Llerena
Escuela Médico Militar
Cerrada de Palomas S/N
Lomas de Sotelo,
11200 México, D.F.

la producción de progesterona o a un aumento de los niveles de estrógenos.

Se han observado niveles altos de prolactina en el 15 al 30% de las pacientes con cambios fibroquísticos, el cual podría explicar el aumento relativo de estrógenos. Sin embargo, se acepta actualmente que las concentraciones séricas de prolactina se encuentran entre los valores de referencia en las pacientes con cambios fibroquísticos. De igual manera se acepta que la prolactina protege contra el desarrollo de esta patología.^{4,6} Estos hechos ponen en duda la validez del uso de agonistas dopaminérgicos en el manejo de los cambios fibroquísticos.¹⁷

Así mismo, se encuentran niveles séricos normales o aumentados de estrógenos, mientras que en el tejido mamario se observan niveles de estrógenos aumentados, por lo que otro mecanismo alterno como responsable de esta enfermedad es que exista una mayor respuesta del tejido mamario a los estrógenos debido a cambios en la concentración de receptores o por aumento de la síntesis de factores de crecimiento en respuesta a los estrógenos, procesos que facilitarían el desarrollo de un cambio proliferativo localizado.

Algunos autores piensan que las metilxantinas de la dieta influyen en el desarrollo de esta patología. Las metilxantinas inhiben la acción de las fosfodiesterasas del AMPc y del GMPc, lo cual conduce a la acumulación intracelular de AMPc y GMPc. Estos mediadores estimulan de manera excesiva la actividad metabólica de la célula y aceleran la producción de productos celulares como tejido conectivo y de quistes. Con base en este razonamiento se recomendó dieta libre de metilxantinas y baja en grasa como tratamiento de esta patología, pero con el paso del tiempo y en estudios científicos, esta práctica no ha logrado demostrar su validez, aunque se sigue recomendando.^{2,7,18}

El tratamiento inicial de esta patología ha intentado por mucho tiempo englobar las diversas teorías sobre su probable etiología. Se recomiendan medidas de higiene, como el uso de un sostén adecuado, reducir la ingesta de sal antes de la menstruación, etc.^{13,19} El tratamiento médico no está del todo estandarizado. Así, se ha utilizado progesterona como tratamiento de la insuficiencia lútea coexistente en la mayoría de las pacientes; se han usado agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) con el fin de corregir el tono disminuido y regresar a la normalidad la prolactina y a su vez la proporción estrógeno/progesterona; se ha tratado con antiestrógenos (tamoxifeno), derivados 19 nor-testosterona, antiinflamatorios no esteroideos, andrógenos (danazol)^{1,4,5,8,11,14,17}, anticonceptivos orales, y vitaminas A, B6 y E.^{5,6,10,15,17} Estos tratamientos han sido sometidos tanto a estudios que demuestran su eficacia, como a otros estudios en los que se pone en tela de juicio su utilidad clínica. Últimamente se ha propuesto a la gestrinona como tratamiento efectivo.^{3,4}

Presentamos en este estudio los resultados obtenidos en el manejo inicial de los cambios fibroquísticos mamarios comparando el uso de vitamina E contra una dieta libre de metilxantinas y baja en grasas y contra danazol.

Material y método

Se estudiaron prospectivamente, entre el 1 de octubre de 1995 y el 10 de junio de 1996, 50 pacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa de Ginecología del Hospital Central Militar con el diagnóstico clínico y ultrasonográfico de cambio fibroquístico mamario. Se asignaron 14 pacientes aleatoriamente al grupo A, manejado con dieta libre de metilxantinas y baja en grasas; el grupo B se compuso de 14 pacientes, las cuales se trataron con 200 mg de danazol al día; y con 22 pacientes se formó el grupo C, manejado con vitamina E 400 UI tres veces al día.

Se valoró el grado de dolor que las pacientes refirieron durante la palpación de los senos con una escala de 0 puntos (ausencia de dolor) hasta 10 (dolor incapacitante) y se formaron los siguientes rangos de severidad: 0 sin dolor; 1-3 dolor leve; 4-7 dolor moderado y 8-10 dolor severo.

Los hallazgos de la exploración física de cada cuadrante se cuantificaron en una escala de 0 a 3, donde 0 representaba tejido mamario normal, 1 nodularidad fina y leve, 2 nodularidad moderada y 3 cuando la nodularidad era irregular y severa. La máxima puntuación posible fue 24. La puntuación obtenida al sumar todos los cuadrantes de ambos senos la denominamos "índice mamario". Con esta escala se formaron los siguientes rangos de intensidad: 0 normal; 1-8 enfermedad leve; 9-16 enfermedad moderada; y 17-24 enfermedad grave.

Se realizó interrogatorio completo y exploración física completa al inicio del estudio y se solicitó un ultrasonido mamario inicial. El seguimiento se hizo cada dos meses y al cuarto mes de tratamiento se solicitó otro ultrasonido mamario.

Resultados

Las edades de las pacientes en los tres grupos se demuestran en el *cuadro 1*. El análisis de varianza demostró que $p < 0.05$ por lo que los grupos son homogéneos y elegidos al azar. En el *cuadro 2* se observa la distribución de la gravedad del dolor a la palpación de los tres grupos al inicio del estudio. Los grupos al inicio del tratamiento presentan características similares. Con estos datos realizamos el estudio partiendo de la base de que contamos poblaciones iguales.

Al analizar los datos se observa que en el grupo A el dolor a la palpación permanece sin cambio al final del tratamiento, mientras que en los grupos B y C se observa disminución del dolor al final del tratamiento. El grupo B al final del tratamiento presenta una disminución de la intensidad del dolor con una tendencia progresiva en el transcurso del tiempo que es estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (*Cuadro 3*). La gravedad del dolor a la palpación en el grupo C presenta una disminución de la intensidad que representa diferencia estadística significativa (*Cuadro 4*).

Al analizar los datos obtenidos en lo que respecta al índice mamario observamos que las pacientes del grupo A no presentaron ningún cambio en la intensidad de los cambios

Cuadro 1. Edades en años de las pacientes de los tres grupos de estudio

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
No. de pacientes	14	14	22
Media	33.5	32	36
Desviación estándar	± 11.01	± 10.06	± 10.63
Mediana	34	35.5	31
Moda	40	41	29

Cuadro 2. Distribución del dolor a la palpación al inicio del estudio

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Sin dolor	2	0	2
Leve	4	7	6
Moderado	2	3	8
Severo	6	4	6
No. pacientes	14	14	22

Cuadro 3. Evolución del dolor a la palpación en el grupo B

	Inicio	4 meses
Sin dolor	0	8
Leve	7	4
Moderado	3	2
Severo	4	0
No. pacientes	14	14

χ^2 cuadrada $p < 0.05$.

Cuadro 4. Evolución del dolor a la palpación en el grupo C

	Inicio	4 meses
Sin dolor	2	10
Leve	6	7
Moderado	8	3
Severo	6	2
No. pacientes	22	22

χ^2 cuadrada $p < 0.05$.

físicos. El grupo B presentó una marcada disminución de la intensidad del índice mamario en los cuatro meses de tratamiento, la cual es estadísticamente significativa ($p < 0.005$) (Cuadro 5). De igual manera en el grupo C se observa una tendencia progresiva hacia la mejoría al finalizar los cuatro meses de tratamiento ($p < 0.05$) (Cuadro 6).

Discusión

Con base en los resultados obtenidos y los referidos en la literatura parecen ser poco útiles las restricciones dietéticas en el manejo inicial de los cambios fibroquísticos mamarios. Sin embargo, suspender el consumo excesivo de metilxantinas y llevar una dieta baja en grasas es un buen consejo para nuestras pacientes ya que hay otras pa-

Cuadro 5. Evolución del índice mamario en el grupo B

	Inicio	4 meses
Normal	0	4
Leve	5	10
Moderado	9	0
Severo	0	0
No. pacientes	14	14

χ^2 cuadrada $p < 0.005$.

Cuadro 6. Evolución del índice mamario del grupo C

	Inicio	4 meses
Normal	0	3
Leve	14	17
Moderado	8	2
Severo	0	0
No. pacientes	22	22

χ^2 cuadrada $p < 0.05$.

tologías en las cuales la relación causa efecto es más clara, y reducir estas sustancias puede prevenir complicaciones mayores (por ejemplo, cáncer de pulmón, gastritis, enfermedad por reflujo y otras patologías relacionadas al consumo de alimentos con metilxantinas).

El empleo de medicamentos hormonales en el tratamiento de esta patología plantea al médico la responsabilidad de estar bien enterado sobre la farmacodinamia y farmacocinética de los mismos. Debe comprender las alteraciones endocrinas que sufren estas pacientes a fin de poder brindar una terapia más dirigida hacia la base del problema.

La vitamina E brinda un alivio significativo del dolor a la palpación y provoca una buena disminución de la severidad de los hallazgos en la exploración física. Sin embargo, el danazol disminuye las molestias antes que la vitamina E y de manera más efectiva. Aunque es claro que el medicamento hormonal produce mayores efectos adversos comparado con la vitamina E, y que estos efectos pueden ser muy incómodos para la paciente, es cierto que la mayoría de estos efectos indeseables fueron de intensidad leve y bien tolerados por las pacientes, especialmente cuando la paciente está bien informada sobre el tratamiento y se le apoya a continuar con el mismo en vista del beneficio obtenido en la sintomatología y exploración mamaria.

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos se puede inferir que la vitamina E después de cuatro meses de tratamiento no es superior a los medicamentos hormonales en la disminución del grado de dolor a la palpación; sin embargo, se observa una mejoría en cuanto a los hallazgos de la exploración física, a pesar de que la mejoría producida por el danazol sigue siendo superior.

Concluimos que la recomendación de restricciones dietéticas no ofrece ventajas tanto en lo referente al dolor a la

palpación ni al índice mamario. Aunque la vitamina E está casi libre de efectos adversos consideramos que es más prudente empezar con un medicamento de comprobada eficacia como el danazol, a la dosis de 200 mg al día, para el manejo inicial de esta patología. Esta dosis se puede incrementar para lograr más éxitos, pero exponiendo a nuestras pacientes a mayor cantidad de efectos adversos, la gran parte de los cuales están influidos por la dosis empleada.

Referencias

1. Asch R, Greenblatt R. The use of a impeded androgen-danazol- in the management of benign breast disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 130-4.
2. Boyed N, Shannon P, Kriukov B, Fish E, Lockwood G. Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptom of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988; 2: 128-132.
3. Coutinho E. Tratamiento de grandes fibroides con dosis altas de gestrinona. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 44-47.
4. Donadio N. Gestrinona y Gn-Rh (a) simultáneos en el tratamiento de la endometriosis pélvica y miomas uterinos. *Reproducao* (portugués) 1990; 5: 41-43.
5. Drukker BH. Cambio fibroquístico mamario. *Clin Obstet Gynecol*; 1994: 837-847.
6. Fiorica J. Fibrocystic disease. *Current Problems in Obstetric and Gynecology*. 1994; 441-447.
7. Gateley C, Maddox P, Pritchard G, Sheridan W, Harrison B. Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. *Br J Surg* 1992; 79: 407-9.
8. Gateley C, Mansel R. Management of the painful and nodular breast. *Br Med Bull* 1991; 47: 284-94.
9. Kumar S, Mansel R, Scanlon M, Hughes L. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotrophin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *Br J Surg* 1984; 71: 870-873.
10. Meydani M. Vitamine E. *Lancet* 1995; 345: 170-175.
11. Nezhat C, Asch R, Greenblatt R. Danazol for benign breast disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 604-607.
12. Peters F, Schuth W. Hiperprolactinemia and no puerperal mastitis. *JAMA* 1989; 261: 1618-1628.
13. Preece P, Richards A, Owen G, Hughes L. Mastalgia and total body water. *Br Med J* 1975; 4: 498-500.
14. Pye G, Mansel R, Hughes L. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; 2: 373-377.
15. Rache E. Vitamine E relieves most cystic breast disease; may alter lipids hormones. *JAMA* 1980; 244: 1077-1079.
16. Struk LR, Stekers N, Mowszowisk I. Inadequate corpus luteal functional in women with benign breast disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 771-774.
17. Voeherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-179.
18. Wilson M, Sellwoed R. Therapeutic value of a supporting brassiere in mastodynia. *Br Med J* 1976; 332: 90.
19. Zapata O. Tratamiento con bromocriptina de la mastopatía fibroquística. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 1988; 53: 15-18.