

## Ginecomastia por medicamentos

La ginecomastia se define como un aumento benigno de las glándulas mamarias masculinas, con tejido palpable subareolar, debido a un desequilibrio entre el nivel de estrógenos libres y la actividad androgénica<sup>1</sup> que puede tener causas muy diversas, tanto fisiológicas como patológicas.

La ginecomastia fisiológica tiene tres picos de aparición a lo largo de la vida: en el periodo neonatal (relacionado con la exposición a estrógenos maternos/placentarios), en la pubertad (incremento relativo en la proporción de estrógenos respecto a andrógenos) y en la edad adulta entre los 50 y los 70 años (relacionado con un descenso de la actividad androgénica, aumento de la grasa corporal e incremento de la actividad de la aromatasas)<sup>1</sup>. En estos casos suele ser un fenómeno transitorio que involucre espontáneamente.

Cuando se trata de un proceso patológico, puede asociarse a enfermedades sistémicas (cirrosis, enfermedad renal crónica, disfunción tiroidea, enfermedades oncológicas como cáncer de pulmón y testicular), y a trastornos que cursan con hipogonadismo tanto hipergonadotrópico (síndrome de Klinefelter) como hipogonadotrópico<sup>1</sup>.

El otro gran grupo etiológico son los medicamentos que, con estimaciones distintas según los autores, podrían ser responsables de entre un 4 y un 25% de todos los casos de ginecomastia. En la Tabla 1 se recogen medicamentos que se han relacionado con la aparición de ginecomastia<sup>2,3,4,5</sup>, aunque en muchos no se ha podido probar una relación causal<sup>6</sup>. La ginecomastia inducida por medicamentos suele ser bilateral pero a menudo es asimétrica y en ocasiones dolorosa. Se considera que frecuentemente se

relaciona tanto con la dosis diaria como con la duración de los tratamientos. Suele ser reversible tras la suspensión, aunque pueden pasar varios meses hasta la recuperación completa<sup>7</sup>.

### NOTIFICACIONES AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA se habían cargado 490 notificaciones espontáneas, a 21/12/2012, en las que se comunica ginecomastia, de las que 106 se consideraron graves.

Respecto a los pacientes, la edad figura en 470 notificaciones y varía entre 2 y 91 años, con una media de 60 años y una mediana de 64 años. Diecisiete pacientes son menores de 18 años. Además de la ginecomastia, en 2 casos se notificó también cáncer de mama masculino, en 2 quiste mamario, en 51 dolor de mama, en 2 telalgia, en 5 galactorrea, en 2 secreción mamaria y en 9 hiperprolactinemia o prolactina elevada en sangre.

En cuanto al desenlace, 186 casos figuran como recuperados, 9 en recuperación, 6 recuperados con secuelas, 147 no recuperados y en 142 el desenlace figura como desconocido. En los 116 casos recuperados en los que figura la duración de la reacción adversa, ésta varía entre 3 y 570 días, con una media de 90 días y una mediana de 60 días. Sólo en 11 casos figura que se realizara tratamiento quirúrgico.

En las 490 notificaciones figuran 714 fármacos como sospechosos de haber producido la reacción adversa solos o en interacción. Siete fármacos son sospechosos en el 54 % de los casos notificados: espironolactona, finasterida, omeprazol, dutasterida, altizida, bicalutamida y digoxina. Hay que tener en cuenta que todos los pacientes que recibieron altizida recibieron también espironolactona, pues la única presentación comercializada en España que contiene altizida es una combinación a dosis fijas con espironolactona. Treinta y seis medicamentos se han notificado como sospechosos en más de 3 ocasiones, lo que supone el 97% de los casos notificados como sospechosos. El número de

**Tabla 1.-** Fármacos que producen ginecomastia, mecanismo por el cual la producen<sup>2,3,4</sup> y número de notificaciones espontáneas recibidas en FEDRA en las que aparecen como sospechosos.

	N
<b>Fármacos con actividad estrogénica o que incrementan la síntesis de estrógenos</b>	
Digitálicos (digoxina)	15
Gonadotropinas (análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas: triptorelina, leuporelina)	2
Esteroides anabolizantes (estanozolol)	1
<b>Fármacos que inhiben la síntesis o la acción de la testosterona</b>	
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona)	124
Antiandrogénos (flutamida, bicalutamida, ciproterona)	27
Quimioterápicos	4
Inhibidores de la 5 $\alpha$ reductasa (finasterida, dutasterida)	60
Antihistamínicos H2 (cimetidina, ranitidina)	19
Inhibidores de la bomba de protones	46
Benzodiazepinas	24
Antifúngicos (itraconazol)	1
Metronidazol	0
D-penicilamina	0
<b>Fármacos con mecanismo que se considera relacionado con alteración de la función hepática o de mecanismo desconocido</b>	
Antidepresivos	25
Antipsicóticos	37
IECA	14
ARA-II	10
Bloqueantes de los canales del calcio	28
Antagonistas de receptores alfa adrenérgicos (alfuzosina, tamsulosina, terazosina, doxazosina, prazosina)	27
Tratamiento antirretroviral	33
Antieméticos/antiflatulentos (domperidona, metoclopramida, cleboprida, dimeticona)	23
Estatinas	19
Diuréticos	28
Antiadrenérgicos de acción central (clonidina, metildopa, reserpina)	0
Alopurinol	14
Amiodarona	2
Isoniazida	3
Teofilina	3
Metilfenidato	5
Sulindaco	0
Hormona del crecimiento	0
TOTAL	490

notificaciones con estos medicamentos, agrupados cuando ha sido posible para facilitar la lectura, se recogen en la última columna de la Tabla 1.

Entre las benzodiazepinas el medicamento que más frecuentemente figura como sospechoso es el diazepam (9 notificaciones), entre los inhibidores de la bomba de protones el omeprazol (37), entre los antipsicóticos la risperidona (13) seguido de la sulpirida (9), en los IECA el enalapril (9), en los ARA-II el candesartan (4), entre las estatinas la atorvastatina (8), y entre los antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos la tamsulosina (14), seguida de la doxazosina (7).

En la tabla se han separado los datos de los antagonistas de la aldosterona del resto de diuréticos. En este grupo la mayor parte de las notificaciones corresponden a espironolactona (122 casos), figurando 2 con eplerenona.

Respecto a los bloqueantes de los canales del calcio, en 13 notificaciones figuran como sospechosos dihidropiridinas (9 amlodipino y 8 nifedipino), 4 corresponden a verapamilo y 3 a diltiazem.

En cuanto a los antieméticos /antiflatulentos, en 6 notificaciones figura la dimeticona como sospechoso, pero es de destacar que los 6 pacientes recibieron combinaciones a dosis fijas con metoclopramida (5) o cleboprida (1).

Los antirretrovirales figuran como

sospechosos en 19 pacientes, con diferentes combinaciones de 12 medicamentos. El que más veces se notifica como sospechoso es el efavirenz en 13 ocasiones, seguido de lamivudina en 5.

Respecto a los antidepresivos, 19 notificaciones corresponden a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): 6 paroxetina, 5 fluoxetina, 4 escitalopram, 2 citalopram, 2 sertralina.

En general, los medicamentos con los que se han comunicado casos de ginecomastia son medicamentos con los que es conocida la posibilidad de aparición de esta reacción adversa, bien porque aparece recogida en revisiones, o porque es conocida con otros medicamentos de similar mecanismo de acción, aunque no en todos los casos está recogida en las fichas técnicas.

Por ejemplo, en los ISRS sólo la Ficha Técnica de sertralina recoge la ginecomastia entre las reacciones adversas observadas con el medicamento, mientras que en el resto de ISRS no figura, aunque sí figuran la hiperprolactinemia y la galactorrea. Tampoco figura la ginecomastia en las fichas técnicas de diazepam, candesartan, tamsulosina, terazosina, nifedipino o itraconazol.

Es importante considerar a los medicamentos como posible causa de ginecomastia, pues su retirada frecuentemente implica la recuperación de los pacientes, aunque a veces en un plazo largo. Por tratarse

de una reacción clínicamente relevante deben notificarse todos los casos, aun cuando se trate de una reacción adversa conocida con muchos de ellos, siendo de especial interés la evolución de los pacientes tras la retirada.

## Bibliografía

1. Karnath BM. Gynecomastia. Hospital Physician 2008; 44 (7): 45-51
2. Drug-induced gynecomastia. GP notebook. Disponible en: <http://www.gpnotebook.co.uk/simplpage.cfm?ID=-1006239727>
3. Ginecomastia inducida por medicamentos. Boletín RAM 1995; 3(1):5-7. Disponible en: <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/RAM/vol-3/2-vol-3%20N-1%20-2.pdf>
4. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. Canadian Family Physician 2010; 56: 344-345.
5. Chillarón JJ et al. Ginecomastia. FMC 2013; 20(2): 85-8.
6. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. Expert Opin Drug Saf 2012; 11:779-95
7. Drug-induced gynecomastia. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 1997; 16 (3). Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/aadb-9708.htm>



TRANSPARENCIA  
Y SANIDAD 2.0

Introduce tu búsqueda aquí.  
Escuchamos tus propuestas



PRESENTACIÓN ¿DÓNDE Y CUÁNDO? PROGRAMA COMUNICACIONES INSCRIPCIÓN COMITÉS CONTACTO

## Santa Cruz Tenerife, 9 y 10 mayo

Jornadas especialmente destinadas a reflexionar y debatir sobre aspectos de la seguridad de los medicamentos que impactan en el día a día de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos:

- Cuál es el papel de los profesionales sanitarios en la transmisión de la información sobre seguridad de los medicamentos y su transparencia.
- "Empoderamiento" de los ciudadanos en la seguridad de los medicamentos.
- Necesidad de Transparencia de la administración sanitaria y de la industria farmacéutica.

Estas jornadas se dirigen a: Profesionales de la salud: médicos, farmacéuticos, enfermeros, etc. en todos los ámbitos de atención sanitaria: pública o privada, de atención primaria, socio-sanitaria o especializada. Técnicos de farmacovigilancia y seguridad del medicamento del ámbito público y

Además, las Jornadas estarán abiertas al público general, especialmente a través de los ámbitos asociativos, representativos o profesionales más directamente relacionados:

- Profesionales de la comunicación,
- Profesionales del derecho,
- Asociaciones de pacientes,
- Asociaciones de consumidores,
- Representantes políticos y de la administración sanitaria.

Como novedad la estructura de las Jornadas pretende fomentar un dinamismo y una participación multidisciplinar que facilite el intercambio de información entre los distintos ámbitos afectados, tanto en las propias Jornadas como a través de las Redes sociales:

- Generación de debates abiertos online.
- Micropresentaciones y discusión online (de las Comunicaciones Libres).

## FECHAS IMPORTANTES

- 11 marzo**  
Fecha límite para el envío de RESÚMENES de las COMUNICACIONES LIBRES.
  - 20 marzo**  
Fecha límite para la INSCRIPCIÓN REDUCIDA (50€).
  - 21 marzo**  
Desde esta fecha, con el Vº 8º del Comité Científico, pueden enviarse en pdf y/o video las COMUNICACIONES LIBRES para su publicación en la web de las jornadas. Sólo podrán intervenir en las Comunicaciones Libres las personas inscritas a las Jornadas.
  - 11 abril**  
Solo podrán ser seleccionadas para su presentación como COMUNICACIONES LIBRES ORALES las COMUNICACIONES LIBRES enviadas antes de esta fecha.
  - 9-10 mayo**  
XII Jornadas Farmacovigilancia 2013
- Nota importante: no se podrán presentar Comunicaciones Libres en soporte impreso.

## ULTIMAS NOTICIAS