

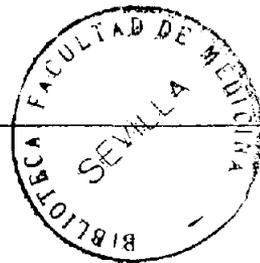
T.D.
B/24

MASTOPATIA FIBROQUISTICA Y L-DOPA

Sevilla 1.978

JORGE BARRENA GORDON

R. 3.991



TOMAS CHARLO DUPONT, DOCTOR EN CIRUGIA, JEFE DEL
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA CIUDAD SANITARIA
"VIRGEN DEL ROCIO" DE SEVILLA

C E R T I F I C O : Que D. JORGE BARRENA GORDON ,
Licenciado en Medicina y Ci
rugía, ha realizado bajo mi -
Dirección y en esta Ciudad -
Sanitaria, el trabajo titula-
do: "Mastopatía fibroquística
y L-Dopa", con el que aspira
a la consecución del título
de Doctor.

Lo que certifico en Sevilla
a tres de marzo de mil nove-
cientos setenta y ocho.

Mi agradecimiento al Dr.CHARLO DUPONT,
Director de esta Tesis, que con sus -
consejos y aliento hizo posible la -
terminación de este Trabajo.

Mi agradecimiento a los Doctores Rodríguez Rodríguez y Del Valle López de Ayala, cuyos conocimientos y trabajo fueron fundamentales para la realización de este estudio. Y a los profesores Quijada y Rodríguez Danta de la Escuela de Ingenieros Industriales , por su ayuda en los problemas estadísticos.

INTRODUCCION

INTRODUCCION .-

La mama quística, como entidad patológica, - fue ya descrita por ASTLEY-COOPER ; VELPEAU y PAGET también se ocuparon de ella, igual que BILLROTH, quien también hizo alusión a esta enfermedad. Sin embargo corresponde a RECLUS el mérito de haber descrito en 1.860 -- " Les maladies quystiques des mamelles " , (KIRSCHNER y NORDMANN) 1.945 (1) .

Los nombres con que se conoce a esta enfermedad son innumerables, y de ellos daremos una relación: Mastitis nodosa (TILLEAUX), cistoadenoma difuso (SCHIMMELBUSCH), fibroadenomatosis microquística (SEMB), mamitis crónica (DELBET), adenosis (LEWIS y GESCHICKTER), mastopatía crónica quística (KONIG), hidrocistoma mamario (KROMPECHER), fibromatosis difusa (DIE TRICH) , mastitis intersticial , cirrosis epitelial mamaria, mastosis endocrina, mastopatía funcional, cistomastopatía, endocrinopatía mamaria, mastalgia turgente, mastodinia premenstrual, etc.

La mama quística , incluyendo las hiperpla-

sias epiteliales intraquísticas y las proliferaciones glandulares atípicas , las fibromatosis y las formaciones difusas de fibroadenomas, constituyen tan sólo distintas manifestaciones de una misma y única enfermedad GUILERA 1.955 (2) . Por esta razón fue propuesto el nombre de mastopatía como designación única y conjunta.

La enfermedad se caracteriza, de acuerdo con la primitiva definición de RECLUS por :

a) la glándula mamaria está sembrada en su totalidad de una enorme cantidad de quistes;

b) los quistes se desarrollan a la vez en ambas mamas o en una después de otra.

En términos generales podemos tomar esta enfermedad como una displasia de los tejidos que componen la mama . Cuando existe una alteración conjuntiva, del tipo generalmente de la hiperplasia, se origina el tipo nodular de MAZER y MARAÑÓN 1.957, (3) , mientras que si la hiperplasia es epitelial, con proliferación del epitelio de los galactóforos, se originaría la forma quística , de los mismos autores .

Por otra parte GESCHICKTER 1.947 (4) incluye dentro de la enfermedad tres afecciones distintas , aunque relacionadas entre sí : la mastodinia, la adeno-sis o enfermedad de SCHIMMELBUSCH y la enfermedad quís-

tica .

La mastodinia ha sido llamada también masoplasia u puede ser, según GUILERA 1.955 (2) simple o con deficiencia mamaria .

La mastodinia, como su nombre indica, se caracteriza por la sensación subgetiva de dolor mamario ; sensación que , aunque puede ser continua, suele más intensa en los días que precede a la menstruación . La sensación dolorosa suele estar localizada en el cuadrante superoexterno de la mama.

Las fases dolorosas suelen coincidir con un aumento de la consistencia glandular y, microscópicamente, se demuestra una fibrosis difusa y neoformación ductal .

La enfermedad es más común en mujeres solteras o casadas poco fértiles, en edades comprendidas entre los veinticinco y los cuarentas años.

La sintomatología, tanto subjetiva como objetiva , puede desaparecer por completo para reaparecer pasado unos meses.

La segunda forma de mastodinia es más frecuente en mujeres delgadas, nerviosas y con trastornos menstruales , y edades más juveniles. Son mujeres con mamas pequeñas y la afectación es bilateral. Dichas le-

siones tienden a evolucionar hacia la adenosis.

La adenosis o enfermedad de SCHIMMELBUSCH, 1.892 (5) es característica de enfermas delgadas, con menstruaciones irregulares y de mamas pequeñas. Son mu jeres generalmente estériles y sus edades oscilan entre los treinta y cinco y cuarenta y cinco años.

Se caracteriza por la aparición, frecuentemente en las dos mamas, de un tejido prominente, denso y sensible, muy parecido al de la mastodinia. La super ficie de este tejido presenta numerosos nodulitos, situado sobre todo en el cuadrante superoexterno, con -- diámetros que no suelen alcanzar el centímetro. Los ma yores son quísticos, redondos, densos y movibles.

A la palpación, las mamas presentan dos características peculiares, por un lado la llamada ma ma en perdigón (schokybreast) y por otro, la presencia de un borde semejante al del hígado.

La enfermedad origina dolor y aumento de la sensibilidad a la presión, Como en la mastodinia, el dolor aumenta en el premenstruo, y también puede ocurrir la desaparición temporal de la sintomatología, (MORAZA ORTEGA) 1.973 (6).

Al examen histológico el tejido mamario tiene una consistencia fibrosa de difícil sección ; es

tá disminuido el tejido adiposo y el parénquima está - acribillado de microquistes, adenomas y papilomas, así como dilataciones de los conductos .

HAAGENSEN , 1.973 (7) no acepta, dentro de la entidad patológica de la mastopatía fibroquística, - ni a la mastodinia ni a la adenosis. El habla de enfermedad quística de la mama y, si no hay quiste , rechaza la inclusión en el grupo. Si los quistes son suficientemente grandes como para ser fácilmente visibles, o sea , con un diámetro de más de 2-3 mm. , la denomina enfermedad macroquística, mientras que si dichos quistes sólo son visibles al microscopio, aplica el término de microquística.

La enfermedad quística, con su forma de poliquistosis mamaria o de elementos aislados (quiste en cúpula azul de BLOODGOOD) es la lesión más corriente - de la mama.

El promedio de edad de las enfermas es de - 45 años y los únicos factores etiológicos importantes son : el gran número de enfermas sin hijos y la cantidad relativamente grande de ellas que se aproximan o - están en la menopausia.

Como en las referidas anteriormente, la sin tomatología, subjetiva y objetiva, pueden desaparecer -

y reaparecer repentinamente .

El primer síntoma, en orden de importancia, es el nódulo y el segundo el dolor.

Los quistes suelen localizarse en el cuadrante superoexterno y el tamaño de las mamas suele ser normal.

En la enfermedad quística se observan dos tipos bien diferentes : el quiste solitario y el tipo poliquístico, que se presenta con similar frecuencia, quizás algo mayor en el primero.

Los casos de quistes múltiples se distinguen de la adenosis por las siguientes circunstancias : Los quistes son más grandes, de 2-4 cm. de diámetro, menos numerosos y las mamas no tienen los nódulos pequeños como perdigones, ni los bordes parecidos al del hígado.

Anatomía Patológica .-

La enfermedad fibroquística de la mama incluye diversos cambios morfológicos que varían desde el aumento del estroma fibroso, hasta lesiones floridas que,

además de la fibrosis, muestran proliferación epitelial, ACKERMAN y ROSAI , 1.974 (8) . Es una enfermedad multiforme en la cual se aprecian cuadros morfológicos variables en distintas pacientes, en diferentes zonas de la misma lesión en incluso en diferentes campos microscópicos de una misma preparación, MARTINEZ CARDENAS et al. 1.969 (9) . A pesar de esta variabilidad de imágenes anatómicas, pueden distinguirse tres variedades -- fundamentales :

- a) Fibrosis
- b) Hiperplasia quística
- c) Adenosis

Hay que hacer notar que esta subdivisión - de la enfermedad no es universalmente aceptada, y así, ya hemos hecho constancia de que HAAGENSEN , 1.973 (7) considera a la fibrosis, que él denomina enfermedad fibrosa de la glandula mamaria, como una entidad separada, y también trata aisladamente a un tipo especial de adenosis, a la que denomina adenosis tumoral.

Las variedades que hemos notado tienen correlación clínica y corresponden bastante bien a edades específicas y manifestaciones clínicas más o menos características .

Hay que hacer constancia de que existe una superposición y simultaneidad en estas variedades y , en una misma lesión, podemos observar los datos anatómicos de las tres, por lo que a veces es muy difícil - catalogarlas.

La fibrosis se caracteriza por un aumento excesivo del estroma fibroso sin hiperplasia epitelial notable, no soliendo existir quistes visibles macroscópicamente. Las tumoraciones son blanquecinas, homogéneas y de consistencia elástica. Microscópicamente domina la imagen de la fibrosis difusa ; en ocasiones - se observan pequeños conductos dilatados , pero generalmente están comprimidos por el estroma, LLOMBART, 1.957 (10) . (Figs. 1 y 1') .

La hiperplasia quística se caracteriza por la hiperplasia epitelial y del estroma con formación - de quistes, que frecuentemente se ven macroscópicamente. En ocasiones suele ser multifocal y a menudo bilateral, GUILERA MOLAS, 1.957 (11) . (Fig. 2, 2', y 2") .

Las formaciones quísticas distintivas de esta variedad están revestidas por un epitelio que, puede ser atrófico o puede mostrar una hiperplasia variable , AUFDERMAUR, 1.969 (12). No es raro encontrar metaplasia apocrina de este epitelio. La pared es habi--

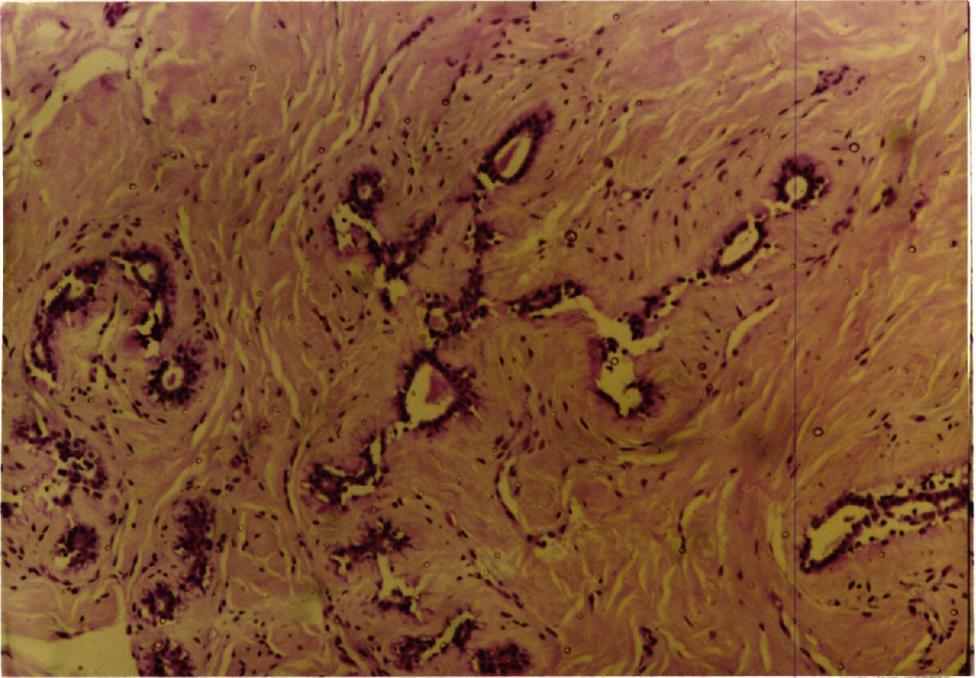


Figura 1 .- Fibrosis con ectasia ductal .-



Figura 1'.- Fibrosis (imagen macroscópica) .-

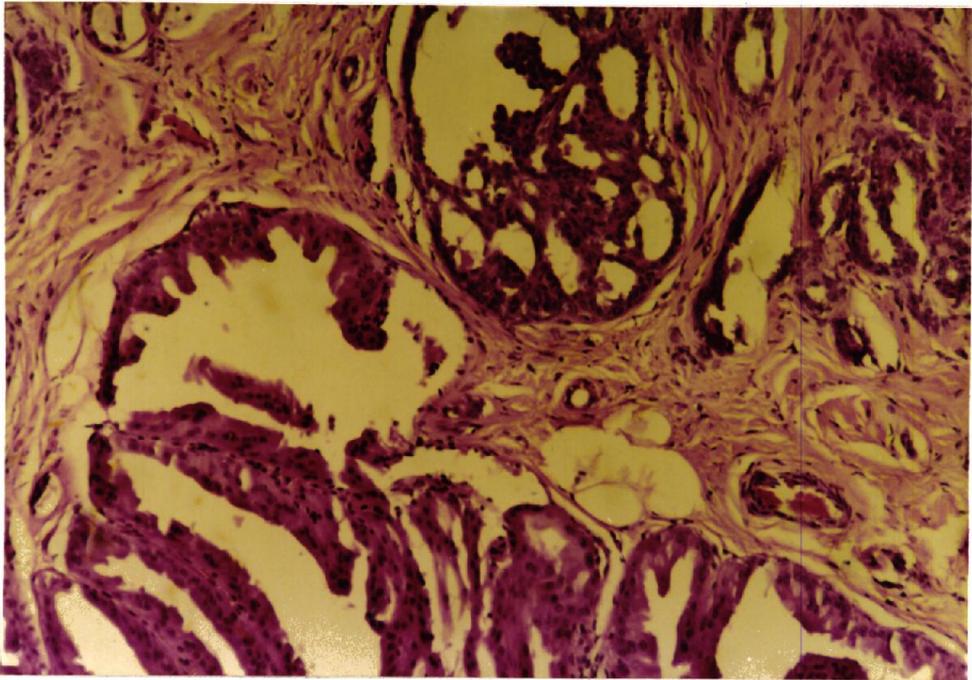


Figura 2 .- Mastopatía fibroquística .-

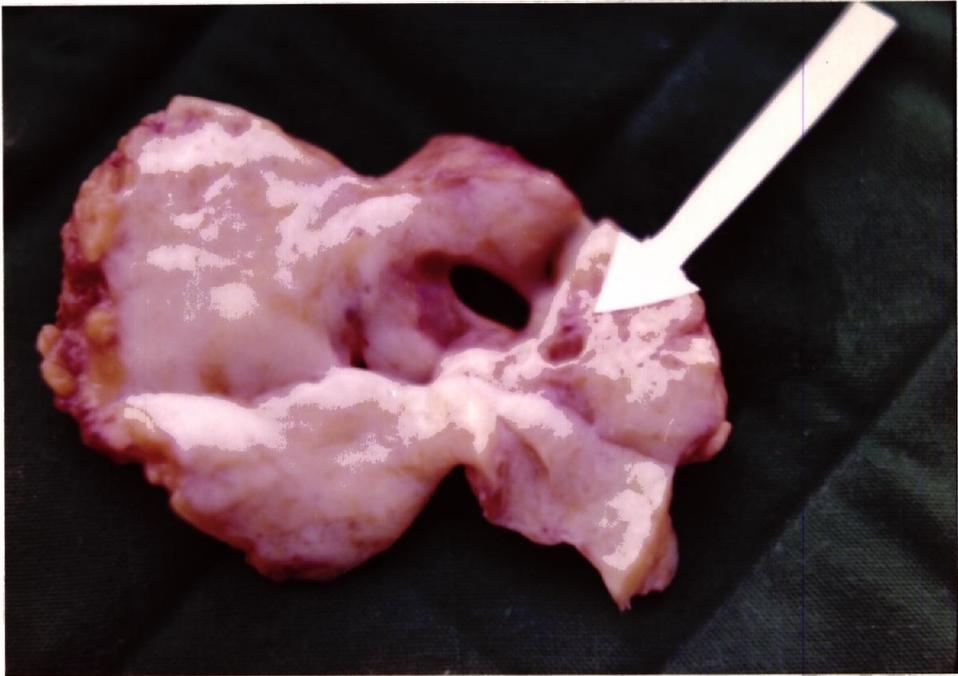


Figura 2'.- Quiste mamario .-



Figura 2" .- Quistes múltiples .-

tualmente delgada, fibrosa, aunque puede estar muy engrosada e incluso calcificada. Es posible observar infiltrado inflamatorio en la vecindad de la formación quística. El estroma es fibroso y en su espesor se observan los globulillos mamarios comprimidos.

En la adenosis hay predominio de la proliferación epitelial (conductillos y acinis) que puede acompañarse de fibrosis y quistes, DIEBOLD, ZURSCHWERDT y JUNGHANNS, 1.963 (13) . La proliferación de los pequeños conductillos y de los acinos puede originar nódulos (adenosis tumoral) aunque generalmente se encuentra asociada con la fibrosis del estroma y la hiperplasia quística. (Fig. 3, 3', 4 y 5) .

Fisiología mamaria .-

Al recordar los conceptos fisiológicos y endocrinos de la mama, habrá que considerar la mamogénesis, la galactopoyesis y los cambios menstruales mamarios .

Son los ovarios y la hipofisis, los dos más importantes factores del control neuroendocrino al que

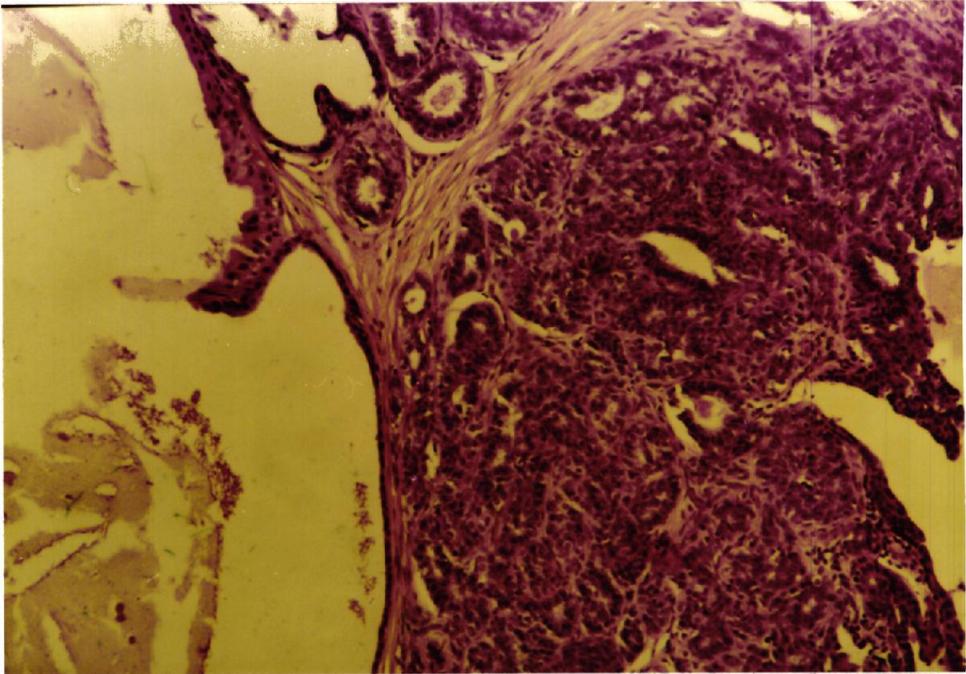


Figura 3 .- Adenosis (aspecto microscópico) .-

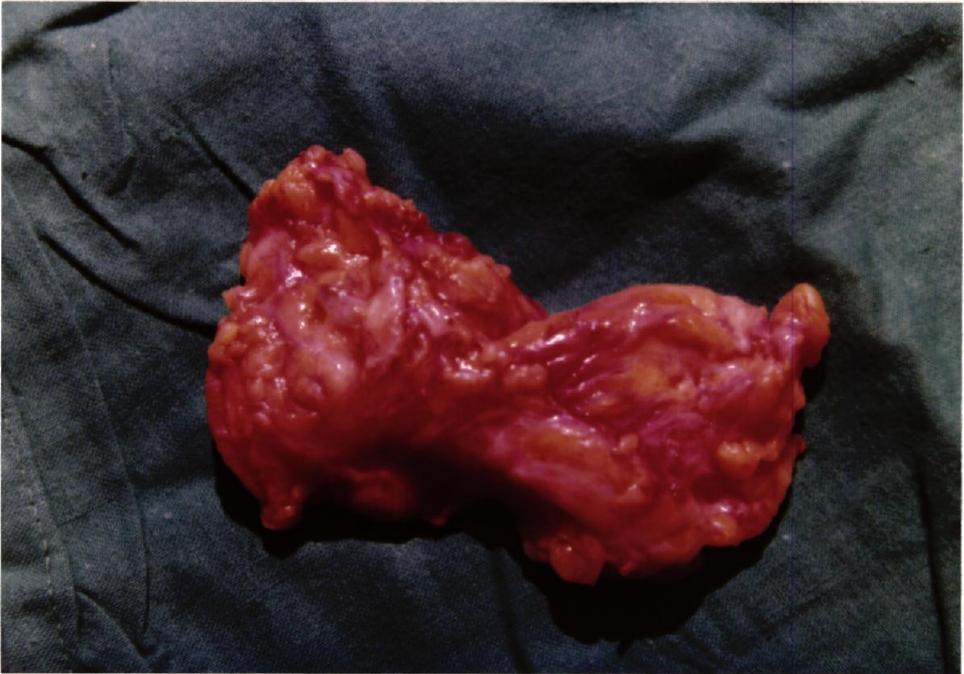


Figura 3'.- Adenosis (aspecto macroscópico) .-

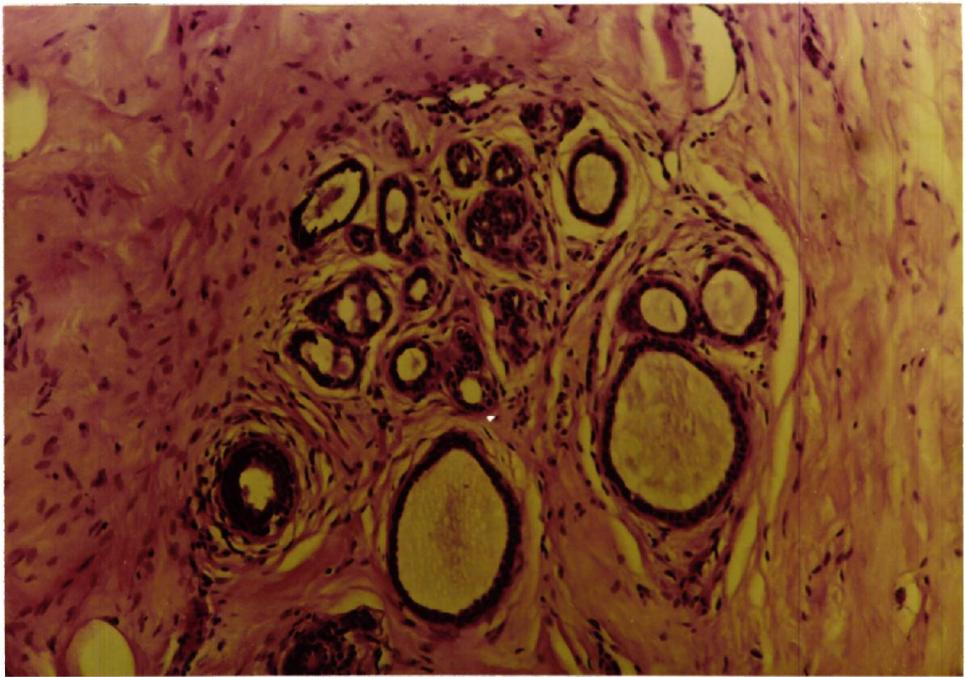


Figura 4 .- Fibrosis .-

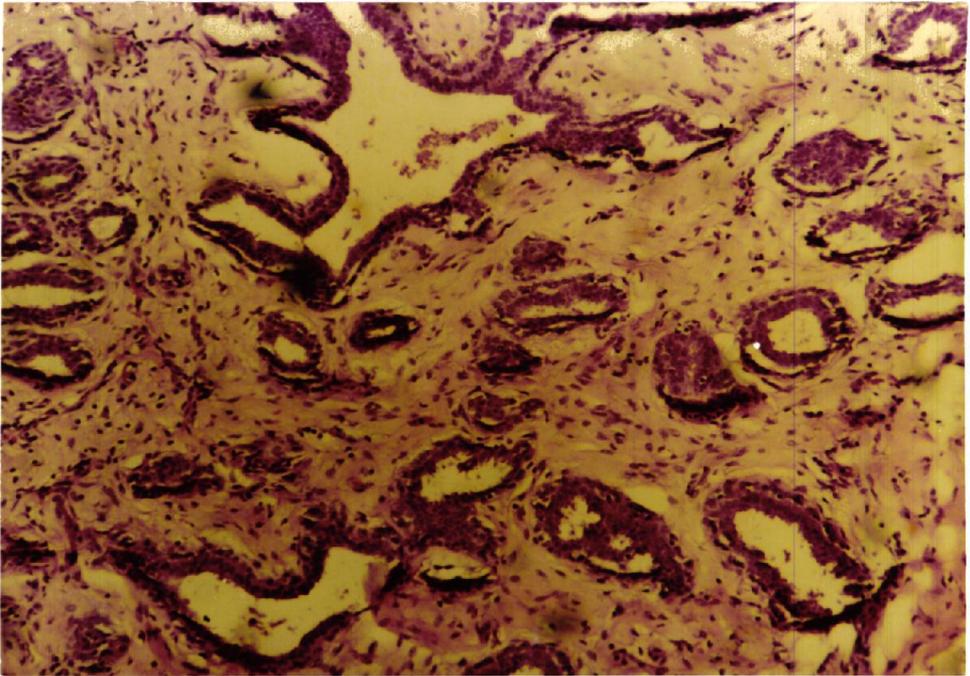


Figura 5 .- Fibrosis con ectasia ductal .-

se encuentran sometidas las glándulas mamarias, PI-FI-GUERAS, 1.969 (14), BOTELLA, 1.952 (15).

El aparato glandular de la mama está constituido por canales galactóforos, que terminan en unidades funcionales secretoras o aparato lóbulo-alveolar. Son - elementos epiteliales que están rodeados por elementos conjuntivos vasculares y que reposan sobre un lecho conjuntivo adiposo.

Estos tres elementos estructurales, evolu-cionan, tanto cualitativa como cuantitativamente, en - función del estado endocrino y la edad.

El aumento de densidad de los canales y sus ramificaciones, así como su crecimiento, está controla-do por las hormonas mamógenas, VAN BOGAERT , 1.974 (16), que, en igual manera, actúan sobre el tejido conjuntivo adiposo.

Con la pubertad y la adquisición de la ma-durez sexual comienza su desarrollo y aparición del apa-rato lóbulo-alveolar.

No es bien conocido el mecanismo que coordi-na el equilibrio entre los mencionados elementos estruc-turales que, como decíamos, eran el epitelial, el adipo-so y el conjuntivo.

Sabemos que las hormonas mamógenas estimulan

el crecimiento del epitelio mamario hasta un límite de desarrollo, momento en el que su actuación se ve bloqueada por actuación de un factor inhibidor, cuyo mecanismo de acción nos resulta desconocido, WILLIAMS, 1.969 (17) .

El crecimiento de los galactóforos se atribuye a las hormonas antehipofisarias, fundamentalmente prolactina, y a los estrógenos, BEDOLLA, 1.957 (18).

La unidad secretora de la glándula mamaria o aparato lóbulo-alveolar, no hace su aparición en la mujer hasta la instauración de los ciclos ovulatorios que se acompañan de cuerpos amarillos funcionantes productores de progesterona.

Sin embargo el desarrollo y el estado funcional total del sistema alveolo-lobular no se completa hasta que sobreviene un embarazo y subsiguiente lactancia, CRUZ y HERMIDA, 1.974 (19) . Estos conceptos nos llevan a pensar que la progesterona constituye el elemento indispensable y fundamental para la aparición de los lóbulos en el funcionamiento de la glándula.

No obstante, no es la progesterona el único factor responsable del desarrollo lóbulo-alveolar, sino que también influyen los estrógenos, como ha podido demostrarse en mujeres menopáusicas y en hombres tratados

con estrógenos.

En resumen, el papel mamogénico de los estrógenos sobre el desarrollo galactofórico, y de la progesterona y de los mismos estrógenos, sobre el crecimiento lóbulo-alveolar está establecido. Nos queda por determinar la participación de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis.

El crecimiento puberal no supone la terminación de la mamogénesis propiamente dicha. En cada embarazo se instaura una nueva ola de crecimiento que va a traer consigo las necesarias transformaciones para dar lugar a la lactancia. Estas modificaciones van a estar en función de las variaciones hormonales mamotropas.

La impregnación estrogénica aumentada y la disminución de las tasas de gonadotropinas, LH y FSH, entrañan un aumento de la síntesis y la vibración de prolactina a nivel de la hipófisis anterior. Parece claro que el papel de la prolactina, en este estadio, sería el de sensibilizar las células alveolares para la acción de la insulina.

La insulina induce la actividad enzimática de la ADN-polimerasa, enzima de replicación de la ADN - que interviene en la división celular.

La glándula mamaria de las no gravidad, está sometida a idénticas tasas de insulina circulante, - sin que por eso se estimule su crecimiento.

La acción mitógena de la insulina se vería incrementada por la acción de la prolactina a nivel de la célula alveolar. La división celular es un predulio fundamental para la transformación secretora ulterior .

Bajo la acción de la insulina, las células hijas engendradas son modificadas por el cortisol. En - las membranas del ergastoplasma y del aparato de Golgi se elaboran los ribosomas aparecidos bajo la influencia insulínica son redistribuidos en la célula y van a constituir una parte del retículo endoplasmático rugoso.

Las células, habiendo adquirido, gracias a la doble acción de la insulina y el cortisol, los - órganos necesarios para una actividad secretoria, están así, prestas a ejercer esta función , la cual se manifestará cuando la prolactina produzca la inducción de la actividad de los enzimas implicados en la secreción láctea : lactosasintetasa y proteínquinasa, VAN BOGAERT, 1.974 (16) .

Estos datos, que acabamos de señalar, son concernientes a observaciones realizadas in vitro, TUR KINGTON , 1.968 (20), lo que nos explicaría, por otra

parte , el por qué la glándula elabora su equipamiento enzimático sin que éste entre en funcionamiento.

Para MEITES, 1.972 (21) la galactopoyesis no tiene lugar debido a que las tasas gravídicas de -- prolactina no llegan a alcanzar los valores suficiente como para dar lugar a la secreción láctea.

La prolactina sin embargo, ha sido sometida a mediciones en el curso del embarazo, BAUMANN, 1.974 - (22), obteniendose tasas que oscilan entre 30 ng. en el primer trimestre hasta 200 ng. en los estadios finales de la gestación.

En el postparto existe una caída de estos - valores, que no obstante, pueden alcanzar, cifras de -- 300 ng. en el curso de la tetada .

FOLLEY, 1.947 (23) establece una hipótesis según la cual, elevadas tasas de estrógenos y de progesteronas bloquean la galactopoyesis, estando más en consonancia con ciertos estudios enzimáticos.

Ciertamente, la síntesis de la lactosa, se realiza por inducción enzimática de la lactosa-sintetasa (compuesta de galactosil-transferasa y de alfa-lactalbúmina) .

Por otro lado, la progesterona va a producir la inhibición de la acción de la alfa-lactalbúmina, que

evitará de esta forma la acción de la prolactina en el curso del embarazo. El mismo efecto puede ser obtenido administrando progesterona en el postpartum .

Después del alumbramiento, la expulsión de la unidad fetoplacentaria se acompaña de modificaciones hormonales importantes. Los esteroides sexuales vuelven a alcanzar tasas con valores comparables a los de la fase foliculínica del ciclo menstrual. La acción inhibidora de la progesterona sobre la lactoso-sintetasa -- aumenta y por último, la capacidad de unión de las proteínas transportadoras del cortisol disminuye.

El mamelón al ser estimulado mecánicamente, y, gracias a un reflejo neurohormonal, da lugar también a liberación de oxitocina, así como de ACTH . La oxitocina tiene propiedades galactoquinéticas, conseguidas por la estimulación de las células mioepiteliales de la glándula mamaria. La importancia de la oxitocina en el mantenimiento de la lactación viene ilustrada por una ausencia de excreción en casos de déficit oxitocínicos o por bloqueo de su acción periférica .

Un régimen apropiado, una actitud psicológica adecuada, un vaciamiento regular del seno y un eje hipotálamo-hipofisario intacto, son los elementos indispensables para el mantenimiento de la lactancia.

La glándula es capaz de acumular la producción de leche de 48 horas, pasado este tiempo, si no se le somete a vaciamiento, la dilatación alveolar impide la circulación capilar normal.

Cuando no se produce la succión del pezón, entraña la pérdida de liberación de prolactina y por tanto del factor estimulante principal de la síntesis láctea.

La liberación de prolactina y de catecolaminas en la recién parida se ve estimulada en los estados de angustia o miedo. Estas últimas hormonas poseen una acción antagónica sobre la oxitocina y sobre la acción de ésta sobre las células mioepiteliales (estimulación de los receptores beta-adrenérgicos de las células mioepiteliales).

Al mismo tiempo, las catecolaminas dan lugar a la estimulación en los vasos mamarios de los receptores alfa-adrenérgicos. Esta acción va a originar un vaso constricción y una reducción del aporte vascular de oxitocina.

Si la castración no da lugar a modificaciones de ningún tipo sobre la secreción láctea, no ocurre lo mismo en el caso de otras intervenciones hormonosupresivas.

La hipofisectomía incide en la lactancia, la cual puede ser restaurada mediante un tratamiento sustitutivo con prolactina, ACTH y hormona de crecimiento. La pancreatometomía, suprarrenalectomía, tiroidectomía y paratiroidectomía no llegan a suprimir la secreción láctea, si bien reducen la cantidad y calidad de la misma .

Clásicamente, la subida de la leche , se ha impedido con la administración de estrógenos, solos o asociados a un andrógeno o un gestágeno .

Si los estrógenos actúan favoreciendo la liberación de prolactina, podrían sin embargo, impedir su acción periférica. Esta hipótesis parece explicar la existencia de hiperprolactinemia en ausencia de galactorrea. Las asociaciones estro-androgénicas o estro-progestínicas no influyen en la tasa de prolactina, pero actuarían igualmente frenando el órgano efector, BLOODWORTH, 1.977 (24).

Los esteroides exogenos son , sin embargo, ineficaces, si la estimulación mecánica del pezón no se impide.

A modo de resumen, exponemos a continuación, de forma esquemática, los distintos factores que actúan en la fisiología mamaria. (Figura 6).

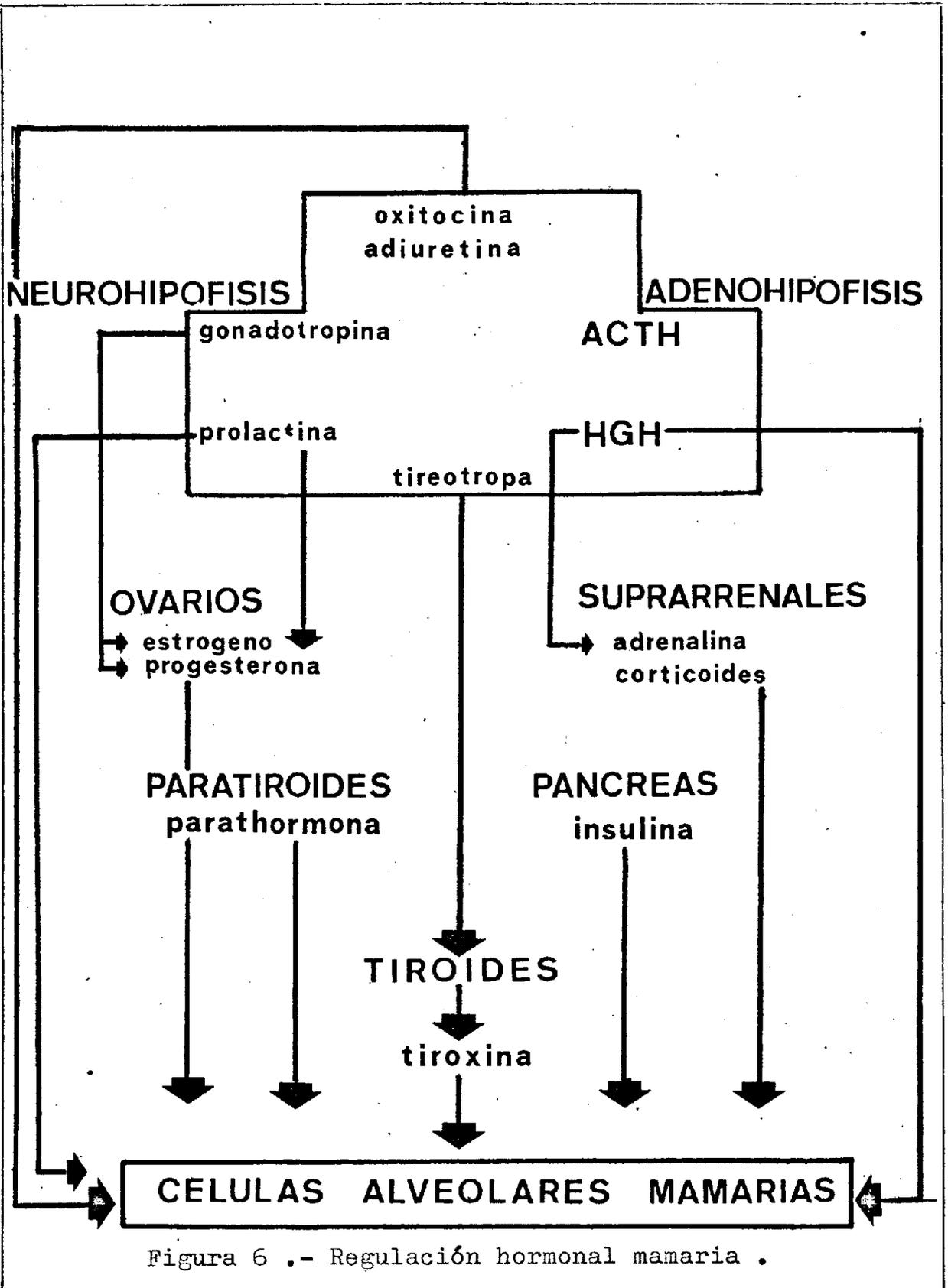


Figura 6 .- Regulación hormonal mamaria .

Tratamiento médico .-

El tratamiento médico de la mastopatía fibroquística ha sido sometido a múltiples controversias lo que ha motivado variadas clases de terapéuticas, todas con un fundamento etiopatogénico, GARCIA DIAZ y NORZAGARAI, 1.974 (25) .

Según la interpretación del clínico de que se trata se han usado elementos incluso antagonistas entre sí para la consecución de unos resultados que en ningún momento lograron ser completamente satisfactorios.

Es por esto, por lo que en la enfermedad que nos ocupa se han empleado diversos tratamientos hormonales, en el sentido de aumentar la tasa de estrógeno, GESCHICKTER, 1.947 (26), o bien de la progesterona, -- GESCHICKTER, 1.947 (26), MAUVAIS-JARVIS, 1.974 (27) , o por el contrario de antagonizar su acción, mediante la administración de hormonas masculinas, GESCHICKTER, 1.947 (28), GUILERA, 1.955 (29), GREGL, 1.970 (30).

Al aportarse un elemento más, y desde luego más importante que los anteriores, en el fisiologis

mo mamario, como es la prolactina, la hipótesis de que una actuación sobre su metabolismo podría beneficiar - a las enfermas portadoras de una mastopatía fibroquística, es enormemente sugestiva , FEIRABEND, 1.977 (31).

Ante la ausencia de un tratamiento eficaz para esta enfermedad, no pudimos sustraernos a la tentación de emplear un frenador de dicha hormona, a fin de constatar su posible acción beneficiosa sobre el - cuadro clínico, STOOL, 1.972 (32). A todo ello nos impelió aún más el poder contar ya en la farmacopea, con un producto suficientemente experimentado en la raza - humana, y por consiguiente con un conocimiento de sus posibles contraindicaciones y peligros, como es la - L-Dopa , PUJOL-AMAT, 1.974 (33).

La L-Dopa es la L-3-4-dihidroxifenilalana.

Es el inmediato precursor de la dopamina, en la cual se transforma merced a la acción de la dopa descarboxilasa.

Uno de los efectos de la dopamina, es el de mediador sináptico en el hipotálamo, para liberar sus hormonas, las cuales controlan la secreción hormonal de la hipófisis anterior.

Sin embargo, la dopamina no es posible -

usarla como tal para la obtención de dichos efectos, dado que no es capaz de atravesar la barrera hematoen_ucefálica, y es por tanto por lo que hay que recurrir a la L-Dopa, que si tiene la facultad de traspasar - dicha barrera.

Esta sustancia, utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tiene una acción importante sobre el fáctor inhibidor de la prolactina, - al que estimula, y por consiguiente, al ser aportada , origina un descenso de la secreción hipofisaria pro-lactínica.

Constituye pues, la esencia de una tesis, la aplicación de la L-Dopa en el tratamiento de la mastopatía fibroquística.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL

Hemos estudiado y sometido a tratamiento , un total de 147 pacientes, diagnosticada de mastopatía fibroquística.

De estas un grupo de 56 pacientes no las - incluimos en el conjunto porque no pudieron ser controladas por las causas que a continuación exponemos :

- Intolerancia a la medicación (L-Dopa)..... 12
- Contraindicación al tratamiento:
(depresivas, hipotensas, etc) 7
- Embarazo intercurrente 10
- Enfermedades intercurrentes 6
- Negativa a nuevas exploraciones 3
- Incomparecencias 18

Con las 91 restantes, se establecieron dos grupos : uno, de 45 enfermas, a las que se les practicaron las determinaciones rutinarias clínicas, radiológicas y de laboratorio. En lo relativo a su metabolismo horomonal se realizaron el frotis vaginal y la determinación de pregnandiol, 17 hidroxis corticoides y 17-cetosoteroides.

El otro grupo, constituido por las restantes 46 pacientes, fue sometido a las mismas determinaciones que el anterior, y además se establecieron las

tasas sanguíneas de las gonadotropinas hipofisarias, - LH y FSH, mediante técnicas de radioinmunoensayo.

Las edades de las enfermas estudiadas fueron : La más joven tiene 17 años, siendo de 62 años la mayor. La década de mayor incidencia ha sido de los 20 a 30 años, en la que se encuentran 39 enfermas, seguidas por las de los 30 a 40 años, con 23 pacientes, y la de los 40 a los de los 50, en las que hay 17. Sólo 9 mujeres tienen menos de 20 años, entre las estudiadas. - (Fig. 7) .

Respecto a la incidencia de embarazos anteriores en 43 pacientes ha habido uno o más, llegando a 9 el número de gestaciones habidas en una de las enfermas. Las restantes 48, o bien eran solteras o nulíparas.

Del total de 43 pacientes con antecedentes de embarazo, todas, excepto 8 , lactaron a sus hijos. - El tiempo de lactancia es muy variable, desde sólo unos días de duración, hasta dos años y medio, siendo la duración media de la lactancia, de tres meses y medio.

La edad de aparición de la menarquia, en este grupo de pacientes, oscila entre los 11 y los 16 años, aunque la mayor incidencia fue a los 13 años.

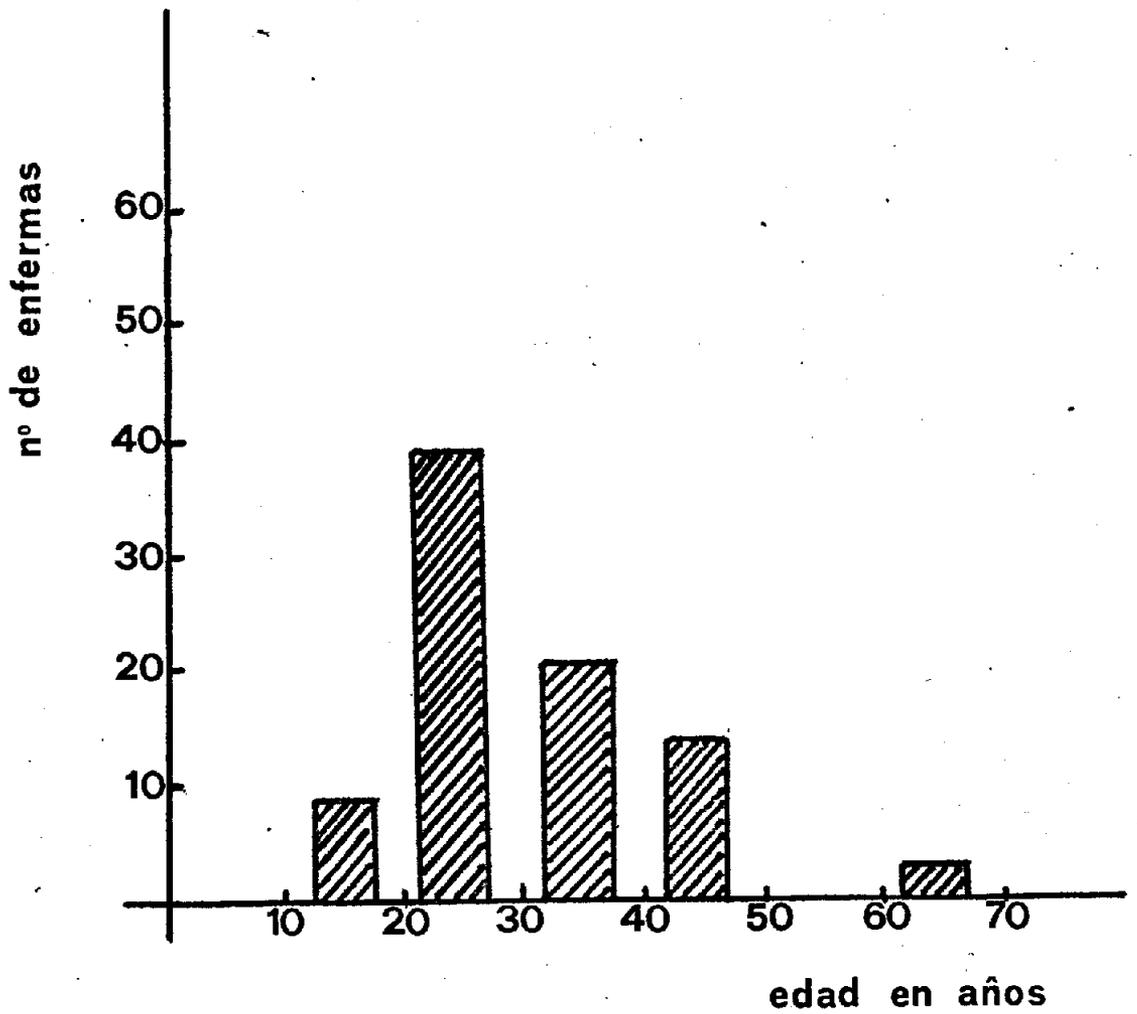


Figura 7 .- Edades .

METODO

Los estudios a los que hemos sometidos a nuestras enfermas, han seguido dos vías distintas, según el fin perseguido.

La primera vía pretende llegar al diagnóstico de la enfermedad, y para ello nos servimos de la anamnesis, la exploración clínica, la senografía, en algunos casos, la biopsia, que siempre ha sido intratoratoria.

El otro camino seguido ha pretendido llevarnos a tener un conocimiento, lo más aproximado, de la situación hormonal de cada paciente. Con este fin hemos acudido a las determinaciones de pregnandiol, de 17-hidroxicorticoides, de 17-cetosteroides, de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, y la práctica de frotis vaginales.

Además, y para una valoración más correcta del estado general de las enfermas, sin que sus resultados influyan en la valoración de la situación hormonal ni en el diagnóstico de la enfermedad, de manera rutinaria, se han practicado los análisis corrientes de velocidad de sedimentación, calcio, fósforo, etc.

Para llegar al diagnóstico de la mastopatía fibroquística nos basamos, como es lógico, fundamentalmente en la historia clínica.

En los protocolos manejados destacan como -
síntomas más frecuentes y, por consiguiente, de mayor -
valor diagnóstico, los siguientes :

a).-Dolor.- Se presenta en todas sus grada-
ciones desde la simple molestia a los dolores agudos, -
aunque esta última forma es mucho menos frecuente. Este
síntoma, aun pudiendo ser constante, suele presentarse
de modo predominante, y en muchas enfermas, de manera -
exclusiva, en el premenstruo. Así , nuestras enfermas -
han presentado en 73 casos, dolor de tipo espontáneo ,
coincidente con los días anteriores a la regla.

En 24 ocasiones el dolor sólo aparecía a la
palpación .

Hemos tenido 29 pacientes que no recibieron
ningún tipo de dolor, mientras que otras 21 presentaban
discretas molestias mamarias premenstruales, que no las
tomamos en consideración por clasificarlas como síndro-
mes de tensión mamaria premenstrual, frecuente en muje-
res normales, sin patología mamaria alguna. (Fig. 8).

b).-Tumor.- Como el síntoma anterior, varía
en tres grados muy distintos, desde aquellos nódulos mú-
ltiples y diminutos, constituyentes de la, clásicamente
denominada mama en saco de perdigones, hasta las tumorau-
ciones exuberantes de hasta 8 cm. de diámetro.

D O L O R	
TIPO DE DOLOR	N°
ESPONTANEO	73
A LA PALPACION	24
PREMENSTRUAL	21
SIN DOLOR	29

Firuga 8 .- Dolor .

En nuestros casos, las frecuencias mayores han correspondido a las tumoraciones cuyos diámetros - oscilaban entre los dos y tres centímetros, seguidas de los casos de micronódulos múltiples (40%), mientras que los tumores de más de 3 cm. de diámetro, sólo han constituido el 5% .

Los tumores de gran tamaño han sido siempre unilaterales, mientras que la bilateralidad ha sido -- prácticamente la regla en los casos de las mamas en saco de perdigones, y muy frecuente en el resto de los nódulos.

Respecto a su distribución dentro de la mama, es en el cuadrante superoexterno, donde se ubican - en su mayoría hasta alcanzar un 75% de todas las localizaciones . (Fig. 9)

c).- Secreción .- La telorrea se ha presentado en 29 enfermas, siendo su aspecto de carácter seroso en 23 casos, mientras que en 6 enfermas la secreción fue de tipo hemático.

Todas las enfermas con este síntoma, fueron sometidas sistemáticamente a biopsia peroperatoria, comprobándose, anatomopatológicamente, la existencia de una mastopatía fibroquística.

En el resto de las pacientes hubo ausencia

TUMOR	
ENTRE 2 Y 3 cm	55%
MICRONODULOS MULTIPLES	40%
MAYORES DE 3 cm	5%

Firuga 9 .- Tumor .

de secreción por el pezón .

Como complemento diagnóstico de primera - calidad, y antes de llevar a la enferma al quirófano, si existe indicación, contamos con la senografía, elemento del que no hemos prescindido en ninguno de nuestros casos y que nos ha suministrado datos que, en la mayoría de las ocasiones, nos ha permitido confirmar los diagnósticos sospechados.

Por sistema hacemos senografías de las dos mamas, en la doble incidencia, lateral y craneocaudal, al tener contacto con la enferma por primera vez, y la repetimos al mes de su tratamiento.

Los datos suministrado por esta exploración varían desde las alteraciones de la trama, EGAN , 1.974 (34), y las calcificaciones, tanto microscópicas como groseras, LE GAL, 1.976 (35) , hasta los nódulos perfectamente delimitados, EVANS y GRAVELLE , 1.975 - (36) , con el típico halo de seguridad, NIBBIO, 1.972 (37), de gran valor diagnóstico, así como las imágenes de cono truncado de las mamas secretantes, COMINO, -- RAGNI, DAVITTI y TETTI , 1.972 (38).

En 82 ocasiones la senografía nos mostró la existencia de nódulos (Fig. 10,11,12,13,).

Las alteraciones de la trama se pusieron

SENOGRAFIA	
HALLAZGOS	N°
NODULOS EVIDENTES	82
ALTERACIONES TRAMA	38
QUISTE SOLITARIO	9
CALCIFICACIONES GROSERAS	perifericas 12
	centrales 11

Figura 10 .- Hallazgos senográficos .

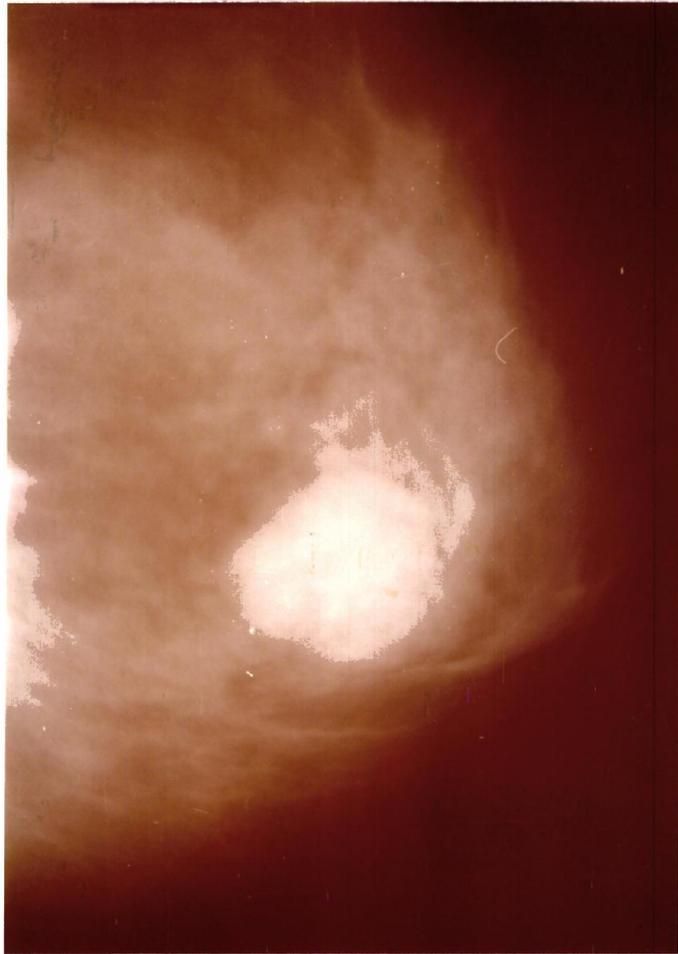


Figura 11 .- Nódulo solitario

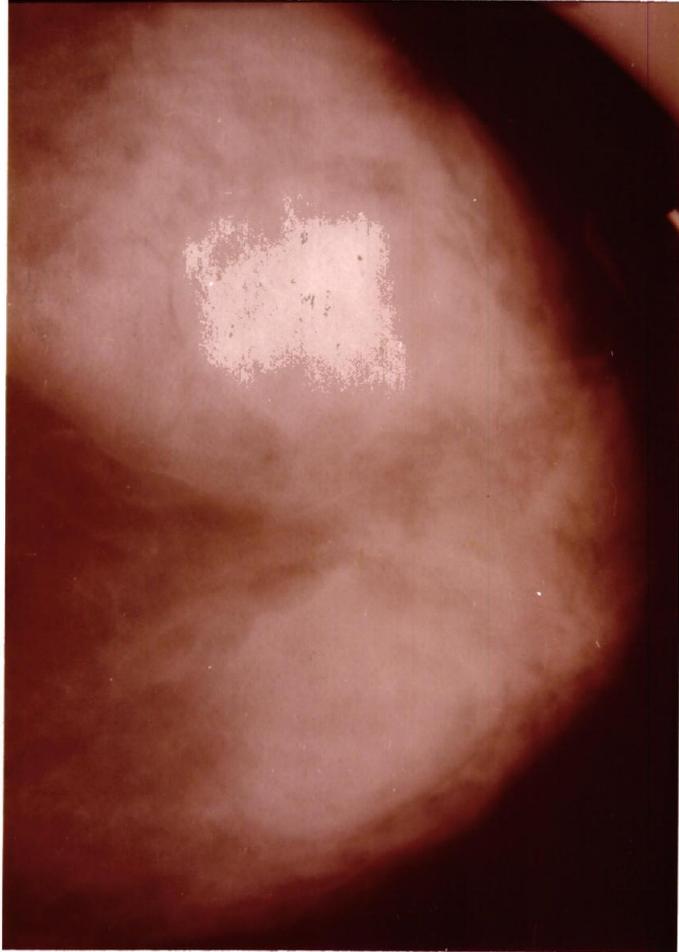


Figura 12 .- Nódulos múltiples .

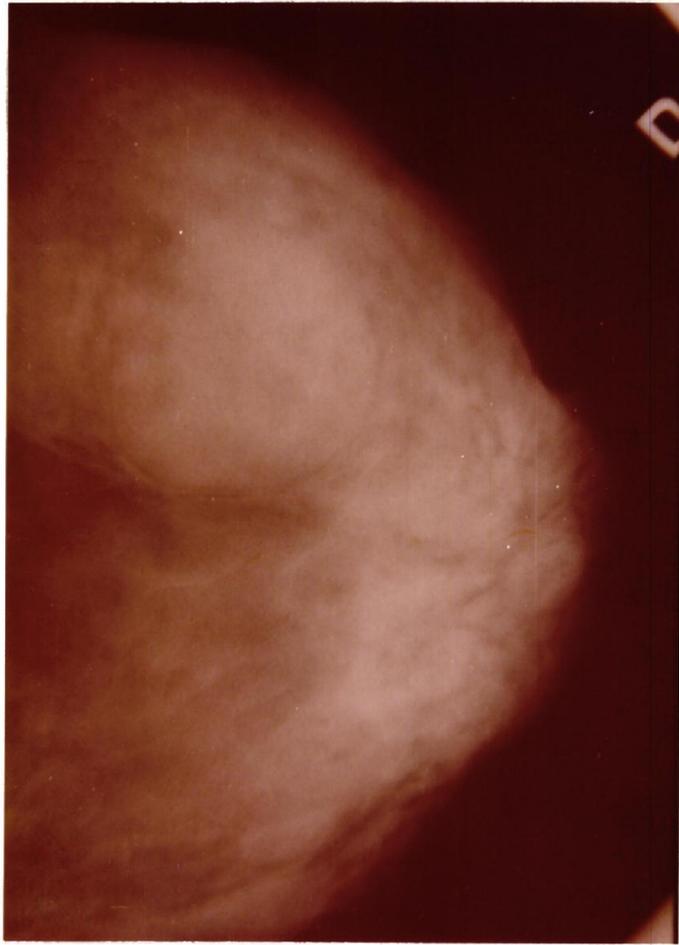


Figura 13 .- Halo de seguridad .

en evidencia en 38 enfermas, siendo especialmente interesante la aparición de una imagen en tronco de cono, existente en las mamas secretantes, y de situación subyacente al pezón, que pudimos constatar en 18 casos. - (Fig. 14,14').

En 23 pacientes se hicieron patentes las - calcificaciones groseras, en la imagen senográfica, con una distribución que varió , de las 12 imágenes en situación periférica (Fig. 15), a las 11 de asiento central (Fig. 16) .

Biopsia.- Prescindimos de ellas en aquellos casos de enfermas menores de 30 años, con una exploración clínica que revela únicamente unas mamas en saco de perdigones o bien algunos nódulos pequeños, elásticos, y diseminados en ambas mamas, y en las que las senografía no muestra más que leves alteraciones de la - trama sin que se aprecien nódulos aislados ni microcalcificciones; en estos casos damos por bueno el diagnóstico emitido y procedemos al tratamiento.

En el mismo grupo de pacientes, refiriéndonos a la edad, pero que , bien clínicamente o radiológicamente, presente un nódulo bien delimitado, procedemos a la extirpación con exámen anatomopatológico intraoperatorio.

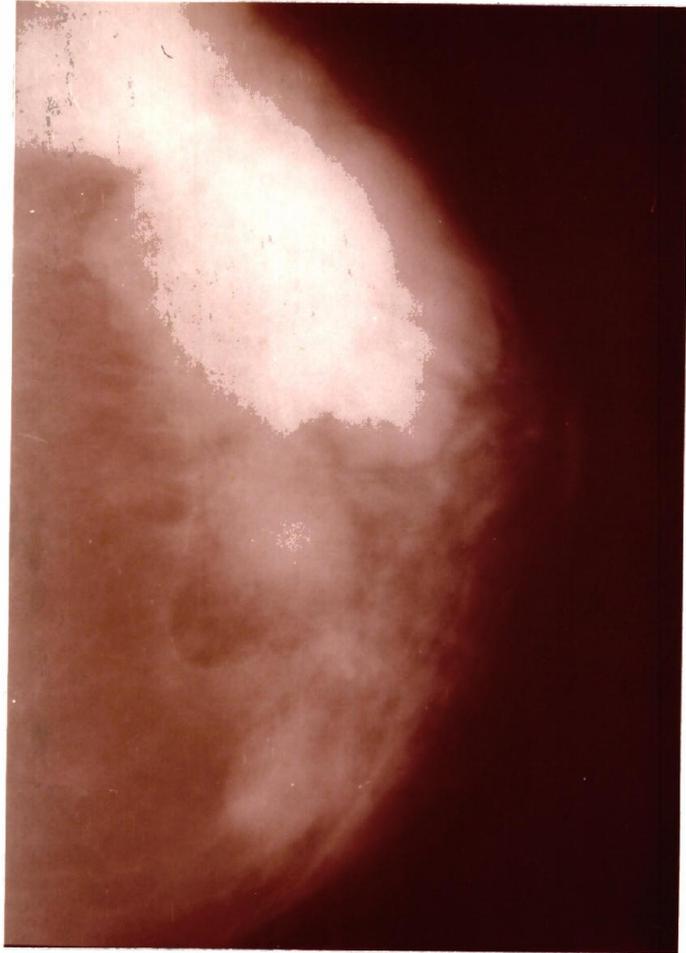


Figura 14 .- Imagen de tronco de cono



Figura 14'.- Aumento de la trama.



Figura 15 .- Calcificaciones periféricas.

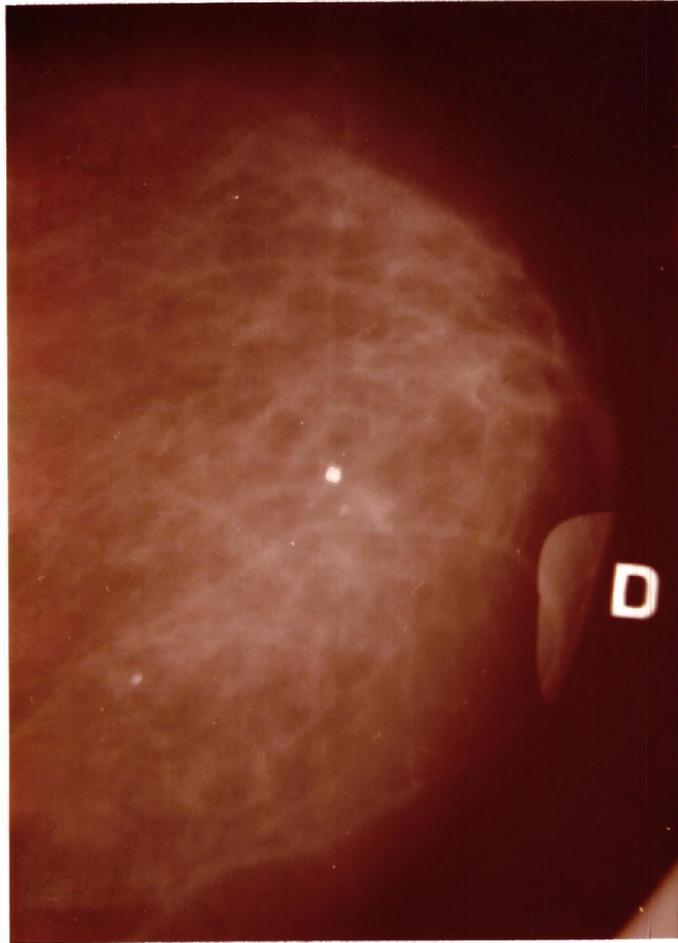


Figura 16 .- Calcificaciones centrales .

En las mujeres que han sobrepasado los 30 años, extremamos nuestros cuidados, la práctica de la biopsia la hacemos más frecuente, efectuándola siempre que -- exista un nódulo cualquiera que sean sus características; también la practicamos en todos aquellos casos en que -- existan microcalcificaciones en la senografía, aun en ausencia de síntomas clínicos.

El total de biopsias realizadas ha sido de sesenta y tres.

Dentro del método para la valoración de la situación hormonal, hemos practicado las siguientes determinaciones:

a) Citología vaginal funcional.-

b) Catabolitos urinarios:

- 17-hidroxicorticoides

- 17-cetosteroides

- pregnandiol

c) Hormonas gonadoestimulantes en sangre:

- Luteinizante (LH)

- Foliculoestimulante (FSH)

a) Citología vaginal funcional.-La recogida de muestras se ha efectuado sistemáticamente el 14º día del ciclo menstrual.

El frotis vaginal estudia las variaciones de

las células descamadas del epitelio vaginal, bajo la influencia del estado hormonal, HOUSSAY, 1.973 (39).

El frotis del producto de descamación permite establecer la fórmula de las células vaginales exfoliadas según el momento del ciclo hormonal.

Es necesario, para comprender correctamente las enseñanzas producidas por los frotis vaginales, conocer las características histológicas del epitelio vaginal y la acción de las diferentes hormonas a su nivel.

Así pues, en la mujer adulta, el epitelio -- presenta tres asientos celulares, LINQUETE, 1.973 (40) :

1º).-El plano basal.-La basal profunda o interna, formada por una sola fila de células cilíndricas de gran núcleo.

La basal externa constituida por células ovaladas y un poco mayores que las anteriores, con núcleo bien estructurado y ancho.

2º).-El plano intermedio.-Formado por células aplanadas, ovaladas, de contornos aun redondeados . Los núcleos son más pequeños.

A medida que se alejan de la basal, las células son más grandes, mientras que los núcleos se reducen.

3º).-El plano superficial.-Se caracteriza

por células planas, hexagonales, con núcleo muy denso y cada vez más pequeño. La estructura nuclear desaparece y desemboca en picnosis. Es indispensable reconocer bien -- esta picnosis que sirve de base al cálculo de los índices de los frotis. En este plano la descamación es masiva.

En la mujer menopáusica se asiste a una -- regresión progresiva del epitelio, BOTELLA, 1.952 (41), que se diferencia, pierde sus planos superficial y , posterior_{mente}, el intermedio, llegando finalmente a la atrofia completa.

El frotis vaginal interesa los planos superficial_{es} descamados de este epitelio y su aspecto varía en función de la edad o de la estimulación hormonal en el curso del ciclo.

Con arreglo a esto, en el frotis encontramos los siguientes tipos celulares:

a).-Células basales internas o profundas, de 13 a 20 micras, con núcleo de 8 a 10 micras.

b).-Células basales externas, de 15 a 25 micras, con núcleo de 6 a 9 micras, redondas, con citoplasma basófilo.

c).-Células intermedias, ovaladas, de 20 a 30 micras, o naviculares con citoplasma basófilo.

d).-Células superficiales, poliédricas, de

35 a 60 micras, de citoplasma eosinófilo y de núcleo picnótico. A veces el núcleo desaparece.

La foliculina diferencia al máximo el epitelio vaginal y se asiste pues a la descamación del plano superficial queratinizado, o sea que en el frotis hay esencialmente células superficiales, de núcleo picnótico, aisladas y a menudo eosinófilas.

La progesterona hace proliferar el epitelio, pero la descamación interesa al plano intermedio y superficial profundo. La diferenciación celular es mucho menos neta que bajo la influencia de la foliculina. El frotis comporta cúmulos de células de grandes dimensiones, pero cuyos núcleos quedan estructurados y cuyo citoplasma es cianófilo y sus bordes se pliegan.

Los andrógenos realizan un aspecto citológico bastante específico. En el frotis hay células intermedias y a veces basales, mientras que los núcleos son voluminosos, muy claros, con red cromática marcada.

En la fase foliculínica debutante del ciclo menstrual, los frotis están compuestos por células superficiales de gran núcleo y por células intermedias.

Al 10º día, la descamación es rica, las células anchas, aisladas.

En el 14º día se realiza el llamado aspecto

ovulatorio: el frotis está compuesto casi exclusivamente por células hexagonales, perfectamente extendidas, aisladas, con predominio eosinófilo. La picnosis alcanza al 60-90 % de los núcleos. Se nota a veces la presencia de hemorragias microscópicas.

Desde la fase lútea debutante se asiste a un giro citológico rápido. Las células se agrupan en cúmulos, primero dispersas y luego masivas. La eosinofilia deja paso a una basofilia intensa. Los bordes celulares se pliegan, la picnosis disminuye rápidamente.

En la fase premenstrual estos fenómenos se acentúan.

b) Catabolitos urinarios. -17-hidroxicorticoides y 17-cetosteroides. - Como una determinación más del contexto hormonal de las enfermas, aunque sin una relación directa con la esfera sexual femenina, hemos hecho estas dos determinaciones en orina.

Con objeto de no molestar a las pacientes con repetidas recogidas de orina de 24 horas, la toma de muestras se ha efectuado en el día 14º del ciclo menstrual simultáneamente con la toma de muestra para el pregnandiol.

Con estas determinaciones hemos pretendido

constatar la situación hormonal corticosuprarrenal, tanto en lo concerniente a la secreción de cortisol (17-hidroxicorticoides), GARDINER-HILL, 1.970 (42), como a la de andrógenos suprarrenales, (17-cetosteroides), GUYTON, 1.971 (43), BOTELLA LLUSIA, 1.952 (44), GARDINER-HILL, 1.970 (42).

El motivo que nos ha llevado a estos estudios ha sido el de que, como ya vimos en la fisiología, el cortisol actúa sobre el fisiologismo mamario, mientras que por la otra parte, los andrógenos se oponen a las hormonas gonadales femeninas, aunque sin una acción determinada sobre la mama, en las pequeñas dosis en que son secretados por unas suprarrenales femeninas normales.

Ninguno de estos dos elementos están sometidos a variaciones cíclicas, como ocurre con los otros elementos estudiados, LINQUETE, 1.973 (45).

Pregnandiol- Es el producto final más importante de la desintegración de la progesterona, QUEVAUVILLIERS et al., 1.970 (46).

La progesterona es la hormona progestágena fisiológica, ROGER et al., 1.975 (47), siendo su acción primordial la de permitir las modificaciones pertinentes del aparato genital de la mujer, GUYTON, 1.971 (48), que permitan la nidación del óvulo y la subsiguiente continuación del embarazo.

La progesterona es elaborada por:

a).-El cuerpo amarillo, que se desarrolla en el ovario por transformación del folículo después de la expulsión del óvulo.

b).-La placenta, que es el tejido capaz de secretar las mayores cantidades de la hormona.

c).-La corteza suprarrenal.

Normalmente la progesterona no es más que una fase en la elaboración de las hormonas corticosuprarrenales, cuyo precursor es el colesterol.

El transporte de la progesterona en la sangre se hace por una albúmina plasmática, siendo la duración media muy corta, de unos 5 minutos.

La progesterona es catabolizada en el hígado, y por una serie de hidrogenaciones sucesivas, se llega al pregnandiol.

En esta forma, la de pregnandiol, es eliminada casi toda la progesterona, mientras que el resto lo es en forma de pregnanolona y pregnanetriol.

Las cantidades de pregnandiol urinario, el cual carece de efectos progesterónicos y por tanto ha de ser determinado por reactivos químicos en la orina, ARANDA y CASTELLANOS, 1.974 (49), varían dependiendo de que la mujer se encuentre en fase folicular o luteínica.

En nuestras enfermas ha sido siempre recogida la orina, para la dosificación del pregnandiol, en el día 14º del ciclo menstrual, a fin de tener una uniformidad en los resultados y obtener unas cifras que sean consecuentes con los resultados suministrados por los frotis vaginales, cuya toma de muestras, como ya expusimos, se hizo en el mismo día del ciclo.

c).-Hormona luteinizante (LH , ICSH , metakentrina (Van Dyke)).- La LH es una glucoproteína, PI SUÑER, 1.963 (50), de peso molecular 26.000, producida por las células basófilas de la hipófisis anterior. Es fácil de purificar, habiendo sido aislada, a partir de la hipófisis, en 1.964.

La LH posee una actividad ovulatoria y luteinizante que sólo se ejerce si el ovario ha sido preparado por la FSH.

No está claro aún el mecanismo a través del cual las gonadotrofinas estimulan la luteinización y la síntesis de progesterona. Se ha indicado que en estos procesos las gonadotrofinas podrían actuar a través del cAMP ó AMP cíclico (adenosín-3,5,(cíclico)-monofosfato), ROF CARBALLO, 1.972 (51).

Una vez unida a su receptor, la LH iniciaría una serie secuencial de procesos moleculares activando a

otro componente de membrana, la adenilciclase, que cataliza la conversión del adenosintrifosfato (ATP) en AMP cíclico en el tejido ovárico.

El AMP cíclico, como mediador molecular, induce los procesos celulares que producen las respuestas ováricas alteradas que han sido atribuidas a las gonadotropinas.

El aumento de AMP cíclico inducido por la LH puede explicar alguna de las acciones de las gonadotropinas a nivel celular, pero no todas ellas. El AMP cíclico produce la luteinización de las células de la granulosa y aumenta la secreción de progesterona a partir de las células luteinizadas.

Se ha indicado que la LH y el AMP cíclico podrían producir estos cambios a través de la activación de la proteincinasa y de enzimas fosforilizantes en las células luteínicas.

Una vez activadas las enzimas fosforilizantes estimulan la glucólisis, aumentando la producción de glucosa-6-fosfato, la cual, al ser metabolizada en la vía de la hexosamonofosfato, aumenta la oferta de cofactor, la nicotinamida adenina dinucleótico fosfato reducida, NADPH.

Este factor, así como el oxígeno molecular, deben estar presentes para que se produzca la hidroxila -

ción del colesterol antes de su conversión en pregnenolona , paso fundamental en la biosíntesis de las hormonas esteroides.

La LH puede activar a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enzima que reduce la NADP y la convierte en NADPH₂ en la vía metabólica de la hexosa monofosfato, con independencia del AMP cíclico . El resultado final del aumento de NADPH es un aumento del potencial reductor de la mitocondria, donde ocurren las reacciones de hidroxilación .

Además, la acción de la LH, puede estar mediada por el AMP cíclico a través de la acción que éste tiene en la modulación de la síntesis de proteínas, por ejemplo , enzimas que intervienen en la biosíntesis de esteroides a través del control de la transcripción, y es posible , también de la traducción.

El AMP cíclico influye sobre la fosforilización de los componentes más importantes de las proteínas nucleares unidas a la cromatina, tanto histonas como nohistonas . De este modo, el AMP cíclico puede regular la actividad del ácido desoxirribonucleico -- (DNA) como patrón genético.

Se ha indicado que las proteínas fosforiladas, unidas a la cromatina, dan lugar a la liberación

de ciertas regiones de la cadena de DNA , para permitir la transcripción al ácido ribonucleico mensajero (m-RNA) por parte de la RNA-polimerasa . El(m-RNA) recién transcrito es transferido a los ribosomas en el citoplasma , lugar donde se produce la traducción de la secuencia de nucleótidos en una proteína específica.

El mecanismo de acción de la LH sobre sus células específicas consiste pues, en un complejo proceso biológico y químico en el que intervienen diversas enzimas, varias vías metabólicas , co-factores , AMP cíclico y el proceso de la síntesis protéica. Ningún mecanismo único explica la totalidad de respuestas celulares desencadenadas por esta gonadotropina , KEYE -- 1.974 (52) .

No se conoce acción extraovárica de la LH - en la mujer.

Existe una neurohormona que controla la actividad de la LH y que ha sido denominada LH-RH (LH--releasing hormone) , ORIOL-BOSCH 1.976 (53).

La regulación hormonal de la LH es mejor conocida que la de la FSH .

Dicha regulación podemos exponerla gráficamente en el esquema representado en la figura 17 .

En dicho proceso, el efector es el folículo

y luego el cuerpo amarillo.

Los efectos son la foliculina y la progesterona.

El mensaje detector-reactor es la LH-RH , siendo el hipotálamo el detector, y la hipófisis el reactor.

La LH es el factor regulado, LINQUETE 1.973 (54) . (Fig. 17) .

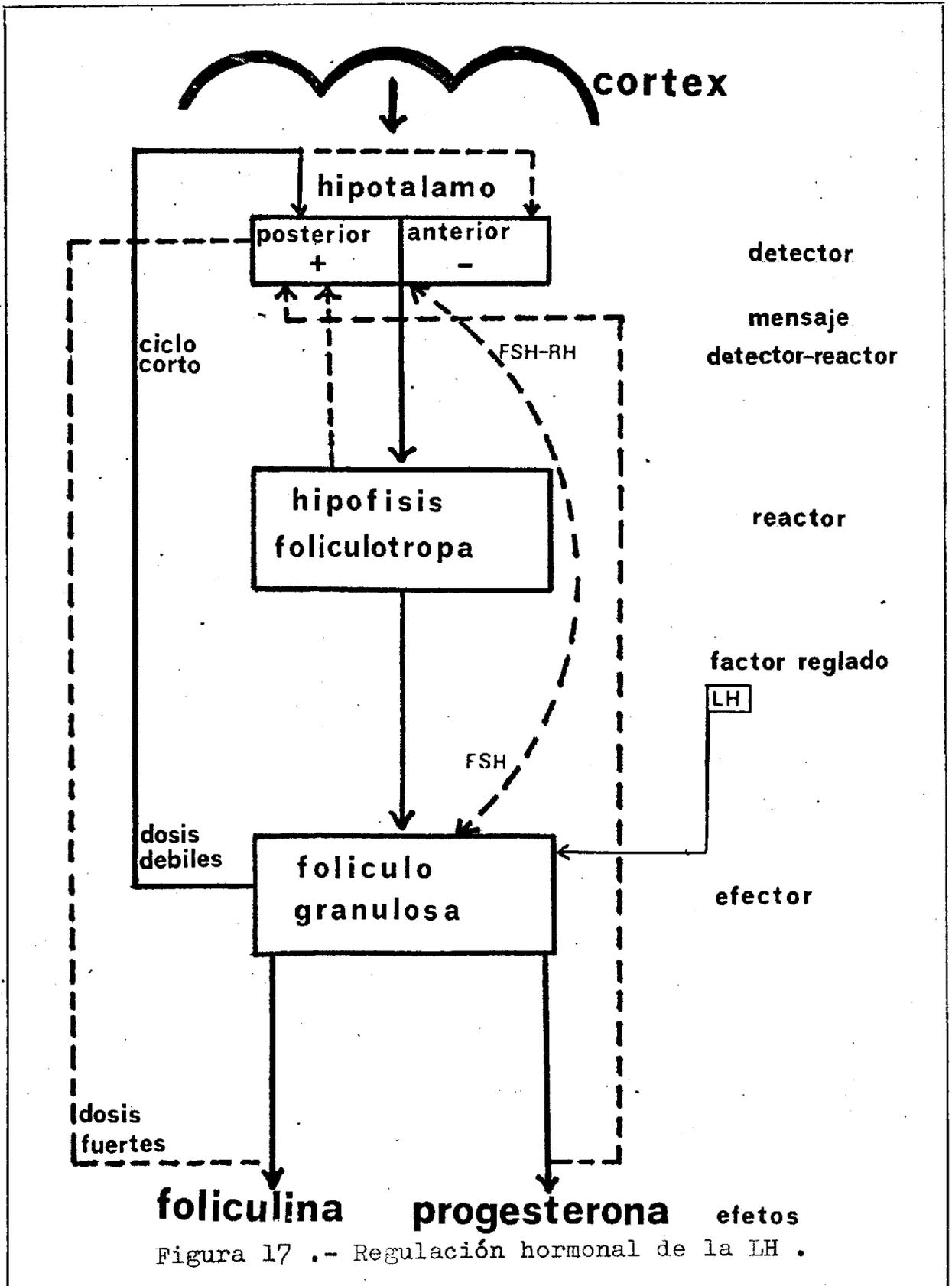
Hormona folículo estimulante.- (FSH, Thylenkentrina) .

Es un glucoprotéido de peso molecular de 30.000 , y como la LH , es producida por las células basófilas de la hipófisis anterior , NEUMAN, 1.973 (55).

La FSH estimula el crecimiento folicular, provoca la secreción de líquido folicular y favorece la proliferación de la granulosa . A nivel del ovario provoca una acumulación de glucosa, ácido láctico y aminoácidos, y activa la síntesis protéica.

No se conoce acción extragonadal de la FSH.

Existe una neurohormona que actúa sobre la secreción o liberación de la FSH , que ya en 1.967 fue aislada en la especie humana y que ha sido denominada FSH-RH (follicle stimulating hormone releasing hormone) . Su estructura es desconocida, aunque se sabe que



es de naturaleza peptídica .

En el esquema representativo de la regulación hipotálamo-hipofiso-ovárico (Fig. 18) del sistema folículo-tropo , el efector es el ovario y el folículo, el detector es el hipotálamo, estando representado el reactor por las células foliculotropas de la antehipófisis.

El FSH-RH es el mensaje detector-reactor y la FSH es el factor regulado.

La función primaria de la FSH consistiría en estimular el crecimiento folicular. Parece ser que el crecimiento del folículo destinado a ovular, se iniciaría durante la fase luteínica del ciclo menstrual anterior. Los primeros acontecimientos que se producen durante la maduración folicular consisten en la mitosis de las células de la granulosa y en la transformación del estroma en capas de células de la teca.

Esta fase de maduración folicular se acompaña de un aumento progresivo de las concentraciones de FSH circulante, que se inicia en la segunda mitad de la fase luteínica del ciclo anterior, y de niveles bajos de LH, FRANCHIMONT 1.971 (56) .

El desarrollo folicular durante la segunda mitad de la fase folicular del ciclo , se acompaña de un aumento de la producción de estrógenos. Durante es-

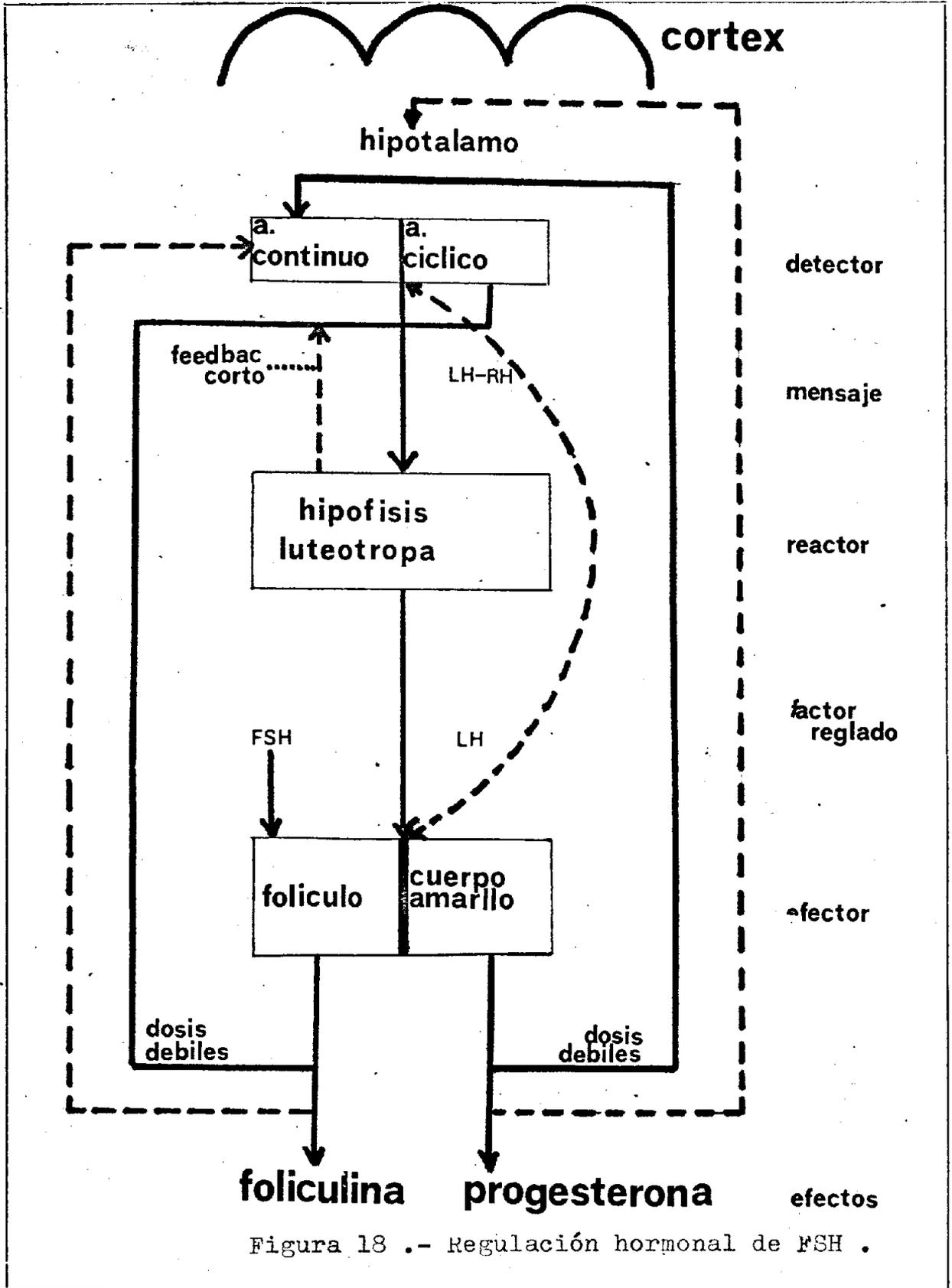


Figura 18 .- Regulación hormonal de FSH .

ta fase , la FSH disminuye lentamente, ABRAHAM et al. 1.972 (57) , quizás en respuesta a la acción negativa de la retroacción de los estrógenos, en especial del - estradiol .

Ambas hormonas godanotrópicas, LH y FSH , mantienen una estrecha relación .

Esta sinergia se observa en las variaciones de las tasas plasmáticas de estas hormonas, como en el desarrollo normal del ciclo menstrual, AUDI PARERA 1.975 (58) .

Por dosificación radioinmunológica, se ve - que existe un pico de FSH y otro de LH, que aparecen a la vez en medio del ciclo menstrual , en el momento que la curva menotérmica pasa por su punto más bajo.

La relación LH/FSH en el momento del acmé - alcanza un valor medio de 6,7 .

En ciertos casos el pico de LH precede al de FSH, FRANCHIMONT 1.969 (59) .

En fase folicular, y en periodo luteal, las tasas de LH y FSH son bajas y de valor cercano ; la tasa de FSH es más elevada en la primera parte del ciclo que en la segunda.

En los animales hipofisectomizado , únicamente la administración simultánea de FSH y LH provoca

el crecimiento del folículo, la secreción de estrógeno y la postura ovular.

Para que el cuerpo amarillo se convierta - en funcional se precisa además de la acción de la prolactina.

La regulación de la secreción de gonadotropinas por la acción del feed-back , es esencial, BAIRD 1.974 (60), siendo múltiples las pruebas existentes de ella :

- Toda disminución de la tasa de las hormonas circulantes produce una hipersecreción de las gonadostimulinas .

- Todo aumento de la tasa de hormonas circulantes conduce al reposo de la hipófisis. La administración de hormonas, SHERMANN 1.974 (61) , produce así una atrofia de los ovarios.

PAUTA DEL TRATAMIENTO MEDICO SEGUIDO.-

Efectuados los exámenes clínicos, radiológicos y analíticos que hemos desarrollado, pasamos a la terapéutica con la L-Dopa , que efectuamos de la siguiente manera :

Empleamos la vía oral y administramos el fármaco en forma de cápsulas, generalmente de 250 mg.,- aunque en ocasiones, como más adelante explicaremos, - usamos las cápsulas de 100 mg.

El tratamiento lo instauramos durante un mes, empezando con una dosis de 250 mg. durante los dos primeros días, 500 mg. durante los dos siguientes , para pasar a la dosis máxima que hemos manejado, que es de 750 mg. durante los demás días, hasta completar el mes de tratamiento.

En ocasiones se presentan intolerancias gástricas, en forma de náuseas y vómitos, que nos han obligado a bajar la dosis diaria a 500 mg. e incluso menos, aunque en la mayoría de las ocasiones, esas dosis de 500 mg. han bastado para que desaparezca la intolerancia.

En aquellas enfermas con antecedentes gástricos o vomitadoras habituales, hemos empleado las cápsulas de 100 mg. , llegando a una dosis máxima de 300 mg. / día , aunque estos casos han sido los menos.

Una vez concluido el mes de tratamiento, ha cemos la revisión completa de las enfermas, en sus tres aspectos : clínico, radiológico y analítico, a fin de - llegar a una valoración, lo más correcta posible, de los resultados obtenidos.

METODO DE TRABAJO ESTADISTICO.-

Partimos de un bloque de información clínica constituido por los valores de 18 variables correspondientes a 150 pacientes, antes y después de suministrarles el medicamento (L-DOPA); las seis primeras variables representan, cuantitativamente, los antecedentes de las enfermas (edad, menarquia, fórmula menstrual, embarazos, lactancia), por lo que sólo han sido tenidas en cuenta en el estado anterior a la administración de la medicación. La ausencia de información en cualquiera de las variables se ha señalado asignándole a la misma un asterisco.

El bloque de información ha sido procesado por medio de un ordenador IBM 1130, modelo 2 B.

En los dos estados, antes y después, se han estimado separadamente los parámetros que definen las distribuciones de dichos conjuntos muestrales (valor medio, desviación típica, etc.).

Se calcula igualmente un intervalo de confianza para el valor medio, lo que nos permitirá, mediante la comparación de intervalos, establecer la eficacia del medicamento desde el punto de vista analítico. Se han obtenido también los coeficientes de correlación antes y después.

La característica esencial, desde el punto de vista estadístico, de los dos colectivos muestrales que son objeto de nuestro estudio y, consistente en la ordenación de datos por paciente, constituye una información -- valiosa que se pierde al procesarlo separadamente, por lo que hemos creído oportuno definir un nuevo conjunto muestral formado por las diferencias de los valores de las 12 variables, a partir de la 6ª, al que hemos estudiado sus parámetros representativos, intervalos de confianza y coeficientes de correlación. Hay que hacer notar que la ausencia de información en algunas de las variables, antes o después, hace que este conjunto sea más pequeño que cualquiera de los dos anteriores.

Desde el punto de vista matemático, el -- problema ca dentro de la ESTADÍSTICA INDUCTIVA, cuyo propósito general consiste en obtener conocimiento o información de una población a través de una muestra de la misma.

Por consiguiente, es objetivo fundamental de la misma, conocer, probabilísticamente, si las conclusiones deducidas de esa muestra, son compatibles con la hipótesis de que habríamos llegado a las mismas conclusiones de haber experimentado con toda la población o universo a que la citada muestra pertenece.

Dos problemas fundamentales se presentan en nuestro objetivo :

1º).- El modo de obtener de un conjunto de datos ordenados o sin ordenar unos determinados estimadores que nos resuman las características esenciales contenidas en los mismos.

2º).- Deducción de distribuciones de colectivos teóricos de datos con arreglo a postulados preestablecidos y a propiedades determinadas que suponemos en los datos ; De estas distribuciones se obtienen - parámetros que se corresponden con los estimadores obtenidos de los datos experimentales .

Supuestas conocidas estas distribuciones teóricas, tenemos por tanto, los elementos necesarios para relacionar entre sí los elementos experimentales con el modelo teórico y de este modo poder inducir - propiedades, o parámetros, o leyes de colectivos, de los que suponemos obtenidos los datos experimentales - que estamos estudiando.

Estimadores de una distribución .- El estudio y comparación de distribuciones de frecuencia - de los datos o muestra de una población puede simplificarse definiendo a partir de ellos ciertos índices o parámetros que representen aquellos en forma resumi-

da y comprensible.

Estos índices o parámetros son de tres -
clases :

- Medidas de localización o posición (pro-
medios) .
- Medida de variabilidad (dispersiones).
- Medidas de enlace (índice de correlación).
- Medidas de posición .- Constituye las me-
didias de tendencia central. Determinan el valor alrede-
dor del cual se agrupan las frecuencias de la muestra
o desviación .

Estas medidas son :

La Media = \bar{x}

La Mediana = Mdna

La Moda = Mo

La Media.- Es el cociente de dividir la -
suma de los valores de una variable por el número de -
ellos :

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$$

La mediana .- Es el punto de la escala que
divide los datos de tal manera que dejan por encima de
este estadístico al 50% de las frecuencias (datos) y -
por debajo al otro 50% .

La moda .- Es el valor de la escala que se repite más veces.

Medidas de variabilidad o dispersión .- Las más usadas son :

Amplitud total = A

Desviación típica = σ

Amplitud total .- Da la idea de la dispersión de los datos o de algún promedio, respecto a los datos extremos *

$$A = x_M - x_m + 1$$

x_M = Valor máximo ; x_m = Valor mínimo

Desviación típica .- Es la raíz cuadrada de las diferencia de cada dato con respecto a la media, elevadas al cuadrado.

Es un índice que indica como se agrupan o desvían los datos en torno a la media .

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{N}}$$

Índice de correlación .- Término matemático usado para indicar la intensidad y sentido de la relación entre datos pertenecientes a dos variables .

Si al incrementar los valores de una variable aumentan también los de otra, se dice que hay correlación positiva entre ambas.

Si en dos variables, a un aumento de los valores de una, corresponde una disminución de los valores de la otra, se dice que hay correlación negativa.

Cuando a valores altos, medios o bajos de una variable corresponden valores de cualquier tipo de la otra, se dice que no hay correlación entre ambas.

Coefficiente de correlación de PEARSON.- Se calcula mediante la fórmula *

$$r_{xy} = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{N \sigma_x \sigma_y}$$

y su campo de variabilidad está en una escala que oscila entre 1 (correlación perfecta positiva) y -1 (correlación perfecta negativa), pasando por el valor 0 -- (ausencia de toda correlación) .

En una primera aproximación, para la interpretación cuantitativa del coeficiente de correlación r , usaremos la tabla de GUILFORD (RODRIGUEZ FEMENIA 1.975) (62) :

r	CORRELACION
0 < r < 0,20	PEQUEÑA, relación poco intensa
0,20 < r < 0,40	RELACION PEQUEÑA, pero apreciable
0,40 < r < 0,70	RELACION CONSIDERABLE
0,70 < r < 0,90	ALTA, relación intensa
0,90 < r < 1	MUY ALTA, relación muy intensa

Significación del coeficiente de correlación de PEARSON.- Supongamos que de una muestra de N pares de datos, hemos obtenido un coeficiente de correlación r ¿ Qué significación estadística tiene ? , ¿ Ha surgido por azar ? . En la población a la que la muestra pertenece ¿ sería la correlación distinta de cero ? .

El proceso para averiguar la significación de r es el mismo que se utiliza para cualquier estadística.

El error típico del coeficiente de correlación de PEARSON es :

$$\sigma_r = \frac{1 - r^2}{\sqrt{N - 1}}$$

Se calcula a partir de este error la RAZON CRITICA

$$RC = \frac{r}{\sigma_r} = \frac{r \sqrt{N - 1}}{1 - r^2}$$

que nos permite, consultando con la tabla 1 de la distribución t de STUDENT, el nivel de confianza que podemos tomar en los resultados obtenidos CRAMER 1.963 (63).

Los procedimientos para hallar la significación y fiabilidad de r descritos anteriormente, sólo son válidos cuando la distribución muestral de r es normal (cosa que hemos admitido en todo nuestro trabajo), la distribución de r suele ser normal :

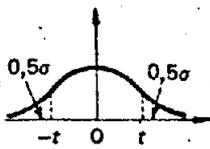
- Cuando N es mayor que 50
- Cuando r es menor de 0,80 y mayor de 0,20

Cuando r es mayor de 0,80 suele tomarse - como razón crítica

$$RC = r \sqrt{N - 1}$$

Intervalos de confianza.- En la teoría de la estimación señalada anteriormente, cualquier parámetro desconocido se estima mediante una medida única. Una estimación de este tipo no es, por lo general suficiente como solución satisfactoria de un problema práctico.

Tabla Distribución t de Student



Grados de libertad p	Probabilidad α			
	0,10	0,05	0,01	0,001
1	6,314	12,706	63,657	636,619
2	2,920	4,303	9,925	31,598
3	2,353	3,182	5,841	12,941
4	2,132	2,776	4,604	8,610
5	2,015	2,571	4,032	6,859
6	1,943	2,447	3,707	5,959
7	1,895	2,365	3,499	5,405
8	1,860	2,306	3,355	5,041
9	1,833	2,262	3,250	4,781
10	1,812	2,228	3,169	4,587
11	1,796	2,201	3,106	4,437
12	1,782	2,179	3,055	4,318
13	1,771	2,160	3,012	4,221
14	1,761	2,145	2,977	4,140
15	1,753	2,131	2,947	4,073
16	1,746	2,120	2,921	4,015
17	1,740	2,110	2,898	3,965
18	1,734	2,101	2,878	3,922
19	1,729	2,093	2,861	3,883
20	1,725	2,086	2,845	3,850
21	1,721	2,080	2,831	3,819
22	1,717	2,074	2,819	3,792
23	1,714	2,069	2,807	3,767
24	1,711	2,064	2,797	3,745
25	1,708	2,060	2,787	3,725
26	1,706	2,056	2,779	3,707
27	1,703	2,052	2,771	3,690
28	1,701	2,048	2,763	3,674
29	1,699	2,045	2,756	3,659
30	1,697	2,042	2,750	3,646
40	1,684	2,021	2,704	3,551
60	1,671	2,000	2,660	3,460
120	1,658	1,980	2,617	3,373
∞	1,645	1,960	2,576	3,291

Tabla I .-

Para obtener una medida de la precisión de un estimador α^* del parámetro desconocido α se hallan dos números positivos δ y ξ tales, que la probabilidad de que el parámetro verdadero α quede incluido en el intervalo $(\alpha^* - \delta, \alpha^* + \delta)$ sea igual $1 - \xi$:

$$P(\alpha^* - \delta, \alpha^* + \delta) = 1 - \xi$$

La probabilidad dada $1 - \xi$ recibe el nombre de coeficiente o grado de confianza, CHACON, 1.955 (64) .

En resumen, se llama intervalo de confianza de un parámetro α^* , al intervalo $(\alpha^* - \delta, \alpha^* + \delta)$ - dentro del cual existe un grado de confianza P de que se halle el verdadero parámetro.

En lo que sigue, y admitiendo que los conjuntos muestrales que son objeto de nuestro estudio obedecen a leyes de distribución normales, obtenemos intervalos de confianza para los diversos parámetros.

Para la media (\bar{x}) se toma como intervalo de confianza :

$$\left(\bar{x} - t_p \frac{s}{\sqrt{n-1}}, \bar{x} + t_p \frac{s}{\sqrt{n-1}} \right)$$

correspondiente a un grado de confianza del $1-p/100$, - en donde t_p es el valor de la variable de la distribu;

ción de STUDENT, correspondiente al p por ciento para n menos 1 grados de libertad de la tabla II .

Interpretación .- Se elige, en primer lugar, y de forma definitiva, un porcentaje fijo p ; de la tabla se calcula t_p , y del colectivo muestral se conoce el valor medio (\bar{x}) y la desviación típica (S) lo que nos permite calcular el intervalo de confianza especificado en la fórmula anterior, que nos da una regla para estimar el valor medio m de toda la población o universo al que el citado colectivo muestral pertenece, asociado a un riesgo constante de error igual al p % , en donde p puede elegirse arbitrariamente, MAISEL 1.973 (65) .

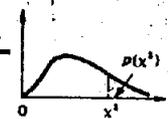
El porcentaje constante p se conoce por -- NIVEL DE SIGNIFICACION. En la mayoría de los campos de aplicación se ha hecho práctica corriente la de trabajar preferentemente con uno de los niveles 5 % , 1 % ó 0,1 % .

La DESVIACION TIPICA (S) .- Se toma como regla de estimación la siguiente :

$$P \left(\frac{\sigma\sqrt{n}}{\chi_{p''}} < S < \frac{\sigma\sqrt{n}}{\chi_{p'}} \right) = 1 - \frac{P}{100}$$

donde $p' = 100 - \frac{1}{2} p$; y $p'' = \frac{1}{2} p$

Tabla Distribución χ^2



Grados de Libertad	0,99	0,95	0,90	0,80	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,01	0,001
1	0,000157	0,00393	0,0158	0,0642	0,148	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	6,635	10,827
2	0,0201	0,103	0,211	0,446	0,713	1,386	2,408	3,219	4,605	5,991	9,210	13,815
3	0,115	0,352	0,584	1,005	1,424	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	11,345	16,268
4	0,297	0,711	1,064	1,649	2,195	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	13,277	18,465
5	0,554	1,145	1,610	2,343	3,000	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	15,086	20,517
6	0,872	1,635	2,204	3,070	3,828	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	16,812	22,457
7	1,239	2,167	2,833	3,822	4,671	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	18,475	24,322
8	1,646	2,731	3,490	4,594	5,527	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	20,090	26,125
9	2,088	3,325	4,168	5,380	6,393	8,343	10,657	12,242	14,684	16,919	21,666	27,877
10	2,558	3,940	4,865	6,179	7,267	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	23,209	29,588
11	3,053	4,575	5,578	6,989	8,148	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	24,275	31,264
12	3,571	5,226	6,304	7,807	9,034	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	26,217	32,909
13	4,107	5,892	7,042	8,634	9,926	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	27,688	34,528
14	4,660	6,571	7,790	9,467	10,821	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	29,141	36,123
15	5,229	7,261	8,547	10,307	11,721	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	30,578	37,697
16	5,812	7,962	9,312	11,152	12,624	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	32,000	39,252
17	6,408	8,672	10,085	12,002	13,531	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	33,409	40,790
18	7,015	9,390	10,865	12,857	14,440	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	34,805	42,312
19	7,633	10,117	11,651	13,716	15,352	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	36,191	43,820
20	8,260	10,851	12,443	14,578	16,266	19,377	22,775	25,038	28,412	31,410	37,566	
21	8,897	11,501	13,240	15,445	17,182	20,377	23,858	26,171	29,615	32,671	38,932	46,797
22	9,542	12,338	14,041	16,314	18,101	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	40,289	48,268
23	10,196	13,091	14,848	17,187	19,021	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	41,638	49,728
24	10,856	13,848	15,659	18,062	19,943	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	42,980	51,179
25	11,524	14,611	16,473	18,940	20,867	24,337	28,172	30,675	34,382	37,652	44,314	52,620
26	12,198	15,379	17,292	19,820	21,792	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	45,642	54,052
27	12,879	16,151	18,114	20,703	22,719	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	46,963	55,476
28	13,565	16,928	18,939	21,588	23,647	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	48,278	56,893
29	14,256	17,708	19,768	22,475	24,577	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	49,588	58,302
30	14,953	18,493	20,599	23,364	25,508	29,336	33,530	36,250	40,256	43,773	50,892	59,703

Tabla II .-

y donde $\chi^2_{p'}$ y $\chi^2_{p''}$ son los valores p' y p'' porcentuales de la distribución χ^2 para $n-1$ grados de libertad y cuya lectura tomamos de la tabla .

Significación de las variables .-

Edad.....	1
Menarquia.....	2
Duración de la menstruación.....	3
Frecuencia menstrual.....	4
Embarazos.....	5
Tiempo de lactancia.....	6
1ª hora, velocidad sedimentación....	7
2ª hora, velocidad sedimentación....	8
Calcio.....	9
Fósforo.....	10
17-cetosteroides.....	11
17-hidroxisteroides.....	12
Pregnandiol.....	13
LH.....	14
FSH.....	15
Frotis vaginal (SE).....	16
Frotis vaginal (SC).....	17
Frotis vaginal (I).....	18

RESULTADOS

RESULTADOS CLINICOS

Una vez efectuado el tratamiento con L-Dopa durante un mes ,se procedió sistemáticamente a la revisión de las enfermas en sus tres aspectos: clínico, seno- gráfico y analítico.

De los datos aportados por esta revisión sacamos las conclusiones pertinentes, que iremos analizando, dando cuenta de las variaciones cuantitativas y cualitativas observadas.

La revisión clínica, en sus dos vertientes, anamnesis y exploración, fue encaminada a resaltar los -- cambios presentados tras la medicación, por los tres síntomas principales que ostentaban anteriormente las enfermas, es decir, el dolor, el tumor y la secreción por el pezón.

DOLOR.- Como ya hicimos mención, este es el síntoma subjetivo de mayor importancia y quizás el más constante, en sus diversas gradaciones. Como dato subjetivo que es, su valoración no puede estar sometida a una determinación cuantitativa perfecta al no poder ser medido físicamente. No obstante, el estudio comparativo de lo manifestado por la enferma en las fases pre y postratamiento, nos permite extraer conclusiones notorias.

Hay que hacer resaltar dos aspectos importantes de este síntoma:

a).-Aquellos casos en que el dolor se presentaba de una manera espontánea.

b).-Enfermas en que el dolor sólo aparece -- con las maniobras palpatorias.

Ateniéndonos a esto, hemos considerado los resultados del tratamiento como excelentes, cuando se ha conseguido la desaparición completa del dolor, tanto espontáneo como al palpar las mamas. Este resultado se obtuvo en 38 de las pacientes tratadas, lo que corresponde a un porcentaje del 52%. (Fig.19).

Cuando el sintoma dolor espontáneo desapareció, pero conseguimos provocarlo con las maniobras palpatorias, consignamos los resultados como buenos, y en este grupo fueron encuadradas 16 de las enfermas, correspondiendo a un porcentaje del 21,9%.

En ocasiones, las enfermas referían su mejoría con respecto al dolor, pero seguían apreciando molestias mamarias en los días anteriores a la menstruación, desapareciendo una vez presentada aquella. En estos casos los resultados los catalogamos como regulares, y alcanzan una cifra de 14, o sea el 19,1 % de las enfermas tratadas.

Por último, hubo 5 enfermas que siguieron con las mismas molestias dolorosas que aquejaban antes del

MODIFICACION DEL DOLOR TRAS EL TRATAMIENTO		
CAMBIOS	Nº	%
desaparicion completa	38	52
desaparicion del dolor espontaneo y reaparicion del mismo con la explo- racion	16	21
persistencia de molestias en el premenstruo	14	19
persistencia del dolor	5	6,6

Figura 19 .-

tratamiento, por lo que consideramos que los resultados fueron malos en el 6,6%.

Hay que hacer constancia de que los fenómenos de tensión mamaria premenstrual, con molestias dolorosas, evolucionaron magníficamente al administrar L-Dopa, añadiendo otro dato, y este es que, tras la medicación, las mamas se hacían flácidas, sobre todo en aquellos casos en que por su turgencia anterior, llegaban incluso a provocar molestias dolorosas.

En resumen, y a la vista de lo expuesto, vemos que catalogadas como de resultados excelentes o buenos, había 54 pacientes, mientras que aquellas en que la medicación no hizo efecto, solo alcanzaron un número de 5, con lo cual nos podíamos sentir satisfechos de la mejoría encontrada al empleo de la L-Dopa, por lo menos en lo que al síntoma dolor concierne.

TUMOR.-Si el síntoma dolor es molesto por se, el síntoma tumor no lo es menos, por cuanto que las enfermas normalmente lo perciben, sabiendo lo que este hallazgo conlleva de ansiedad en las mujeres, y más aún con la frecuencia con que se asimila a otro proceso maligno.

La diferencia de este síntoma con el anterior es que, al ser un síntoma objetivo, las deducciones que podemos sacar de sus variaciones son más fidedignas,

al ser algo mensurable por nosotros y no sometido solamente a la apreciación de las enfermas.

Si efectivamente las conclusiones extraídas son más valorables, hay que hacer constar que los resultados finales, respecto a este síntoma, vienen alterados en su número, puesto que no todas las desapariciones del tumor fueron imputables al tratamiento médico, dado que en 40 casos el tumor fue extirpado quirúrgicamente, valorando exclusivamente las variaciones determinadas por la administración del medicamento.

Como es natural, los resultados los consideramos excelentes, cuando las enfermas nos referían que ya no se palpaban su tumoración y nosotros, tras la exploración detenida, no conseguíamos ponerla en evidencia. Esto ocurrió en 9 casos, siendo el porcentaje, para estos resultados excelentes, del 22,5 %, sensiblemente menor, como era fácil de esperar, a los obtenidos con el síntoma anterior.

En 11 de las enfermas persistía la tumoración, pero era fácilmente constatable la disminución de su tamaño, en ocasiones hasta la mitad del presentado al principio. Este porcentaje del 27,5 %, lo encuadramos entre los resultados que consideramos como buenos.

En 13 enfermas, los resultados los consideramos como regulares, ya que la disminución de tamaño encon -

trado no fue significativo. En la mayoría de estas enfermedades la exploración clínica vino a arrojar un jarro de agua fría sobre sus ilusiones, ya que para ellas, en sus manobras autoexploratorias, la tumoración había desaparecido, pero la exploración clínica detenida las ponía en evidencia, aunque quizás con menor entidad que previamente al tratamiento.

Los resultados fueron malos, refiriéndonos al síntoma tumor, en 7 casos, es decir que el síntoma permaneció invariable tras la administración de L-Dopa-

Analizando estos resultados, resalta claramente, que las variaciones experimentadas por el tumor con respecto a la mejoría, son significativamente menores a las experimentadas por el síntoma dolor, y esto lo atribuimos, por un lado, a la subjetividad de este último síntoma, y por otro, a que, al ser el tumor algo orgánico y objetivo, su regresión siempre será más difícil de conseguir.

Pero no siempre la tumoración única o múltiple es ostensible, sino que las enfermas presentaron también la llamada mama en saco de perdigones y, ante esta forma, los cambios experimentados nos permitieron sacar algunas conclusiones.

En aquellos casos en que este tipo glandular se presentaba en mujeres con mamas pequeñas y que clínica-

mente considerabamos que podrían padecer una adenosis , la mejoría objetiva obtenida fue casi insignificante, ocurriendo de modo totalmente opuesto en los casos de mama en saco de perdigones, de mujeres con glándulas normalmente constituidas , en que la desaparición de las nodulaciones fue prácticamente la regla.

Llevando al lenguaje de los números, diremos que en 18 de estas pacientes, los resultados los clasificamos como malos , y en 8 en las que desapareció la sintomatología, como excelentes.

Resumiendo lo referente a la sintomatología nodular, tanto única como múltiple y micronodular , podemos decir que los resultados fueron excelentes en 17 -- ocasiones, buenos en 11 , regulares en 13 , mientras que los malos alcanzaron la cifra de 25.

TELORREA.-En lo que respecta a la secreción por el pezón , dado que todas nuestras pacientes con este síntoma fueron sistemáticamente sometidas a biopsia peroperatoria, no podemos constatar si existió o no la mejoría, ya que el sintoma fue hecho desaparecer por medios cruentos.

Es preciso señalar, no obstante , que aún no encontrándose en el grupo de enfermas que aquí trata -

mos, la galactorrea, en las ocasiones en que les administramos la L-Dopa, desapareció por completo.

SENOGRAFIA.-Vistos los resultados obtenidos de la clínica, pasaremos a estudiar lo que nos aporta la repetición de la senografía, tras haber efectuado el tratamiento.

Al observar las imágenes senográficas posteriores al tratamiento, debemos de fijarnos en los mismos detalles que nos sirvieron para llegar al diagnóstico de la enfermedad, pero en esta ocasión, la situación se ha alterado considerablemente, dado que 63, de las pacientes han sufrido maniobras quirúrgicas en la mama, al practicárseles la biopsia, cualquiera que haya sido la indicación para llevarla a cabo : secreción , nódulos aislados, microcalcificaciones senográficas, etc.

A esto hay que añadir que las calcificaciones groseras, a no ser que hayan sido extirpadas con la pieza extraída para la biopsia, no van a experimentar cambio alguno , al ser irreversibles.

Hecha esta salvedad y haciendo constancia previa de la extirpación de la mayoría de los nódulos , podemos comprobar la disminución del diámetro observada en varios casos de nódulos en los que no hubo indicación operatoria, disminución ésta, que en algún caso determina -

do llegó a ser espectacular.

De este estudio comparativo senográfico previo y posterior al tratamiento, hemos podido recoger datos abundantes referentes a la disposición de la trama, pudiéndose observar una clarificación de ésta en todos aquellos casos en que la mejoría clínica fue ostensible. (Figs.20 y 21).

Importancia decisiva ha tenido el estudio de las imágenes senográficas de la mama no operada, y en aquellos casos en que se practicó biopsia unilateral. Aquí nos ha sido más fácil poder seguir la evolución al no existir las alteraciones consecutivas a las maniobras quirúrgicas, pudiéndose constatar de manera fehaciente , la anterior afirmación de la clarificación de la trama (figs.22 y 23).

Analizando globalmente las variaciones clínicas y senográficas presentadas tras la administración de la L-Dopa , hemos establecido cuatro grupos de resultados en los que hemos clasificado a nuestras pacientes:

Resultados EXCELENTES

Resultados BUENOS

Resultados REGULARES

Resultados NULOS

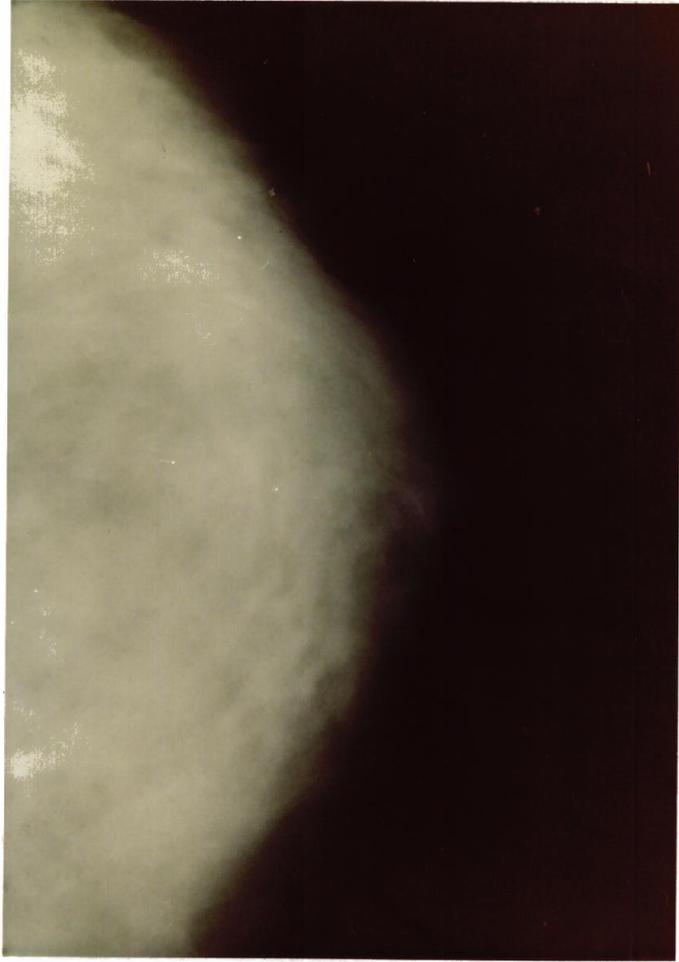


Figura 20 .- Senografía antes del tratamiento.-

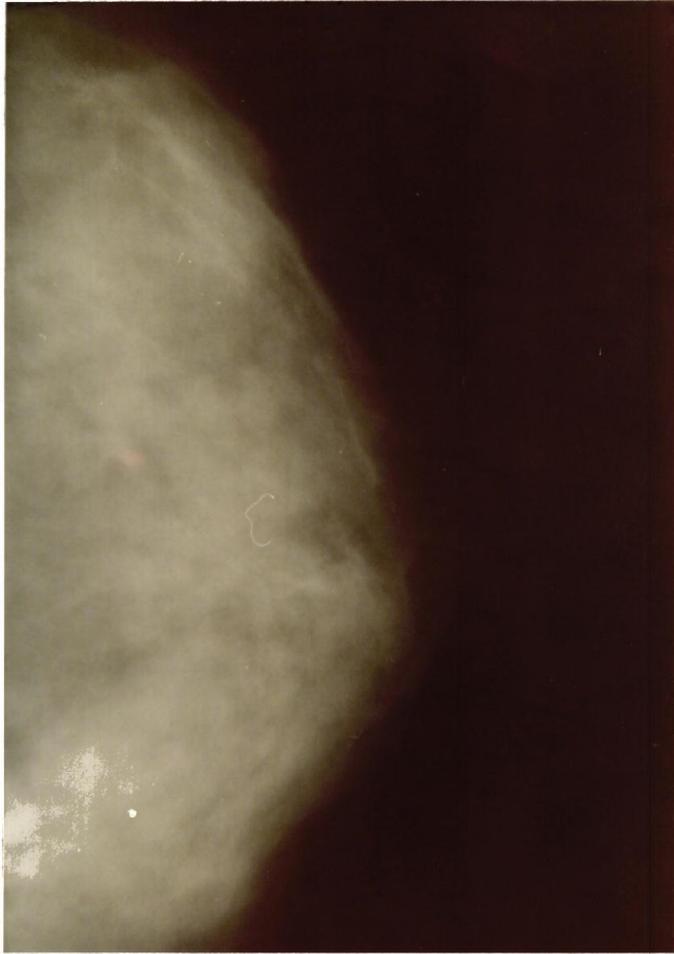


Figura 21 .-Clarificación de la trama tras el tratamiento.-



Figura 22 .- Senografía antes del tratamiento.-



Figura 23 .- Nódulos después del tratamiento.-

Hemos clasificado como EXCELENTES aquellos casos en que la desaparición completa del dolor y del tumor se ha unido a una clarificación de la trama en la imagen senográfica. Clasificadas en este grupo existen 43 pacientes.

Como resultados BUENOS ,hemos considerado aquellos en que bien ha desaparecido por completo el dolor y persisten algunas molestias premenstruales , o --- bien existe una induración palpable pero indolora, con una imagen senográfica aceptable. En este grupo pueden encuadrarse 19 de las enfermas.

Los resultados REGULARES recogen un grupo de 15 enfermas en que ha habido una mejoría subjetiva ligera, pero sin llegar a desaparecer los síntomas por completo, tanto subjetivos como objetivos (clínicos y senográficos).

En 14 enfermas los resultados fueron NULOS , sin encontrar ningún alivio a su enfermedad , ni aún de forma pasajera, e incluso aumentando , en algunas de ellas , las molestias.

RESULTADOS ESTADISTICOS DE LOS DATOS ANALITICOS

```
PAGE 1
// JOB 0002
LOG DRIVE 0000 CART SPEC 0002 CART AVAIL 0002 PHY DRIVE 0000
V2 MIC ACTUAL BK CONFIG BK
```

//FOR

```
*IOCS(CARD,TYPEWRITER,KEYBOARD,1132 PRINTER,DISK)
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
DIMENSION X(18),SX(18),SX2(18),XM(18),XD(18),NOB(18),Y(18),DIF(18)
1,Z(18)
DEFINE FILE 1(150,36,U,NN1),2(150,36,U,NN2),3(150,36,U,NN3)
DATA NO,NV/150,18/
KK=0
DO 30 K=1,NV
DO 31 I=1,NV
31 X(I)=-1
30 WRITE(2,N<I>X
20 DO 10 I=1,NV
SX(I)=0
SX2(I)=0
10 NOB(I)=0
IF(KK)51,51,52
51 WRITE(3,53)
53 FORMAT(1H1,10X,5OBSERVACIONES ANTES DEL TRATAMIENTO//)
KK=1
GO TO 33
52 WRITE(3,54)
54 FORMAT(1H1,10X,5OBSERVACIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO//)
33 DO 5 I=1,NV
READ(2,3)NUM,NVEZ,X
3 FORMAT(13.12,2F3.0,2(F2.0,F3.0),2F3.0,F5.1,F4.1,3F5.1,2F6.1,3F3.0)
IF(NUM)6,6,4
4 DO 2 K=1,NV
Z(K)=10.**5
IF(X(K))2,7,7
7 Z(K)=X(K)
NOB(K)=NOB(K)+1
SX(K)=SX(K)+X(K)
SX2(K)=SX2(K)+X(K)**2
2 CONTINUE
WRITE(3,50)NUM,Z
50 FORMAT(15.8F5.0,4F6.1,3F7.2,3F5.0)
5 WRITE(NVEZ$NUM)X
6 DO 8 I=1,NV
XY(I)=SX(I)/NOB(I)
8 XD(I)=(SQRT(NOBI)*SX2(I)-SX(I)**2)/NOB(I)
IF(NVEZ-1)12,15,12
15 WRITE(3,11)
11 FORMAT(1H1,///,5X,5PARAMETROS ANTES DEL TRATAMIENTO//)
GO TO 13
12 WRITE(3,14)
14 FORMAT(1H1,///,5X,5PARAMETROS DESPUES DEL TRATAMIENTO//)
NVEZ=2
13 WRITE(3,16)
16 FORMAT(5X,5VARIABLES,3X,5NUM. OBS. 5X,5V. MEDIOR,3X,5DESV. TIP.5
1,3X,5FACTORS)
II=6*(NVEZ-1)+1
DO 17 I=1,NV
```

PAGE 2

```
F=XD(I)/SQRT(NOR(I)-1.)
17 WRITE(3,18)I,NOR(I),XM(I),XD(I),F
18 FORMAT(8X,I2.9X,I3.7X,F7.3,4X,F7.3,4X,F6.2)
WRITE(3,101)
101 FORMAT(51X,5X,<I10,2X,<NJS,5X,<R<COEF,CORRE,N,5X,<RAZON CRITICA/R)
NVV=NV-1
DO 80 I=11,NVV
  JJ=I+1
  DO 80 J=JJ,NV
    N=0
    TX=0
    TY=0
    TX2=0
    TY2=0
    TXY=0
    RO=0
    DO 1000 K=1,NO
      READ(NVEZPK)X
      IF(X(I)+1)1000,1000,87
87 IF(X(J)+1)1000,1000,88
88 N=N+1
      TX=TX+X(I)
      TY=TY+X(J)
      TX2=TX2+X(I)**2
      TY2=TY2+X(J)**2
      TXY=TXY+X(I)*X(J)
1000 CONTINUE
      RO=(N*TXY-TX*TY)/SQRT((N*TX2-TX**2)*(N*TY2-TY**2))
      RC=RO*SQRT(N-1.)/(1-RO**2)
80 WRITE(3,79)I,J,RO,RC
79 FORMAT(7X,I2,I3,6X,F7.3,10X,F7.3)
  IF(NVEZ-1)19,20,19
19 WRITE(3,71)
21 FORMAT(*19///,5X,<PARAMETROS DE LAS DIFERENCIAS9//)
  DO 40 I=7,NV
    NOR(I)=0
    SX(I)=0
40 SX2(I)=0
    DO 22 I=1,NO
      READ(1<I)X
      READ(2<I)Y
      DO 23 K=7,NV
        IF(X(K)+1)24,25,24
24 IF(Y(K)+1)25,25,26
26 DIF(K)=Y(K)-X(K)
        NOR(K)=NOR(K)+1
        SX(K)=SX(K)+DIF(K)
        SX2(K)=SX2(K)+DIF(K)**2
      GO TO 23
25 DIF(K)=-1000
23 CONTINUE
22 WRITE(3<I)DIF
    DO 27 I=7,NV
      XM(I)=SX(I)/NOR(I)
27 XD(I)=(SQRT(NOR(I)*SX2(I)-SX(I)**2))/NOR(I)
    DO 28 I=7,NV
      F=XM(I)*SQRT(NOR(I)-1.)/XD(I)
28 WRITE(3,18)I,NOR(I),XM(I),XD(I),F
    WRITE(3,101)
    DO 180 I=7,NVV
      JJ=I+1
```

PAGE 3

```
DO 180 J=JJ,NV
N=0
TX=0.
TY=0
TX2=0
TY2=0
TXY=0
RO=0
DO 10000 K=1,NO
READ(75K)X
IF(X(I)+1000) 10000,10000,187
187 IF(X(J)+1000)10000,10000,188
188 N=N+1
TX=TX+X(I)
TY=TY+X(J)
TX2=TX2+X(I)**2
TY2=TY2+X(J)**2
TXY=TXY+X(I)*X(J)
10000 CONTINUE
RO=(N*TXY-TX*TY)/SQRT((N*TX2-TX**2)*(N*TY2-TY**2))
RC=RO*SQRT(N-1)/(1-RO**2)
180 WRITE(3,79)I,J,RO,RC
CALL EXIT
END
```

FFEATURES SUPPORTED
ONE WORD INTEGERS
IOCS

CORE REQUIREMENTS FOR
COMMON 0 VARIABLES 378 PROGRAM 1938

END OF COMPILATION

// XEQ

OBSERVACIONES ANTES DEL TRATAMIENTO

1	23.	10.	3.	28.	2.	1.	11.	35.	9.8	4.3	2.7	2.5	0.54	1.50	2.20	45.	5.	50.
2	25.	13.	4.	28.	0.	C.	12.	35.	9.7	3.6	5.8	5.1	2.55	2.10	3.00	8.	2.	90.
3	27.	13.	4.	24.	0.	C.	8.	23.	9.9	3.9	16.0	5.9	1.33	0.70	3.00	10.	0.	90.
4	21.	11.	5.	29.	0.	C.	2.	5.	10.2	5.2	10.6	4.0	2.93	4.50	2.00	19.	5.	76.
5	19.	12.	3.	24.	0.	C.	6.	17.	9.3	5.0	12.6	6.0	2.57	1.60	2.90	55.	8.	37.
6	25.	10.	4.	45.	2.	1.	7.	20.	9.6	3.4	5.1	3.1	1.03	3.50	2.40	18.	0.	82.
7	17.	14.	5.	32.	0.	C.	8.	17.	9.5	4.2	9.8	7.7	*****	1.60	1.00	*****	*****	*****
8	35.	16.	4.	28.	3.	2.	6.	17.	9.2	2.8	6.5	3.7	1.76	2.20	3.10	35.	8.	57.
9	22.	13.	*****	*****	0.	C.	7.	20.	10.4	3.7	*****	*****	*****	1.90	3.00	6.	4.	90.
10	21.	13.	3.	28.	0.	C.	3.	10.	9.3	3.5	5.8	3.1	1.40	4.70	3.80	46.	30.	34.
11	23.	13.	4.	24.	0.	C.	7.	17.	8.9	4.3	9.3	10.6	7.63	1.60	2.00	36.	14.	50.
12	17.	12.	7.	22.	0.	C.	7.	18.	9.4	4.4	7.0	3.3	9.99	2.10	2.50	*****	*****	*****
13	25.	15.	5.	26.	0.	C.	8.	22.	9.8	3.8	10.5	3.0	1.23	0.60	C.90	0.	0.	94.
14	27.	12.	6.	27.	0.	C.	3.	6.	9.7	4.3	13.5	6.7	5.10	2.50	2.90	11.	0.	89.
15	34.	16.	6.	29.	4.	8.	4.	11.	9.1	3.8	8.7	6.3	2.03	2.70	3.30	46.	0.	54.
16	37.	13.	1.	33.	3.	1.	4.	12.	9.1	3.8	11.8	4.4	2.60	1.90	1.50	34.	0.	66.
17	34.	11.	4.	24.	0.	C.	6.	17.	9.3	3.2	13.7	7.5	4.10	1.90	2.30	15.	0.	83.
18	34.	13.	4.	24.	2.	27.	10.	29.	*****	*****	16.3	3.8	2.70	1.90	1.90	28.	5.	67.
19	24.	17.	4.	30.	0.	C.	7.	16.	9.8	4.4	7.6	8.4	4.40	7.70	4.20	45.	C.	53.
20	35.	12.	3.	29.	0.	C.	3.	7.	10.4	3.6	19.0	7.9	9.60	1.00	1.40	4.	0.	96.
21	27.	14.	3.	29.	2.	F.	10.	29.	9.4	3.5	9.7	2.7	3.05	1.20	1.60	40.	0.	60.
22	21.	13.	4.	30.	0.	C.	8.	21.	9.5	3.2	9.5	3.0	7.10	0.50	1.30	10.	12.	78.
23	34.	14.	5.	29.	0.	C.	4.	13.	9.9	3.2	11.0	3.3	4.10	8.20	3.20	64.	2.	34.
24	22.	13.	7.	28.	0.	C.	3.	8.	10.0	4.0	21.5	30.0	2.45	1.60	1.90	16.	4.	80.
25	29.	12.	3.	28.	2.	5.	12.	33.	10.5	3.9	22.2	14.2	2.10	1.30	C.90	63.	10.	30.
26	45.	14.	3.	28.	0.	C.	1.	22.	10.1	3.1	4.8	8.6	4.29	7.10	8.30	*****	*****	*****
27	20.	14.	4.	30.	0.	C.	3.	14.	9.5	4.5	13.8	4.9	2.05	1.20	1.20	38.	8.	54.
28	21.	13.	5.	25.	0.	C.	2.	7.	10.1	3.5	8.1	7.5	1.98	1.00	3.40	13.	10.	75.
29	44.	11.	6.	30.	3.	0.	11.	30.	8.9	3.5	3.2	5.7	1.66	11.10	6.00	20.	C.	80.
30	22.	14.	5.	28.	0.	C.	6.	19.	10.1	4.5	8.5	4.3	1.90	2.60	1.50	7.	0.	93.
31	21.	11.	4.	25.	0.	C.	5.	20.	9.8	3.7	12.6	7.4	9.99	5.40	2.90	27.	C.	73.
32	29.	12.	3.	30.	0.	C.	8.	21.	9.6	3.8	12.7	5.8	9.90	2.60	2.90	16.	2.	82.
33	25.	13.	4.	45.	0.	C.	8.	25.	9.4	3.5	5.5	7.8	2.74	3.10	2.90	45.	4.	51.
34	47.	13.	2.	29.	0.	C.	6.	17.	9.5	2.5	13.4	14.3	5.93	3.30	2.30	17.	0.	83.
35	35.	14.	4.	29.	C.	C.	7.	23.	9.8	2.9	4.6	3.2	5.20	5.10	1.90	18.	6.	74.
36	29.	12.	5.	24.	1.	1.	13.	32.	10.0	4.4	11.0	2.0	2.85	11.30	3.30	34.	13.	51.
37	23.	14.	5.	30.	0.	C.	4.	7.	9.3	3.5	9.8	8.9	0.10	7.80	2.80	60.	7.	33.
38	29.	12.	5.	24.	0.	C.	10.	27.	9.6	3.5	4.8	3.6	1.90	1.00	1.20	39.	3.	58.
39	19.	11.	5.	24.	0.	C.	6.	19.	9.4	3.4	7.3	5.8	4.60	2.00	2.00	5.	3.	92.
40	37.	*****	*****	*****	*****	*****	11.	30.	9.5	3.0	9.3	8.8	2.25	1.80	2.90	20.	10.	70.
41	*****	*****	*****	*****	*****	*****	19.	42.	9.3	4.4	7.8	4.2	2.47	6.70	2.50	70.	3.	27.
42	40.	15.	4.	25.	C.	C.	6.	17.	9.1	4.3	13.2	6.6	9.90	2.70	5.70	31.	C.	69.
43	24.	13.	7.	30.	2.	10.	6.	16.	9.6	3.4	14.8	10.4	1.52	6.50	1.40	23.	0.	77.
44	15.	12.	*****	*****	*****	*****	*****	*****	9.8	5.0	4.2	3.0	0.21	1.80	1.50	12.	3.	98.
45	22.	13.	3.	31.	0.	C.	8.	22.	9.6	3.4	13.1	7.7	2.34	3.40	2.00	60.	2.	38.
46	41.	12.	4.	24.	1.	0.	5.	17.	9.0	2.8	7.8	5.3	3.27	4.20	4.50	33.	2.	65.
47	52.	12.	5.	30.	2.	36.	15.	35.	9.4	3.5	10.2	11.4	1.21	11.70	20.70	2.	0.	98.
48	32.	12.	5.	24.	1.	4.	1.	2.	9.4	4.3	15.6	3.7	2.06	2.90	2.80	13.	0.	87.
49	27.	13.	5.	28.	1.	2.	7.	16.	10.0	4.1	12.7	10.4	3.10	5.30	3.00	11.	C.	89.
50	32.	13.	7.	23.	3.	4.	6.	19.	10.0	3.9	7.8	7.5	1.10	0.90	1.80	55.	5.	40.
51	24.	11.	6.	*****	C.	C.	6.	20.	10.3	3.6	6.6	3.4	5.40	1.70	2.40	*****	*****	*****
52	21.	12.	3.	36.	0.	C.	12.	35.	9.0	4.0	14.2	4.0	0.45	2.10	1.40	*****	*****	*****
53	24.	13.	3.	24.	0.	C.	4.	10.	10.2	3.1	13.8	6.9	2.35	1.90	2.50	30.	10.	60.
54	19.	11.	4.	23.	0.	C.	8.	26.	10.0	2.7	9.0	3.5	3.10	1.90	3.90	19.	1.	80.
55	34.	18.	6.	30.	3.	3.	19.	46.	9.5	4.2	18.0	12.0	5.30	0.50	0.40	*****	*****	*****
56	35.	15.	7.	0.	0.	C.	10.	40.	9.3	3.4	14.2	12.3	4.10	12.00	4.10	66.	0.	32.
57	35.	11.	3.	24.	2.	19.	27.	53.	10.2	3.2	10.6	6.5	4.50	0.90	0.80	22.	0.	88.
58	14.	*****	*****	*****	*****	*****	8.	21.	9.4	3.5	12.8	5.4	1.28	6.10	3.30	50.	0.	30.
59	31.	11.	5.	28.	0.	C.	6.	15.	9.6	3.2	3.8	5.7	1.76	2.00	3.00	22.	4.	74.
60	31.	12.	3.	24.	1.	1.	17.	41.	9.4	3.0	15.7	11.0	2.85	1.50	1.60	23.	0.	77.
61	23.	17.	4.	30.	0.	C.	14.	30.	10.0	3.7	12.7	2.4	1.64	2.00	2.90	60.	10.	30.

62	47.	14.	3.	28.	3.	5.	3.	13.	9.3	2.7	5.3	6.6	3.15	2.50	1.10	65.	0.	30.
63	27.	13.	5.	60.	0.	0.	7.	11.	9.0	5.5	12.2	1.4	6.40	2.40	2.50	30.	0.	70.
64	24.	13.	1.	60.	0.	0.	5.	12.	10.0	1.8	5.0	2.3	0.70	4.10	2.70	30.	0.	70.
65	24.	13.	2.	30.	0.	0.	10.	29.	9.6	1.7	11.4	4.8	4.85	1.50	1.70	89.	0.	11.
66	26.	13.	6.	30.	0.	0.	7.	16.	2.3	4.3	1.1	6.2	1.30	1.10	1.90	8.	0.	50.
67	27.	14.	5.	39.	0.	0.	9.	25.	2.7	0.9	3.8	1.1	0.18	1.80	2.70	38.	15.	01.
68	11.	4.	50.	0.	0.	5.	10.	9.7	9.7	3.4	4.6	4.2	3.20	0.80	2.40
69	25.	1.	0.	5.	15.	10.0	3.1	9.6	6.1	1.45	1.10	1.60	15.	8.	77.
70	35.	12.	9.	12.	30.	60.	9.4	3.1	19.0	7.9	4.70	2.10	1.10	50.	2.	47.
71	29.	13.	1.	20.	0.	0.	1.	9.8	1.5	2.3	1.1	0.80	3.10	2.50	30.	15.	55.
72	43.	12.	4.	28.	3.	28.	4.	10.6	2.0	9.1	4.8	2.50	1.50	1.60	10.	1.	89.
73	34.	11.	3.	3.	18.	35.	9.7	2.8	13.4	7.4	5.70	1.30	1.90	30.	0.	65.
74	25.	15.	4.	10.	2.	2.	3.	8.	9.5	1.9	13.0	3.1	1.66	2.70	1.50	42.	7.	31.
75	11.	5.	17.	1.	1.	13.	32.	10.0	3.2	9.8	6.0	3.50	2.10	3.50	59.	8.	37.	
76	44.	13.	2.	28.	0.	0.	2.	4.	9.4	4.3	15.7	6.4	2.50	1.60	2.50
77	45.	13.	4.	24.	1.	3.	53.	90.	9.3	4.5	2.1	4.7	0.71	3.40	6.50
78	21.	14.	5.	50.	0.	0.	8.	21.	10.4	4.4	8.5	6.5	3.10	3.60	3.10
79	42.	13.	7.	28.	1.	0.	10.0	4.9	8.2	9.0	2.70	4.30	20.00	12.	0.	48.
80	42.	13.	3.	15.	6.	21.	9.6	2.6	20.0	5.4	2.50
81	35.	13.	3.	28.	1.	0.	4.	17.	9.3	3.0	8.1	3.0	0.43	1.20	1.90	64.	0.	46.
82	35.	13.	5.	0.	0.	7.	20.	10.0	1.3	10.3	1.5	4.60	1.80	2.20
83	40.	3.	72.	9.6	3.6	16.0	12.0	5.40	1.30	1.80	7.	0.	95.
84	38.	12.	4.	22.	1.	4.	6.	17.	10.6	2.7	18.6	7.4	2.8	78.	2.	20.
85	41.	11.	2.	1.	11.	35.	9.4	2.8	13.5	7.5	3.70
86	62.	13.	7.	30.	2.	30.	22.	51.	9.9	3.9	5.7	10.8	0.77
87	43.	12.	4.	30.	2.	12.	22.	47.	9.7	2.4	8.4	4.8	2.20	10.	0.	70.
88	27.	13.	4.	26.	1.	0.	7.	22.	9.4	3.5	12.4	14.9	2.50	23.	7.	60.
89	25.	15.	4.	30.	0.	0.	5.	15.	10.2	4.0	20.7	3.7	2.50	32.	3.	65.
90	23.	14.	4.	28.	0.	0.	5.	15.	9.4	3.5	6.4	7.7	1.10
91	31.	13.	7.	30.	1.	0.	8.	27.	10.0	3.3	12.9	14.6	3.20	16.	0.	64.
92	48.	13.	4.	29.	2.	5.	6.	20.	10.0	3.1	7.0	11.9	1.10	40.	5.	55.
93	45.	13.	5.	25.	0.	0.	14.	33.	9.6	2.7	7.2	6.1	1.8	5.	2.	73.
94	40.	13.	6.	20.	5.	14.	5.	25.	10.3	3.1	4.7	9.6	1.54	40.	5.	55.
95	53.	13.	8.	30.	3.	26.	25.	56.	10.0	3.6	6.7	17.7	1.10
96	17.	13.	4.	28.	0.	0.	9.	20.	9.0	3.6	26.7	17.7	4.10	13.	0.	67.
97	42.	13.	6.	28.	0.	0.	10.	35.	9.2	4.0	16.4	20.2	0.70	40.	7.	52.
98	43.	14.	3.	26.	2.	1.	9.	27.	10.0	2.9	11.9	5.0	3.00	23.	2.	65.
99	23.	14.	4.	28.	2.	9.	26.	50.	10.1	1.7	7.1	4.9	0.79	19.	7.	76.
100	46.	3.	0.	12.	31.	9.7	2.0	6.5	4.3	0.12	21.	4.	75.
101	32.	11.	3.	40.	2.	1.	9.	24.	10.0	2.8	12.1	8.0	1.50	19.	2.	79.
102	39.	14.	5.	30.	0.	0.	17.	40.	9.3	4.0	10.0	6.5	4.0
103	45.	11.	4.	23.	2.	42.	12.	32.	9.7	2.9	9.7	10.8	4.76	10.	2.	88.
104	31.	15.	4.	20.	1.	7.	18.	45.	10.2	3.4	11.5	8.7	3.50	32.	0.	58.
105	40.	13.	3.	28.	0.	0.	4.	10.	8.7	2.4	10.4	6.3	2.40	35.	0.	65.
106	20.	17.	7.	28.	1.	3.	6.	16.	9.9	4.0	15.7	10.6	5.80	26.	4.	70.
107	25.	13.	5.	22.	0.	0.	3.	7.	10.0	3.9	17.4	22.0	3.30	14.	1.	55.
108	48.	11.	3.	37.	0.	0.	6.	29.	11.1	1.0	7.4	10.5	2.50	7.	0.	51.
109	17.	14.	6.	30.	0.	0.	5.	16.	10.2	4.1	6.8	2.2	1.70	19.	0.	61.
110	42.	11.	4.	30.	0.	0.	1.	3.	10.1	3.2	8.3	10.3	2.90	15.	4.	51.
111	24.	13.	2.	30.	0.	0.	12.	30.	10.8	3.7	18.2	8.1	3.70	11.	5.	50.
112	35.	14.	3.	30.	2.	6.	5.	15.	5.1	1.7	7.3	31.8	3.70	7.	0.	93.
113	23.	7.	2.	20.	0.	0.	9.	27.	5.5	3.6	27.7	16.6	4.50	29.	2.	78.
114	40.	15.	3.	25.	3.	4.	4.	12.	9.7	3.6	52.	5.	48.
115	30.	15.	7.	23.	2.	7.	4.	8.	9.9	2.9	10.0	8.7	1.40	58.	0.	58.
116	46.	13.	5.	28.	1.	9.	15.	32.	10.3	3.4	17.4	5.6	1.70	19.	0.	87.
117	23.	11.	5.	23.	0.	0.	10.	36.	10.0	3.0	15.8	8.7	4.10	63.	11.	24.
118	5.	9.	27.	10.0	2.8	6.6	5.5	1.20
119	25.	12.	3.	30.	0.	0.	2.	3.	9.0	4.4	15.6	8.0	3.32	8.	0.	94.
120	40.	15.	4.	25.	0.	0.	3.	8.	10.3	2.8	7.2	6.0	2.70	3.	0.	97.
121	21.	13.	5.	28.	0.	0.	11.	17.	9.1	3.2	3.6	2.0	4.20	37.	0.	63.
122	41.	13.	3.	32.	5.	24.	12.	40.	9.6	3.4	7.9	6.6	3.20	3.	0.	97.
123	34.	13.	5.	24.	0.	0.	8.	19.	8.2	3.4	3.0	5.6	3.60	19.	0.	81.
124	27.	13.	4.	23.	2.	1.	32.	62.	10.3	2.8	20.90	7.60

127	20.	11.	7.	30.	C.	21.10	6.50
128	19.	12.	4.	26.	3.	21.70	2.10
127	35.	13.	4.	30.	D.	4.50	1.50
129	22.	11.	6.	15.	C.	1.10	4.10
129	20.	15.	7.	25.	D.	4.20	2.80
130	25.	17.	4.	10.	7.	8.00	5.00
131	29.	12.	3.	28.	C.	3.80	1.40
132	18.	10.	5.	24.	C.	6.30	2.10
133	17.	14.	6.	40.	C.	2.30	1.70
134	37.	13.	7.	24.	2.	1.60	1.40
135	15.	12.	1.	24.	C.	1.30	0.90
136	35.	11.	5.	28.	2.	10.00	5.10
137	21.	13.	5.	30.	1.	1.20	2.20
138	23.	13.	3.	30.	0.	4.30	3.40
139	23.	12.	4.	30.	C.	3.50	4.30
140	24.	11.	6.	C.	6.00	2.10
141	24.	16.	4.	30.	4.	1.70	2.40
142	19.	12.	5.	48.	C.	1.20	0.50
143	45.	15.	6.	25.	D.	1.30	1.70
144	45.	12.	2.	28.	2.
145	22.	11.	5.	25.	1.	1.70	1.60
146	23.	15.	7.	30.	0.	3.50	1.30
147	31.	12.	3.	28.	2.	5.60	1.40
148	43.	13.	5.	35.	0.	1.50	2.60
149	24.	14.	6.	30.	0.	6.10	1.70
150	31.	12.	6.	25.	2.	1.70	4.60

PARAMETROS ANTES DEL TRATAMIENTO

VARIABLE	NUM. OBS.	V. MEDIO	DESV. TIP.	FACTOR
1	149	30.932	9.751	0.80
2	143	12.783	1.477	0.12
3	138	4.507	1.420	0.12
4	134	29.611	6.843	0.59
5	147	0.952	1.371	0.11
6	147	3.605	9.335	0.77
7	138	9.101	6.902	0.58
8	136	23.727	13.868	1.19
9	139	9.708	0.432	0.03
10	139	3.584	0.635	0.05
11	128	10.836	5.347	0.47
12	128	7.329	4.689	0.41
13	127	2.980	2.066	0.18
14	108	3.568	3.661	0.35
15	108	3.052	2.858	0.27
16	111	29.099	19.595	1.86
17	111	3.252	4.580	0.43
18	111	68.045	20.989	2.00

I	J	COEF. CORRE.	RAZON CRITICA
1	2	0.101	1.219
1	3	-0.146	-1.757
1	4	-0.165	-1.962
1	5	0.447	6.753
1	6	0.427	6.310
1	7	0.183	2.212
1	8	0.227	2.773
1	9	0.020	0.243
1	10	-0.395	-5.484
1	11	-0.149	-1.720
1	12	0.174	2.017
1	13	-0.084	-0.950
1	14	0.106	1.108
1	15	0.361	4.788
1	16	-0.071	-0.754
1	17	-0.220	-2.420
1	18	0.110	1.171
2	3	-0.150	-1.799
2	4	-0.068	-0.798
2	5	0.096	1.158
2	6	-0.014	-0.178
2	7	-0.058	-0.671
2	8	-0.006	-1.102
2	9	-0.130	-1.514
2	10	-0.016	-0.190
2	11	-0.051	-0.566
2	12	0.037	0.415
2	13	-0.116	-1.293
2	14	-0.046	-0.469
2	15	-0.160	-1.668
2	16	0.200	2.130
2	17	0.004	0.048
2	18	-0.184	-1.944
3	4	0.203	2.449
3	5	0.088	1.042
3	6	0.030	0.357
3	7	0.043	0.488
3	8	-0.006	-0.075
3	9	0.077	0.871
3	10	0.159	1.842
3	11	-0.061	-0.669
3	12	0.072	0.783
3	13	-0.056	-0.605
3	14	0.119	1.207
3	15	0.128	1.295
3	16	-0.151	-1.554
3	17	-0.074	-0.749
3	18	0.149	1.533
4	5	-0.063	-0.736
4	6	-0.059	-0.685
4	7	-0.058	-0.654
4	8	-0.106	-1.187
4	9	0.001	0.014
4	10	0.231	2.712
4	11	-0.172	-1.985
4	12	-0.192	-2.127
4	13	-0.093	-0.999
4	14	-0.078	-0.774
4	15	-0.067	-0.661
4	16	-0.020	-0.206
4	17	-0.046	-0.460

4 19	0.034	0.342
5 6	0.485	7.664
5 7	0.324	4.192
5 8	0.327	4.220
5 9	-0.066	-0.781
5 10	-0.242	-2.996
5 11	-0.050	-0.562
5 12	0.045	0.512
5 13	-0.210	-2.436
5 14	0.024	0.254
5 15	0.078	0.813
5 16	0.073	0.767
5 17	-0.054	-0.573
5 18	-0.057	-0.602
5 7	0.276	3.464
5 8	0.284	3.563
6 9	0.039	0.465
6 10	-0.094	-1.103
6 11	0.022	0.251
6 12	0.147	1.580
6 13	-0.003	-0.040
6 14	-0.029	-0.305
6 15	0.148	1.556
6 16	-0.217	-2.367
6 17	-0.141	-1.501
6 18	0.235	2.590
7 8	0.947	108.411
7 9	0.022	0.251
7 10	-0.035	-0.401
7 11	-0.063	-0.702
7 12	-0.011	-0.128
7 13	-0.166	-1.878
7 14	0.149	1.493
7 15	0.187	1.889
7 16	0.062	0.644
7 17	-0.063	-0.650
7 18	-0.024	-0.358
8 9	0.055	0.638
8 10	-0.101	-1.164
8 11	-0.054	-0.601
8 12	0.018	0.200
8 13	-0.161	-1.807
8 14	0.153	1.515
8 15	0.192	1.928
8 16	0.119	1.235
8 17	-0.023	-0.244
8 18	-0.100	-1.039
9 10	-0.050	-0.598
9 11	0.042	0.471
9 12	-0.012	-0.142
9 13	-0.093	-1.053
9 14	-0.042	-0.413
9 15	-0.052	-0.517
9 16	-0.083	-0.865
9 17	0.018	0.191
9 18	0.072	0.749
10 11	0.076	0.859
10 12	-0.020	-0.228
10 13	0.103	1.161
10 14	-0.066	-0.656
10 15	0.020	0.198
10 16	-0.003	-0.031
10 17	0.032	0.339

10 18	0.000	0.004
11 12	0.399	5.355
11 13	0.245	2.937
11 14	-0.128	-1.214
11 15	-0.147	-1.394
11 16	0.116	1.208
11 17	-0.121	-1.267
11 18	-0.100	-1.039
12 13	0.117	1.335
12 14	0.075	0.239
12 15	0.097	0.916
12 16	-0.139	-1.457
12 17	-0.135	-1.419
12 18	0.141	1.475
13 14	-0.096	-0.895
13 15	-0.068	-0.632
13 16	-0.145	-1.519
13 17	-0.130	-1.362
13 18	0.145	1.525
14 15	0.520	7.377
14 16	0.129	1.142
14 17	-0.060	-0.528
14 18	-0.118	-1.042
15 16	-0.120	-1.059
15 17	-0.100	-0.974
15 18	0.132	1.169
16 17	0.233	2.594
16 18	-0.973	*****
17 18	-0.421	-5.369

OBSERVACIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO

1	C.	C.	C.	C.	C.	C.	14.	37.	9.7	3.9	6.4	4.2	2.35	2.00	2.30
2	C.	C.	C.	C.	C.	C.	15.	38.	9.5	3.6	18.2	5.1	9.70	10.60	3.60	8. 0. 92.
3	C.	C.	C.	C.	C.	C.	27.	67.	9.7	4.2	7.3	4.3	5.50	0.40	2.20	10. 0. 73.
4	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	10.	9.6	5.3	7.8	3.0	1.69	10.50	2.00	46. 0. 34.
5	C.	C.	C.	C.	C.	C.	3.	8.	9.3	4.7	10.4	3.4	3.98	1.10	1.60
6	C.	C.	C.	C.	C.	C.	6.	20.	10.4	4.0	9.6	7.8	0.53	3.10	1.30	30. 0. 70.
7	C.	C.	C.	C.	C.	C.	8.	24.	9.2	4.5	9.9	5.9	2.58	2.50	1.20	13. 0. 87.
8	C.	C.	C.	C.	C.	C.	11.	29.	9.2	3.8	12.2	6.5	3.10	20.00	7.00	95. 0. 5.
9	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	1.	9.4	4.2	1.90	0.70	15. 0. 85.
10	C.	C.	C.	C.	C.	C.	4.	5.	10.0	3.6	6.6	3.3	1.40	3.00	75. 1. 24.
11	C.	C.	C.	C.	C.	C.	3.	8.	9.8	4.7	14.6	6.2	3.15	1.60	2.00	35. 1. 64.
12	C.	C.	C.	C.	C.	C.	8.	21.	9.5	3.8	13.2	8.2	1.40	1.40	0.90
13	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	15.	10.0	3.7	9.3	7.0	3.45	2.20	6.80
14	C.	C.	C.	C.	C.	C.	2.	7.	9.8	4.3	16.9	4.3	3.70	1.90	2.00	19. 0. 81.
15	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	15.	9.9	4.5	5.8	6.5	3.72	4.40	1.50	40. 0. 60.
16	C.	C.	C.	C.	C.	C.	3.	10.	9.2	3.3	11.4	15.4	3.78	2.80	1.50	15. 0. 85.
17	C.	C.	C.	C.	C.	C.	9.	24.	9.4	3.5	3.6	5.2	2.90	3.40	2.90	10. 0. 90.
18	C.	C.	C.	C.	C.	C.	10.	21.	9.9	3.7	12.7	3.1	0.53	1.10	1.10	65. 5. 30.
19	C.	C.	C.	C.	C.	C.	6.	17.	9.8	4.0	11.5	3.1	3.10	3.20	2.00	50. 0. 50.
20	C.	C.	C.	C.	C.	C.	4.	10.	9.8	4.4	15.2	12.4	4.50	2.30	2.40	24. 0. 76.
21	C.	C.	C.	C.	C.	C.	7.	21.	9.4	3.2	10.0	8.2	2.70	1.70	1.40	24. 1. 75.
22	C.	C.	C.	C.	C.	C.	10.1	4.0	10.0	1.5	3.00	0.70	1.00	25. 8. 66.
23	C.	C.	C.	C.	C.	C.	4.	11.	9.0	2.0	17.4	7.9	3.00	4.00	0.60	14. 0. 86.
24	C.	C.	C.	C.	C.	C.	3.	10.	9.3	4.0	11.3	4.0	31.00	3.60	15. 0. 84.
25	C.	C.	C.	C.	C.	C.	22.	51.	10.0	4.0	20.5	12.2	7.50	1.50	1.50	29. 7. 64.
26	C.	C.	C.	C.	C.	C.	15.	42.	10.6	4.1	10.6	12.8	2.45	5.70	5.60	25. 0. 75.
27	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	16.	9.2	3.6	12.3	5.7	2.70	1.70	1.90	39. 0. 61.
28	C.	C.	C.	C.	C.	C.	10.	22.	10.0	4.0	16.2	4.9	3.11	1. 0. 99.
29	C.	C.	C.	C.	C.	C.	8.	20.	43. 0. 600.
30	C.	C.	C.	C.	C.	C.	1.80	1.00
31	C.	C.	C.	C.	C.	C.	4.10	2.90
32	C.	C.	C.	C.	C.	C.	6.20	2.10
33	C.	C.	C.	C.	C.	C.	1.50	3.30
34	C.	C.	C.	C.	C.	C.	2.50	1.60
35	C.	C.	C.	C.	C.	C.	1.80	2.20	12. 0. 89.
36	C.	C.	C.	C.	C.	C.	6.10	2.70
37	C.	C.	C.	C.	C.	C.	2.70	2.70
38	C.	C.	C.	C.	C.	C.	6.	18.	8.7	2.7	3.30	1.20	-5. 0. 55.
39	C.	C.	C.	C.	C.	C.	6.00	2.20
40	C.	C.	C.	C.	C.	C.	7.	17.	9.8	3.8	12.2	10.4	0.95	1.00	1.50
41	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	13.	9.3	3.0	8.1	5.0	0.43	2.00	3.90	64. 0. 46.
42	C.	C.	C.	C.	C.	C.	4.90	2.50
43	C.	C.	C.	C.	C.	C.	7.	20.	8.4	3.2	12.3	3.8	1.40	55. 18. 27.	
44	C.	C.	C.	C.	C.	C.	7.	23.	9.6	3.0	8.7	6.7	2.75	70. 0. 30.	
45	C.	C.	C.	C.	C.	C.	13.	35.	9.8	4.1	7.3	10.6	1.25
46	C.	C.	C.	C.	C.	C.	13.	35.	9.3	3.6	4.7	3.8	0.07	20. 3. 77.	
47	C.	C.	C.	C.	C.	C.	10.	25.	9.3	3.2	20.3	12.0	3.00	15. 3. 82.	
48	C.	C.	C.	C.	C.	C.	5.	19.	10.1	3.4	14.0	9.0	4.20	90. 3. 17.	
49	C.	C.	C.	C.	C.	C.	4.	10.	10.3	3.4	16.9	8.1	1.70	32. 3. 65.	
50	C.	C.	C.	C.	C.	C.	9.	22.	9.3	3.7	6.2	5.2	1.25	15. 12. 73.	
51	C.	C.	C.	C.	C.	C.	10.	27.	8.8	3.4	6.4	9.9	0.90	33. 4. 63.	
52	C.	C.	C.	C.	C.	C.	9.3	3.5	13.3	13.9	4.35	23. 12. 65.	
53	C.	C.	C.	C.	C.	C.	13.	35.	9.6	3.5	3.2	3.2	0.54
54	C.	C.	C.	C.	C.	C.	25.	50.	9.9	3.2	8.3	11.4	3.46
55	C.	C.	C.	C.	C.	C.	1.	2.	10.0	3.4	18.6	13.0	4.00	10. 5. 85.	
56	C.	C.	C.	C.	C.	C.	10.	31.	2.9	17.4	9.1	2.80	190. 20. 790.	
57	C.	C.	C.	C.	C.	C.	20.	47.	9.3	2.5	12.7	7.2	2.80	45. 0. 55.	
58	C.	C.	C.	C.	C.	C.	9.7	3.6	7.1	4.3	3.19	30. 0. 70.	
59	C.	C.	C.	C.	C.	C.	16.	41.	10.5	4.1	8.8	7.2	1.00	56. 1. 43.	
60	C.	C.	C.	C.	C.	C.	12.	30.	9.5	2.7	19.8	6.8	1.70	60. 6. 34.	

122	C.	C.	C.	0.	0.	0.	19.	40.	9.7	3.3	11.4	15.2	6.20	59.	3.	38.
123	C.	0.	0.	0.	0.	C.	55.	85.	8.0	3.2	7.3	6.4	1.80	28.	1.	76.
124	C.	C.	C.	0.	0.	C.	10.2	3.4	15.0	9.0	4.00	30.	0.	72.	
125	C.	0.	0.	0.	0.	C.	2.	8.	9.9	2.8	13.9	8.5	1.00	10.	2.	68.
126	C.	0.	0.	0.	0.	C.	9.	20.	9.6	2.0	13.7	0.6	2.50	62.	2.	36.
127	0.	C.	C.	C.	0.	C.	3.	10.	24.8	15.0	7.00	70.	3.	77.	
128	0.	0.	C.	C.	0.	0.	7.	25.	10.0	2.6	12.9	11.1	3.00	15.	2.	83.
129	C.	0.	C.	0.	0.	0.	5.	13.	10.0	3.8	8.7	7.4	1.30	25.	5.	50.
110	0.	0.	0.	0.	0.	0.	4.	14.	9.4	3.2	11.6	11.2	40.	5.	58.
111	0.	0.	0.	0.	0.	0.	5.	14.	10.6	2.7	11.2	8.5	2.50	38.	4.	62.
112	C.	0.	C.	C.	0.	C.	8.	10.8	6.0	3.11	40.	0.	40.
113	C.	0.	0.	0.	0.	C.	12.	33.	10.3	14.8	10.3	5.62	11.	0.	89.
114	0.	0.	0.	0.	0.	C.	3.	12.	8.4	3.2	11.5	6.0	0.40	62.	8.	52.
115	0.	0.	0.	0.	0.	0.	5.	12.	10.3	3.0	10.0	8.9	3.30	70.	10.	20.
116	C.	0.	0.	0.	0.	C.	11.	32.	10.3	3.7	15.5	10.7	2.30	50.	5.	45.
117	0.	0.	0.	0.	0.	C.	9.	26.	10.2	2.7	11.7	1.1	0.90	57.	0.	43.
118	0.	0.	0.	0.	0.	C.	27.	53.	10.4	3.0	5.2	1.9	0.58
119	0.	0.	0.	0.	0.	C.	2.	4.	9.8	3.1	15.0	6.7	2.00	10.	0.	90.
120	0.	0.	0.	0.	0.	C.	3.	12.	8.9	2.7	5.8	3.8	6.20
121	0.	C.	C.	0.	0.	C.	5.	11.	9.9	3.6	7.0	0.0	1.60	40.	8.	52.
122	0.	0.	0.	0.	0.	C.	12.	32.	8.5	2.7	10.7	5.5	1.60	38.	2.	60.
123	0.	0.	0.	0.	0.	C.	6.	15.	9.8	3.4	11.2	5.5	4.00	20.	5.	75.
124	0.	0.	0.	0.	0.	C.
125	0.	0.	0.	0.	0.	C.	11.	35.	3.10	2.40
126	0.	0.	0.	0.	0.	C.	9.70	5.10
127	0.	0.	0.	0.	0.	C.	2.40	2.70
128	0.	0.	0.	0.	0.	C.	2.60	2.20
129	0.	0.	0.	0.	0.	C.	2.30	2.30
130	0.	0.	0.	0.	0.	C.	16.	40.	1.50	3.47
131	0.	0.	0.	0.	0.	C.	1.90	2.00
132	0.	0.	0.	0.	0.	C.	1.90	2.00
133	0.	0.	0.	0.	0.	C.	9.	25.	9.3	3.9	10.3	6.2	1.80	5.70	1.90
144	0.	0.	0.	0.	0.	C.	4.	12.	9.4	3.1	8.6	8.9	3.90	5.40	9.90

PARAMETROS DESPUES DEL TRATAMIENTO

VARIABLE	NUM. CBS.	V. MEDIO	DESV. TIP.	FACTOR
7	72	9.333	7.939	0.94
8	72	23.500	14.585	1.73
9	70	9.508	1.242	0.14
10	70	3.494	0.624	0.07
11	72	11.491	4.380	0.51
12	72	7.277	3.451	0.40
13	70	2.792	1.856	0.22
14	50	4.155	5.054	0.72
15	49	2.606	1.721	0.24
16	63	37.444	28.330	3.59
17	63	2.793	4.228	0.53
18	63	82.841	114.120	14.49

I	J	COEF. CORRE.	RAZON CRITICA
7	8	0.331	58.898
7	9	-0.070	-0.566
7	10	-0.311	-0.094
7	11	-0.044	-0.361
7	12	-0.056	-0.455
7	13	0.022	0.175
7	14	0.010	0.059
7	15	-0.089	-0.474
7	16	0.009	0.068
7	17	-0.098	-0.711
7	18	-0.139	-1.012
8	9	-0.058	-0.468
8	10	0.097	0.788
8	11	-0.068	-0.557
8	12	-0.071	-0.576
8	13	0.063	0.502
8	14	0.056	0.306
8	15	-0.047	-0.253
8	16	0.017	0.121
8	17	-0.054	-0.388
8	18	-0.238	-1.805
9	10	0.126	1.050
9	11	0.093	0.758
9	12	0.032	0.258
9	13	-0.143	-1.152
9	14	-0.048	-0.257
9	15	-0.444	-5.729
9	16	0.146	1.055
9	17	-0.216	-1.609
9	18	-0.084	-0.598
10	11	-0.029	-0.238
10	12	0.062	0.505
10	13	0.011	0.089
10	14	0.193	1.064
10	15	0.119	0.630
10	16	-0.007	-0.053
10	17	0.016	0.115
10	18	-0.249	-1.880
11	12	0.229	2.027
11	13	0.045	0.376
11	14	-0.213	-1.183
11	15	-0.202	-1.098
11	16	0.107	0.773
11	17	-0.054	-0.391
11	18	0.051	0.442
12	13	0.046	0.376
12	14	-0.626	-5.450
12	15	-0.154	-0.821
12	16	-0.213	-1.599
12	17	-0.023	-0.169
12	18	-0.192	-1.430
13	14	0.303	1.706
13	15	0.277	1.502
13	16	0.024	0.168
13	17	0.070	0.497
13	18	0.146	1.049
14	15	0.584	6.229
14	16	0.299	1.579
14	17	-0.012	-0.057
14	18	-0.290	-1.518
15	16	0.475	2.877

PARAMETROS DE LAS DIFERENCIAS

7	71	1.239	7.070	1.46
8	71	1.225	11.367	0.90
9	69	-0.233	1.333	-1.44
10	69	-0.036	0.664	-0.44
11	71	0.214	5.189	0.34
12	71	-0.928	5.803	-1.42
13	68	-0.047	2.392	-0.16
14	48	0.941	6.281	1.02
15	47	-0.234	1.824	-0.87
16	57	10.175	27.282	2.79
17	57	-0.526	6.810	-0.57
18	57	15.614	120.845	0.96

I	J	COEF. CORRE.	RAZON CRITICA
7	8	0.954	91.154
7	9	0.001	0.012
7	10	-0.063	-0.512
7	11	-0.207	-1.763
7	12	-0.022	-0.182
7	13	-0.001	-0.012
7	14	-0.074	-0.423
7	15	0.029	0.162
7	16	-0.021	-0.161
7	17	-0.032	-0.245
7	18	0.015	0.116
8	9	0.043	0.349
8	10	-0.052	-0.423
8	11	-0.208	-1.769
8	12	-0.014	-0.115
8	13	0.014	0.118
8	14	-0.071	-0.406
8	15	0.036	0.204
8	16	0.041	0.316
8	17	-0.002	-0.020
8	18	0.052	0.397
9	10	0.034	0.287
9	11	0.107	0.891
9	12	0.027	0.221
9	13	-0.047	-0.383
9	14	0.018	0.101
9	15	-0.357	-2.247
9	16	0.055	0.419
9	17	-0.088	-0.674
9	18	-0.038	-0.288
10	11	-0.123	-1.029
10	12	-0.145	-1.213
10	13	0.068	0.554
10	14	0.056	0.317
10	15	-0.103	-0.573
10	16	-0.205	-1.620
10	17	-0.196	-1.546
10	18	-0.074	-0.563
11	12	0.478	5.220
11	13	0.439	4.520
11	14	0.043	0.236
11	15	-0.205	-1.158
11	16	-0.001	-0.010
11	17	0.104	0.802
11	18	0.182	1.441
12	13	0.337	3.166
12	14	-0.133	-0.745
12	15	0.104	0.567
12	16	-0.095	-0.736
12	17	0.030	0.235
12	18	0.100	0.772
13	14	0.193	1.084
13	15	0.739	1.345
13	16	-0.193	-1.503
13	17	-0.069	-0.525
13	18	0.050	0.379
14	15	0.383	3.116
14	16	0.145	0.741
14	17	-0.225	-1.189
14	18	-0.131	-0.668
15	16	0.413	2.446

15 17	-0.288	-1.542
15 18	-0.365	-2.067
16 17	0.425	4.095
16 18	0.418	3.990
17 18	0.316	2.766

RESULTADOS ESTADISTICOS.-

De los datos suministrados por el ordenador, hemos podido extraer una serie de conclusiones que, en términos generales, esquematzaremos en primer lugar.

De cada una de las variables estudiadas, se ha obtenido el valor medio. Posteriormente se ha hecho la estimación de los valores medios deducible, para una población susceptible de padecer la enfermedad que tratamos, fijando los intervalos de esa cifra media y sus respectivos niveles de confianza, es decir los márgenes de error existentes.

A continuación se ha efectuado un estudio de la posible relación (COEFICIENTE DE CORRELACION) existente entre las diferentes variables, con sus respectivos niveles de confianza.

El objetivo más importante que nos hemos impuesto ha consistido en establecer las variaciones del valor medio de cada variable, antes y después del tratamiento, así como las variaciones de las correlaciones, producidas por aquel.

Aparte de lo anterior, en que los análisis se efectúan comparando globalmente el total del colectivo sometido a consideración, antes y después del trata -

miento, se ha realizado también un estudio de los datos emparejados, es decir, comparando una a una las pacientes, antes y después del tratamiento, lo que nos ha permitido también establecer interesantes deducciones.

VARIABLES GENERALES DEL COLECTIVO.-

VARIABLE 1 .- EDAD .- El valor medio en el colectivo objeto de estudio ha sido de 31 años. El valor medio de la población susceptible de padecer la enfermedad, con un nivel de confianza del 95 % , puede estimarse en 31 ± 2 años.

De acuerdo con la fórmula que nos da el intervalo de confianza para el valor medio, y tomando de los datos suministrados por el ordenador el Factor = $\frac{\sigma}{\sqrt{n-1}}$ y de la tabla de distribución de t de Student el valor correspondiente a un nivel de confianza del 95 % , correspondiente a 120 grados de libertad , es de $1,980 \approx 2$, se obtiene el intervalo expuesto.

VARIABLE 2 .- MENARQUIA .- El valor medio de nuestro colectivo es de 13 años. El valor medio de la población , a un nivel de confianza del 99,9% , se estima en 13 ± 1 años.

VARIABLE 3 .- DIAS DE DURACION DE LA MENSURACION.- El valor medio obtenido, al nivel de confianza del 99,9 % , está comprendido entre 4 y 5 días.

VARIABLE 4 .- INTERVALO ENTRE LAS MENSTRUACIONES.- A un nivel de confianza del 95 % , el valor medio se sitúa entre los 29 y 31 días.

VARIABLE 5 .- EMBARAZO .-El número medio de embarazos, en el colectivo sometido a estudio, con un nivel de confianza del 95% ha sido 1 .

VARIABLE 6 .- TIEMPO DE LACTANCIA .- Al nivel de confianza del 95 % , el valor medio de esta variable es de 2 a 5 meses.

Una vez obtenidos los valores medios, para estas variables generales, estableceremos la existencia o no de correlación entre ellas.

De este modo podemos afirmar rotundamente, que no existe correlación alguna entre la edad de nuestras enfermas, en el momento de acudir a la consulta, y la edad en que desarrollaron la menarquia, ya que la correlación que nos proporcionaron nuestros datos ha sido de 0,1 , a un nivel de confianza del 80 % , despreciable según el criterio de GULLFORD, expuesto en la tabla que lleva su nombre.

En lo referente a la edad y la duración de la menstruación, encontramos que, a un nivel de confianza del 90 % , existe una correlación de -0,15 , es decir que es prácticamente despreciable, pero negativa, o sea

que, aunque con muy escaso significado, cuando mayor es la edad, la duración de la menstruación disminuye.

Similarmente a lo anterior acontece en cuanto a la edad y los intervalos entre dos menstruaciones, es decir, un coeficiente de correlación de $- 0,16$, a un nivel de confianza del 95% , negativo y en absoluto significativo.

Comparando la edad y el número de embarazos el coeficiente de correlación, a un nivel de confianza del $99,9\%$, es de $0,45$; al consultar las tablas de GUILFORD ya le podemos dar cierto valor a esta correlación, por otra parte lógica.

Deducción de lo anterior, y corroborado por los datos del ordenador, es la correlación existente entre la edad y la lactancia. El coeficiente hallado es de $0,42$, a un nivel de confianza del $99,9\%$.

No existe correlación, y por otra parte los niveles de confianza son bajos, entre la menarquia y los días de duración de la regla, como entre la menarquia y el intervalo entre las menstruaciones. Tampoco encontramos coeficiente de correlación significativo entre menarquia y embarazo, y aquella y la lactancia.

Existe una correlación expresada por un coeficiente de $0,48$, y a un nivel de confianza del 99% ,

entre embarazo y lactancia.

Vistas y analizadas las seis primeras variables, de carácter general, pasaremos ahora al estudio de los datos aportados por el análisis estadístico de los valores obtenidos en las diferentes pruebas de laboratorios efectuadas.

VARIABLE 7 y 8 .- PRIMERA Y SEGUNDA HORA DE LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACION .- El valor medio de la primera hora de la velocidad de sedimentación ha sido de 9,1 . Podemos estimar como valor medio de la población, a un nivel de confianza del 95 % , el intervalo de $9,1 \pm 1,2$.

Respecto a la medida de la segunda hora de la velocidad de sedimentacion, el valor medio obtenido ha sido de 23,7 mm. El valor medio de la población, a nivel de confianza del 95 % , se encuentra en el intervalo $23,7 \pm 2,4$ mm.

Después de efectuado el tratamiento con L-Dopa , el valor medio alcanzado por la primera y segunda hora de la velocidad de sedimentación alcanza los valores de 9,3 y 23,5 respectivamente. Los valores medio de la población, y con un nivel de confianza del 95 % se encontrarían en los intervalos respectivos de $9,3 \pm 1,8$ y $23,5 \pm 3,4$ mm.

Los datos expuestos corresponden a los valores obtenidos considerando las poblaciones independientes, antes y después del tratamiento, pero al tratar los datos emparejados, los parámetros de la diferencia nos indican que el valor medio aumenta en 1,23, a un nivel de confianza del 80 %, por lo que podemos sacar la conclusión de que existe una aceleración, aunque pequeña, de la velocidad de sedimentación, en su primera tras el tratamiento.

Efectuada la misma operación con los datos de la segunda hora, encontramos también un aumento, en esta ocasión de 1.22, pero a un nivel de confianza menor, ya que aquí es del 60 %, tras el tratamiento.

VARIABLE 9 .- CALCIO .- La cifra media de la calcemia, antes del tratamiento, es de 9,7 mgr. El valor medio de la población a un nivel de confianza del 95 %, se encuentra comprendido entre los valores 9,6 y 9,7 .

Después de efectuado el tratamiento, el valor medio alcanza la cifra de 9,5 mgr., con un valor medio de la población, a un nivel de confianza del 95 %, se encuentra comprendido entre los valores 9,2 a 9,8 mgr.

Al analizar los datos emparejados, antes y después, el valor medio sufre una disminución de 0,23

a un nivel de confianza del 80 %.

Vemos pues , aunque pequeña, existe una -
disminución de la cifra de la calcemia, tras la admi-
nistración de la L-Dopa . El camino por el que puede
llegarse a esa disminución no lo conocemos, pero pen-
samos que quizás que pudiera atribuirse al descenso de
la secreción de prolactina, consecutivo al empleo de -
la medicación, debido a la acción que la hormona tiene
sobre el equilibrio hidrosalino.

Al correlacionar el calcio y el fósforo,
antes y después del tratamiento, vemos que los coefi-
cientes de correlación en ambas situaciones, son míni-
mos y además los niveles de confianza sólo alcanzan el
50 % por lo cual no se pueden sacar conclusiones váli-
das.

Estudiadas las correlaciones existentes en-
tre el calcio y el resto de las variables, los coefi-
cientes de correlación que obtenemos no son en absolu-
to significativos, excepto en lo que se refiere a la -
relación existente con la variable número 15 que repre-
senta a la hormona folículo estimulante (FSH) .

Antes del tratamiento el calcio y la FSH
presentan un coeficiente de correlación de . - 0,05 --
totalmente despreciable, y a un nivel de confianza ,

no muy significativo, del 40 %, pero después del tratamiento el coeficiente de correlación es de $- 0,36$, a un nivel de confianza del 95 % . Esto es ya valorable, pues según la tabla de GUILFORD , un coeficiente de $0,36$ ya empieza a ser significativo.

Pero es que al estudiar los datos emparejados, antes y después del tratamiento, encontramos un coeficiente de correlación entre el calcio y la FSH muy significativo ya que es de $- 0,6$, a un nivel de confianza del 99,9 % .

Podemos pues asegurar que , tras la administración de la L-Dopa, se modifica por completo una situación anterior, en la cual los valores de la calcemia y la tasa de FSH en sangre no tenían entre sí ningún nexo de unión . La modificación encontrada lo es en el sentido de que hay una alta correlación negativa y a un gran nivel de confianza entre ambas cifras , o sea que cuando la cifra de una aumenta la otra disminuye.

TRAS LA ADMINISTRACION DE LA L-DOPA , APARECE UNA CORRELACION NEGATIVA Y SIGNIFICATIVA ENTRE CALCEMIA Y TASA DE FSH , ANTES INEXISTENTE.

VARIABLE 10 .- FOSFORO .- El valor medio alcanzado , antes del tratamiento, es de $3,6$ mgr. . El valor medio de la población, a un nivel de confianza -

del 95 % , se encuentra en el intervalo 3,5 - 3,6 .

Después del tratamiento, el valor medio es de 3,5 mgr. . El valor medio de la población, a un nivel de confianza del 95 % , es de $3,5 \pm 0,1$ mgr. . Vemos pues que no existe ninguna variación de la fosforemia antes y después del tratamiento. Al analizar las correlaciones sólo existe un coeficiente de correlación valorable , y es el existente entre la cifra de fósforo y la edad, considerada aquella antes del tratamiento. El coeficiente obtenido es de $- 0,4$, a un nivel de confianza del 99,9 % , con lo que se puede decir que, en términos generales, al aumentar la edad, disminuye la cifra de fósforo en sangre.

VARIABLE 11 .- 17 CETOSTEROIDES .- Su valor medio es de 10,8 mgr. / 24 horas , siendo el valor medio de la población, y a un nivel de confianza del 95 % , el comprendido en el intervalo de 9,8 a 11,8.

Una vez efectuado el tratamiento, la cifra media es de 11,5 mgr./ 24 horas . El valor medio de la población , con el mismo nivel de confianza que antes, es de $11,5 \pm 1$ mgr. / 24 horas .

Al analizar los datos emparejados, antes y después del tratamiento, el valor medio aumenta en 0,2 , pero con escaso nivel de confianza, ya que éste

sólo alcanza el 25 % , lo que no permite sacar conclusiones .

La correlación existente entre la cifra de los 17-cetosteroides y los 17-hidroxicorticosteroides , antes del tratamiento, se expone por un coeficiente de 0,40 , a un nivel de confianza del 99,9 % . Existe pues una correlación que empieza a ser significativa, aplicando la normativa de GUILFORD .

Después deo tratamiento, dicho coeficiente de correlación es de 0,48 , a un nivel de confianza superior al 99,9 % .

m Podemos pues sacar la conclusión estadística de que ambos metabolitos , tanto antes como después del tratamiento presentan una correlación significativa .

VARIABLE 12 .- 17-HIDROXICORTICOIDES.- Antes del tratamiento, el valor medio alcanzado es de - 7,3 mgr. / 24 horas . El valor medio de la población , a un nivel de confianza del 95 % es de $7,3 \pm 0,8$ mgr. / 24 horas .

El valor medio, despues del tratamiento , es de 7,3 mgr. / 24 horas, siendo el intervalo medio para la población, al mismo nivel de confianza, de $7,3 \pm 0,8$ mgr. / 24 horas . Vemos pues que no existe ningun

na variación, pero al comparar los datos emparejados, sí se encuentra una disminución del valor medio en 1,0, a un nivel de confianza del 80 % .

En el apartado anterior ya estudiamos las correlaciones existentes con los 17-cetosteroides , viendo cómo la correlación es positiva, lo que significa - que al crecer una aumenta la otra .

Antes del tratamiento no existe ninguna otra correlación de esta variable respecto a las demás , pero después del tratamiento con L-Dopa , podemos apreciar un coeficiente de correlación de 0,33 entre los 17-OH y el pregnandiol , a un nivel de confianza del 99,5 % .

Cabe así destacar una nueva modificación - aparecida con la administración de la L-Dopa, consistente en la aparición de una relación que empieza a ser - apreciable, entre las cifras de 17-OH y la del pregnandiol, en el sentido de que al aumentar una, lo hace tambien la otra, cosa que no existía en absoluto antes de la administración de la medicación .

VARIABLE 13 .- PREGNANDIOL .- El valor medio del colectivo sometido a estudio es de 2,98 mgr. / 24 horas , estimándose el valor medio de la población, a un nivel de confianza del 95 % , en $2,98 \pm 0,36$ mgr. / / 24 horas .

Hay que destacar aquí que esta cifra es - discretamente superior a las manejadas habitualmente como normales, y que se sitúan en el intervalo de uno a 2,5 mgr. / 24 horas .

PODRIAMOS AQUI SACAR LA CONCLUSION DE QUE LAS ENFERMAS AFECTAS DE MASTOPATIAS FIBROQUISTICAS, - PRESENTAN UNA TASA DE PREGNANDIOL URINARIO SUPERIOR A LA EXISTENTE EN LAS MUJERES NORMALES, LO QUE NOS LLEVARIA A PENSAR EN UN DISCRETO AUMENTO DE LOS ANTECESORES DE ESTE METABOLITO (PROGESTERONA, ETC.) EN DICHAS ENFERMAS .

Después del tratamiento, el valor medio - alcanzado es de 2,79 mgr. / 24 horas, siendo dicho valor para la población, y a un nivel de confianza del - 95 % , el comprendido en el intervalo $2,79 \pm 0,44$ mgr./ / 24 horas .

Al estudiar los datos emparejados, vemos - que existe una disminución prácticamente inapreciable, de 0,05 mgr. / 24 horas, a un nivel de confianza del - 70 % .

VARIABLE 14 .- HORMONA LUTEOESTIMULANTE, LH.- Su valor medio fue de 3,5 ng . El valor medio de la población, a un nivel de confianza del 95 % es de $3,5 \pm \pm 0,7$ ng.

Después del tratamiento el valor medio es de 4,2 ng., siendo el de la población y a un nivel de confianza del 95 %, de $4,2 \pm 1,4$ ng. Al ser superponibles los dos intervalos, anterior y posterior al tratamiento, no podemos hablar de la existencia de un aumento de la cifra, pero al analizar los datos emparejados, comprobamos que hay un aumento de 0,9 , a un nivel de confianza del 70 %. Las conclusiones que podríamos tener de este dato van gravadas pues con un margen de error del 30 % .

Antes de efectuar el tratamiento, encontramos que existe un coeficiente de correlación de 0,52 , bastante significativo y a un nivel de confianza superior al 99 % , entre las variables 14 y 15 , o sea , entre la LH y la FSH.

Sin embargo, una vez efectuado el tratamiento este coeficiente de correlación desciende hasta un valor de 0,38 y al mismo nivel de confianza.

Al estudiar los datos emparejados, la correlación de las diferencias, alcanza un valor de 0,59 , a un nivel de confianza superior al 99,99 % .

De los datos aportados por el ordenador podemos sacar pues la conclusión de que existe una correlación apreciable y positiva entre las cifras de LH y FSH , es decir, que al aumentar una lo hace la otra, tanto antes

como después de la administración de la L-Dopa.

Aunque globalmente estudiados los datos no aparecía correlación de la variable 14 con las demás, exceptuando la ya señalada, al estudiar los datos emparejados (enferma con enferma, variable con variable, antes y después) encontramos un coeficiente de correlación alto y negativo, de $-0,62$, y con gran nivel de confianza, 99% , entre las variables 12 y 14, o sea 17-OH y LH, es decir que al aumentar una disminuye la otra.

VARIABLE 15 .- HORMONA FOLICULOESTIMULANTE, FSH .- El valor medio obtenido ha sido de $3,0$ ng. El valor medio de la población y a un nivel de confianza del 95% , está comprendido en el intervalo $3 \pm 0,5$ ng. Esta cifra estaría por encima de los valores normales admitidos generalmente de $1,8 \pm 0,5$ ng, pero como dentro de estos valores normales se admiten amplias oscilaciones, como las que ocurren en el pico ovulatorio en el que alcanza valores de $7,0 \pm 5,0$ ng. o aún mayores en las mujeres menopáusicas, con cifras de $32,5 \pm 10,2$ ng. no podemos sacar conclusiones.

Después del tratamiento, el valor medio es de $2,6$ ng. encontrándose el valor medio para la población, a un nivel de confianza del 95% , comprendido en el intervalo $2,6 \pm 0,5$ ng.

Apreciamos pues una disminución de la cifra media, tras la administración de L-Dopa.

Estudiando los datos emparejados, se comprueba una disminución tras el tratamiento, de 0,2 , aunque el nivel de confianza es sólo del 60 % .

Ya hemos visto la correlación existente entre las tasas de FSH y LH , antes y después del tratamiento, y del mismo modo también hicimos constancia de la correlación entre la FSH y la LH , y aquella y el calcio , aparecida después de la medicación .

Estudiando las diferencias de los datos emparejados, encontramos una correlación, expresada con un coeficiente de 0,47 , entre las variables 15 y 16 - (FSH y porcentaje de células superficiales del frotis vaginal) y a un nivel de confianza del 99 % . Del mismo modo, y con el mismo método, hay un coeficiente de correlación de - 0,41 entre FSH y porcentaje de células intermedia del frotis, al nivel de confianza del - 95 % .

Vemos pues, que al aumentar la tasa de FSH aumenta la cifra del tanto por ciento de células superficiales del frotis y disminuye el de células intermedias.

VARIABLE 16 .- PORCENTAJE DE CELULAS SU-

PERFICIALES EN EL FROTIS VAGINAL .- El valor medio es del 29 % siendo el valor medio de la población, al nivel de confianza del 95 %, de 29 ± 4 % , todo ello antes del tratamiento.

Después del tratamiento el valor medio alcanza la cifra del 37 %, siendo el valor medio de la población, al mismo nivel de confianza que antes del tratamiento, el comprendido entre el 30 y el 44 % .

Estudiando los datos emparejados, comprobamos que existe un aumento del valor medio de 10, a un nivel de confianza del 98 % .

Dado las medidas tomadas para la obtención de los frotis vaginales, tanto antes como después del tratamiento, este aumento de un 10 % en el número de células superficiales, lo consideramos bastante significativo. Pero dejaremos el comentario hasta señalar otro dato, obtenido al correlacionar esta variable con la 18 (tanto por ciento de células intermedias del frotis) .

En efecto, antes del tratamiento, existe una correlación absoluta y negativa, de $-0,97$, entre ambas cifras y con un nivel de confianza superior al 99,9 % , es decir que podemos afirmar de manera categórica, que cuando uno aumenta la otra disminuye .

Pero después del tratamiento, la correlación pasa a hacerse positiva, aunque el coeficiente disminuya, pero manteniéndose aún en un valor significativo de 0,42 y con el mismo nivel de confianza.

Existe pues una acción importante del tratamiento sobre el aspecto del frotis vaginal, que podemos desglosar en dos efectos :

a) Aumento del porcentaje de células superficiales.

b) Cambio de signo de la correlación existente entre el porcentaje de células superficiales y de intermedias, ya que antes del tratamiento al aumentar uno disminuía otro, mientras que al terminar aquel, al aumentar el primero, aumenta también el segundo.

PARECE SER, PUES , QUE EL TRATAMIENTO CON L-DOPA MODIFICA EL FROTIS HACIENDOLE MAS FOLICULINICO, LO QUE IRIA EN CONSONANCIA CON LOS DATOS OBTENIDOS CON RESPECTO A LA VARIABLE 13 O SEA EL PREGNANDIOL .

VARIABLE 17 .- PORCENTAJE DE CELULAS PROFUNDAS DEL FROTIS VAGINAL.- Su valor medio es del 3 % . El valor medio estimado para la población, y a un nivel de confianza del 95 % , es de 3 ± 1 % .

Después del tratamiento los valores no experimentan variación alguna .

Antes del tratamiento hay un coeficiente de correlación de $- 0,42$ con la variable 18 (células intermedias) a un nivel de confianza del 99 % , es decir que al aumentar una disminuye otra,

Pero después del tratamiento esta correlación se positiviza, siendo el coeficiente de correlación de $0,31$, y el nivel de confianza del 99 % .

VARIABLE 18 .- PORCENTAJE DE CELULAS INTER-MEDIAS DEL FROTIS VAGINAL .- Sus datos han sido los más dispersos de los estudiados, ya que el valor medio ha sido del 68 % , pero tiene una desviación típica del 21. El valor medio de la población, a nivel de confianza del 95 % , es de 68 ± 4 .

Después del tratamiento, los valores se hacen aún más dispersos. Así, el valor medio es de 83 % , pero la desviación típica es de 114 . El valor medio estimado para la población, a un nivel de confianza del 95%, es de 83 ± 29 . Vemos pues que los valores anteriores al tratamiento, están comprendidos en el intervalo señalado para después de éste .

Ahora bien, al tomar los parámetros de las diferencias de los datos emparejados, encontramos un aumento del valor medio , del 16 % , con una desviación típica de 121, y aumento válido, a un nivel de confianza del

60 % .

Desde el punto de vista matemático esta - variable se caracteriza por la gran dispersión de los datos de las muestras con respecto al valdr central .

No hacemos incapié en las correlaciones, debido a que por ser la última de las variables analizadas, aquellas ya han sido estudiadas , al examinar las demás variables .

DISCUSSION

El tratamiento médico de la mastopatía fibroquística, ha constituido el caballo de batalla para todos los autores que se han ocupado del problema. Como es natural, los tratamientos se han ido estableciendo y sucediendo en base a las teorías patogenéticas en boga y, como el volumen de éstas ha sido muy grande, las medicaciones empleadas han ido parejas con el número de ellas.

Pese a la amplia difusión que han tenido los tratamientos con hormonas masculinas, dados sus desagradables efectos virilizantes y, pensando que nos hallamos ante una enfermedad molesta pero en definitiva benigna, nuestra experiencia en esta terapéutica es muy deficiente, por las escasas ocasiones en que la hemos utilizado.

La base para su empleo está constituida por el antagonismo existente entre la testosterona y derivados por un lado y los estrógenos por otro. Se han usado diferentes preparados, sobre todo propionato de testosterona generalmente por vía parenteral, aunque también se aplica en forma de cremas.

Los resultados obtenidos han sido variables,

desde grandes mejorías hasta resultados nulos; los efectos virilizantes no obstante aconsejan gran prudencia en su administración.

En lo que respecta a la terapia foliculínica diremos que se empleó por pensar que la mastopatía fibroquística sería debida a una distrofia ovárica, y -- que por consiguiente el aporte de estrógenos restablecería el fisiologismo ovárico.

La respuesta de la enfermedad al tratamiento estrogénico ha dejado bastante que desear, lo que unido a la posible potencialidad cancerígena de los estrógenos sobre la glándula mamaria, nos hizo buscar nuevos caminos terapéuticos.

Otro tratamiento hormonal utilizado es el progestágeno, utilizando bien la progesterona o bien los progestínicos de síntesis.

El principal inconveniente de la progesterona como tal es que para alcanzar una concentración suficiente para un efecto terapéutico a nivel mamario, la dosificación tiene que ser tal que llega a producir una alta actividad endometrial originando atrofia endometriales e incluso metroragias.

Su uso percutáneo es reciente y parece ser que sólo es suficientemente efectivo en casos de mastodi

nia.

Las progestínicas sintéticas son activas por vía oral, lo que las diferencia de la progesterona natural, y facilita la administración a las enfermas. Generalmente se asocian a un estrógeno para inhibir la ovulación. En los casos en que lo hemos empleado la mejoría subjetiva ha sido mucho más destacada que la objetiva, y en esto coincidimos con los trabajos realizados.

El problema del tratamiento de las mastopatías fibroquísticas seguía inquietándonos .

Las recientes conquistas de la endocrinología, aislando y poniendo de manifiesto el importante papel de la prolactina en la fisiología mamaria, hicieron que fijásemos nuestra atención en dicha hormona.

La prolactina, también llamada LTH u hormona luteotrópica, es una holoproteína hidrosoluble, de peso molecular situado cerca de 26.000 , cuya vida media varía entre 15 y 20 minutos.

Es sintetizada y secretada por las células acidófilas de ROMEIS de la hipófisis anterior.

Por los dos nombres que se le han asignado, podemos deducir las acciones fundamentales que se le atribuyeron , una en relación con la lactancia y el tro-

fismo mamario, y otra gonadotrópica o más específicamente luteotrópica PERLEMUTER 1.973 (66) .

Hasta 1.971, la existencia real de la prolactina humana, ha sido motivo de controversias. Hasta esa fecha en que pudo ser aislada de la hormona del crecimiento, mediante métodos de radioinmunoensayo, - fueron ambas confundidas.

Filogenéticamente la prolactina, es la más antigua entre las hormonas polipéptidicas secretadas - por la adenohipófisis , TURKINGTON 1.972 (67), y bajo este aspecto filogénico muestra una tendencia a regular diversidad de procesos fisiológicos, habiéndose revisado más de 60 acciones distintas, y de carácter fisiológico, en los teleosteos, anfibios, aves y mamíferos.

L'HERMITE 1.974 (68) recoge en el cuadro que reproducimos (Fig. 24) las acciones de la prolactina descritas en los mamíferos, aunque no estén demostradas en el hombre .

Entre las numerosas acciones atribuidas a la prolactina en los vertebrados, no parece existir ningún denominador común , siendo posible que en estos seres, la prolactina sea usada para controlar un gran número de procesos nuevos, necesarios para su adaptación .

REPRODUCCION

Desarrollo mamario
Lactancia
Acción luteotrófica
Control de fertilidad
Acción luteolítica
Pubertad precoz
Disminución actividad
copuladora
Comportamiento paternal
Mucificación vaginal
Efectos sobre glándulas
sexuales accesorias
masculinas
Tamaño y actividad de
la gland. prepucial
Aumento de la captación
prostática andrógenos
Aumento del colectorol
testicular
Aumento de la actividad
de la glucuronidasa
en el testículo.

REGULACION OSMOTICA

Lactancia
Aumento retención Na, agua

ESTRUCTURAS ECTODERMICAS

Desarrollo mamario
Lactancia
Efectos sobre glándulas
sebáceas y prepucial
Maduración del cabello

CRECIMIENTO

Desarrollo mamario
Desarrollo glándulas sex.
accesorias masculinas
Acción luteotrófica
Espermatogénesis
Efectos eritropoyético
Crecimiento del cabello
Crecimiento de las glánd.
sebáceas y prepucial

SINERGISMO CON ESTEROIDES

Crecimiento mamario
Secreción láctea
Pubertad precoz
Acción luteotrófica
Espermatogénesis
Retención renal Na y agua
Mucificación vaginal
Efecto sobre glándulas sex.
accesorias masculinas
Glándulas sebáceas y prepucial
Crecimiento del cabello

ACCIONES DEL TIPO DE LA GH

Depósito y movilización de
lípidos
Acción hiperglucemiante
diabetógena
Efecto parecido al de la
GH sobre el balance del
nitrógeno y metabolismo
del Ca .

ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROLACTINA DESCRITAS EN
MAMÍFEROS, CON INDEPENDENCIA DE LA ESPECIE.

Figura 24 .-

La actividad de la prolactina se ha determinado clásicamente, mediante la llamada prueba del "buche de la paloma", que se basa en los cambios morfológico del epitelio del buche.

Más recientemente, se han desarrollado - otras técnicas que utilizan cultivos de tejido mamario, obtenidos de animales gestantes, como conejos y ratones.

El aislamiento y purificación de la prolactina humana, fue posible tras la aparición de los - sistemas de radioinmunoensayo, específicos y sensibles, que además, impiden la interferencia de la STH, hormona con la que se había confundido inveteradamente la - prolactina.

Los niveles de prolactina no son detectables por medios biológicos, ni en el varón normal ni en las mujeres no gestantes, poco antes o después de la - menopausia. Sin embargo el radioinmunoensayo permite - detectar los niveles de prolactina en la mayoría de los individuos .

Los niveles basales medios suelen ser algo más elevados en la mujer que en el hombre .

La cifra normal de la prolactina plasmática en la mujer es de 0 a 350 miliunidades /ml. , con valores parecidos antes de la menopausia, haciendo cons-

tar que hay que efectuar la dosificación dos o tres días seguidos. GORINS y NETTER, 1.974 (69) dan el valor de 1 μ a la cantidad de prolactina contenida en 1 ml de un "pool" de suero recogido de mujeres encintas.

En la especie humana los niveles de prolactina aumentan de forma gradual hasta el final del embarazo. Los niveles basales de prolactina son elevados en el momento del parto, descienden después de forma rápida y progresiva, para alcanzar al final de la primera semana valores sólo algo más elevados que los que se encuentran en la mujer no gestante.

Los niveles más elevados de prolactina se producen, por supuesto, en las mujeres que están lactando, unos 30 minutos antes de iniciarse el periodo de amamantamiento, y la causa de esto será claramente expuesta más adelante.

Las concentraciones séricas de prolactina están reguladas por la existencia de un ritmo circadiano, con valores máximos de prolactinemia entre la primera y la quinta hora de la madrugada, en mujeres no gestantes, y a las cinco de la madrugada en el hombre adulto.

Las concentraciones de prolactina, comienzan a aumentar a la hora u hora y media después de iniciarse el sueño, alcanzando un máximo sobre las cinco de la ma-

ñana. También durante el día existe este tipo de ritmo, -- con concentraciones mínimas, entre las diez y las doce de la mañana.

La relación existente, respecto a la secreción de prolactina y la regulación de la función de la glándula mamaria parece ser esencialmente clara.

Los estímulos táctiles en la mama y en la pared torácica, y los estímulos psicogenos, son transmitidos en forma de impulsos neurogénicos, hasta la eminencia media y otros centros del hipotálamo, para disminuir la secreción de PIF (prolactin inhibiting factor) en la sangre del sistema porta hipofisario (VILLA y SALTO), 1.973 (70).

Este estímulo mecánico del pezón es el que explica el aumento de prolactina durante el amamantamiento, siendo capaz también, y por el mismo mecanismo, de aumentar la tasa de prolactina en mujeres no puérperas, e incluso en el hombre.

La disminución del PIF en la circulación portal hipofisaria origina una liberación de secreción de prolactina (fig.25).

La naturaleza química del PIF es desconocida, pero su existencia no admite dudas. El PIF se produce a nivel de la eminencia media del Hipotálamo, en un lugar

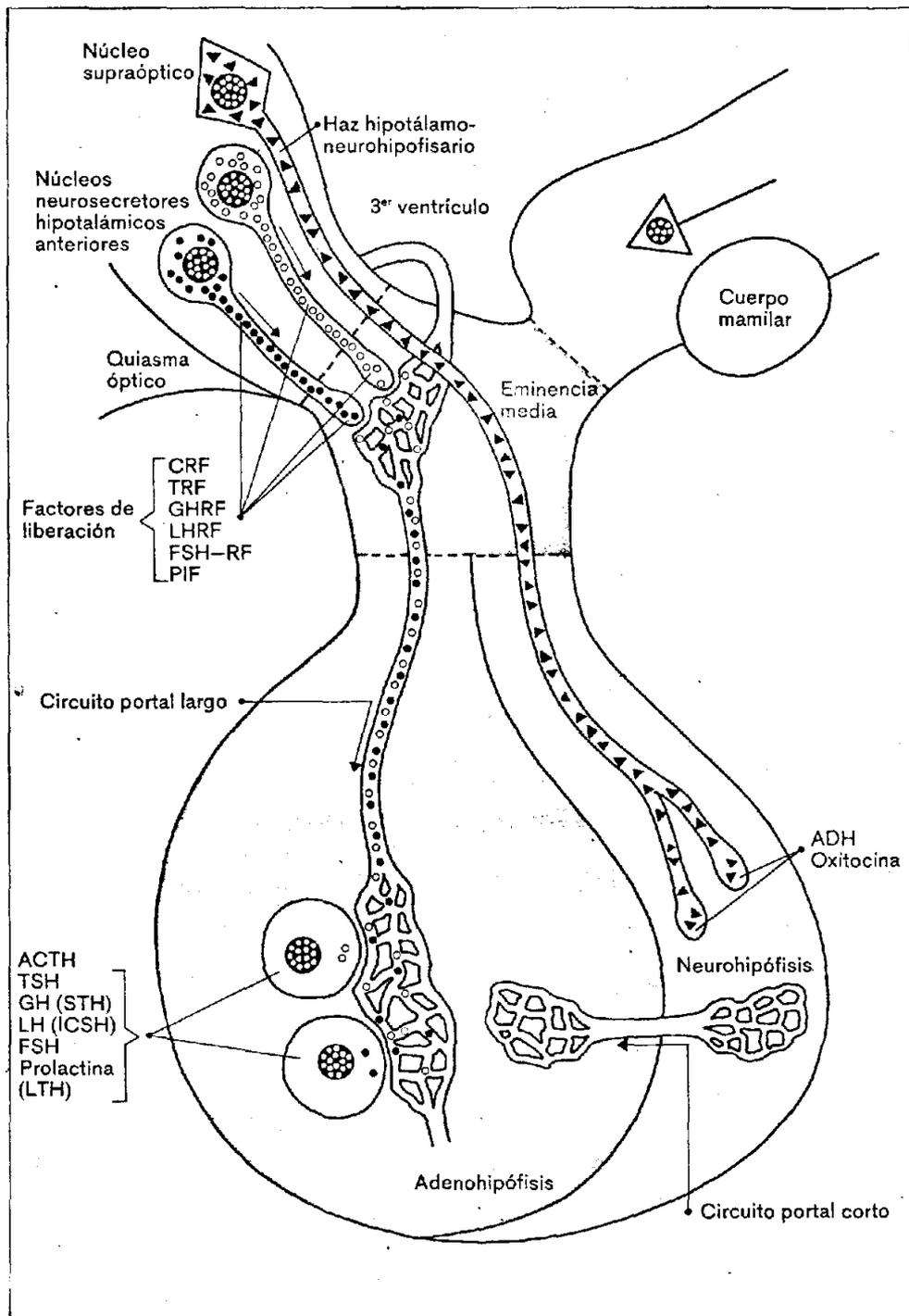


Figura 25 .-

muy próximo o aún idéntico, para algunos, a donde se produce la LH-FSH-RH. Esta noción topográfica, podría explicar las frecuentes asociaciones de amenorrea y galactorrea.

El PIF actuaría sobre la membrana celular de las células acidófilas antehipofisarias, impidiendo la excreción de la prolactina que ellas sintetizan.

Definidos pues la prolactina y su factor inhibidor, (pues la existencia de un factor de liberación PRF o prolactin releasing factor, aunque demostrada en aves y ratas, en la especie humana sólo es una hipótesis), estudiaremos las teorías que sobre su acción fisiológica existen.

La prolactina, a nivel del tejido diana, se liga a los receptores hormonospecíficos, en la membrana plasmática de las células alveolares secretoras, para inducir una secuencia de respuestas bioquímicas.

La interacción de la prolactina con los receptores de la membrana plasmática, origina un rápido crecimiento en la tasa de formación de RNA en el núcleo celular y la inducción de nuevas especies de moléculas de RNA, incluyendo el RNA preribosómico, RNA mensajero y RNA transferido. Una primera acción de la hormona es la inducción de un AMP cíclico, el cual puede, subsecuentemente --

fosforilar proteínas específicas, en la membrana plasmática, ribosomas y núcleo, aunque también hay quien piensa que no es por la vía del AMP cíclico y de la adenilciclasa, por dónde actúa. (VILLA y SALTO), 1.973. (70).

La propagación por toda la célula de la interacción inicial de la prolactina, con la superficie celular, origina la inducción de las características proteínas de la leche y la secreción de componentes lácteos dentro del sistema ductal de la glándula.

Pero además de su acción específica sobre la glándula mamaria y fundamentalmente la lactancia, (aunque parece claro que no es la prolactina el único factor que interviene en ella, puesto que si así fuese, las mujeres embarazadas presentarían una galactorrea constante), la prolactina tiene una serie de acciones generales, como ya se indicó, de las cuales expondremos las conocidas hasta ahora.

Acción sobre el metabolismo hidroelectrolítico.- HORROBIN et al., 1.971 (71) demostraron que tras la inyección de prolactina ovina en voluntarios humanos, se produjo una disminución de la excrección renal de agua, sodio y potasio, y un aumento del sodio sérico y la osmolaridad sérica, lo cual no se debe a retención renal de sodio, sino a un movimiento de entrada de agua en las células.

las y salida de sodio de las mismas. También aumenta el aclaramiento de inulina y paraaminohipurato.

La prolactina posee acciones metabólicas parecidas a la STH (por lo que se confundió con ella, como ya anticipamos), aunque con intensidades diferentes, siendo capaz de producir retención nitrogenada aunque con menor entidad que la STH.

Actúa también sobre la sensibilidad a la insulina, aumenta los ácidos libres y triglicéridos del plasma en los diabéticos hipofisectomizados, aunque este efecto no existe en los no diabéticos.

Es muy reciente la demostración de que las membranas celulares hepáticas poseen un receptor específico para la prolactina, la cual presidiría también las funciones hepáticas.

Las interferencias de la prolactina con la función gonadal son ciertas en el nivel hipotálamo-hipofisario y posibles a nivel ovárico.

Según los estudios de SCHAISON, 1977 (72) la prolactina disminuye la sensibilidad de las células gonadotropas al retrocontrol positivo ejercido por el estradiol plasmático.

Aunque la intervención de la prolactina en la regulación fisiológica del ciclo menstrual sea hipoté-

tica, es indudable que, diversas situaciones fisiológicas o patológicas, muestran que la hipersecreción de prolactina entraña una inhibición del funcionamiento gonadal.

Esto ocurre así en el postpartum, en el que la amenorrea fisiológica es prolongada por la lactancia materna. En este periodo de lactancia hay un estado de hiperprolactinemia, ligada a una liberación hormonal importante en el momento de las tetadas.

Las hipersecreciones de prolactina pueden ser responsables en los dos sexos de insuficiencias gonadales de mecanismo mal conocido. El trastorno gonadal puede regresar al normalizarse la secreción de la prolactina. (KANN y STRAUCH), 1.975 (73).

La regulación de la secreción de prolactina es actualmente bien conocida, estando en dependencia de -- una inhibición hipotalámica permanente. Esta inhibición se efectúa mediante el, ya aludido, PIF, que, aunque no caracterizado aún químicamente, se sabe que se trata de una pequeña molécula, diferente del decapeptico LH-RH.

El tripéptido sintético TRH u hormona hipotalámica liberadora del TSH, estimula por el contrario la secreción de prolactina, por lo que se quiso identificar con el hipotético PRF, pero no parece verosímil, ya que son muy frecuentes las disociaciones entre las secreciones de TSH y prolactina. Insistiremos en decir que desde que se

conoció el papel de la LH-RH (la releasing hormona de las gonadotrofinas), las tentativas de obtener una sustancia parecida que regulara, en el sentido de la estimulación, la secreción de prolactina, han sido muy numerosas, pero hasta ahora fallidas.

Pero la regulación de la secreción de la prolactina está muy lejos de ser algo simple, al contrario su complejidad es enorme.

En este sentido, aparte de los ya enumerados, existen una serie de factores, unos bioquímicos y otros puramente físicos, que ejercen un papel importante.

Se ha comprobado que las situaciones de -- stress originan un aumento de prolactina, ocurriendo igual después de un ejercicio importante, tras el coito, en el postoperatorio inmediato e incluso después de someterse el sujeto a una exploración endoscópica. El metabolismo de las catecolaminas no debe estar muy desligado de estos efectos.

Las aminas biógenas, cuyo papel en la regulación hipotalámica aparece cada vez más fundamental, modulan la secreción de prolactina, la cual está bajo un doble control. un tono adrenérgico permanente estimula el PIF e inhibe, por consiguiente, la secreción prolactínica. El sistema serotoninérgico, por su acción inversa, es responsable

de las variaciones nictamerales.

Si añadimos a este modo de regulación compleja el efecto de retrocontrol positivo de los estrógenos ya citado, y que está demostrado en los animales, siendo probable en el hombre, comprenderemos fácilmente la frecuencia de los síndromes de amenorrea-galactorrea de origen yatrógeno.

La progesterona, a grandes dosis, inhibe ligeramente el PIF, estimulando así la prolactina. Combinada con los estrógenos puede contrarrestar, sin embargo, la acción estimulante de ellos sobre la prolactina. Los progestágenos derivados de la 19-nortestosterona (como la noretindrona, noretinodrel) tienen una acción ligeramente estrogénica también que se manifiesta por una discreta estimulación de la prolactina. Los progestágenos no estrogénicos no influyen sobre la prolactina.

Las interrelaciones precisas entre los factores hipotalámicos que regulan la secreción de prolactina, LH y FSH, son, sin embargo, desconocidas en la actualidad.

En los cuadros I y II hacemos constancia de las acciones que sobre la secreción de prolactina ejercen determinadas sustancias. (Figs. 26 y 27).

La TRH sintética, la cloropromazina, el 5-hidroxitriptofano (los precursores de la serotonina) (SCHAI

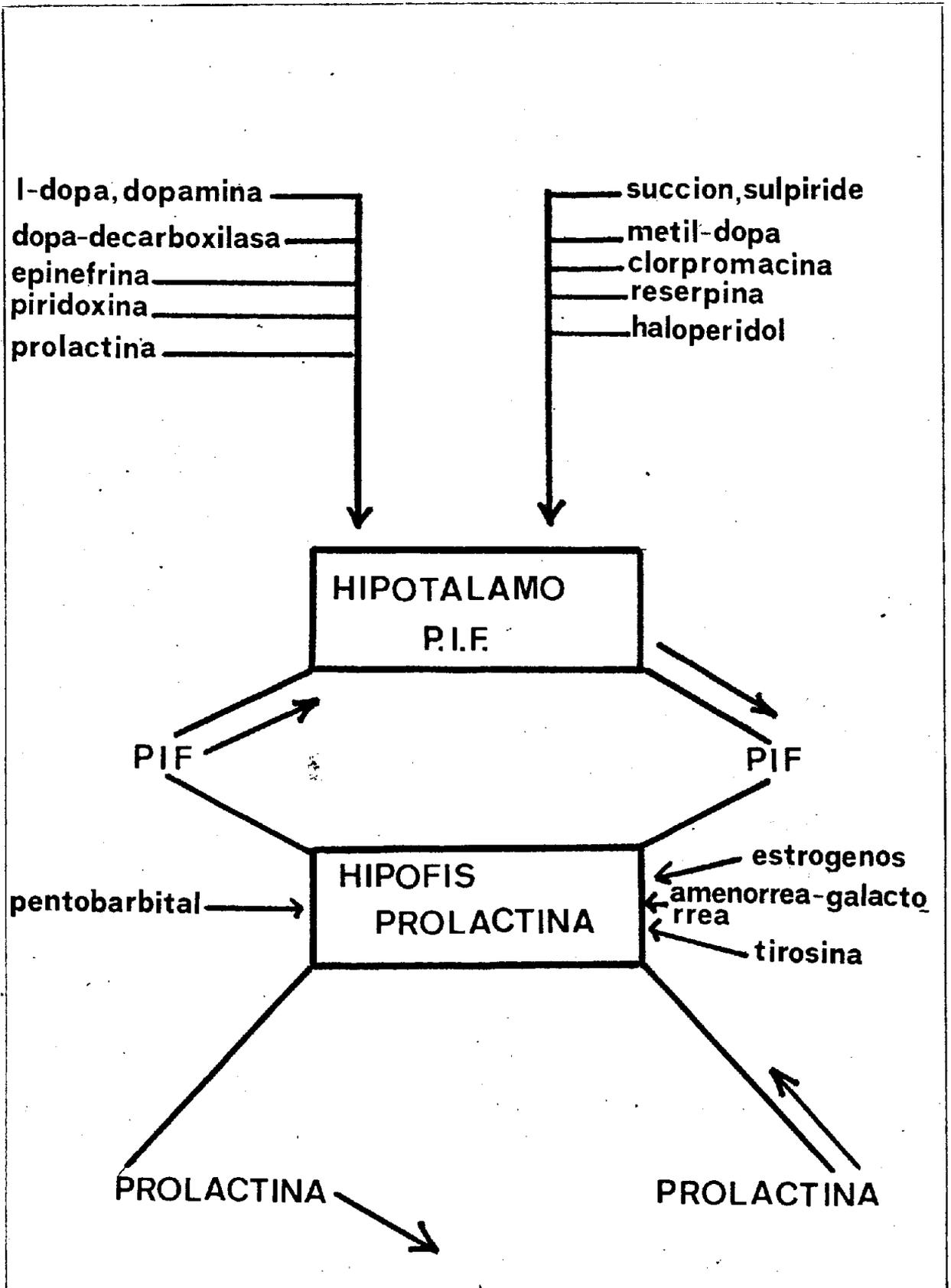


Figura 26 .- Cuadro I .-

EFFECTOS DE LAS DROGAS Y OTROS FACTORES SOBRE LA SECRE-
CION DE PROLACTINA.

LEVODOPA				
CLORPROMACINA				
CLORPROMACINA + LEVODOPA				
ALFA-METILDOPA				
RESERFINA				
TRICICLICOS				
APOMORFINA				
ERGOCRIPTINA (CB 154)				
5-HIDROXITRIPTOFANO (Solo)				
5-HIDROXITRIPTOFANO				
CIPROHEPTADINA				

Ningun efecto	
Aumento	
Bloqueo	
Disminucion	

Figura 27 .- Cuadro II .-

SON), 1.975 (74), el haloperidol, deprimen las catecolaminas del hipotálamo, inhiben el PIF y por consiguiente, estimulan la secreción de la prolactina. Del mismo modo actúan la alfa-metil-dopa, el sulpiride y los estrógenos. Otros factores bloqueantes de los receptores dopaminérgicos del hipotálamo o reductores de las reservas de catecolaminas del sistema nervioso central, y que por tanto deprimen la liberación del PIF, son (VAN BOGAERT), 1.975 (75) la acetilcolina, la epinefrina, la reserpina, las fenotiazinas y, sobre todos ellos, la succión del mamelón. Quizás el estradiol también actuaría por el mismo mecanismo, sobre el PIF.

Por el contrario, los factores que aumentan la concentración y el turn-over de las catecolaminas en el hipotálamo, así como los precursores de las catecolaminas, como la L-Dopa, dopamina, los IMAO y los alcaloides del centeno, favorecen la liberación de PIF y reducen, lógicamente, la secreción prolactínica.

Pero las hormonas mamotropas sobrepasan ampliamente el cuadro de los esteroides ováricos o de la prolactina. Los conocimientos, aún incompletos, de sus interacciones, provienen de observaciones experimentales animales y de observaciones en fisiopatología humana (PEREZ LOPEZ) 1.974 (76).

En la experimentación animal, los estudios se refieren a los factores que influyen en la síntesis y liberación de prolactina, (SCHAISON), 1.975 (77), sea directamente, o bien por interferencia con el PIF. Otro as pecto de estos estudios, que ahora nos interesa menos a la vista de este trabajo, conciernen al papel eventual de la prolactina como factor carcinógeno o anticarcinógeno.

Como hemos visto, en medicina humana, los conocimientos actuales de las hormonas mamotrópicas, se basan en las dosificaciones efectuadas en diversas con - diciones fisiológicas (ciclo menstrual, embarazo, lactan - cia) o patológicas (galactorreas no gravídicas, amenorrea - galactorrea, cánceres mamarios).

A pesar de nuestros conocimientos de los mecanismos reguladores incluidos en la acción de la prolactina sobre las células mamarias normales, es muy poco lo que sabemos del papel que la hormona puede jugar en los desórdenes clínicos de la mama, moviéndonos, por consiguiente, en el terreno de la hipótesis.

A pesar de esto, la deducción lógica es que la prolactina desempeñe un papel importante en el desarrollo de la patología mamaria y, así en el cáncer de mama se ha considerado que la disminución de su tasa originaría una mejoría del proceso (STOLL), 1.972 (78).

Creemos pues que es lícito pensar y que ,
incluso se llegará a demostrar en un día no lejano, y de
manera contundente, que la prolactina es capaz de desencadenar las modificaciones mamarias correspondientes a otros procesos, entre ellos la mastopatía fibroquística.

Siguiendo la línea de pensamiento expuesta decidimos poner en práctica un tratamiento consistente en disminuir las tasas de prolactina, en las mujeres afectas de mastopatía fibroquística. El camino a seguir es el de la estimulación del PIF.

Recordando los agentes capaces de estimular la liberación del PIF, nos pareció interesante el recurrir a la L-Dopa, basados en razones que consideramos importantes.

En primer lugar se trata de un elemento su ficientemente probado en la clínica humana y en dosis elevadas, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En segundo lugar, la L-Dopa, estimulando el PIF disminuye, de manera eficaz, la prolactinemia.

En tercer lugar, específicamente sobre la glándula mamaria, la L-Dopa ya se había usado en el tratamiento de dos procesos.

Así sabemos que, en los cánceres experimentales de mama, la prolactina ejerce una acción estimulante de su desarrollo. Este hecho, junto a los efectos palia tivos de la hipofisectomía sobre la evolución del cáncer

mamario, motivaron el empleo de la L-Dopa en el tratamiento del cáncer de mama. En este sentido fue usada por STOLL, 1.972 (78) y por DICKEY y MINTON, 1.972 (79), administrándola por vía oral, a dosis de dos gramos diarios. No obstante las ilusiones puestas, los resultados fueron mediocres.

El otro proceso mamario aludido, en el que también se había empleado la L-Dopa, es la galactorrea. Aquí los resultados son espectaculares.

En los síndromes de Forbes-Albright y Chiari-Frommel, existe una asociación de galactorrea con amenorrea y, aunque a veces ocurra, no siempre son debidos a la existencia de adenomas cromófobos de la hipófisis. En dichos enfermos, la tasa de prolactina se encuentra elevada.

En los casos en que no existía tumor fue comprobada la desaparición de la galactorrea tras la administración de L-Dopa (TURKINGTON), 1.972 (67).

ZARATE et al., 1.973 (80) refieren que con el uso de la L-Dopa en los citados síndromes, no sólo desaparece la galactorrea sino que se restablece la función menstrual.

Avalados pues por estos hechos, empezamos a tratar a nuestras enfermas de mastopatía fibroquística

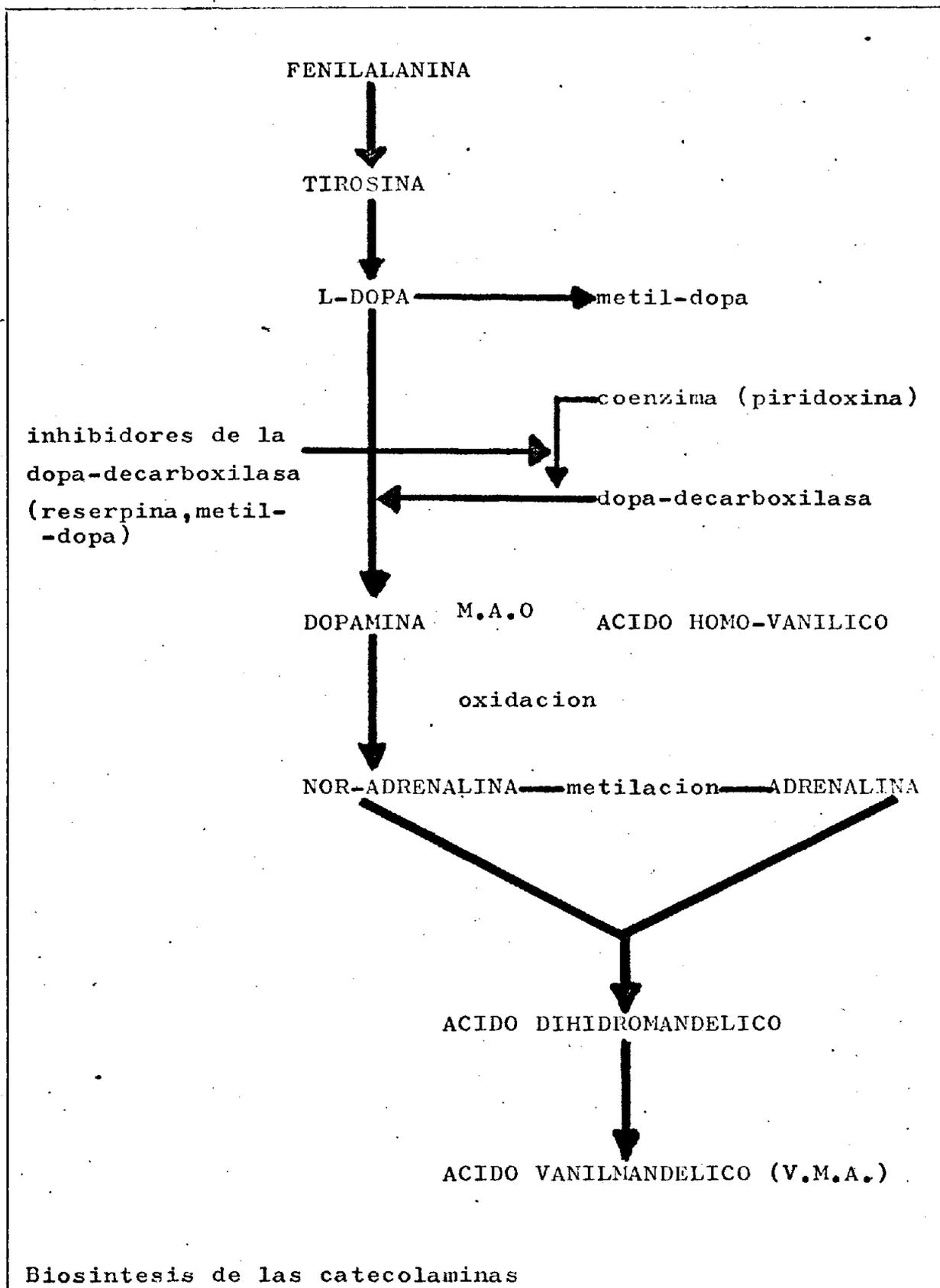
con L-Dopa. De modo superficial consideramos necesario definir esta sustancia.

La L-Dopa es la L-3,4 dihidroxifenilalanina. Es un precursor de la dopamina, en la cual se transforma por la acción de la dopadecarboxilasa.

Pero quizás sea interesante volver unos pasos atrás en el proceso bioquímico por el que se desemboca en la L-Dopa.

Las células cromafines de la médula suprarrenal son el asiento de las reacciones siguientes: La fenilalanina se transforma en tirosina, la cual da origen a la formación de la Dopa (cuadro III)(Fig.28); por decarboxilación, la dopa origina la dopamina que, por oxidación se transforma en norepinefrina (producida también por las neuronas simpáticas postganglionares). La metilación de la norepinefrina da lugar a la formación de epinefrina que constituye alrededor del 80 % de las catecolaminas medulosuprarrenales.

La liberación de las catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina) es estimulada por la acetilcolina, la nicotina, la histamina, la tiramina y la 5-hidroxitriptamina. La epinefrina y la norepinefrina son metabolizadas por la monoaminooxidasa (MAO) en ácido dihidromandélico y vanilmandélico. La MAO inhibe la



Biosintesis de las catecolaminas

Figura 28 .- Cuadro III .-

desaminación de la dopamina, reduciendo pues, la transmisión dopamínica en el hipotálamo, por lo que la liberación del PIF es frenada, con lo que se libera la prolactina. Por otro lado, los IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) estimulan la actividad catecolamínica del hipotálamo y por tanto la liberación del PIF.

Con estos esbozos fisiológicos, parecería lógico que la sustancia a usar fuese la dopamina y, en efecto, sería la más eficaz para los fines pretendidos. Pero la dopamina tiene un grave defecto que es soslayado por la L-Dopa. En efecto la dopamina es incapaz de -- atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que la L-Dopa sí puede traspasarla. Es más, si a la vez que la L-Dopa se administra un inhibidor de la dopadecarboxilasa (VAN BOGAERT), 1.975 (75), se impide la decarboxilación periférica de la L-Dopa, favoreciendo su paso a través de la barrera hematoencefálica (el inhibidor no pasa esta barrera). De esto resulta un aumento de la concentración en dopamina en el sistema nervioso central y, por ello un aumento de la liberación del PIF.

Se ha demostrado también, NOEL, 1.973 (81), que la L-Dopa bloquea la acción estimulante de la TRH (tirotrópico liberando hormona) sobre la secreción prolactínica en mujeres normales.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES .-

- I .- En el presente trabajo se estudia la puesta en ejecución de un nuevo tratamiento para la mastopatía fibroquística, consistente en el empleo de la L-DOPA.
- II .- El uso de la L-DOPA pretende dos finalidades - intermedias, que unidas actuarán sobre la enfermedad. La primera es la disminución de la - tasa de prolactina, a la que suponemos responsable de cambios fisiopatológicos que desembocarían en la presentación de la mastopatía fibroquística. La segunda sería la propia acción estrogénica de la L-DOPA .
- III .- Para nuestro trabajo hemos contado con un material constituido por 146 enfermas que se sometieron a la primera valoración, y 91 que - fueron controladas además, tras efectuar el - tratamiento con L-DOPA.
- IV .- Los resultados del tratamiento los hemos valorados desde los puntos de vista clínicos, senográficos y analíticos.
- Bajo estos puntos de vista clasificamos dichos resultados en : excelentes, buenos, regulares

y nulos , correspondiendo a cada apartado el siguiente número de pacientes :

Excelentes 44

Buenos 19

Regulares 15

Nulos 14

- V .- Los resultados analíticos procesados por un ordenador nos proporcionaron datos de rigor estadísticos y de gran valor al poder establecer las correlaciones existentes entre ellos, antes y después del tratamiento .
- Este proceso de datos nos permitió extraer - unas conclusiones, que aunque algunas de ellas eran sospechosas, no dejaban de ser sorprendentes.
- VI .- La administración de L-DOPA origina, en lo - que se refiere a la calcemia dos modificaciones :
- a) La calcemia disminuye tras la administración de la L-DOPA.
 - b) Tras el tratamiento se establece, cuando antes no existía, una correlación negativa entre la cifra de calcio y la tasa de FSH en sangre.

- VII .- Las enfermas de mastopatía fibroquística presentan una cifra media de pregnandiól urinario superior a la de las mujeres normales.
- VIII .- Tras el tratamiento con L-DOPA, no sólo disminuye la cifra media de FSH en sangre, sino que la correlación existente entre las dos gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) disminuye significativamente.
- IX .- Después de administrar la L-DOPA el frotis vaginal experimenta un cambio notable, consistente en un aumento de las células superficiales, y en un cambio de signo de la correlación perfecta existente entre el porcentaje de células superficiales e intermedias.
- X .- El tratamiento con L-DOPA no sólo proporciona una mejoría subjetiva y objetiva a las enfermas con mastopatía fibroquística, sino que además origina variaciones notables en su entorno hormonal.

RESUMEN

La presente tesis, pretende en sus líneas fundamentalmente, proceder al estudio clínico de una enfermedad conocida, como es la mastopatía fibroquistica, para, partiendo de su diagnóstico al que se ha llegado tras completar el área hormonal de cada paciente, así como sus características senográficas y anatomopatológicas, intentar aportar un nuevo camino terapéutico, que va a tener su marco de actuación a nivel de la hipófisis, la cual constituye un elemento de capital importancia, tanto a nivel patogénico de la enfermedad, como en los sistemas de control de prolactina o factor de desarrollo mamógeno y lactógeno, con claras implicaciones etiológicas de esta entidad clínica.

Se expone en primer lugar la naturaleza de la enfermedad, sus variadas formas de presentación histológicas, así como el periodo de la vida de la mujer en que hace su presentación con preferencia.

Tras hacer un recuerdo fisiológico del desarrollo mamario, así como de los modernos datos que la investigación actual aportó a la mamogénesis y lactogénesis, También se revisan los diferentes factores hormonales, que aisladamente o en común, pueden responsabilizarse como desencadenantes de la mastopatía fibroquistica .

Se repasan los esquemas terapéuticos empleados hasta el momento presente, para pasar al estudio de nuestro grupo de enfermas.

Pensando en el valor muestral que tiene - nuestra serie se expone el método diagnóstico seguido, así como el proceder terapéutico empleado, L-Dopa, justificando su uso.

Analizados los datos clínicos y senográficos, se procesaron los datos analíticos y algunos generales (edad, menarquia, etc) por medio de un ordenador IBM lo que permitió llegar a conclusiones válidas por su carácter altamente estadístico.

Se exponen los resultados haciendo una clasificación personal de ellos, que permiten un cierto optimismo en lo que se refiere a la validez del tratamiento empleado.

Por último la discusión, pretende establecer la vía de actuación del preparado, que consideramos elemento correcto de anomalías hormonales responsables de la afección .

Las diversas conclusiones ponen punto final a esta tesis, resaltando, ordenadamente, los puntos fundamentales de ella, a nuestro juicio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KIRSCHNER, M.: y NORDMANN, O.: (1.945). Enfermedades quísticas de la mama. Cirugía Tórax. V. 55. Edit. Labor. Barcelona.
- 2.- GUILERA, L.G.: (1.955). Mastopatía escleroquística. Enfermedades de la mama. 157. Edit. Salvat. Barcelona.
- 3.- MARAÑÓN, G.: (1.957) Sistema reproductor. Manual de diagnóstico etiológico 816. Edit. Espasa-Calpe. Madrid.
- 4.- GESCHICKTER, CH.F.: (1.947). Mastitis quística crónica. Enfermedades de la mama. Salvat Edit. Buenos Aires.
- 5.- SCHIMMELBUSCH, C.: (1.892). Das cyst adenom der mamma. Arch. G. Klin. Chir. 44. 117. Citado por Geschikter. 1.947.
- 6.- MORAZA ORTEGA, M.: (1.973). Sobre la etiología de los tumores de la glándula mamaria. Medicamenta. LXI. 511:383.
- 7.- HAAGENSEN, C.D.: (1.973). Enfermedad quística de la mama. Enfermedades de la mama. 166. Edit. Beta. Buenos Aires.
- 8.- ACKERMAN, J.V. y ROSAI, J.: (1.974). Surgical Pathology. Edit. Mosby Co. 899:905. St. Louis.

- 9.- MARTINES CARDENAS,S. y GUERRA MEDINA,J.:(1.969).En
fermedad fibroquística de la -
glándula mamaria.Ginec.Obst.26:
153.México.
- 10.-LLOMBART,A.: (1.957).Anatomía Patológica y
Nosológica de los trastornos
endocrinos de la glándula ma-
maria.Hispalis Médica 152:459.
78.
- 11.-GUILERA MOLAS,L.G.: (1.957).Precáncer de la mama.
Hispalis Médica 152:59.79.
- 12.-AUFDERMAUR,M.: (1.969).Alteraciones precance-
rosas de las glándulas mamarias
femeninas,con especial conside-
ración de los quistes mamarios.
Schwerzerische Medizinische Wo-
chenschrift. 1. 12:323.
- 13.-DIEBOLD,O. ZURSCHWERDT,L.,JUNGHANNS,H. :
(1.963).Displasias y neoplasias
de la glándula mamaria.Edit.-
Salvat. 2:143. Barcelona.
- 14.-PI-FIGUERAS,J.: (1.969).Práctica Quirúrgica.
Edit. Salvat. 869:71.

- 15.-BOTELLA LLUSIA,J.: (1.952).Fisiologia femenina.59.
Edit.Científico-Médica.Barcelo-
na.
- 16.-VAN BOGAERT,J.L.: (1.974).Les hormones mammogenes,
lactogenes et galactopietiques.
Regulation de la croissance et
de la fonction mammaire.La Nou-
velle Presse Medicale.4. 31 :
2259.
- 17.-WILLIAMS,R.H.: (1.969).Tratado de Endocrinolo-
gía.Edit.Salvat.Barcelona. 484:
87.
- 18.-BEDOYA,J.M.: (1.957).Fisiopatología de la -
lactancia.Hispalis Médica.151.
19:32 .
- 19.-CRUZ Y HERMIDA,J.: (1.974).Aspectos fisiopatológi-
cos de la mama grávido-puerperal.
Medicamenta.LXIII. 519:267 .
- 20.-TURKINGTON,R.W.: (1.968).Hormone-induced synthe -
sis of DNA by mammary gland "in
vitro".Endocrinology.82:540-46.
- 21.-MEITES,J.: (1.972).Hypothalamic control of
Prolactin secretion.Lactogenic
Hormones.325.Edit.G.E.W.Wolsten-

- holme and J.Knigt.Crurchill.Li-
vingtone .
- 22.-BAUMANN,G.: (1.974).La prolactina humana.Una
nueva hormona hipofisaria. Medecine et Higiene. 1086:90.
- 23.-FOLLEY,S.J.: (1.947).Endocrine control of the
mammary gland.Brit.Med.Bull.5 :130.
- 24.-BLOODWORTH,J.M.B.Jr.(1.977).Patología endocrina. El
Manual Moderno S.A.México D.F. 85
- 25.-GARCIA DIAZ,S., y NORZAGARAY,A. (1.974).Valoración
clínica y terapéutica del régimen
secuencial en las displasias ma-
marias. An. Med.Sevilla. 87:91.
- 26.-GESCHICKTER,C.H.F.:(1.947).Mastitis quística crónica.
Enfermedades de la mama.Edit.Sal-
vat. Barcelona.271.
- 27.-MAUVAIS-JARVIS,P., KUTTEN,F.,yOHLGIESSER,C. (1.974).
Resultats du traitement de masto-
dynies et de mastopathies par la
progesternone percutanee. La Nou-
velle Presse Medicale.3:16.1027.
- 28.-GESCHICKTER,C.H.F.:(1.947).Mastitis quística crónica.
Enfermedades de la mama.Edit.Sal-
vat.Barcelona.270.

- 29.-GUILERA, L.G.: (1.955). Mastopatía escleroquistica. Enfermedades de la mama. Edit. Salvat. Barcelona. 196.
- 30.-GREGL, A.: (1.970). Tumores benignos de la glándula mamaria. Med. Klin. 104 : 70 . 80..
- 31.-FEIRABEND, W.J., FERNSTROM, J.D. (1.977). L-DOPA inhibits prolactin secretion in - proestrous rats. Endocrinology . 101:469.
- 32.-STOLL, B.A.: (1.972). Brain catecholamines and breast cancer: a hypothesis. Lancet. 1, 431 .
- 33.-PUJOL AMAT, P.: (1.974). Efectos endocrinos de la L-DOPA. Jano. 36:43.
- 34.-EGAN, R.L.: (1.974). Lesiones benignas de la mama. Mamografía. Edit. Toray. 249-312. Barcelona .
- 35.-LE GAL, M., DURAND, J.C., LAURENT, M., y PELLIER D. (1.976). Conduite a tenir devant une mammographie revelatrice de microcalcifications groupées , sans tumeur palpable. La Nouvelle Presse Medicale. 5:26.1.623.

- 36.-EVANS,K.I., y GRAVELLE,I.H.(1.975).Mamografía.Termografía y ultrasonografía en las afecciones de la mama. Edit.Panamericana.Buenos Aires . 54.
- 37.-NIBBIO,A., VITA,G.,y NAPPI,R.(1.972).Aspectos radiológicos de la mastopatia fibroquistica.Panminerva Médica.12:717.
- 38.-COMINO,E., DAVITTI,L.,RAGNI,G.,y TETTI,A . (1.972).Lesioni benigni de la mammella.Atlante di diagnostica radiológica.Edit.Minerva Médica.Torino.
- 39.-HOUSSAY,B.A., CALDEYRO-BARCIAR,COVIAN M.R.,FASCIOLO,J.C.FOGLIA,V.G.,HUG,E.,LELOI L.(1973).Fisiología Humana . Cuarta Edición.Edit.El Ateneo. (1.973).Precis d'endocrinologie. 511.Masson and Cie.Paris.
- 40.-LINQUETE,M. (1.952).Fisiología femenina. 36 . Edit.Científico-Médica.Barcelona.
- 41.-BOTELLA LLUSIA,J. (1.970).Suprarrenales.Endocrinología actual.304.Edit.Toray.Bar -
- 42.-GARDINER-HILL,H.

- celona.
- 43.-GUYTON, A.C. (1.971). Tratado de Fisiología Médica. Edit. Interamericana. 1003. Madrid.
- 44.-BOTELLA LLUSIA, J. (1.952). Fisiología femenina. 95. Edit. Científico-Médica. Barcelona.
- 45.-LINQUETE, M. (1.973). Précis d'endocrinologie. 1225. Masson and. Cie. Paris.
- 46.-QUEVAUVILLIERS, J., PERLEMUTER, L., OBRASKA, P., y KOPF, A. (1.970). Cuadernos de fisiología normal y patológica. 38. Edit. Toray Masson. Barcelona.
- 47.-ROGER, M., VEINANTE, A., SOLDAT, M.C., TARDY, J., TRIBONDEAU, E., y SCHOLLER, R. (1975) Etude simultanee des gonadotrophines, des oestrogenes, de la progesterone et de la 17-hydroxiprogesterone plasmatiques au cours du cycle ovulatoire. La Nouvelle Presse Medicale. 4 . 30:2173.
- 48.-GUYTON, A.C. (1.971). Tratado de Fisiología Médica. Edit. Interamericana. 1018. Madrid.
- 49.-ARANDA, M., y CASTELLANOS, J.M. (1.974). Método

- gas-cromatográfico directo para determinación simultánea de estríol y pregnandiól en embarazo. Med.Clínica .62. 3:180.
- 50.-PI-SUÑER, S. (1.963). Bioquímica. Edit. Paz Montalvo. 1211-1213. Madrid.
- 51.-ROF CARBALLO, J. (1.972). Regulación central del sistema endocrino. Monografía Schering. S.A. Madrid.
- 52.-KEYER, W.R. Jr., HOYOEN, B., JAFFE, R.B. (1.974). Nuevos conceptos sobre fisiología del ciclo menstrual. Clin. Endocrinológica. 78-95. Salvat Edit. SA. Barcelona.
- 53.-ORIOI BOSCH, A., GARCIA, M.D., CORTES, J. (1.976). Dinámica de la respuesta al LH-RH en humanos. Arch. Fac. Med. XXX. 1:55-67. Madrid.
- 54.-LINQUETE, M. (1.973). Precis d'endocrinologie. 55-62. Masson and Cie. Paris.
- 55.-NEUMAN, M. (1.973). Las hormonas de liberación hipotalámica. Ars Medici .8 : : 1492.
- 56.-FRANCHIMONT, P. (1.971). Le controle de la secre -

- tion des gonadotrophines chez --
l'homme. Cahier de Medicine. 179-
-12.
- 57.-ABRAHAM, G.E., ODELL, W.D., SWERDLOFF, R.S., HOPRER, K. (1.972). Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and estradiol during the menstrual cycle. J. Clin. Endocr. Metab. 34: 312 - 318.
- 58.-AUDI PARERA, L., SAEZ, J.M., BERTRAND, J. (1.975). Los esteroides sexuales durante la infancia y la pubertad. 64:2.
- 59.-FRANCHIMONT, P. (1.969). Le dosage radio-immunologique des gonadotrophines. An. d'endocrinologie. 29. 4:403.
- 60.-BAIRD, D.T., FRASER, J.S. (1.974). Alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Clinica Endocrinológica. 97-99. Salvat Edit. SA. Barcelona.
- 61.-SHERMAN, B.M., KORENMAN, S.G. (1.974). Measurement of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: the short

- luteal phase. J. Clin. Endocr. Metab. 38:89-93.
- 62.-RODRIGUEZ FEMENIA, P. (1.975). Estadística para médicos I.N.P. Madrid.
- 63.-CRAMER, H. (1.963). Elementos de la Teoría de probabilidades y algunas de sus aplicaciones. Edit. Aguilar. Madrid.
- 64.-CHACON, E. (1.955). Curso de estadística. Publ de la Universidad de Deusto.
- 65.-MAISEL, L. (1.973). Probabilidad y estadística. Fondo Educativo Interamericano.
- 66.-PERLEMUTER, L. (1.973). Regulation de la secretion de prolactine. Cahiers integrés de Medecine. 57,27.
- 67.-TURKINGTON, R. W. (1.972). Human Prolactin. An ancient molecule provides new insights for clinical medicine. The Amer. Jour. of Medicine. 53:4,389.
- 68.-L'HERMITE, M. (1.974). Estado actual de las determinaciones de prolactina en la práctica clínica. Clin. Endocrinológica. Salvat Edit. Barcelona.
- 69.-GORINS, A., NETTER, A. (1.974). La prolactine . Son dosage radio-immunologique

- dans les cancers du sein et les mastopathies benignes de la femme. La Nouvelle Presse Medicale . 3:2,73.
- 70.-VILLA, J.G. y SALTO, L. (1.973). Prolactina y galactorrea. Revista clínica española. 128:3, 183.
- 71.-HORROBIN, D.F., LLOYD, I.J., LIPTON, A., BURSTYN, P. G., DURKIN, N., y MUIRURI, K.L. (1971) Actions of prolactin on human renal function. Lancet. 2:352.
- 72.-SCHAISON, G., MOWSZOWICZ, I., CESSÉLIN, E., y LAGOGUEY, M. (1.977). Actions antigonadotropes de la prolactine. Etude de dix cas féminins d'hyperprolactinémie. La Nouvelle Presse Medicale. 6:6, 425.
- 73.-KANN, G., STRAUCH, G., y VALCKE, J.C. (1.975). Les insuffisances gonadiques dues a la prolactine. La Nouvelle Presse Medicale. 4:9, 639.
- 74.-SCHAISON, G. (1.975). Les microadenomes a prolactine. La Nouvelle Presse Medicale. 4:9, 641.

- 75.-VAN BOGAERT,L.J. (1.975).Les hormones mammotropes. Regulation interne et interferences medicamenteuses (en dehors de la gestation et de la lactation). La Nouvelle Presse Medicale.4:9 , 659.
- 76.-PEREZ-LOPEZ,F.R.,y L'HERMITE,M.(1.974).Prolactina . Medicina clinica.63:7,352.
- 77.-SCHAISON,G., NATHAN,C.,L'HERMITE,M.,GILBERT -DREYFUS.(1.975).Etude de la prolactine et des gonadotrophines plasmatiques dans les amenorrhees galactorrhees.Exploration dynamique dans 13 cas.La Nouvelle Presse Medicale.4:9,644.
- 78.-STOLL,B.A. (1.972).Brain catecholamines and breast cancer:a hypothesis.Lancet.1,431.
- 79.-DICKEY,R.P., y MINTON,J.P.(1.972).Levodopa relief of bone pain from breast cancer.New.Engl.J.Med. 286:843.
- 80.-ZARATE,E., CANALES,E.S.,JACOBS,L.S.,MANEIRO, P.J.,SORIA,J.,y DAUGHADAY,W .H . (1.973).Restoration of ovarian

function in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome after long-term therapy with L -
-dopa. J. Clin. Endocr. 339:34.

81.-NOEL, L.G.,

SUH, H.K., y FRANTZ, A.G. (1.973).

L-Dopa suppression of TRH-stimulated prolactin. Release in Man .
J. Clin. End. & Metab. 36,6 , 1255.

INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	1
MATERIAL	31
METODO	34
RESULTADOS	82
DISCUSION	132
CONCLUSIONES	157
RESUMEN	160
BIBLIOGRAFIA	162
INDICE	175