

Galactorrea e hiperprolactinemia en una mujer en tratamiento con anticonceptivos

M.Á. Rosero Arenas^a, E. Rosero Arenas^b, A. Sánchez Alcantud^a, M.A. Portaceli Armiñana^c y M.A. García García^d

^aMédico de Familia. Centro de Salud Economista Gay. Valencia. España.

^bMédico de Familia. Centro de Salud Mislata. Valencia. España.

^cMédico de Familia. Médico del Trabajo. Tejidos Royo. Picasset. Valencia. España.

^dMédico intensivista. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

Un 20-25% de las mujeres tiene galactorrea en algún momento de su vida. Es una situación clínica que debe manejar el médico de Atención Primaria. La secreción elevada de prolactina es una causa frecuente de galactorrea. La clínica típica de la hiperprolactinemia es la presencia de infertilidad, oligomenorrea y galactorrea. Describimos un caso clínico que es interesante en varios aspectos. Los niveles de prolactina sérica pueden ser orientativos de la causa de la hiperprolactinemia. El manejo de las elevaciones poco importantes de la prolactina es muchas veces conservador, retirando medicación y con pruebas de imagen y de laboratorio espaciadas. La coincidencia de hiperprolactinemia y lesión identificable en una prueba de imagen no siempre es indicativa de adenoma secretor de prolactina.

Palabras clave: prolactina, galactorrea, microprolactinoma, anticonceptivos orales.

About 20-25% of women suffer galactorrhea at some time in their lives. It is a clinical situation that should be treated by the Primary Care physician. Elevated secretion of prolactin is a frequent cause of galactorrhea. The typical symptoms of hyperprolactinemia are presence of infertility, oligomenorrhea and galactorrhea. We describe a clinical case that is of interest in several aspects. The serum prolactin levels may be orientative of the cause of the hyperprolactinemia. Management of the unimportant elevations of prolactin is often conservative, withdrawing medication and with imaging tests and spaced laboratory tests. Coincidence of hyperprolactinemia and identifiable lesion in an imaging test is not always indicative of prolactin secretory adenoma.

Key words: prolactin, galactorrhea, microprolactinoma, oral contraceptives.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 28 años que consulta por secreción lactosa por ambos pezones en los 15 días previos, sin ninguna otra sintomatología acompañante.

No refiere antecedentes personales ni familiares de interés: no tiene alergias, no se ha sometido a intervenciones quirúrgicas relevantes y no ha tenido ingresos hospitalarios previos. Acude anualmente a la consulta de Planificación Familiar para control anticonceptivo mensual intramuscular con una combinación de enantato de estradiol 10 mg y acetofénido de algestona 150 µg desde hace 2 años. No toma ningún otro fármaco.

Correspondencia: M.Á. Rosero Arenas.
Avda. Dr. Peset Aleixandre, 81, puerta 21.
46007 Valencia. España.
Correo electrónico: mangesysmangel@hotmail.com

Recibido el 12-07-2007; aceptado para su publicación el 23-04-2008.

La paciente tiene ciclos menstruales de 28-30 días de duración, regulares. No ha tenido gestaciones. Las revisiones ginecológicas han sido normales según la paciente.

En la exploración física se registra: un peso de 70 kg, una talla de 157 cm, tensión arterial de 115/75 mmHg y frecuencia cardiaca de 70 latidos/min. La cabeza y cuello son normales; no se aprecia hirsutismo; y no presenta focalidades neurológicas. La inspección y la palpación de ambas mamas es normal; no se observa salida de secreción tras la presión de los pezones, ni se aprecian masas ni adenopatías axilares o supraclaviculares. El resto de la exploración física por aparatos es anodina.

Se solicitó una bioquímica general, hemograma y hormonas tiroideas que fueron normales. Además, se solicitó un perfil hormonal que mostró hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) normales y prolactina (PRL) de 58 ng/ml.

Ante los hallazgos descritos se remite a la consulta de Endocrinología para el estudio de galactorrea-hiperprolac-

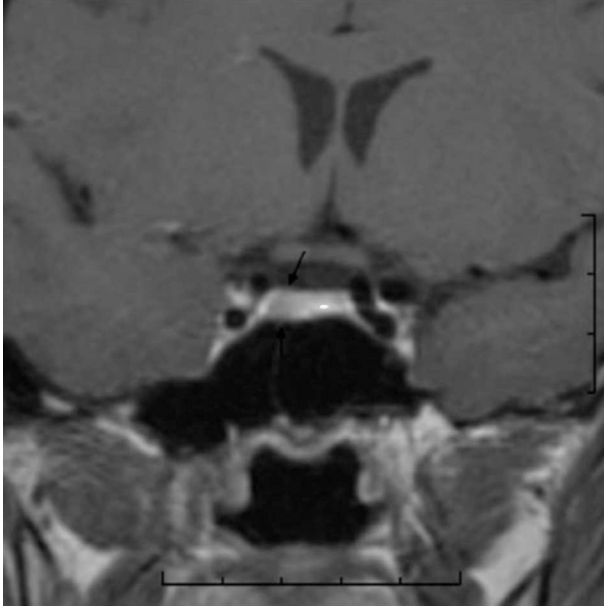


Figura 1. Imagen de resonancia magnética de corte coronal que muestra una zona de menor captación en la vertiente derecha de la glándula (flecha).

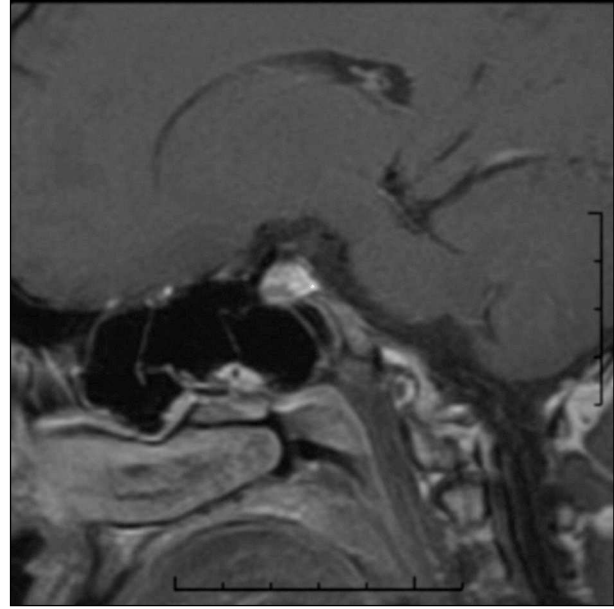


Figura 2. Imagen de resonancia magnética en corte sagital que muestra la misma lesión hipocaptante en la zona inferior de la glándula.

tinemia. Se solicita resonancia magnética (RM) craneal que muestra una imagen compatible con microadenoma hipofisario (figs. 1 y 2). El endocrinólogo adopta una actitud expectante: no se ha iniciado tratamiento farmacológico adicional y se ha retirado el tratamiento anticonceptivo previo –recomendándole el uso de métodos de barrera–. En la actualidad la galactorrea ha cedido.

DISCUSIÓN

Se define galactorrea como la presencia de secreción líquida de contenido lechoso de la mama, que surge a través del pezón fuera de los periodos fisiológicos –embarazo, puerperio y post-aborto–. Supone el 1% de las consultas ginecológicas, pero se estima que el 20-25% de las mujeres tiene galactorrea en algún momento de su vida¹. La secreción no lechosa –marrón-verdosa, sanguinolenta– no se asocia a endocrinopatía, y deben buscarse otras causas (neoplasias de mama, mastitis, etc.). Se considera que en la mayoría de los casos de galactorrea hay un aumento de los niveles de PRL; sin embargo, hasta la mitad de las pacientes con galactorrea tiene concentraciones séricas de PRL normales² o al menos con picos intermitentes. Estos casos se atribuyen a aumento de sensibilidad de la glándula mamaria a la PRL circulante o a alteraciones del ritmo circadiano de secreción de la PRL.

La PRL es una proteína (198 aminoácidos, 21.500 kDa) que se segrega en las células lactotropas de la hipófisis anterior. Su mecanismo de control central predominante es inhibitorio y es la dopamina segregada en el hipotálamo la encargada de suprimir su liberación³; cualquier causa que interfiera con la síntesis, el transporte a la glándula hipofisaria o la acción sobre los receptores de dopamina produce hiperprolactinemia⁴. Se considera que el límite superior

de normalidad de concentración de PRL es 20 ng/ml en hombres y 25 ng/ml en mujeres.

La hiperprolactinemia se puede producir, al margen de las causas fisiológicas (embarazo y lactancia), principalmente por tres mecanismos: fallo de la inhibición hipotálamica normal de la liberación de PRL, aumento en los factores liberadores de PRL o secreción autónoma de PRL por tumores, aunque también puede haber otras causas (tabla 1). La causa más importante de hiperprolactinemia es el adenoma hipofisario de células lactotropas secretor de PRL (prolactinoma); el 90% de los prolactinomas son microadenomas intraselares; en las mujeres más del 90% son microadenomas, sobre todo entre los 20 y los 40 años, mientras que en los varones el 60% de estos tumores son macroadenomas (se cree que esta discordancia se puede deber a escasa sintomatología, retraso en consultar por disfunción eréctil o por una mayor tasa de crecimiento)⁴. La causa más frecuente de hiperprolactinemia es la ingesta de fármacos⁴ (tabla 2); generalmente la concentración sérica de PRL se eleva a las pocas horas o días de la administración del fármaco y se normaliza 2-4 días tras suprimirlo. Teniendo en cuenta el nivel de PRL, si es superior a 100 ng/ml la causa más frecuente es un adenoma hipofisario secretor, mientras que si es menor el origen más frecuente es la toma de fármacos⁵.

Las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia son habitualmente fáciles de reconocer. Los síntomas típicos son infertilidad, oligo-amenorrea y galactorrea. También puede aparecer aumento de peso e hirsutismo leve, sequedad vaginal, dispareunia y pérdida de libido. Las manifestaciones clínicas suelen guardar relación con el grado de elevación de PRL: elevaciones superiores a 100 ng/ml se asocian a hipogonadismo evidente y secreción infranormal

Tabla 1. Causas de hiperprolactinemia^{4,5}

1. Fallo de la inhibición hipotalámica normal de la liberación de prolactina
 - A. Fármacos
 - B. Sección del tallo hipofisario: traumatismo craneal, cirugía
 - C. Enfermedades del sistema nervioso central (daño de neuronas dopaminérgicas del hipotálamo): tumores extrahipofisarios (craneofaringioma, metástasis de cáncer de mama), enfermedades infiltrativas (sarcoidosis), irradiación, causas vasculares, adenomas hipofisarios de células nulas
2. Liberación autónoma de prolactina
 - A. Tumores hipofisarios (tumores secretores de prolactina, mixtos de hormona de crecimiento y prolactina, adenomas de células nulas)
 - B. Producción ectópica de lactógeno placentario humano o prolactina (mola hidatiforme y coriocarcinomas, carcinoma broncogénico, hipernefroma)
3. Aumento de la liberación de prolactina
 - A. Hipotiroidismo (se produce hiperplasia tirotrópica y/o lactotropa)
 - B. Reflejo de succión
 - C. Lesiones de la pared torácica (grandes quemados, herpes zóster) y de la médula espinal, y estimulación (traumatismo mamario)
4. Otras
 - A. Insuficiencia renal crónica (aumento de liberación y disminución de aclaramiento de prolactina)
 - B. Cirrosis hepática
 - C. Enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal)
 - D. Síndrome de ovario poliquístico
 - E. Epilepsia
 - F. Estrés físico y psicológico
 - G. Macroprolactinemia (proteínas de gran tamaño, 23-25 kDa, agregados de formas glucosiladas)
 - H. Hiperprolactinemia idiopática (macroadenomas no visibles en pruebas de imagen)

de estradiol con amenorrea, osteoporosis, sofocos y sequedad vaginal, mientras que niveles menores, de 20-50 ng/ml, pueden causar insuficiente secreción de progesterona, con acortamiento de la fase lútea del ciclo menstrual, e infertilidad –que incluso se puede presentar sin anomalías del ciclo–. Pueden aparecer síntomas neurológicos en los macroadenomas⁴. Tras excluir el embarazo, la hiperprolactinemia supone el 10-20% de casos de amenorrea⁶. Otra causa de hiperprolactinemia leve e infertilidad es el síndrome de ovario poliquístico, en el que éstas se asocian a hirsutismo⁷.

En cuanto al diagnóstico de estas situaciones (tabla 3), se debe realizar una exploración física detallada haciendo hincapié en datos de afectación quiasmática (hemianopsia bitemporal), cefalea (afectación intracraneal), valorar la pared torácica (lesiones de herpes zóster) y buscar signos de hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia renal. Dentro de la batería de exploraciones complementarias a solicitar debemos determinar la concentración sérica de PRL, una bioquímica general, hormonas tiroideas, FSH-LH y una prueba de embarazo^{4,8}.

La secreción de PRL es pulsátil, por lo que se deben realizar 2 o más determinaciones séricas de PRL^{4,9}: en situación basal, en reposo, en ausencia de relaciones sexuales o situaciones de estrés físico-psíquico, y tras haber suprimido cualquier medicación que interfiera en su cuantificación. Los niveles de PRL sérica son sólo orientativos sobre la causa de hiperprolactinemia: cifras ligeramente elevadas (20-40 ng/ml) requieren confirmación antes de catalogarlas como hiperprolactinemia; valores de 20-200 ng/ml pueden aparecer en hiperprolactinemia iatrogénica o extrahipofisarias; concentraciones de 40-100 ng/ml sugieren hiperprolactinemia idiopática, tumores no productores de PRL o ingesta de fármacos, sin excluir la existencia de prolactinoma (un 10-20% de ellos presenta cifras inferiores a 100 ng/ml, raros por debajo de 75 ng/ml); entre 100 y 200

Tabla 2. Fármacos que causan hiperprolactinemia^{4,10,15}

Antihipertensivos: labetalol, reserpina, verapamilo
 Antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina)
 Terapia de reemplazo hormonal
 Estrógenos, anticonceptivos y retirada de anticonceptivos
 Opiáceos
 Anticonvulsivantes (fenitoína)
 Inhibidores de proteasas
 Benzodiazepinas
 Agonistas colinérgicos (pridostigmina)
 Antagonistas de receptor de dopamina
 Fenotiacinas (clorpromazina, trifluoperazina, pimocida), butirofenonas (haloperidol), risperidona, antidepresivos tricíclicos (clorimipramina, amitriptilina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, sertralina), inhibidores de monoaminooxidasa (moclobemida, tranilcipromina), tioxantinas (zuclopentixol), metoclopramida, sulpirida, domperidona
 Inhibidores de catecolaminas
 Reserpina
 Alfa-metildopa

Tabla 3. Etapas diagnósticas de una hiperprolactinemia

Prolactina sérica en 2 ocasiones en condiciones basales
 Excluir otras causas de hiperprolactinemia: fármacos, embarazo, estrés, epilepsia, ovario poliquístico, etc.
 Resonancia magnética con gadolinio de hipófisis
 Evaluar la función hipofisaria: hipopituitarismo y/o cosecreción hormonal
 Modificada de: Moreno et al⁴.

ng/ml, tras descartar el embarazo, son sugerentes de microprolactinoma (adenoma secretor de PRL de < 1 cm) o macroadenoma no productor de PRL; y por encima de 200 ng/ml hay que pensar en macroprolactinoma (adenoma secretor de PRL > 1 cm)^{4,5}. La secreción de PRL por adenomas de células lactotrofas suele ser proporcional a su tamaño¹⁰. La determinación de PRL se ve dificultada por

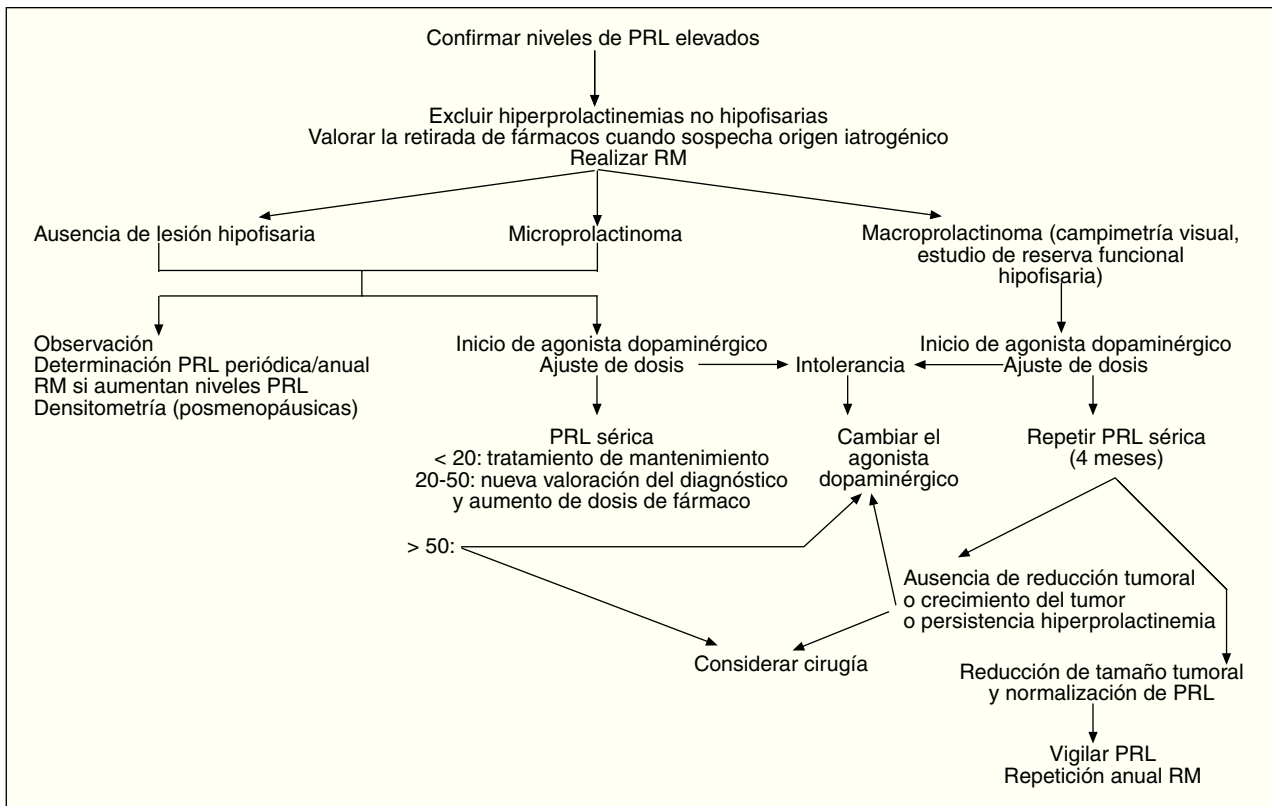


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de las hiperprolactinemias^{4,5}. PRL: prolactina; RM: resonancia magnética.

el “efecto gancho” (*hook-effect*)^{11,12}: cuando existen concentraciones sumamente elevadas de PRL y se cuantifica por métodos modernos (inmunorradiométricos o quimio-luminiscencia) se obtienen valores falsamente bajos al saturarse los anticuerpos usados en la determinación; el fenómeno se evita haciendo una dilución de las muestras, lo que tiene interés para evitar el falso diagnóstico de un macroprolactinoma no secretor. Las pruebas de estimulación y supresión (TRH, L-DOPA) ya no se utilizan por inespecíficas o inconsistentes¹³.

Cuando existe hiperprolactinemia el estudio se centra en buscar un tumor hipofisario, una vez se descartan causas farmacológicas e hipotiroidismo. Pueden existir concentraciones de PRL poco elevadas junto a tumores hipofisarios descubiertos casualmente (incidentalomas)¹⁴ que pueden dar falsos diagnósticos de microprolactinoma. También hay casos de hiperprolactinemia con valores mínimamente elevados y tumor hipofisario mayor de 1 cm: en estos casos debemos hacer el diagnóstico diferencial con otro tipo de tumores del área hipotálamo-hipofisaria y con macroadenomas no secretores que pueden producir valores de PRL elevados (habitualmente menores de 200 ng/ml) por compresión del tallo hipofisario (se denominan pseudoprolactinomas)¹⁵.

La RM es la técnica de imagen que se debe realizar ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con el fin de descartar etiología en la zona hipotálamo-hipofisaria^{6,16}.

El tratamiento de las hiperprolactinemias es etiológico (fig. 3), por lo que hay que tener en cuenta los pros y los contras de la retirada de fármacos cuando su origen es iatrogénico.

Si no hay lesión hipofisaria, puede considerarse no tratar, realizando una determinación anual de PRL (con la práctica de una RM si los niveles aumentan) y una densitometría en situaciones de amenorrea posmenopáusica⁵.

Si hallamos un microprolactinoma podemos llevar a cabo observación con determinación periódica de la concentración de PRL (con RM si aumentan) y densitometría anual; hasta en un tercio de los microadenomas desaparecen los síntomas y se normaliza la PRL sérica de forma espontánea, y un 90% de los microprolactinomas no aumenta el tamaño en un periodo de seguimiento de 4-6 años^{4,15,17,18}. Tanto si no hay lesión hipofisaria como si se trata de un microadenoma se iniciaría tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina) si hay síntomas (hipogonadismo, galactorrea, trastornos sexuales, deseo de embarazo y disminución de la densidad mineral ósea). Los fármacos agonistas dopaminérgicos deben administrarse a la mínima dosis eficaz. Si el tratamiento médico es eficaz y no existe evidencia de tumor en la RM puede interrumpirse el tratamiento médico al cabo de 2 años o tras la menopausia (entre el 20 y el 50% de casos el tratamiento puede ser suspendido sin recidiva de la hiperprolactinemia); debemos probar esta opción en pacientes asintomáticos con normoprolactine-

mia en tratamiento con bajas dosis de agonistas dopaminérgicos y sin evidencia de lesión morfológica en la RM¹⁵; se reanuda el tratamiento si en controles seriados aumentan los niveles de PRL⁴.

Los macroadenomas deben tratarse siempre, con tratamiento médico y/o quirúrgico. El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos es de elección en estos tumores. Estos fármacos logran un descenso de los niveles séricos de PRL en 2-3 semanas y una reducción del tamaño tumoral en 6 semanas. La cirugía se reserva para los casos en los que exista intolerancia o ausencia de efectividad de los agonistas dopaminérgicos, y en pacientes con pérdida visual persistente resistente al tratamiento farmacológico. A veces los tumores grandes con hiperprolactinemia leve son prolactinomas atípicos peor diferenciados, por lo que son menos sensibles a tratamiento con agonistas dopaminérgicos y más susceptibles al tratamiento quirúrgico^{4,13}. La interrupción del tratamiento farmacológico en los macroadenomas es más controvertida; se puede considerar sólo en tumores de 1-1,5 cm con normoprolactinemia mantenida durante al menos 2 años y sin evidencia de tumor durante el tratamiento. En los restantes macroadenomas se debe mantener el tratamiento de forma permanente incluso tras la menopausia, ya que existe un alto riesgo de recurrencia de la hiperprolactinemia y de recrecimiento tumoral⁴.

Debemos hacer un diagnóstico diferencial entre tumores clínicamente no funcionales y grandes, que causan una modesta hiperprolactinemia (generalmente menor de 150 ng/ml) por compresión del tallo hipofisario y el macroprolactinoma (mayores de 250-300 ng/ml). Si nos encontramos valores en rango intermedio, debemos instaurar un tratamiento farmacológico de prueba e investigar la normalización de la concentración de PRL y la reducción del tamaño tumoral. Si no hay una clara reducción de ambas, ello va más a favor de la primera opción.

Con el uso cada vez más generalizado de la RM se detectan con relativa frecuencia imágenes hipointensas (adenomas pequeños no secretantes, quistes o infartos) que son indistinguibles de un microprolactinoma; si en esta situación existe una hiperprolactinemia leve, por ejemplo inducida por medicación, se corre el riesgo de interpretar la imagen como un microprolactinoma¹⁶. El diagnóstico diferencial es difícil y sólo el control evolutivo puede aclararlo.

El interés de nuestro caso radica en la dualidad de la causa subyacente de esta hiperprolactinemia. La paciente tomaba anticonceptivos y esto puede justificar el nivel de PRL en sangre y la galactorrea. Sin embargo, la presencia de un microadenoma hipofisario hizo recomendable la vigilancia posterior. Controles sucesivos de PRL sérica normales nos harían suponer que el hallazgo del microadenoma es casual (incidentaloma) y que el origen de la hiperprolactinemia es atribuible exclusivamente a los anticonceptivos. Niveles elevados mantenidos de PRL nos decantarían por el microadenoma como responsable del cuadro, pasando a valorar la utilidad de tratamiento médico inicialmente, y quirúrgico en función de la evolución de la enferma. Niveles mantenidos de PRL en rango medio-bajo con clínica de

compresión del tallo hipofisario y hemianopsia bitemporal irían a favor de un adenoma no secretor de PRL. Sólo la evolución nos ayudará a realizar el diagnóstico.

El médico de Atención Primaria debe conocer la indicación de la solicitud de la determinación de PRL sérica, para una vez detectada, encauzar el diagnóstico² y, si es necesario, derivar al endocrinólogo para el uso de técnicas no disponibles en el centro de salud y el inicio de su tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Dra. Guillermina Montoliu Fornas, jefa de sección de Resonancia Magnética del Hospital Universitario La Fe (Valencia), por su ayuda en la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolos SEGO. Galactorrea. Actualizado en 2003. Prog Obstet Ginecol. 2004;47:59-64.
2. Landa Goñi J, Ruiz de Adana Pérez R. Alteraciones ginecológicas. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica. 5.ª ed. Madrid: Elsevier; 2003. p. 1086-7.
3. De Castro S. Fisiopatología del bloque hipotálamo-hipófisis. En: De Castro S, editor. Manual de patología general. 4.ª ed. Barcelona: Salvat editores; 1989. p. 383-8.
4. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2005;52:9-17.
5. Melmed S. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En: Harrison, editor. Principios de Medicina Interna. 15.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 2373-400.
6. Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia. Up to date, versión 14.1. 2006.
7. Gallardo Guerra MJ, Cuixar Costa LI, Fuentes Rodríguez S. Síndrome de ovario poliquístico. Guía Clínica. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/PDF/sop.pdf> (consultado en febrero de 2008).
8. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28:143-69.
9. Fernández Pérez ML, Lombardía Prieto J. La secreción mamaria. En: Lombardía Prieto J, Rodríguez Prieto I, Carreira Gómez MC, editores. La mama paso a paso. Guía práctica en patología mamaria. Madrid: Ediciones Ergon; 2002. p. 45-55.
10. Abrahamson MJ, Snyder PJ. Causes of hiperprolactinemia. Up to date, versión 14.1. 2006.
11. Petakov MS, Damjanovic SS, Nikolic-Durovic MM. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest. 1998;21:184.
12. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1976;5:273.
13. Lucas T. Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. Endocrinol Nutr. 2004;51:241-4.
14. Torres Y, Acebes JJ, Soler J. Incidentaloma hipofisario: evaluación y abordaje terapéutico en la actualidad. Endocrinol Nutr. 2003;50:153-5.
15. Torres E, Reyes R, Fernández-García D, Alonso G. Hiperprolactinemia (curso de la SEEN). Endocrinol Nutr. 2005;52:59-64.
16. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28:45-79.
17. Sisam DA, Sheehan JP, Sella RL. The natural history of untreated microprolactinomas. Fertil Steril. 1992;48:67-71.
18. Abrahamson MJ, Snyder PJ. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. Up to date, versión 14.1. 2006.