

causal entre la administración de un medicamento y la lesión hepática.

Para establecer con la mayor fiabilidad posible la relación de una lesión hepática con un fármaco es preciso descartar la ausencia de otras causas de hepatitis. Se debe sospechar una reacción de hepatotoxicidad cuando la serología de virus de Epstein-Barr, de citomegalovirus y del virus de la hepatitis A, B o C son negativas; no existen antecedentes de administración de hemoderivados en los últimos 2-6 meses y no se ha realizado un viaje reciente a una zona endémica. También conviene disponer de una ecografía hepatobiliar para descartar otras causas alternativas.

En la **tabla 2** se resumen las conclusiones a las que llegaron un grupo de expertos para definir las reacciones adversas hepáticas según las anomalías detectadas en las pruebas de laboratorio.

Para poder unificar criterios a la hora de interpretar las sospechas de reacciones adversas hepáticas y establecer la relación causal de un medicamento con una lesión hepática, es necesario añadir a la información solicitada en las tarjetas amarillas los resultados analíticos, serológicos y ecográficos realizados al paciente.

## CONCLUSION

Las reacciones adversas hepáticas son poco frecuentes, sin embargo pueden ser graves y muchas veces es difícil establecer un diagnóstico diferencial con otras etiologías.

Como para cualquier otro tipo de reacción, deben comunicarse las sospechas de reacciones hepáticas graves y todas las producidas por fármacos de reciente comercialización.

El programa de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos ha demostrado su efi-

cacia como sistema de alerta y de reevaluación de la relación beneficio/riesgo de algunos fármacos. Así se ha conocido mejor esta relación en el caso de la amineptina y se ha podido valorar la inadecuada relación beneficio/riesgo de cincofeno y droxicam, que han sido retirados del mercado.

## BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Notificaciones de reacciones adversas hepáticas. Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha. 1994;5(1):1-4.
- Anónimo. Notificaciones de reacciones adversas hepáticas. Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha. 1994;5(2):11.
- Anónimo. Resultados en 1994 del programa de tarjeta amarilla. R.A.M. Reacciones Adversas a Medicamentos. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 1994;2(3):5-7.
- Davis M., Williams R. Hepatic disorders. En: Davies DM., Ed. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Ed. New York: Oxford University Press. 1991; 245-304
- Danan G. Une anomalie des tests hépatiques. En: Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance. Paris: Editions Pradel. 1992;5-14.
- Friis H. and Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on adverse drug reactions between 1978 and 1987. J. Internal Med. 1992;232:133-138.
- Helfgott SM., Sandberg-Cook J. Diclofenac associated hepatotoxicity. JAMA. 1990;264(20):2660-2662.
- Lewis JH. and Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Med. Clin. North Am. 1989;73:775-792.
- Meyler's Side Effects of Drugs. En Dukes MNG., Ed. 12th Ed. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1992.
- Serveu de Farmacologia Clínica. Butlletí terapèutic de la CS Vall d'Hebron. 1991;7(5):1-12.
- Sherlock S. Hepatotoxicity caused by drugs. Ration Drug Ther. 1988;22(7):1-8.
- Sherlock S. The spectrum of hepatotoxicity due to drugs. Lancet. 1986;2:440-444.
- Tarazi EM., Harter JG., Zimmerman HJ., Ishak KG. and Eaton RA. Sulindac associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. Gastroenterology. 1993;104(2):569-574.
- Westphal JF., Vetter D. and Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 1994;33:387-401.

## 2.- GINECOMASTIA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

### DEFINICION

Se define ginecomastia como el desarrollo o hipertrofia de una o ambas glándulas mamarias masculinas que en el 40% de los casos es unilateral y de predominio izquierdo. Histológicamente se puede apreciar una proliferación de tipo estrogénico de galactóforos y de tejido conjuntivo, siendo rara la presencia de lobulillos.

Existe una ginecomastia fisiológica que se manifiesta en tres períodos de la vida: el período neonatal (debido a estrógenos -estradiol, estriol- placentarios), la pubertad

(ocurre en aproximadamente los dos tercios de varones adolescentes y es debido al exceso fisiológico de estradiol plasmático en relación con el nivel plasmático de testosterona) y, por último, en la senectud, debida a una alteración hormonal (suele ser un trastorno transitorio e involuciona espontáneamente en seis a doce meses).

### ETIOLOGIA

La ginecomastia puede ser ocasionada por alteraciones hormonales: exceso de estrógenos (hermafroditismo ver-



dadero, neoplasia de testículo no germinal, diversos tumores, alteraciones endocrinas, enfermedades hepáticas, alteraciones nutricionales, etc.) o déficit de andrógenos (senectud, hipogonadismo). Un segundo grupo lo constituirían las enfermedades sistémicas con mecanismos idiopáticos (enfermedades pulmonares no neoplásicas, traumatismos torácicos, estrés psicológico, SIDA, etc.). Por último, las debidas a reacciones yatrogénicas a diferentes tipos de fármacos (Tabla 1). Es de gran importancia saber reconocer éstas últimas para evitar búsquedas innecesarias de enfermedades sistémicas o endocrinas subyacentes. No obstante, esto no siempre resulta fácil, debido fundamentalmente a dos aspectos de la fisiología endocrina:

-El estradiol, la hormona responsable del crecimiento de la mama es una de las hormonas más potentes. Los niveles de estradiol y otros estrógenos medidos en plasma en varones no reflejan necesariamente el grado de producción de estas hormonas. Ello se debe, en parte, a las limitaciones de sensibilidad de las técnicas existentes que no suelen detectar las bajas concentraciones estrogénicas que presentan los varones y a que los factores que regulan el atrapamiento de ciertas hormonas por los tejidos no son del todo conocidos.

-La ginecomastia puede persistir después de la corrección de su causa; por lo que siempre debe realizarse una anamnesis farmacológica que permita descartar la existencia de una ginecomastia inducida por medicamentos.

## GINECOMASTIA INDUCIDA POR FARMACOS

Existe un gran número de fármacos capaces de inducir ginecomastia como resultado de la alteración del balance entre los efectos estrogénicos y androgénicos en la mama:

### Fármacos con actividad estrogénica:

La utilización de estrógenos o compuestos con actividad estrogénica pueden inducir una ginecomastia severa. El crecimiento de la mama es frecuente en varones tratados con el estrógeno sintético dietilestilbestrol para el carcinoma de próstata.

La toma de digitálicos induce ginecomastia; mientras que la digitoxina tiene propiedades estrogénicas inherentes, la digoxina puede producir ginecomastia a través de un mecanismo de contrarregulación en hombres debilitados. Se ha observado un incremento de estrógenos y un descenso de testosterona en el plasma de pacientes tratados con digoxina.

El citrato de clomifeno, usado como tratamiento empírico en la oligospermia idiopática, puede producir ginecomastia tanto durante su administración como al ser retirado.

Los anabolizantes esteroideos, utilizados por atletas y culturistas, se relacionan también con ginecomastia, como resultado de su aromatización periférica en estrógenos.

**Tabla 1.- Fármacos que pueden producir ginecomastia.**

### Fármacos con actividad estrogénica o que estimulan la síntesis de estrógenos.

- Anticonceptivos orales
- Clomifeno
- Digoxina
- Esteroides anabolizantes (nandrolona, acetato de ciproterona)
- Estrógenos sintéticos
- Gonadotropina coriónica

### Fármacos que inhiben la acción o síntesis de testosterona

- Acetato de ciproterona
- Antineoplásicos (vincristina, nitrosureas, methotrexate, bursulfán)
- Cimetidina
- Diacepam
- D-penicilamina
- Espironolactona
- Fenitoína
- Flutamida
- Ketoconazol

### Fármacos con mecanismo idiopático

- Amiodarona
- Antidepresivos tricíclicos
- Bumetanida
- Clonidina
- Domperidona
- Etionamida
- Guanabenz
- Heroína
- Isoniazida
- Marihuana
- Metildopa
- Nifedipino
- Omeprazol
- Reserpina
- Sulindac
- Teofilina
- Verapamil

### Fármacos que estimulan la síntesis de estrógenos:

La gonadotropina coriónica humana (HCG) y la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), utilizadas para inducir la pubertad y fertilidad en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, causan ginecomastia por estimulación preferente de la producción de estrógenos en los testículos.

### Fármacos que reducen la síntesis de testosterona o sus efectos:

El tratamiento con espironolactona a largo plazo produce ginecomastia en una importante proporción de pacientes (30-62%). El mecanismo parece ser la inhibición de la unión de la dihidrotestosterona a su receptor celular. Además, la espironolactona puede alterar la relación testosterona-estradiol por incremento del aclaramiento metabólico de testosterona y de la proporción de su conversión periférica en estradiol.

La ginecomastia inducida por cimetidina es frecuente con las altas dosis necesarias para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, aunque normalmente es reversible con la sustitución por ranitidina, otro antagonista H<sub>2</sub>. El mecanismo principal es la inhibición de la unión de la dihidrotestosterona a los receptores androgénicos. También



se ha demostrado que produce un bloqueo de la síntesis de testosterona, provocando una baja concentración sérica de testosterona y un incremento de la concentración de gonadotropina. Por otra parte, aumenta la concentración de estradiol debido a la inhibición que causa la cimetidina de su 2-hidroxilación.

El mecanismo por el que la fenitofina causa ginecomastia parece ser la reducción de testosterona libre por el incremento de las globulinas con sitios de unión para hormonas sexuales y también al incremento de la conversión de testosterona en estradiol.

Ciertos fármacos citotóxicos, particularmente los agentes alquilantes, son altamente tóxicos para el epitelio espermatogénico, produciendo un fallo testicular primario con azoospermia, disminución del tamaño de los testículos, ginecomastia y elevación de los niveles plasmáticos de FSH y LH. Dentro de este grupo, los fármacos que más se han relacionado a ginecomastia son: vincristina, nitrosureas, metrotexate y o.p'-DDD.

La penicilamina, utilizada en pacientes con artritis reumatoide y esclerosis sistémica causa ginecomastia en el hombre y aumento del tamaño de las mamas en la mujer. Mientras la ginecomastia habitualmente desaparece rápidamente tras la suspensión del fármaco, el aumento de las mamas en las mujeres puede ser tan severo que requiera mastectomía o tratamiento con danazol.

El ketoconazol, un agente antifúngico, se utiliza a altas dosis en el tratamiento del síndrome de Cushing. A través de su efecto inhibidor de la síntesis de glucocorticoides y andrógenos, altera la relación estradiol-testosterona plasmática, dando lugar a ginecomastia. Administrado una sola vez al día, la incidencia de ginecomastia es baja, ya que este régimen permite que los niveles de testosterona alcancen niveles dentro de la normalidad antes de la siguiente dosis.

Los antiandrógenos, tales como el acetato de ciproterona y la flutamida pueden causar ginecomastia por interferir con la unión de los andrógenos a sus receptores.

Se ha observado también la aparición de ginecomastia en pacientes en tratamiento con diazepam. Este produce elevadas concentraciones séricas de estradiol y normales de testosterona. Se han postulado tres mecanismos: 1. Incremento de la conversión de testosterona en estradiol, 2. Aumento de la globulina de enlace de hormona sexual y 3. Disminución del metabolismo periférico o de la eliminación de estrógenos.

### **Fármacos con mecanismo desconocido o incierto:**

Aunque la hiperprolactinemia no se considera una causa directa de ginecomastia, la prolactina puede contribuir a través de efectos indirectos actuando sobre la función gonadal, dando lugar a alteraciones en la relación entre andrógenos y

estrógenos circulantes.

Un aumento de la prolactina sérica lo pueden producir agentes antihipertensivos por su acción central, tales como la reserpina, metildopa, clonidina y guanabenz, fármacos psicoactivos como fenotiazinas o antidepresivos tricíclicos y la domperidona, un antiemético. Se han documentado también casos de ginecomastia tras tratamiento con los antagonistas del calcio verapamil y nifedipina, demostrándose niveles elevados de prolactina con el verapamil.

El mecanismo de producción de ginecomastia inducida por drogas de abuso tales como la marihuana, la heroína y la metadona es desconocido. Mientras la testosterona plasmática tiende a estar disminuida en consumidores de metadona, permanece dentro de rangos normales en usuarios de heroína y marihuana. Sin embargo, los consumidores de estas dos últimas drogas suelen tener hiperprolactinemia y ginecomastia.

Como ocurre con la digoxina, parece ser que los fármacos antituberculosos isoniazida y etionamida producen ginecomastia en pacientes debilitados por un mecanismo de contrarregulación que produce una elevación de los estrógenos plasmáticos.

La remisión de la ginecomastia inducida por fármacos tras la retirada de los mismos se ha visto con bumetanida, sulindac, teofilina, amiodarona y omeprazol. El mecanismo por el que estos fármacos causan ginecomastia es desconocido, al igual que la observada con metronidazol, etretinato, captopril, enalapril y ciprofloxacino.

### **Sistema Español de Farmacovigilancia:**

Ha recibido 82 notificaciones de ginecomastia inducida por medicamentos. El número de asociaciones fármaco-reacción implicados en la producción de dicha reacción es de 98.

Los principios activos y/o grupos terapéuticos más frecuentemente involucrados son la espirolactona (23), benzamidas (15), antiseoretors (12), calcioantagonistas (4), benzodiacepinas (3) y antidepresivos (3).

### **BIBLIOGRAFIA**

- Braunstein GD. Gynecomastia (4). N. Engl. J. Med. 1993;328(7):490-495.
- Alguero Ruiz MV y Nieto López MI. La mama masculina. Medicina Integral. 1994; 24(10):460-463.
- Lucas L.M., Kumar L. and Smith L. Gynecomastia. Post. Med. 1987;82(2):73-81.
- Thompson DF. and Reading J. Drug-Induced Gynecomastia. Pharmacother. 1993;13(1):37-45.
- Wilson JD. Gynecomastia. A counting diagnostic dilemma. N. Engl. J. Med. 1991;324(5):334-335.
- Yeung VTF. and Cockram CS. Endocrine disorders. En Davies Textbook of Adverse Drug Reactions. Davies DM. Ed. Oxford University Press, New York. Fourth Edition. 1991; Pág.: 345-369.
- Yeung VTF. and Cockram CS. Drug induced gynaecomastia and galactorrhoea. Adverse Drug React. Bull.1993; 162: 611-614.



### Reacciones adversas que deben notificarse.

\* **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**

\* **Para todos los medicamentos:**

- Reacciones graves, es decir, que determinen el fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
- Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
- Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

### Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. L. Emilio García Pérez, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández.  
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

### Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico, Hospital La Paz).  
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área, Comunidad de Madrid).  
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica, Centro de Farmacovigilancia).  
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).  
B. Garijo López (Farmacóloga Clínica, Dra. Médica Laboratorios Abbott)  
I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica, Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección, Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal).  
A. Gil Aguado (Jefe de Sección, Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz).  
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).  
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico, Hospital Clínico San Carlos).



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios  
**MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO**

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos