

Anticoncepción y mama (primera parte)

A. Herrero

SUMMARY

All birth-control methods can affect the breast, being those containing hormones of the highest repercussion because mammary glands are hormone-dependent.

In the normal breast, normo-balanced birth-control methods are not counter-indicated, although they provoke focal modifications. At both ends of the fertile life hormonal birth-controls are not the most appropriate method, being some of their kinds counterindicated. Hormonal birth-control methods in small doses and those rich in estrogens present the highest repercussions over the breast and its pathology.

Hormonal birth-control methods are responsible of yatrogenic mastopathy. DIU and sterilization also have repercussions over the breast because they modify the hormonal climate in the woman.

Palabras clave

Mama, Anticonceptivos, Mastopatías benignas leves, Mastopatía yatrogénica

La mama es un órgano que desde el inicio de su diferenciación sexual, en el tercer mes de la vida intrauterina, hasta su involución en la vejez, está sometida a múltiples y continuas transformaciones. Olvidando la evolución de la mama durante la gestación y la lactancia, a lo largo de la vida fértil de la mujer, la mama sufre modificaciones cíclicas comparables, si no superiores, a las presentadas por ovarios y endometrio. En la mama no hay una renovación periódica como la del endometrio ni una atrofia como la del cuerpo amarillo, hay una evolución-involución continuada.

En las llamadas épocas de reposo de la mama hay una actividad de secreción-reabsorción continua (Bonser, Dosset, Jull). En la mama hay lo que Tejerina llamó hace unos años «receptibilidad del epitelio glandular». Muestra de tal actividad son esas galactorreas que presentan algunas mamas sin cuadro patológico demostrable, que no podemos etiquetar y que llamamos «secreciones funcionales».

La mama está sometida a la influencia neurohormonal. En la actualidad está demostrado que un mínimo de 25 hormonas y factores hormonales actúan sobre ella. La propia mama provoca aumento en el torrente circulatorio de ciertas hormonas. Durante la excitación sexual la mama sufre una serie de modificaciones atribuidas al incremento de PRL y oxitocina, provocado por la propia excitación sexual.

Ante esta breve introducción comprenderemos que la mama es un órgano activo, con una particular receptibilidad y que toda intervención, endógena o exógena, que actúe directa o indirectamente a nivel neurohormonal, tendrá una repercusión sobre la mama.

Unidad de Patología Mamaria,
Centro de Diagnóstico y Tratamiento
«Concepción Arenal».
Santiago de Compostela.

ACCION DE LAS HORMONAS SOBRE LA MAMA

El desarrollo y actividad del parénquima glandular mamario están ligados a su contenido en ADN celular. En la actualidad sabemos que un mínimo de 5 hormonas están capacitadas para actuar a nivel de los depósitos de ADN de la mama: estrógenos, gestágenos, prolactina, tiroxina y somatotropina (tabla I).

TABLA I

-
- Las acciones de la mayoría de las hormonas sobre la mama son todavía poco conocidas
 - Las acciones de las hormonas sobre la mama son muy complejas por las múltiples interrelaciones existentes
 - Las acciones y el metabolismo de las hormonas naturales son diferentes a los de los productos de síntesis
-

Estrógenos

Folley describió la acción de los estrógenos de la mama y, posteriormente, Sander demostró la fijación selectiva del estradiol en el tejido mamario.

Los estrógenos tienen una acción proliferativa sobre los galactóforos merced a su acción mitogénica sobre el epitelio diferenciado, provocando un aumento de la actividad mitótica preferentemente a nivel de la parte terminal del conducto, haciendo desarrollar el epitelio del galactóforo. Favorecen la susceptibilidad de la célula para transformarse.

Sobre el tejido conjuntivo aumentan su vascularización y la permeabilidad vascular, lo que motiva un edema y una hipertrofia del tejido conjuntivo inter e intralobulillar.

Provocan un aumento del número de receptores estrogénicos y de prolactina e inducen los receptores de progesterona.

Estimulan la secreción de PRL e inhiben la producción de dopamina y de gonadotropinas.

Favorecen asimismo la acción de sustancias como la histamina y las prostaglandinas sobre la mama.

Gestágenos

Contrarrestan la acción de los estrógenos al bloquear la síntesis de ADN a nivel del parénquima glandular, oponiéndose a la acción mitótica de los estrógenos. En el tejido conjuntivo contrarrestan el aumento de permeabilidad vascular. En conjunto, protegen los galactóforos y el tejido conjuntivo de una proliferación exuberante y favorecen la

diferenciación de los galactóforos terminales y de los acini.

Inhiben la secreción y bloquean la acción de la PRL y de los receptores estrogénicos. Inhiben la síntesis de alfa-lactoalbúmina y de la lactosa, y aumentan a nivel celular la producción de 17-beta-deshidrogenasa, enzima encargada de transformar el estradiol en estrola, menos activa y con menor actividad con los receptores.

Prolactina

Estimula la división celular y actúa sobre la diferenciación lobuloalveolar. Estimula los receptores de PRL y de estrógenos.

Inhibe la secreción de gonadotropinas, estrógenos y progesterona y provoca un desequilibrio estrógeno-progestativo.

No está claro su papel en las mastopatías ni en los tumores benignos, y se desconoce si interviene en el desarrollo de los tumores malignos.

Andrógenos

Actúan sobre la mama por medio de un complejo mecanismo a través de su unión con la globulina SHBG (sex hormone binding globuline). Tienen acción antiestrogénica y refuerzan la acción de la progesterona a nivel de los acini.

Recientes estudios de Hill describen un aumento significativo de testosterona en el tejido canceroso de la mama. Anteriormente Li y Adams encontraron que las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama convierten la testosterona en estradiol, pudiendo llegar la concentración de testosterona en estas mujeres a ser 10 veces más elevada que la presente en las mujeres sin cáncer de mama.

Hormona tiroidea

Favorece la acción de los estrógenos sobre la mama, a través de un complejo sistema en el que interviene la CBG (transcortine) y la 5-alfarreductasa, enzima que transforma a nivel celular la progesterona en un metabolito inactivo, presente en el tejido mamario normal y en mayor cantidad a nivel de los fibroadenomas mamarios.

Hormonas suprarrenales

Actúan a nivel de los galactóforos en competencia con los gestágenos.

Hormona TSH

Su acción sobre la mama es indirecta, provocando aumento de la secreción de prolactina.

Insulina

Actúa a nivel del metabolismo de la célula mamaria.

Oxitocina

Provoca la contracción de las células mioepiteliales y, junto a la prolactina, es la responsable de modificaciones que se producen en la mama durante la excitación sexual (erección de pezón, aumento del volumen de la mama, aumento del calibre vascular, etc.). A la inversa, la excitación del pezón provoca por vía nerviosa la estimulación de los núcleos supraaórtico y paraventricular, que inducen la descarga de oxitocina, que se registra durante la excitación sexual de la mujer.

La hormonodependencia y las modificaciones que se presentan en la mama durante la gestación y la lactancia no son aspectos de este tema, por lo que no se tratarán.

Las acciones de las hormonas sobre la mama se ejecutan por medio de los *receptores hormonales*. De estos receptores, de su número y estado, dependen las respuestas del tejido mamario a la actuación hormonal, respuestas que a veces parecen paradójicas.

El receptor hormonal es una proteína celular, capaz de unirse y fijar a la célula la hormona circulante. El primer receptor descubierto en la mama fue el de estrógeno, pero le han seguido receptores de: glucocorticoides, insulina, andrógenos, iodotironina, prolactina, y el más reciente, el receptor de progesterol.

También se han encontrado receptores en la mama para vitaminas A y D.

ACCION DE LOS DISTINTOS METODOS ANTICONCEPTIVOS SOBRE LA MAMA

Todos los métodos anticonceptivos pueden repercutir sobre la mama y su patología. Cualquier método anticonceptivo que distancie o impida la primera gestación está llevando a esa mujer hacia el grupo de mujeres de alto riesgo (tabla II).

TABLA II

-
- Todos los métodos anticonceptivos pueden repercutir sobre la mama siempre que distancien o impidan la primera gestación
 - Los anticonceptivos hormonales normoequilibrados no tienen efectos indeseables sobre la mama normal y en un 20 % de mujeres pueden protegerlas de mastopatías benignas leves
 - Los anticonceptivos hormonales minidosificados aumentan el riesgo de desarrollar patología mamaria
 - Los anticonceptivos gestagénicos a dosis bajas están contraindicados; con dosis altas pueden emplearse satisfactoriamente en el tratamiento de algunas mastopatías benignas
 - A las mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama no deben administrárseles anticonceptivos hormonales
 - Los DIU, la ligadura de trompas y los agonistas-antagonistas de LHRH pueden influir sobre la mama en tanto en cuanto modifican el clima hormonal de la mujer
-

Anticonceptivos naturales

Hasta ahora no se ha encontrado relación específica de los llamados métodos anticonceptivos naturales (Ogino, Billings, temperatura y sintotérmico) con la mama.

Anticonceptivos de barrera

Autores como Benett y Gjorgov publicaron a finales de los años setenta trabajos que relacionan el uso de los métodos anticonceptivos de barrera, en concreto los preservativos y el coito interrumpido, con el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. Gjorgov cifra este riesgo entre un 4,6 y un 5,2. No conocemos trabajos posteriores que corroboren o disientan de los de estos autores, y en la revisión de la sociedad francesa de senología no aparece referencia a una posible o demostrada relación. Los autores mencionados basan sus conclusiones en la absorción por parte de la vagina de las prostaglandinas aportadas por el eyaculado.

Anticonceptivos hormonales

Son uno de los métodos más estudiados no sólo en su conjunto, sino en concreto en su proyección sobre la mama.

Los anticonceptivos hormonales tienen doble acción sobre la mama: una directa de los propios componentes sobre la mama y otra indirecta por su actuación a nivel del eje hipotálamo-hipofisario, a nivel del ovario, sobre el metabolismo lipóideo, y por el efecto inmunosupresor espe-

cialmente a nivel de los linfocitos, ligados, según parece, al desarrollo y evolución del cáncer de mama.

El efecto de las hormonas sobre la mama hemos visto que es polimorfo y complejo. La acción del anticonceptivo sobre la mama dependerá no sólo de su composición sino también de otros factores: absorción, transporte, metabolismo, susceptibilidad del individuo, clima hormonal, número y estado de los receptores hormonales, anticuerpos, etc., que hacen muy compleja y heterogénea la relación composición-dosis-respuesta.

Tampoco podemos olvidar que la respuesta de la mama ante cualquier agente, endógeno o exógeno, es lenta, necesita un tiempo generalmente largo antes de hacerse evidente.

Hasta ahora no hay ningún estudio que muestre de forma tajante que los anticonceptivos hormonales normoequilibrados tengan efectos perjudiciales sobre la mama normal; al contrario, se ha visto que este tipo de anticonceptivos protege de mastopatías leves a un 20 % de mujeres.

Los anticonceptivos fuertemente dosificados en estrógenos, los minidosificados, o los débiles en gestágenos, sí pueden provocar alteraciones en la mama normal y en la patológica. Esto se debe a que las bajas dosificaciones no llegan a frenar completamente la función ovárica, persistiendo una secreción endógena de estradiol, a la que se une el estrógeno exógeno sin la suficiente contrapartida de gestágenos que equilibren la acción de los estrógenos.

Los anticonceptivos con altas dosis de gestágenos y bajas de estrógenos, o sin éstos, pueden ser beneficiosos para algunos cuadros de mastopatía leve; si son mastopatías severas, no tienen este efecto beneficioso, pudiendo llegar a ser peligrosos si se trata de hiperplasias manifiestas, ya que pueden provocar la eclosión de carcinomas preinvasivos e infraclínicos.

Dispositivos intrauterinos

Se ha descrito una acción luteínica de los DIU, acompañada de un alargamiento de la fase estrogénica del ciclo. Parece que también tienen una acción liberadora de prostaglandinas y que aumentan, asimismo, el nivel de PRL circulante.

Estamos, pues, ante un cuadro de hiperestronismo con insuficiencia luteínica, hiperprolactinemia y aumento de las prostaglandinas, idóneo para provocar una hipertrofia del epitelio ductal y del tejido conjuntivo, todo ello acompañado de edema. Tenemos todos los ingredientes necesarios para iniciar una displasia de mama.

Ligadura de trompas

A partir de 1981 aparecen los trabajos de Hargrove, Radwaska, Donnez y Alvarez-Sánchez, en los que se registran variaciones luteínicas en la liberación de LH en mujeres con las trompas ligadas.

Este desequilibrio estrógeno-progestativo puede tener su repercusión sobre el ciclo de la mama y sobre la evolución-involución de sus componentes císticos.

Agonistas-antagonistas de LHRH

Múltiples trabajos han mostrado una elevación de los valores de estradiol cuando se administran agonistas-antagonistas de LHRH en la primera mitad del ciclo, y un efecto gluteolítico cuando se dan en la segunda mitad.

En el primer caso nos encontramos con un aumento del estrógeno más selectivo y con mayor acción sobre la mama. En el segundo hay una disminución de la progesterona protectora de la mama. En ambos casos se puede provocar una hiperplasia epitelial de la mama.

MODIFICACIONES DE LA MAMA POR LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Mama normal

Las modificaciones que presenta la mama normal con la toma de anticonceptivos hormonales no está suficientemente estudiada.

Wallace encuentra un aumento del gradiente térmico en la mama normal sometida a anticoncepción hormonal.

En las imágenes radiológicas hay diversidad de interpretaciones. Para Peck y Lowman, la mama se hace radiográficamente más densa, con dilataciones de los galactóforos, e imágenes de tipo quístico, principalmente cuando el anticonceptivo es de predominio estrogénico. En cambio, Egam reconoce que no consigue diferenciar las mamografías con o sin anticonceptivos hormonales.

Las descripciones anatomopatológicas de mamas sometidas a anticonceptivos hormonales recuerdan a las que presentan las mamas gestantes y lactantes: aumento de la celularidad en el epitelio lobulillar, aparición de secreción en la luz de los acini y ductos, y, en general, aumento del volumen y de la actividad parenquimatosa; si bien estas modificaciones descritas no están generalizadas a toda la mama, como en las gestantes y lactantes, apareciendo sólo en focos localizados.

Los anticonceptivos hormonales pueden dar lugar a cuadros de mastopatía yatrogénica: aumento de la consistencia del parénquima glandular, dolor, galactorrea, etc. Grai describe un cuadro de edema intermitente, congestión, nodularidad, cambios morfológicos de la mama semejantes a los que aparecen al comienzo de la gestación, atribuibles a los anticonceptivos hormonales. En cambio, Renaud opina que los anticonceptivos hormonales no pueden considerarse un factor yatrogénico de mastopatía, y, a la inversa, tienen un cierto grado protector.

En nuestra experiencia los anticonceptivos hormonales son responsables de mastopatías yatrogénicas, pues mientras el cociente sí-no toman anticonceptivos hormonales es de 0,18 para el grupo control, es de 1,04 para el grupo de mastopatía yatrogénica (tabla III).

TABLA III

-
- Los anticonceptivos hormonales no producen alteraciones globales de la mama normal; pueden provocar alteraciones focales semejantes a una pseudográvidez inicial
 - Los anticonceptivos hormonales son responsables, a veces, de mastopatías yatrogénicas que generalmente ceden con su suspensión
-

Mama en los extremos de la vida fértil

La mama de la mujer púber y en los primeros años de la nubilidad posee una gran receptibilidad epitelial, un potencial de crecimiento y un número de receptores hormonales mucho más elevado que en la vida adulta. La mama se desarrolla a partir de 10 células embrionarias, y al concluir este desarrollo tiene aproximadamente 20 millones de células.

La mama en ambos extremos de la vida fértil está sometida a influencias hormonales incomparables con las del resto de su vida. Hay un hiperestronismo acompañado de un manifiesto desequilibrio estroprogestativo. Es lo que Korenman llamó «ventanas estrogénicas». La primera ventana estrogénica comienza en la pubertad y llega aproximadamente hasta los 20 años de edad. La segunda se presenta en la mujer climatérica a partir aproximadamente de los 40 años. Tanto Korenman como Gompel creen que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama está directamente relacionado con la duración de la primera ventana estrogénica. Los anticonceptivos hormonales tomados por mujeres cada vez más jóvenes, nuligestas y durante más años, pueden ser responsables del incremento del número de carcinomas de mama y en edades cada vez más tempranas.

En el extremo final de la vida fértil nos encontramos con la segunda ventana estrogénica; durante los 10 años anteriores a la menopausia se produce una insuficiencia luteínica continuada. La mayoría de los cánceres de mama se desarrollan en un clima hormonal semejante al de la mujer climatérica. La acción que pueden tener los estrógenos administrados durante el climaterio sobre un cáncer de mama real potencial es un tema sumamente debatido y aún no resuelto; hay múltiples trabajos que llegan a conclusiones opuestas y ninguna concluyente.

Los anticonceptivos hormonales minidosificados, los hiperestrogénicos, o los que carecen de gestágenos, están desaconsejados en mujeres en edades extremas de la vida fértil, ya que en menores de 20 años pueden prolongar la primera ventana estrogénica, y en mayores de 40 pueden provocar una tercera ventana estrogénica (tabla IV).

TABLA IV

-
- Los anticonceptivos hormonales no son el método anticonceptivo más indicado para las mujeres en edades extremas de su vida fértil, estando contraindicados en estas edades los minidosificados
 - A partir de los 40 años, si se utilizan contraceptivos hormonales, se aconsejarán los que tienden a compensar el desequilibrio hormonal del climaterio
-

No hay uniformidad de criterios sobre la posible acción perjudicial de los contraceptivos estroprogestativos en la mama de mujeres jóvenes. Pike, en 163 mujeres menores de 33 años, con cáncer de mama, encuentra que los anticonceptivos hormonales tomados por mujeres jóvenes aumentan el riesgo de cáncer de mama al doble si se toman antes del primer embarazo y en 3,5 si se toman durante 8 o más años. El mismo Pike en otro estudio posterior de 314 mujeres menores de 35 años, con cáncer de mama, que habían tomado anticonceptivos hormonales, llega a la conclusión de que persiste el aumento de riesgo cuando lo toman durante largo tiempo antes de los 25 años, riesgo que se multiplica por cuatro cuando el tiempo es igual o superior a 5 años y el contraceptivo es rico en gestágenos. Renaud considera que no se puede determinar cuáles serán los efectos sobre la mama de los anticonceptivos hormonales tomados por mujeres cada vez más jóvenes, nuligestas, y durante más tiempo.

Mc Pherson sugiere una posible relación entre el uso de contraceptivos hormonales en mujeres jóvenes y el incremento del número de cánceres de mama. Olsson, en un reciente estudio sobre 80 casos consecutivos de cáncer de mama en mujeres nacidas a partir del año 1939, en-

cuentra que las mujeres que empezaron a tomar anticonceptivos hormonales a partir de los 20-24 años y antes de esa edad tienen un riesgo de desarrollar un cáncer de mama 3-4 veces superior al resto.

RESUMEN

Todos los métodos anticonceptivos pueden incidir sobre la mama, siendo los hormonales los de mayor repercusión por el carácter hormonodependiente de la mama.

En la mama normal los anticonceptivos normoequilibrados no están contraindicados si bien provocan modificaciones focales. En los extremos de la vida fértil los anticonceptivos hormonales no son el método más adecuado, estando contraindicados algunos de sus tipos. Los anti-

ceptivos hormonales minidosificados y los ricos en estrógenos son los que presentan mayores repercusiones sobre la mama y su patología.

Los anticonceptivos hormonales son responsables de mastopatías yatrogénicas.

Los DIU y las ligaduras de trompas también tienen repercusión sobre la mama al modificar el clima hormonal de la mujer.

Índice de la Parte II (a aparecer en un próximo número): Anticonceptivos hormonales y patología benigna de la mama. Efecto de los anticonceptivos hormonales sobre la displasia mamaria. Anticonceptivos y lesiones fronterizas, límite o «border line». Anticonceptivos hormonales y cáncer de mama. Fertilidad en la mujer tratada por cáncer de mama. Bibliografía.