



# Relación de la prolactina con mastodinia en pacientes peri y posmenopáusicas

## Relation of prolactin to mastodynia in peri and postmenopausal patients.

René Jaime Toro-Calzada

### Resumen

**OBJETIVO:** Conocer la relación entre las concentraciones de prolactina y mastodinia, la frecuencia de hiperprolactinemia y si esta relación es diferente en el periodo perimenopáusicos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio prospectivo, observacional, comparativo efectuado del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017 en pacientes con mastodinia y un grupo control de mujeres mayores de 35 años, en quienes se determinó la prolactina y FSH. Se subdividieron en tres grupos de edad: 35-49 años, 50-59 y mayores de 60 años.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 76 pacientes en el grupo control y 99 en el de estudio. La edad promedio en el grupo control fue de 52 años y de 49 en el grupo de mastodinia ( $p > 0.05$ ). Las concentraciones de FSH fueron significativamente mayores en el grupo control ( $p < 0.05$ ). Las concentraciones de prolactina fueron significativamente mayores en el grupo de mastodinia ( $p > 0.05$ ). En el grupo de 35 a 49 años esta diferencia no fue significativa ( $p > 0.05$ ); en cambio, entre las mayores de 50 años esta diferencia fue significativa ( $p < 0.01$ ). En pacientes mayores de 60 años la diferencia también fue significativa ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIÓN:** La frecuencia de hiperprolactinemia fue mayor en el grupo de mastodinia; las concentraciones de prolactina fueron mayores en el grupo de pacientes de 50 a 60 años de edad; sin diferencia en el grupo de 35 a 50 años de edad.

**PALABRAS CLAVE:** Mastodinia; hiperprolactinemia; prolactina; perimenopausia.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To know the relationship between prolactin concentrations and mastodynia, the frequency of hyperprolactinemia and if this relationship is different in the perimenopausal period.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective, observational and comparative study done from January 1<sup>st</sup>, 2015 to December 31, 2017 in patients with mastodynia and a control group older than 35 years old, in who prolactin and FSH were determined. Women were divided into three groups: 35-49 years, 50-59 and older than 60 years.

**RESULTS:** There were included 76 patients in control group and 99 in study group. Mean age in the control group was of 52 years and 49 years in the group of mastodynia ( $p > 0.05$ ). Levels of FSH were significantly higher in the control group ( $p < 0.05$ ). Prolactin was significant higher in the mastodynia group ( $p > 0.05$ ). In the group of 35-49 years this difference was not significant ( $p > 0.05$ ), in turn, among older 50 years this difference was significant ( $p < 0.01$ ). In patients older than 60 years the difference was also significant ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The frequency of hyperprolactinemia was higher in mastodynia group; levels of prolactin were higher in the 50-60 years group; without difference in the group of 35-50 years.

**KEYWORDS:** Mastodynia; Hyperprolactinemia; Prolactine; Perimenopause.

Jefe de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Tacuba, ISSSTE, Ciudad de México, México.

**Recibido:** febrero 2019

**Aceptado:** julio 2019

### Correspondencia

René Jaime Toro Calzada  
dr.renetorogineco@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Toro-Calzada RJ. Relación de la prolactina con mastodinia en pacientes peri y posmenopáusicas. Reproducción (México). 2019; Vol. 10: 28 de agosto 1-5 <https://doi.org/10.24245/rmmr.v10id.3426>

## ANTECEDENTES

La aparición de las molestias en las mamas antes de la menstruación es un problema frecuente que se asocia en ocasiones con alteraciones histológicas benignas, a ésta se le denomina mastodinia cíclica. Asimismo, la mastodinia no cíclica aumenta cuando las mujeres se acercan a la menopausia o después de ella, por la menor frecuencia de la ovulación y, por ende, de la secreción adecuada de progesterona, en este desequilibrio interviene la prolactina. De manera relativamente empírica se han prescrito frecuentemente dopaminérgicos en el tratamiento de la mastalgia aun sin hiperprolactinemia<sup>1</sup> y otros solo recomiendan ajustar el sostén y la aplicación de AINES en gel<sup>2</sup> o danazol.<sup>3</sup>

En la mama actúan varias hormonas, entre ellas los estrógenos, progesterona, prolactina, hormona de crecimiento, tiroidea e insulina. Durante el ciclo menstrual normal, el número de receptores estrogénicos del epitelio de la glándula mamaria disminuye durante la fase lútea, mientras los receptores de progesterona se mantienen elevados durante todo el ciclo. Asimismo, la prolactina es una hormona muy versátil, afecta las funciones reproductivas, sexuales, metabólicas e inmunitarias.<sup>4</sup> Existen varias formas de prolactina y éstas, por escisión enzimática, sus fragmentos pueden tener actividad biológica, además, hay varias formas de receptores de prolactina y todas contienen una región extracelular, una región transmembrana y un dominio citoplásmico relativamente largo, que es similar al receptor de somatotropina, por estas razones las determinaciones de prolactina no son 100% confiables por las variaciones de la inmunoreactividad con la bioactividad de la hormona.<sup>5</sup>

Tradicionalmente la detección de la hiperprolactinemia ha importado más al clínico en pacientes con esterilidad o con trastornos mens-

truales durante el periodo reproductivo. Sieja y Stanosz<sup>6</sup> realizaron un estudio de los cambios fibroquísticos con hiperprolactinemia funcional (posestimulación con metoclopramida) en pacientes con límites de edad de 40 a 50 años, pero la detección durante el periodo perimenopáusico no ha sido objeto de mucho estudio, algunos de ellos por su relación con el cáncer de mama<sup>7,8</sup> y algunos otros por su relación con la mastopatía en el periodo posmenopáusico.<sup>9</sup> La hiperprolactinemia es menos frecuente en la etapa posmenopáusica porque requiere acción estrogénica y progestacional y es difícil que origine manifestaciones, como la galactorrea, y se requiere que haya cierta susceptibilidad intrínseca para que actúe y genere manifestaciones de mastodinia.<sup>10</sup>

El objetivo de este estudio es conocer la relación entre las concentraciones de prolactina y la mastodinia, la frecuencia de hiperprolactinemia y si esta relación es diferente en el periodo perimenopáusico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, efectuado en el Servicio de Consulta Externa de Ginecología del Hospital General Tacuba del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017. Como grupo de estudio se incluyeron pacientes que acudían a consulta por mastodinia, sin referir galactorrea, mayores de 35 años; como fuente del dolor se descartó la esternocondritis; el grupo control lo constituyeron pacientes que acudían referidas de su clínica de medicina familiar para realizarles mastografía de tamizaje o por incontinencia urinaria, sin mastodinia. A todas se les determinó prolactina y FSH por radioinmunoanálisis a las 7 horas en una sola ocasión. Se eliminaron las pacientes cuyos expedientes estuvieran incompletos, que estuvieran o hubieran estado recibiendo terapia hormonal de reemplazo o con hipotiroidismo



conocido. Cada grupo se dividió en mujeres de 35 a 49 años, de 50 a 59 y mayores de 60 años.

Se determinó el porcentaje de hiperprolactinemia en cada grupo, que se consideró cuando las concentraciones de prolactina fueron mayores de 25 ng/mL y se comparó el porcentaje de hiperprolactinemia en ambos grupos, así como las concentraciones de prolactina en ambos grupos comparándola con prueba  $\chi^2$  y t de Student.

## RESULTADOS

Se incluyeron 76 pacientes del grupo control y 99 del grupo de estudio. El grupo control tenía promedio de edad de 52 años (35-72 años), 32 eran menores de 50 años, 33 pacientes tenían de 50 a 60 años y 11 eran mayores de 60 años. El grupo con mastodinia tenía promedio de edad de 49 años (35-71 años), 60 pacientes eran menores de 50 años, 32 tenían de 50 a 60 años y 7 pacientes eran mayores de 60 años; el valor  $p > 0.05$  no fue significativo. El grupo control tuvo FSH de 41.3 y el grupo con mastodinia de 24.3; esta diferencia fue significativa,  $p < 0.05$  (**Cuadro 1**).

**Cuadro 1.** Comparativo de edad y determinación de FSH

	Edad (límites)	< 50 años	50-60 años	> 60 años	FSH
Controles	52 (35-72)	32	33	11	41.3
Mastodinia	49 (35-71)	60	32	7	24.3
p	> 0.05				< 0.05

En el grupo control se encontraron 10 pacientes con hiperprolactinemia (13.1%), en cambio, en el grupo con mastodinia se encontraron 27 pacientes (27.2%), lo que fue significativo (IC95%),  $p < 0.05$ , con RR = 2.07 (**Cuadro 2**).

Al comparar las concentraciones de prolactina entre el grupo control y el grupo con mastodinia, la

**Cuadro 2.** Incidencia de hiperprolactinemia

	Sin hiperprolactinemia	Con hiperprolactinemia	IR	Total
Controles	66	10 (13.1%)	0.13	76
Mastodinia	72	27 (27.2%)	0.27	99
	$p < 0.01$		RR = 2.07	

diferencia fue significativa, independientemente de la edad con  $p < 0.05$ ; las concentraciones en el grupo control fueron de 14.9 ng/mL y de 19.7 ng/mL en el grupo de pacientes con mastodinia. Al comparar solo las pacientes menores de 50 años (35-49), en el grupo control la concentración de prolactina fue de 17.9 ng/mL y en el grupo con mastodinia de 21.9 ng/mL, con IC95% de  $p > 0.05$ , que no fue significativo. Cuando se comparó a las mujeres mayores de 50 años (50-72), en el grupo control la concentración de prolactina fue de 12.7 ng/mL y en el grupo con mastodinia de 18.4 ng/mL, con IC95%  $p < 0.01$ , que fue significativo. Cuando se comparó solo a las mayores de 60 años, en el grupo control la prolactina fue de 13.2 ng/mL y en el grupo de mastodinia fue de 19.4 ng/mL, resultado no significativo, IC95%  $p > 0.05$  (**Cuadro 3**).

## DISCUSIÓN

Ha habido esfuerzos por demostrar la relación de la prolactina con la enfermedad fibroquística y la mastodinia. Sieja encontró esta relación en

**Cuadro 3.** Comparación de concentraciones de prolactina y edad

	Controles (ng/mL)	Mastodinia (ng/mL)	p
> 35 años	14.9	19.7	< 0.05
35-49 años	17.9	21.9	> 0.05
50-60 años	12.7	18.4	< 0.01
> 60 años	13.2	19.4	> 0.05

pacientes con edades de 40 a 50 años, pero no con concentraciones de prolactina, sino con hiperprolactinemia funcional, provocada con estimulación con metoclopramida. En nuestro estudio se amplió el espectro a mayores de 50 años y precisamente en el grupo de 40 a 50 años la asociación no fue significativa.<sup>6</sup> Probablemente si se hubiera buscado esta estimulación, pudiera haber significación en este estudio, lo que podría suponer en este grupo de edad cierta susceptibilidad inherente de las pacientes, pero sin manifestarse en este momento como franca hiperprolactinemia, pero sí en términos clínicos.

En cambio, Mizia-Stec y su grupo realizaron su estudio en el periodo posmenopáusico y encontraron no solo concentraciones mayores de prolactina, sino también aumento de las concentraciones de estradiol, pero al mismo tiempo disminución de gonadotropinas. Esto sugiere que la mastopatía está relacionada en algunos casos con disprolactinemia y con la actividad estrogénica persistente. En nuestro estudio encontramos también una concentración de FSH menor en el grupo de mastodinia, muy probablemente por concentraciones de estradiol más altas, también como un factor más en la mastodinia. Tal vez el estradiol no solo actúa en la mama, sino que favorece la producción de receptores de prolactina.<sup>9</sup>

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos aprueba la administración de tamoxifeno para el tratamiento de la mastodinia y en forma empírica la prescripción de bromoergocriptina.<sup>11</sup> Otros autores refieren en un metanálisis la administración de bromocriptina, danazol y tamoxifeno.<sup>12,13</sup> También se ha propuesto la administración de metformina para el tratamiento de la afección fibroquística.<sup>14</sup>

La incidencia de la hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres, alcanza un pico entre 25 y 34 años y disminuye en la fase posmenopáusica,

esto porque disminuyen también los síntomas clásicos de la hiperprolactinemia. Asimismo, las pacientes que son tratadas en su vida reproductiva por hiperprolactinemia tienen la posibilidad de que al llegar la menopausia las concentraciones se normalicen espontáneamente.<sup>15</sup> La causa probable de detección de hiperprolactinemia en la posmenopausia sería la persistencia de mastodinia. La importancia del tratamiento de las mujeres posmenopáusicas son el tratamiento de los prolactinomas que, al parecer, en esta etapa de la vida son más grandes y más invasivos, y con efecto de masa,<sup>16</sup> aunque, al parecer, la remisión después del tratamiento con cabergolina es más prolongada.<sup>17</sup> Asimismo, la relación de hiperprolactinemia con riesgo de fractura está documentada, porque disminuye la proliferación de osteoblasto e incrementa la expresión de RANKL/osteoprotegerina, lo que origina reabsorción ósea acelerada.<sup>18</sup> También se asocia con ganancia de peso y obesidad, lo que demuestra que el tratamiento induce pérdida de peso. También se ha asociado con resistencia a la insulina.<sup>19</sup>

Por lo anterior, sería adecuado el tratamiento de hiperprolactinemia franca en pacientes con mastodinia y en las pacientes con mastodinia y prolactina normal, pero en límites superiores porque los valores normales en esta etapa de la vida son menores.

Es difícil decir si la prolactina produce la mastodinia o el estímulo del dolor es lo que produce el aumento de prolactina en pacientes susceptibles por el estrogenismo persistente en estas pacientes. Una vez detectada la hiperprolactinemia, es obligatorio estudiar las diferentes causas de su aparición.

## CONCLUSIONES

Se encontró mayor incidencia de hiperprolactinemia en pacientes con mastodinia que en los controles mayores de 35 años.



Se encontraron concentraciones mayores de prolactina en pacientes con mastodinia en el grupo de edad de 50 a 60 años. En el intervalo de pacientes de 35 a 50 años esta diferencia no fue significativa.

## REFERENCIAS

1. Ablanedo J, Canales ES. [Results of chronic treatment with bromocriptine in patients with fibrocystic mastopathy]. *Arch Invest Med (Méx)* 1988;19(3):225-9.
2. Ngo C, Soror J, Chabbert-Buffet W. Breast pain. Recommendations *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015 Dec;14(10) 938-46.
3. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer VM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast pain: A systematic review on pain reduction, side effects and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017 Dec;219:74-93.
4. Egli M, Leeners B, Krünger TH. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction* 2010;140(5):643-54.
5. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev* 2018;39(1):3-16.
6. Sieja K, Stanosz S. The concentrations of prolactin and estrogens in women with fibrocystic changes in the breast. *Ginekol Pol* 2002; 73(7):594-9
7. Herranz M, Pompo M, Menendez-Rodríguez P, Arias JI, Ruibal A. Breast carcinomas with hyperprolactinemia at the time of diagnosis-clinico-biological association. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(4):278-81.
8. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018;62:2-10.
9. Mizia-Stec K, Zych F, Windala E. Assessment of selected hormonal parameters in patients with mastopathy in postmenopausal period. *Ginekol Pol* 1998;69(2):56-61.
10. Mjundar A, Sharma Mengal N. Hyperprolactinemia. *J Human Reprod Sci* 2013 Jul-Sep;61(3):168-175.
11. Practice Bulletin No. 164. Diagnosis and management of benign breast disorders. ACOG. *Obstet Gynecol* 2016;127:1181-1183.
12. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007 Oct;16(5):503-12.
13. Faiz O, Fentiman IS. Management of breast pain. *Int J Clin Pract* 2000 May;54(4):228-32.
14. Talaei A, Moradi A, Rafiei F. The evaluation of the effect of metformin on breast fibrocystic disease. *Breast Dis* 2017;37(2):49-53.
15. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 2001;54(3):295-300.
16. Iacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women: pros. *Endocrine* 2015 Feb;48(1):76-8.
17. Indirli R, Ferrante E, Sala E, Giavoli C, Mantuvani G, Arosio M. Cabergoline withdrawal before and after menopause: outcomes in microprolactinomas. *Horm Cancer* 2019;10(2-3): 120-127.
18. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008;42(3):535-546.
19. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 2003;26(4):342-346.