

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Es el escurrimiento de leche desde la mama. Puede ser fisiológica o causada por una amplia variedad de factores endocrinos y no endocrinos. Con frecuencia pasa desapercibida, a menos que sea buscada en el examen físico.

FISIOPATOLOGIA

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica secretada por las células lactotrofas de la adenohipófisis, las cuales están bajo control tónico por un factor inhibidor (PIF), que es dopamina. En el ser humano la PRL tiene un rol indispensable en la inducción de la lactancia fisiológica y en la mantención de ella (1). Cualquier impedimento a la llegada de dopamina a los lactotrofos provoca aumento de PRL, la que a su vez puede alterar la secreción pulsátil de LH (2, 3, 4). Además, la hiperprolactinemia, en el ovario, perturba la maduración folicular, la esteroidogénesis, la ovulación y la formación y función del cuerpo lúteo. La amenorrea e infertilidad de la lactancia son causadas por la hiperprolactinemia fisiológica de este período. En el testículo el exceso de PRL altera la espermatogénesis (5). Así, la hiperprolactinemia puede provocar en la mujer galactorrea, anovulación, hipoestrogenismo y trastornos menstruales; y en el hombre, impotencia, hipoandrogenismo y oligospermia.

Si la galactorrea es un fenómeno aislado y la concentración de PRL es normal, se trata de una condición benigna en que la fertilidad no suele estar afectada. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con ga-

lactorrea tiene hiperprolactinemia.

La cuantía de la galactorrea no guarda relación con el nivel de PRL sérica, ni con el nivel de otras hormonas; sin embargo, se requiere un efecto apropiado de estas últimas sobre la glándula mamaria, pues si éste falla (post menopausia, ooforectomía, hombre), aún con exceso de PRL, no aparece galactorrea. La secreción de leche en el hombre, aunque rara, es un hallazgo importante, ya que con mayor probabilidad que en la mujer, delata la presencia de un tumor hipofisiario (1). No se acompaña necesariamente de ginecomastia.

ETIOLOGIA

I. Tumores hipofisarios secretores de PRL (Prolactinomas)

Son tumores de células lactotrofas y constituyen la causa más frecuente de hiperprolactinemia (2). Pueden ser microadenomas o macroadenomas (>10 mm de diámetro). La diferencia entre ellos no es sólo de tamaño, pues tienen comportamiento biológico distinto. Los microprolactinomas pocas veces crecen, tienen una evolución benigna e incluso algunos sufren regresión espontánea. En cambio, los macroadenomas tienden a aumentar de tamaño, ocupando la silla turca y pueden extenderse fuera de ella hasta comprometer estructuras extraselares (quiasma óptico) (6).

En general, hay una relación directa entre el tamaño del tumor y el nivel basal de prolactina (7, 8). Concentraciones de PRL por sobre 200 ng/ml casi siempre corresponden a etiología tumoral (1, 9, 10); en los microadenomas la PRL raramente supera los 200 ng/ml. Los pacientes con macroadenomas suelen tener prolactinemias muy altas (250 ng/ml) (11).

* Unidad Docente Asociada de Medicina, Hospital Sótero del Río, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alrededor del 90% de las mujeres con prolactinomas comprobados en vida ha tenido amenorrea, galactorrea, o ambas (1, 7, 8); por otro lado, el 25% de las mujeres con amenorrea tiene hiperprolactinemia patológica (2). Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con microprolactinomas son asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico. La mayoría de los pacientes varones se presenta con macroadenomas, que en el 38% de los casos ya tienen alteraciones del campo visual en el momento de consultar (12), y casi todos impotencia sexual.

Es probable que muchos pacientes con la llamada "hiperprolactinemia funcional" (sin indicios de patología orgánica) en realidad correspondan a microprolactinomas no demostrables con los actuales métodos de diagnóstico.

II. Otros tumores hipofisarios no prolactínicos

- a) Adenomas hipofisarios grandes, no secretores de PRL, pueden comprimir o distorsionar el tallo hipofisario, alterando el transporte de PIF desde el hipotálamo. Se produce entonces hiperplasia de lactotrofos hipofisarios, hipersecreción de PRL y, eventualmente, galactorrea (13).
- b) Acromegalia: hasta el 13% de los pacientes tiene galactorrea y alrededor del 40% tiene hiperprolactinemia (1). No todos los enfermos con acromegalia y galactorrea tienen PRL elevada y, en estos casos, se la atribuye a actividad prolactínica intrínseca de la misma hormona de crecimiento. Algunos pacientes tienen tumores mixtos, compuestos de células productoras de hormona de cre-

cimiento y de células productoras de PRL (13).

III. Síndrome de silla turca vacía o aracnoidocele

Es la extensión dentro de la silla turca del espacio sub-aracnoideo a través de un diafragma selar complaciente. Puede ser primario (variante anatómica benigna) o secundario a necrosis de un tumor hipofisario, a radioterapia o cirugía. Provoca aumento de tamaño de la silla turca con adelgazamiento y erosión de su piso, por lo cual simula los signos radiológicos de un tumor hipofisario. Es una alteración relativamente frecuente, pero sólo en una minoría de los pacientes causa trastornos endocrinos. En aproximadamente un 10 por ciento de los casos se asocia a hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea (14); también puede coexistir con un microadenoma prolactínico.

IV. Drogas

Aquellos fármacos que depletan de dopamina el hipotálamo o bloquean su acción son potentes estimulantes de la liberación de PRL (ej. fenotiazínicos). Alrededor del 25% de los pacientes en tratamiento con estas drogas tiene galactorrea (1) y también puede haber amenorrea. Otras drogas que suelen provocar hiperprolactinemia son: haloperidol, sulpiride y metoclopramida.

Es frecuente encontrar galactorrea (a veces también amenorrea) en relación con el uso de estrógenos aislados o como anti-conceptivos orales (AO). Estimulan los lactotrofos hipofisarios y ejercen una acción antidopaminérgica a nivel hipotálamico. Aparentemente los AO de bajo

contenido estrogénico no inducen hiperprolactinemia en mujeres normales (15), pero sí pueden estimular la actividad y el crecimiento de prolactinomas ya existentes, pues éstos poseen receptores estrogénicos. Por esto los AO están contraindicados en mujeres con prolactinomas.

V. Hipotiroidismo primario

En el hipotiroidismo primario el contenido hipotalámico de dopamina está reducido. Los niveles de TRH, un estimulador fisiológico de la secreción de PRL, están elevados, explicando que la galactorrea sea relativamente frecuente en mujeres premenopáusicas con hipotiroidismo primario espontáneo. Se ha encontrado hiperprolactinemia en el 88% de las pacientes con hipotiroidismo primario espontáneo, pero sólo en el 31% de aquéllas con hipotiroidismo iatrogénico (tiroidectomía o radiyodo); la diferencia tal vez se explica por un mayor tiempo de evolución de la enfermedad en el primer grupo (16). En algunos casos hay amenorrea e incluso crecimiento selar (17).

VI. Galactorrea idiopática con menstruaciones (normoprolactinémica)

Estas pacientes tienen PRL normal, son fértiles y no se les encuentra ninguna evidencia de adenoma hipofisiario. En más de la mitad de ellas la galactorrea representa un residuo de la lactancia fisiológica que no desaparece después de la ablactación, posiblemente porque la mama conserva una mayor sensibilidad a la PRL circulante. Muchas mujeres no atribuyen importancia a la galactorrea y no consultan. Esta es una entidad clínica frecuente (1).

Otras causas de galactorreas, de menor

frecuencia, aparecen en la Tabla N° 1.

DIAGNOSTICO

Es necesario enfatizar la importancia de una anamnesis detallada, con especial atención a las alteraciones del ciclo menstrual, disfunción sexual, infertilidad, síntomas sugerentes de enfermedades endocrinas y uso de drogas. En el examen físico debe recordarse que en pacientes con enfermedad benigna de la mama puede salir por los pezones un líquido seroso a la compresión manual, el cual no es leche. Unas gotas de esta secreción colocadas en un portaobjetos, demuestran al microscopio que carecen de grasa, como ocurre con la leche. En caso de duda es preferible determinar prolactinemia.

En todo paciente con galactorrea hay que medir PRL sérica y obtener una radiografía de silla turca. Al determinar PRL debe tenerse en cuenta los varios factores que influyen sobre sus niveles sanguíneos en un momento dado, y por los que una sola medición podría dar información equívoca. Como la PRL es secretada en pulsos, sus concentraciones son bastante diferentes de un momento a otro del día. El sueño, el stress y algunas drogas son factores que la elevan. Hay que descartar también las causas fisiológicas de hiperprolactinemia e hipotiroidismo primario mediante determinación de TSH sérica. En las pacientes con PRL alta (con o sin alteración selar radiológica) debe completarse el estudio con una tomografía computarizada de cráneo y eventualmente con un examen neurooftalmológico.

TRATAMIENTO

La galactorrea en sí no requiere trata-

miento, salvo que moleste por ser copiosa. Los principales motivos para tratar la hiperprolactinemia son corregir la infertilidad y las alteraciones menstruales en la mujer, y mejorar la impotencia y el hipogonadismo en el hombre.

1. **Prolactinomas:** el tratamiento de estos tumores es motivo de controversias y debe ser individualizado frente a cada paciente en particular.

a) **Microprolactinomas:** Las pacientes con microadenomas comprobados radiológicamente, con infertilidad o trastornos menstruales pueden ser tratadas quirúrgicamente por vía transesfenoidal, sobre todo si son muy jóvenes (menos de 26 años), sus niveles de PRL son inferiores a 200 ng/ml, y si se cuenta con un equipo neuroquirúrgico con experiencia en este tipo de abordaje. Estas enfermas tienen los mejores resultados (8, 11, 18, 19), de modo que alrededor del 80% de ellas se embaraza después de la operación (18).

Las pacientes con hiperprolactinemia e infertilidad sin evidencias de adenoma pueden ser tratadas con bromocriptina (Parlodel, tab. de 2,5 mg), un agonista dopaminérgico específico a nivel de receptores de dopamina, que normaliza la prolactinemia y restaura ciclos ovulatorios en más del 90% de los casos (20). Se usa en dosis que oscilan entre 1 y 2 tabletas diarias. Pocas veces se requieren dosis distintas a ésta.

En cuanto se produce embarazo, se debe suspender la administración de esta droga, pues aunque no hay evi-

dencias de que sea teratogénica, cruza la barrera placentaria y no se conocen sus efectos a largo plazo sobre el feto (20). En mujeres con microprolactinomas, el riesgo de tener complicaciones derivadas del crecimiento tumoral durante el embarazo son mínimos (2, 20), pero deben ser controladas mensualmente con estudio de campo visual. La galactorrea desaparece en más del 70% de las pacientes después de la cirugía, y en más del 80% al usar bromocriptina.

En pacientes de más edad puede administrarse bromocriptina y hacer controles radiológicos anuales. Si no hay interés en restablecer la fertilidad, puede optarse por hacer ninguna medida terapéutica activa y sólo mantener a la paciente bajo control anual radiológico y de PRL; la mayoría de ellas no tendrá progresión del tumor e incluso en algunas éste regresará espontáneamente (21).

b) **Macroprolactinomas:** En estos enfermos el tratamiento tiene resultados menos satisfactorios. Puede usarse inicialmente bromocriptina para aprovechar la capacidad de esta droga de reducir el tamaño tumoral (2), y luego indicar tratamiento quirúrgico. Los resultados de este último dependen del tamaño y extensión del tumor y de la experiencia del cirujano. Muy pocos pacientes obtienen normalización permanente de los niveles de PRL después de la cirugía y necesitan seguir con bromocriptina por tiempo indefinido. No más de 1/3 de las mujeres pre-menopáusicas por embarazarse después de la intervención, y de ellas en 1/4 puede

complicaciones durante el embarazo (20). Desde el primer trimestre debe efectuarse control mensual de campo visual y PRL; un ascenso brusco y pronunciado de PRL puede indicar crecimiento tumoral.

2. **Otros tumores hipofisarios:** El tratamiento es el indicado para cada uno de ellos. En pacientes acromegálicos con hiperprolactinemia ha habido buenos resultados con el uso de bromocriptina, como tratamiento adjunto a la cirugía (20).

3. **Aracnoidocele (silla turca vacía):** La galactorrea e hiperprolactinemia se tratan con bromocriptina (14).

4. **Drogas:** El tratamiento lógico es la sus-

pensión de la droga causante, si no conlleva mayor perjuicio para el enfermo. Si así fuera, puede agregarse bromocriptina. La galactorrea a veces persiste por años después de suspendidos los tratamientos crónicos con drogas psicotropas. En esos casos conviene descartar la posibilidad de un prolactinoma agregado. En pacientes cuya galactorrea e hiperprolactinemia se asocia al uso de estrógenos (como AO), hay que suspenderlos e investigar la existencia de un prolactinoma, para usar después eventualmente bromocriptina.

5. **Hipotiroidismo:** La hiperprolactinemia se corrige con el tratamiento de sustitución con tiroxina (17).

6. **Galactorrea idiopática normoprolactinémica:** no requiere tratamiento.

TABLA Nº 1

CAUSAS DE GALACTORREA E HIPERPROLACTINEMIA

A. Lesiones hipotalámicas o del tallo hipofisario, que alteran la producción o transporte de dopamina:

— Tumores hipotalámicos (por ej. craneofaringiomas)

— Lesiones granulomatosas (por ej. sarcoidosis)

— Lesión quirúrgica o tumoral del tallo hipofisario

— Radioterapia

B. Lesiones hipofisarias:

— Prolactinomas

— Acromegalia

— Tumores hipofisarios no secretores

— Aracnoidocele

C. Drogas:

— Hormonas: estrógenos

— Antidopaminérgicos: clorproma-

zina, haloperidol, sulpiride, metaclopramida, metildopa, reserpina, etc.

— Otras: isoniacida, cimetidina

- D. Hipotiroidismo primario
- E. Otras enfermedades endocrinas (por ej. síndrome de ovarios poliquísticos)
- F. Enfermedades de la pared torácica, con estimulación de nervios intercos-

tales (por ej. herpes zoster, quemaduras, toracotomía, tumor medular dorsal)

- G. Hiperprolactinemia idiopática (“funcional”)
- H. Galactorrea idiopática normoprolactinémica.
- I. Varios (por ej. insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática).

REFERENCIAS

1. Kleinberg DL y col: *New Engl J Med* 296: 589, 1977
2. Franks S, Jacob HS: *Clin Endocrinol Metab* 12:641, 1983
3. Klibanski A y col: *J Clin Endocrinol Metab* 58:1141, 1984
4. Winters SJ, Troen P: *Clin Endocrinol* 21: 257, 1984
5. Murray FT y col: *J Clin Endocrinol Metab* 59:79, 1984
6. Nabarro JD: *Clin Endocrinol* 17:129, 1982
7. Keye WR y col: *JAMA* 244:1329, 1980
8. Tucker HS y col: *Ann Intern Med* 94:302, 1981.
9. Tolis G y col: *Am J Obstet Gynecol* 118:91, 1974.
10. Turksoy RN y col: *Obstet Gynecol* 56:323, 1980.
11. Randall RV y col: *Mayo Clin Proc* 58:108, 1983.
12. Spark RF y col: *Lancet* II: 129, 1982
13. Asa SL, Kovaks K: *Clin Endocrinol Metab* 12:567, 1983.
14. Brisman K: *Acta Med Scand* 209:397, 1981.
15. Davis JR y col: *Clin Endocrinol* 20:427, 1984.
16. Contreras P y col: *J Clin Endocrinol Metab* 53:1036, 1981.
17. Téllez R y col: *Rev Med Chile* 111:483, 1983.
18. Samaan NA y col: *Am J Obstet Gynecol* 148: 466, 1984.
19. Robinson AG, Nelson PB: *Ann Intern Med* 99:115, 1983.
20. Vance ML y col: *Ann Intern Med* 100:78, 1984.
21. Koppelman MC y col: *Ann Intern Med* 100: 115, 1984.