

GALACTORREA

ACTUALIZADO EN 2003

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Se entiende por galactorrea toda secreción láctea más o menos serosa que surge a través de los canales del pezón fuera de los períodos fisiológicos (embarazo, puerperio y postaborto). Es pluricanalicular, uni o bilateral, intermitente o continua; aparece espontáneamente o más comúnmente tras la expresión. Habitualmente, el color de la secreción es blanco o claro, pero puede ser amarillo e incluso verde. En las mujeres nulíparas la galactorrea siempre requiere evaluación. Si ha existido lactación, es preciso un intervalo superior a 12 meses desde el cese de la misma para considerarla patológica.

El volumen de la secreción no es un criterio relevante. La galactorrea no guarda relación con el valor de prolactina (PRL), por lo que no debe considerarse como marcador de hiperprolactinemia.

FRECUENCIA

Constituye el 1% de las consultas ginecológicas, pero se estima que el 20-25% de las mujeres presenta algún episodio de galactorrea en su vida.

CLASIFICACIÓN

Galactorrea con hiperprolactinemia

Los niveles de PRL dependen de:

— Factores inhibidores. El factor inhibidor hipotalámico más importante de la PRL es la dopamina. También es inhibitoria la histamina (por ello, los antiodopaminérgicos y los anti-H₂ elevan la PRL).

— Factores estimulantes. La TRH eleva la PRL. También lo hacen la serotonina, los péptidos opiáceos y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) en diferentes grados.

La etiología de la hiperprolactinemia se explica en gran parte por el desequilibrio estimulación-inhibición. Las causas de hiperprolactinemia se exponen en la tabla 1.

Galactorrea sin hiperprolactinemia

59

En el 28-55% de las galactorreas, la tasa de PRL es normal o al menos no hay elevación mantenida, y la mayoría de ellas no presentan anomalías menstruales. Se explican por alteraciones del ritmo circadiano de PRL (hiperprolactinemia latente o transitoria, inaparente) o por hipersensibilidad de la glándula mamaria a la PRL.

DIAGNÓSTICO (fig. 1)

Historia clínica

Anamnesis, historia obstétrica y de lactancia. Menograma (oligoespanio, amenorrea). La hiperprolactinemia inducida por fármacos (tabla 2) es probablemente la más frecuente (23-29%), por lo que es muy importante recabar datos sobre la ingestión de medicamentos. Asimismo, se deben investigar otras causas, como lesiones de la pared torácica y mamas. También es importante interrogar sobre los síntomas relacionados con el posible efecto masa hipofisario, como alteraciones neurooftalmológicas (cefaleas, diplopía, hemianopsia, visión borrosa o reducción campimétrica).

Exploración de la glándula mamaria

La existencia de una secreción bilateral y pluri-orificial hace sospechar una disfunción hormonal o un proceso de causa iatrogénica. Por contra, un único galactóforo apunta hacia una enfermedad intraductal. Se realizará impronta y extensión de la secreción, y la identificación de gotas de grasa confirma que se trata de leche. Las diferentes tinciones descartaran secreción maligna o inflamatoria.

Determinaciones hormonales

Prolactina

La determinación basal de PRL deberá realizarse mediante 2 o 3 determinaciones a intervalos de 20-30 min en el mismo día o en días sucesivos, en la fase folicular del ciclo. Se aconsejará reposo físico y psí-

Tabla 1 Causas de hiperprolactinemia*Hiperprolactinemias fisiológicas*

Sueño

Estrés (p. ej., hipoglucemia, ejercicio intenso —maratón, alta competición—, infarto agudo de miocardio)

Embarazo

Lactancia

Hiperprolactinemias patológicas

Hipotálamo y tallo hipofisario

Tumores: craneofaringioma, gliomas, tumor de Rathke, pinealomas, disgerminomas

Sección del tallo hipofisario (posquirúrgica, postraumática)

Compresión del tallo hipofisario (tumoral)

Silla turca vacía

Granulomas (tuberculosis, lúes, sarcoidosis, histiocitosis, granuloma eosinófilo)

Infecciones: encefalitis, meningitis

Metástasis

Traumatismos craneales

Irradiación

Aneurismas

Hipófisis

Forbes-Albright, Argonz-Ahumada del Castillo, Chiari-Frommel (adenoma)

Adenomas secretores de PRL (macro y microprolactinomas)

Tumores secretores de PRL-GH (acromegalia) o ACTH-PRL

Prolactinoma en MEN-I (tumor hipofisario, hiperparatiroidismo y tumor pancreático)

Angiosarcoma

Acromegalia

Hipofisitis linfocitaria

Síndrome de Cushing

Endocrinopatías

Hipotiroidismo primario

Hipertiroidismo

Insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison)

Hiperplasia suprarrenal

Carcinoma suprarrenal

Síndrome de Nelson

Diabetes

Síndrome de Sheeham

Secreción ectópica

Hipernefroma

Carcinoma bronquial (secreción de VIP)

Enfermedad trofoblástica

Estimulación neural

Lesiones en columna (ependimomas, tumores extrínsecos)

Lesiones torácicas (herpes, toracotomía, traumatismos, mastectomía, mamoplastias, dermatitis, quemaduras)

Cirugía torácica

Herpes zoster

Estimulación crónica de la mama

Alteraciones metabólicas

Insuficiencia renal crónica

Insuficiencia hepática-cirrosis

Otras

Estimulación mamaria, *piercing* en pezones, coito, dilatación del cérvix, legrado, DIU, histerectomía, anovulación, síndrome del ovario poliquístico, teratoma ovárico, resección ovárica, cirugía de cérvix, ropa ajustada, seudociesis, cirugía abdominal superior, consumo excesivo de determinadas cervezas (elevado contenido en salsolinol)

*Hiperprolactinemias farmacológicas (tabla 2)**Hiperprolactinemias idiopáticas*

PRL: prolactina; ACTH: corticotropina; GH: hormona de crecimiento; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

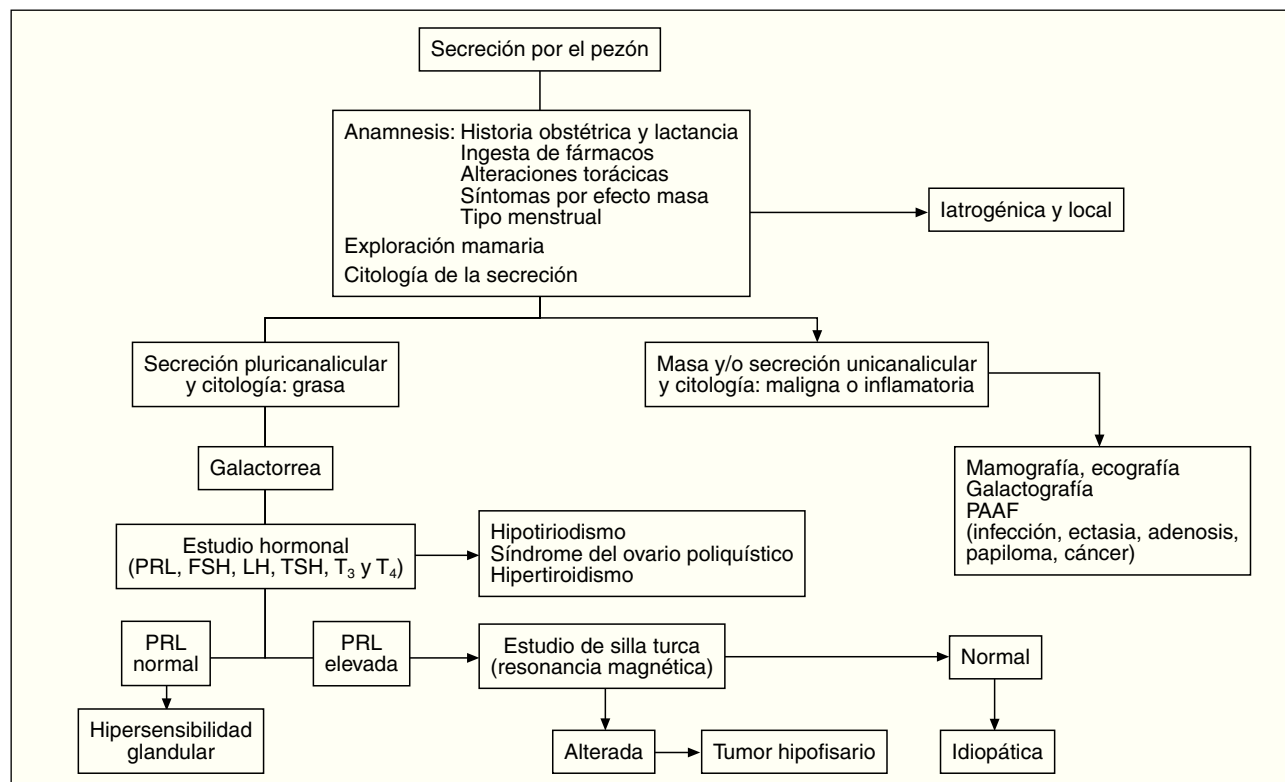


Figura 1. Esquema diagnóstico para las galactorreas. PRL: prolactina; FSH: folitropina; LH: lutropina; TSH: tiotropina; T₃: triyodotironina; T₄: tiroxina; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

quico antes de la extracción de la muestra, evitando los fenómenos que producen elevación de PRL (coito, estimulación mamaria y exámenes pelvianos). Lo ideal es realizar la toma en ayunas, en reposo y 20 min después de coger la vía de venopunción. Los valores de PRL son orientativos para el diagnóstico. Se consideran normales unos valores de hasta 20 ng/ml (1 ng = 20 mU/l). Valores inferiores a 100 ng/ml sugieren hiperprolactinemia idiopática, tumores no productores de PRL o ingesta de fármacos. No obstante, con menos de 100 ng/ml no se excluye la existencia de prolactinoma (un 10-20% presentan cifras inferiores a 100 ng/ml, siendo raro por debajo de 75 ng/ml). Valores entre 100 y 200 ng/ml son sugerentes de microprolactinoma o macroadenoma no productor de prolactina. Por encima de 250 ng/ml hay que pensar en macroprolactinoma. No olvidar que puede existir hiperprolactinemia sin galactorrea, ya que existen tres formas moleculares de PRL: *little*, *big* y *big-big*. La

única forma activa es la *little*, pero el radioinmunoanálisis (RIA) mide las 3, lo que justifica que haya hiperprolactinemia bioquímica sin galactorrea clínica. Las pruebas de estimulación-frenación ya no se utilizan, ya que no aportan nada al diagnóstico.

Otras hormonas

Las hormonas lutropina (LH) y folitropina (FSH) se mostrarán generalmente disminuidas, a menos que se trate de un tumor intracraneal secretor de varias hormonas. Las mediciones de los valores de tiotropina (TSH), triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄) se usan para evaluar la posibilidad de disfunción tiroidea como causa tanto de amenorrea como de galactorrea. Una TSH elevada con valores bajos de T₃ y T₄ indicará hipotiroidismo, mientras que el aumento simultáneo de TSH, T₃ y T₄ revelaría la

Tabla 2 Fármacos que pueden producir hiperprolactinemia

| |
|--|
| Neurolépticos |
| Fenotiacinas: clorpromacina, perfernacina, piperacina, trimep- |
| cina, fenfenacina, tioridacina |
| Butirofenonas: haloperidol |
| Ansiolíticos |
| Meprobramato |
| Clordiacepóxido |
| Sulpiride |
| Tioxantenos: tiotixeno |
| Antidepresivos tricíclicos |
| Amitriptilina |
| Dibenzepinas |
| Imipramina |
| Opiáceos |
| Codeína |
| Morfina |
| Metadona |
| Metencefalina |
| Antihipertensivos |
| Alfametildopa |
| Reserpina |
| Antieméticos |
| Metoclopramida |
| Domperidona |
| Hormonas y antagonistas |
| Estrógenos (ACO, puede aparecer al dejarlos) |
| Acetato de ciproterona |
| Andrógenos |
| Antiulcerosos |
| Cimetidina (intravenosa) |
| Otros |
| Triptófano |
| 5-hidroxitriptófano |
| Anfetaminas |
| Anestésicos |
| Prostaglandinas |
| Verapamilo |

ACO: anticonceptivos orales.

existencia de tumor secretor de PRL y otras hormonas.

Exploración morfológica de la fosa hipofisaria

Radiografía simple de cráneo y tomografía computarizada (TC) sin/con contraste yodado (TC asistida)

Han sido prácticamente reemplazadas por la resonancia magnética (RM).

Resonancia magnética

Con la salvedad de que detecta con menor precisión las calcificaciones, es considerada por la gran mayoría de los radiólogos la técnica de elección para el estudio de la patología selar y paraselar, si bien es más cara que la TC. No expone al organismo a radiaciones. Deben realizarse secuencias con y sin contraste magnético (gadolinio). La RM define mejor los contornos de la glándula, especialmente los laterales, que es donde empiezan a crecer los tumores. Además, tiene la ventaja de que permite visualizar ciertas estructuras mejor que la TC (quiasma óptico, vasos y senos, que pueden estar afectados por el tumor). Con contraste magnético, la sensibilidad de la RM es mayor (85-90%) que la de la TC con contraste yodado (80-85%). Sin embargo, su especificidad es algo menor, debido a la existencia de lesiones focales intraglandulares (hemorragias, necrosis, infartos, quistes) que pueden llegar a darse en un 20%.

TRATAMIENTO

Se deben considerar las posibilidades de tratamiento etiológico, evaluando en las galactorreas iatrogénicas los pros y los contras de la supresión de la medicación causal. La galactorrea como un síntoma aislado de disfunción hipotalámica en una mujer por lo demás sana no requiere tratamiento. La determinación periódica de valores normales de prolactina confirma la estabilidad del proceso de base (la inmensa mayoría de los microprolactinomas permanecen estables durante muchos años sin tendencia a crecer). Sin embargo, en algunas mujeres, la galactorrea afecta a la sexualidad, causa dificultades emocionales o resulta antiestética. Así, las galactorreas idiopáticas y las normoprolactinélicas sólo se tratan si producen incomodidad estética o funcional. La hiperprolactinemia *per se* no tiene efectos deletéreos excepto un mayor riesgo de osteoporosis.

Las hiperprolactinemias con alteración de la silla turca o sintomatología relacionada con el efecto masa exceden el ámbito ginecológico y deben ser evaluadas por neurocirujanos.

El tratamiento de la hiperprolactinemia en el contexto de la esterilidad se plantea en el protocolo 69 («Hiperprolactinemia. Prolactinoma»).

Tratamiento médico

Los agonistas de la dopamina eliminan la galactorrea incluso cuando las concentraciones de prolactina y el estudio de silla turca son normales. Son, de hecho, los fármacos de elección. Existen tres grupos: *a)* derivados del ácido lisérgico (bromocriptina y cabergolina); *b)* derivados clavínicos (metergolina y pergolida), y *c)* derivados aminoergolínicos (lisuride y quinagolide).

Mecanismo de acción

Estos fármacos inhiben la síntesis y la liberación de PRL, uniéndose a los receptores D2 en los lactotrofos. Por lo menos existen 5 subtipos de receptores para dopamina en el sistema nervioso central (SNC). Cuanto mayor sea la afinidad del fármaco por el subtipo D2, mayor será su eficacia y menores sus efectos secundarios. La acción antitumoral de estos fármacos se explica porque éstos ejercen, además, un efecto antimitótico con reducción del volumen celular, necrosis y reacción de fibrosis periadenomatosa.

Síntomas secundarios

Mareos, náuseas, vómitos, cefaleas, hipotensión ortostática, vértigo, congestión nasal y estreñimiento, sobre todo al comienzo del tratamiento, por lo que se recomienda su ingesta a mitad de las comidas. Para minimizar estos efectos, en los de posología diaria se recomienda aumentar la dosis paulatinamente (p. ej., en la bromocriptina se debe comenzar por 1,25 mg por la noche, aumentando media tableta cada 3 días hasta tomar una tableta [2,5 mg] dos o tres veces al día).

Fármacos principales

— Bromocriptina. Es el primer fármaco utilizado y del que se dispone de mayor experiencia. Su vida media por vía oral es de 6-8 h. La dosis a la que debe administrarse es de 2,5-5 mg/8 h. Entre un 10 y un 15% de los prolactinomas son resistentes a la bromocriptina. Por otro lado, al suspender el tratamiento es frecuente que se produzcan recurrencias, por lo que es necesario mantenerlo durante mucho tiempo. Los efectos secundarios aparecen en el 75% de los casos y obligan a suspender la terapia hasta en el 27%.

— Quinagolide. Su ventaja sobre la bromocriptina es su mejor tolerancia. Además, el 50% de las pacientes que no responden al tratamiento con bromocriptina responden al quinagolide. La dosis es de 75-400 g una vez al día.

— Pergolide. Tiene una eficacia y una tolerancia similares a las de la bromocriptina. La dosis es de 50-150 g una vez al día.

— Lisuride. La dosis de administración es de 0,1-0,2 mg/8 h. Al igual que ocurre con la bromocriptina, al inicio del tratamiento las dosis han de incrementarse paulatinamente.

— Cabergolina. Es diferente de los demás agonistas dopaminérgicos por su larga vida media administrado por vía oral (7 días) y por su alta afinidad por los receptores D2. Su eficacia clínica y bioquímica es algo superior a la bromocriptina (70-90%). La reducción de tamaño tumoral superior al 25% se observa hasta en un 85% de los casos. Ha demostrado ser eficaz en casos de pacientes resistentes a bromocriptina. Los efectos secundarios son menos frecuentes (27-43%) y no obligan a suspender el tratamiento en la mayoría de los casos (1-3%). Las dosis recomendadas oscilan entre 0,5 y 4 mg/semana. La superioridad en lo referente a la ausencia de efectos secundarios y su eficacia, junto a la comodidad de administración semanal, hacen que este fármaco sea el de elección.

Otros tratamientos

Los tratamientos invasivos frente al prolactinoma exceden el ámbito ginecológico:

— Cirugía. Adenomectomía transesfenoidal, vía sublabial o vía endonasal endoscópica. La cirugía se considera hoy indicada: *a)* por elección de la paciente; *b)* como recurso pregestacional (en microprolactinoma como terapia curativa y en macroprolactinoma para reducir la masa tumoral), y *c)* en prolactinomas resistentes o intolerantes a agonistas dopaminérgicos. La recurrencia entre 3 y 5 años tras la cirugía es superior al 50%. Hay que recordar que el tratamiento quirúrgico no mejora la respuesta al tratamiento médico.

— Radioterapia. Ineficaz para conseguir una pronta resolución de la hiperprolactinemia o la reducción del tamaño tumoral. Sus efectos no son aparentes hasta 3,5-10 años. Se asocia a hipopituitarismo (50%) a los 5 años.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Barceló B. Hiperprolactinemia y galactorrea. *Rev Clin Esp* 1999;199:623-5.
- Cabero A, Baró F, Pérez Benavente A. Protocolo 69: hiperprolactinemia. Prolactinoma. Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia SEGO (actualización 2000).
- Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Lemaire C, Gillot-Longelin C. Hiperprolactinemia. *Encycl Med Chir. Gynecologie* 157-A-10, 1997.
- Galera F, Haya J, Bajo JM. Hiperprolactinemias. Clínica y Etiología. *Toko Gin Pract* 2000;59:71-9.
- Gonçalves L. Hiperprolactinemias funcionales y tumorales. En: Fernández Tresguerres JA, Aguilar E, Devesa J, Moreno B, editores. *Tratado de endocrinología básica y clínica*. Madrid: Síntesis, 2001; p. 245-59.
- Mann Mah P, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and Management. *Sem Reprod Med* 2002;20:365-73.
- Pena KS, Rosenfeld JA. Evaluation and treatment of galactorrhea. *Am Fam Physician* 2001;63:1763-70.
- Salmerón de Diego J. Prolactina. Hiperprolactinemias. Prolactinoma. Madrid: Editorial Médica-Panamericana, 2001; p. 73-81.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Las mamas. En: *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Madrid: Waverly Hispánica, 2000; p. 595-641.
- Torres E, Mezquita P, Muñoz M. López Rodríguez F. Escobar F. Prolactinomas y síndromes hiperprolactinémicos. *Medicine* 2000;8:826-34.