

Ginecomastia dolorosa secundaria a espironolactona

A. González González^a, E. Álvarez Silveiras^b, M.^aD. Gómez Mosquera^c y A. Veiga Vazquez^d

^aCentro de Salud de Maceda. Orense.

^bServicio de Ginecología. Complejo Hospitalario de Orense.

^cCentro de Salud A Carballeira. Orense.

^dCentro de Salud Novoa Santos. Orense.

Presentamos el caso clínico de un paciente que desarrolla ginecomastia bilateral dolorosa tras el tratamiento con espironolactona, cesando la clínica cuando se suspende su tratamiento.

Revisamos el término ginecomastia y sus posibles etiologías.

Palabras clave: ginecomastia, espironolactona.

We present the clinical case of a patient who develops painful bilateral gynecomastia after treatment with spironolactone, the symptoms disappearing when treatment is discontinued.

We review the term gynecomastia and its possible etiologies.

Key words: gynecomastia, spironolactone.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la ginecomastia en series de autopsias es del 5% al 9%¹, si bien otros autores como Nuttall² encuentran un 40% de ginecomastia en varones sanos y hasta el 70% en varones hospitalizados. En el estudio RALES³ (estudio randomizado, internacional, multicéntrico de 1.663 pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con espironolactona) se observó que el 10% de los pacientes tratados con espironolactona presentaban ginecomastia y mastalgia frente al 1% de los tratados con placebo ($p < 0,001$).

CASO CLÍNICO

Paciente de 81 años, en el que destacan entre sus antecedentes personales: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial-cardiopatía hipertensiva, artropatía degenerativa e hipertrofia benigna prostática. En la actualidad exfumador (hábito tabáquico previo 60 paquetes/año, inicio a los 17 años de edad). En tratamiento con terbutalina, budesonida inhalados, losartán, torasemida, espironolactona (últimos 4 meses, dosis: 50 mg/día).

Acude a consulta refiriendo aumento del tamaño mamario bilateral acompañado de dolor espontáneo.

La exploración fue normal, sólo se evidenció ginecomastia bilateral con palpación de tejido glandular, sin alteraciones cutáneas ni secreción a la presión por el pezón. No existían adenopatías axilares y la exploración testicular fue normal.

Las pruebas complementarias fueron normales: hemograma, bioquímica, función hepática, estudio hormonal (función tiroidea, FSH, hormona luteinizante [LH], prolactina, testosterona y estradiol), marcadores tumorales (β -HCG, alfafetoproteína, CEA, PSA), radiografía de tórax.

Con la sospecha clínica de ginecomastia secundaria a fármacos (espironolactona) se procedió a suspender dicho fármaco, desapareciendo totalmente el cuadro en el plazo de un mes. El paciente se encuentra actualmente asintomático respecto a la patología mamaria.

DISCUSIÓN

Se define ginecomastia como el desarrollo de una mama de características femeninas en el varón. Puede aparecer de manera fisiológica durante diferentes etapas de la vida o ser secundaria a un proceso patológico (tabla 1) o terapia farmacológica⁴ (tabla 2) (como ocurre en nuestro caso clínico).

El primer autor que utiliza el término "ginecomastia" fue Galeno en el siglo II a. de C., si bien él lo describe como un anormal cúmulo de grasa. Hoy en día se considera que la mama afecta de ginecomastia está constituida por todos los componentes de la mama femenina: tejido adi-

Correspondencia: A. González González
Medicina de Familia
C.S. Maceda
C/ Toural, 12
32700 Maceda (Ourense)

Recibido el 24-03-04; aceptado para su publicación el 27-07-04.

posos, tejido glandular, tejido conjuntivo y vasos. Cuando nos reparamos al cúmulo simple de tejido adiposo hablaremos de pseudoginecomastia o lipomastia. A veces resulta difícil diferenciar entre la verdadera ginecomastia y la lipomastia, lo cual podría explicar las diferencias en la incidencia del proceso.

La ginecomastia precoz se caracteriza por la proliferación del estroma fibroblástico y del sistema de conductos que se alargan, producen yemas y se duplican. A medida que el proceso avanza, la fibrosis y la hialinización se asocian con una involución del epitelio proliferativo, para finalmente reducirse el número de conductos⁴. Si la causa de la ginecomastia se trata de forma precoz, la resolución clínica tiene lugar por disminución del tamaño y del contenido epitelial de la mama con desaparición gradual de los conductos, quedando las bandas hialinas que finalmente también desaparecen.

El crecimiento de la mama en el varón es dependiente de los estrógenos y se debe a alteraciones en el cociente andrógenos/estrógenos activos. El estradiol en el varón sano procede principalmente de la conversión de los andrógenos circulantes en los tejidos extraglandulares, sobre todo el adiposo³. La relación normal entre la producción de testosterona y estradiol en el varón adulto es de 100:1 y el cociente normal de las dos hormonas en plasma es de 300:1. La ginecomastia se produce cuando este cociente desciende, bien por reducción de la síntesis o acción de la testosterona o bien por aumento de síntesis de los estrógenos.

Las causas de la ginecomastia se pueden observar en la tabla 1.

La ginecomastia fisiológica se puede encontrar en 3 situaciones: recién nacido, adolescente y anciano. La ginecomastia del recién nacido se debe al paso de los estrógenos maternos, placentarios o ambos. Desaparece espontáneamente en pocas semanas. No se conoce bien la etiología de la ginecomastia del púber, pero se correlaciona con una elevación transitoria de estrógenos en plasma; suele ser dolorosa, unilateral y asimétrica; rara vez persiste después de los 20 años. La senil ocurre en cerca del 40% de los ancianos, en esta fase de la vida se produce cierto grado de fallo testicular que conduce a una disminución de los andrógenos; simultáneamente se produce un aumento de los estrógenos gracias al aumento de LH, y al incremento en el proceso de aromatización periférica en los tejidos extraglandulares, sobre todo el adiposo⁵.

La ginecomastia patológica, según la etiopatogenia, puede producirse por⁶:

– Déficit de acción o producción de testosterona. La acción de los estrógenos con una marcada disminución de producción o acción de los andrógenos da lugar a una ginecomastia florida.

En este grupo encontramos dos subgrupos claramente diferenciados: a) congénitas: síndrome de Klinefelter (cariotipo 47XXY, es la más frecuente de este grupo), síndrome de Reifstein (síndrome de resistencia a los andrógenos), anorquia congénita, síndrome del varón infértil, síndrome de feminización testicular y todos los síndromes que cursan con defectos de la síntesis de testosterona y

Tabla 1: Causas de ginecomastia

FISIOLÓGICAS

Neonatal
Puberal
Senil

PATOLÓGICAS

Por déficit de síntesis o acción de testosterona

Congénitas
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Rosewater
Síndrome de resistencia a los andrógenos
Anorquia congénita
Defectos de la síntesis de testosterona
Adquiridos
Traumatismos
Orquitis vírica
Radioterapia o quimioterapia
Neoplasias
Distrofia muscular
Insuficiencia renal
Enfermedades granulomatosas

Aumento de la actividad estrogénica

Aumento de producción
Tumores testiculares
Hermafroditismo verdadero
Carcinoma broncogénico
Origen suprarrenal
Aumento aromatización periférica
Enfermedades hepáticas
Enfermedades suprarrenales
Hiper o hipotiroidismo
Desnutrición

Familiar

Fármacos (tabla 2)

Idiopática

Otros: tuberculosis, cor pulmonale crónico, hemodiálisis

b) adquiridas: traumatismos, radio o quimioterapia oncológica, orquitis víricas (parotiditis), distrofias musculares e insuficiencia renal crónica.

– Aumento de la actividad estrogénica. La secreción testicular de estrógenos aumenta debido al incremento de las gonadotropinas plasmáticas, como ocurre en los casos de producción aberrante de gonatropina coriónica por tumores testiculares o por carcinoma broncogénico. La secreción testicular directa ocurre en los casos de tumores testiculares (sobre todo los formados por células de Leydig y Sertoli).

Otro mecanismo de producción incrementada de estrógenos es el aumento de la aromatización periférica, como ocurre en las enfermedades hepáticas, hiper e hipotiroidismo, enfermedades de las glándulas suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11 β -hidroxilasa) y en la desnutrición grave.

– Inducida por fármacos. Los fármacos⁷ pueden producir ginecomastia por diferentes mecanismos como se observa en la tabla 2. Muchos de ellos actúan directamente como estrógenos o bien aumentan la acción de éstos, así ocurre en los varones tratados con dietilestilbestrol por carcinoma de próstata, en los tratamientos con estrógenos

Tabla 2: Fármacos implicados en la producción de ginecomastia**Acción estrogénica**

Anticonceptivos orales
 Digital
 Dietilestilbestrol
 Fitoestrógenos
 Alimentos contaminados con estrógenos

Fármacos que aumentan la secreción endógena de estrógenos

Clomifeno
 Gonadotropinas

Inhibidores de la síntesis/acción testosterona

Ketoconazol
 Metronidazol
 Agentes alquilantes
 Cisplatino
 Espironolactona
 Cimetidina
 Flutamida
 Etomidato

Mecanismo desconocido

Busulfán
 Antidepresivos tricíclicos
 Metildopa
 Isoniazida
 Omeprazol
 Diazepam
 Penicilamina
 Antagonistas del calcio
 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
 Antirretrovirales
 Marihuana, heroína

para cambio de sexo. Otros como el clomifeno o la gonadotropina actúan aumentando la secreción estrogénica por parte del testículo⁸. El ketoconazol y los agentes alquilantes bloquean la síntesis de testosterona. La cimetidina y la espironolactona producen ginecomastia por una acción competitiva sobre los receptores de los andrógenos². En el caso particular de la espironolactona, debido a su similitud estructural con la progesterona y estrógenos se produce una inhibición competitiva en los receptores de dihidrotestosterona³.

La demanda de consulta del paciente o signo clínico más evidente es el aumento visible del tamaño de la mama, que puede variar desde apenas perceptibles hasta el tamaño de una mama femenina. Es imprescindible distinguir la ginecomastia del aumento graso de las mamas sin proliferación

glandular (lipomastia). Habitualmente al inicio del cuadro son unilaterales, pero pueden evolucionar a bilaterales, aunque generalmente mantienen una afectación asimétrica. El diagnóstico diferencial con el cáncer de mama se realiza debido a que en la ginecomastia son móviles, no están adheridas a planos profundos ni a la piel y no presentan masas delimitadas o eritemas cutáneos. El pezón suele ser eréctil y con cierto grado de pigmentación areolar. En los pacientes con carcinoma de próstata tratados con estrógenos es frecuente encontrar secreción por el pezón.

El síntoma clínico más frecuentemente encontrado es el dolor y la sensación tensil.

La historia clínica es fundamental para orientar el diagnóstico, se debe valorar la edad del paciente (causas fisiológicas), la presencia de signos y síntomas acompañantes, la ingesta de fármaco y la presencia de enfermedades hepáticas, renales o tiroideas.

Como pruebas de laboratorio se debe solicitar una analítica general que incluya pruebas renales, hepáticas y tiroideas. Descartadas las causas más frecuentes (renal, hepática, tiroidea o medicamentosa) se podría completar el estudio con pruebas hormonales (prolactina, testosterona, estradiol, FSH, LH, gonadotropina coriónica) y técnicas de imagen tales como ecografía, mamografía, tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN).

La ginecomastia medicamentosa cede en el margen de 2 a 3 meses una vez suspendido el fármaco que la ocasionó.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson JA, Groom JB. Male breast a autopsy. Acta Pathol Microbiol Immuno Scand. 1982;90:191-7.
2. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 1979;48(2):338-40.
3. RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study) Am J Cardiol. 1996;78:902-7.
4. Wilson JD, Aiman J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. Adv Intern Med. 1980;25:1-32.
5. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. J Clin Endocrinol Metab. 1979;45:905-16.
6. Smals AG. Gynaecomastia. Neth J Med. 1987;31:47-51.
7. Hugues FC, Gourolot C, Le Jeune C. Drug-induced gynecomastia. Ann Med Interne (Paris). 2000;151(1):10-7.
8. Satoh T, Itoh S, Seki T, Itoh S, Nomura N, Yoshizawa I. On the inhibitory action of 29 drugs having side effect gynecomastia on estrogen production. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;82(2-3):209-16.