



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### GINECOMASTIA: MANIFESTACIONES, ETIOLOGÍA, ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

*Karla Barrantes Rodríguez<sup>1</sup>*

#### RESUMEN:

La ginecomastia es una entidad de consulta frecuente, definida por la proliferación del tejido glandular mamario en los hombres, en la mayoría de los casos benigna y se puede presentar a cualquier edad. Debido a su etiología variada y repercusiones tanto físicas como emocionales, debe realizarse un abordaje completo para descartar causas patológicas y realizar un tratamiento dirigido en los casos que lo ameritan.

#### PALABRAS CLAVE:

Ginecomastia; neoplasias de la mama; adolescente; obesidad; estrógenos; testosterona, tamoxifeno; aromatasa; raloxifeno

#### ABSTRACT:

Gynecomastia is a common condition defined as the proliferation of male breast glandular tissue. It is benign in most cases and it can appear at any age. Due to its distinct etiology and physical/psychologic outcomes, a complete approach must be performed to rule out pathologic causes, and to offer precise treatment.

#### KEY WORDS:

Gynecomastia; breast neoplasms; adolescent; obesity; estrogens; testosterone; tamoxifen; aromatase; raloxifene

**Definición:** Ginecomastia (GM) se define como la proliferación del tejido glandular mamario en el varón, que puede ser uni o bilateral, concéntrica o no al pezón y la areola; puede asociar otros síntomas como sensación de tensión o dolor. Es importante diferenciar el concepto de pseudoginecomastia, la cual se presenta en hombres obesos con lipomastia (tejido adiposo alrededor del seno) y en niños recién nacidos con hipertrofia de la mama por estímulo estrogénico materno. Histológicamente se observa proliferación ductal en un estroma de tejido fibroso, con el tiempo el tejido tiende a ser más denso y fibrótico.<sup>1,2,3</sup>

La proliferación de la glándula mamaria masculina puede ocurrir a cualquier edad, se estima que la prevalencia en adolescentes es del 3,9- 64,4% y en los hombres adultos entre el 30 – 70%. No existe consenso general con respecto al tamaño del tejido glandular para considerar GM, varía entre 0,5 a 2cm. Resulta ser incómodo físicamente, un impacto psicológico y puede tener un impacto negativo en la autoestima e imagen corporal.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Médico General. Correo: [barrantes.karla@gmail.com](mailto:barrantes.karla@gmail.com).  
Recibido para publicación 19/11/15

Aceptado 22/01/16



La GM fisiológica tiene una distribución trimodal: neonatos, niños puberales y vejez. **GM Puberal:** corresponde al crecimiento benigno de la mama que inicia durante la pubertad y sin asociar patología endocrinológica o causa farmacológica. Se presenta entre los 10-13 años, al menos 6 meses posteriores a la aparición de los caracteres secundarios masculinos, con un pico de incidencia entre los Estadios Tanner 3-4, con testículos de entre 5 y 10ml. Involuciona espontáneamente (hasta el 90% en los 3 años siguientes), no es común la persistencia posterior a los 17 años. 2/3 se presentan con GM bilateral, existe prevalencia similar entre niños de raza negra y blanca.<sup>3,4</sup>

**GM en senectud:** Entre los 50 y 80 años se presenta regularmente hipogonadismo relativo, con disminución de los niveles plasmáticos de testosterona y aumento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo. Además, asocian múltiples comorbilidades y tratamientos farmacológicos que empeorarían la GM.<sup>1,5</sup>

La GM patológica es aquella que aparece fuera de los tres periodos mencionados y /o en la que podemos objetivar una alteración subyacente que la determina. La GM prepuberal supone un 5% del total y se caracteriza por una masa palpable uni o bilateral de tejido mamario en hombres sin otros signos de maduración sexual; entidad poco conocida y con pocos reportes en la literatura. (3) Debido a que usualmente se cataloga como patológico, la GM prepuberal idiopática es un diagnóstico de exclusión y se debe realizar posterior a descartar endocrinopatías como síndrome de hiperaromatasa, hipogonadismos hipergonadotróficos (como Klinefelter) e hipertiroidismo.<sup>5</sup>

**Fisiopatogenia:** La mama masculina tiene proteínas receptoras tanto de andrógenos como de estrógenos. Los estrógenos estimulan la proliferación de los conductos mamaros y los andrógenos más bien los inhiben<sup>1</sup>. Cuando existe un desbalance positivo en la acción de los estímulos hormonales, sea cual fuere la etiología, se produce una proliferación del epitelio ductal, hiperplasia con edema del tejido conjuntivo y del estroma periductal con aumento de la vascularización.<sup>3</sup>

#### Etiologías:

1. Incremento en la concentración sérica o de la acción de los estrógenos:
  - Aumento de los niveles de estrógenos libres secretados por los testículos o las glándulas adrenales, como el caso de tumores testiculares y hermafroditismo verdadero con cariotipo 46XY/46XX con ovoteste bilateral. En el 7-11% de los casos, la GM es el único hallazgo clínico en el momento del diagnóstico de un tumor testicular<sup>3</sup>
  - Aromatización periférica de andrógenos a estrógenos: debido a mayor cantidad de tejido graso en obesos y durante la senectud. En hipertiroidismo hay un aumento de la actividad tanto de la aromatasa como de los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que conllevaría a disminución de la testosterona libre ya que la SHBG es de 2 a 5 veces más afin a la testosterona que al estradiol.<sup>6</sup> En el Síndrome de exceso de aromatasa de herencia autosómica dominante caracterizado por crecimiento acelerado, GM prepuberal y falla testicular en los varones<sup>3</sup>. Estos mecanismos no se han comprobado en todos los adolescentes con GM, por lo tanto se propone un aumento en la sensibilidad a las concentraciones normales de estrógenos en ciertos varones.<sup>4</sup>
  - Actividad de la leptina: Se han encontrado niveles elevados en adolescentes no obesos con GM, se cree que tiene un efecto estimulador directo en la glándula mamaria, con presencia de receptores en las células epiteliales. La leptina también es capaz de estimular la actividad de la enzima aromatasa en tejido adiposo y mamario.<sup>4</sup>
  - Exposición a químicos con cierta actividad agonista estrogénica: contaminantes ambientales, radiación, pesticidas organoclorados, plásticos, combustibles e hidrocarburos aromáticos policíclicos<sup>1</sup>
  - Exposición vía oral o transdérmica a estrógenos exógenos y fitoestrógenos: en marihuana, *Tribulis terrestris* y Don Quai, que son capaces de estimular actividad estrogénica, al actuar como análogos.<sup>4</sup>



- Disminución en la degradación de estrógenos: en el caso de enfermedades que cursan con malnutrición como Fibrosis quística, Colitis ulcerativa, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal crónica (IRC), Síndrome de inmunodeficiencia humana. Posterior al incremento de ingesta calórica, se determina un aumento en la producción tanto de estrógenos como de andrógenos, pero la disfunción hepática ya establecida dificulta la degradación de los estrógenos, produciéndose un aumento del radio estrógeno/andrógeno. En la IRC, el incremento de la uremia puede llevar a un daño en las células de Leydig.<sup>1,2,3</sup>
2. Disminución en la concentración de andrógenos libres:
- Hipogonadismo: más común en los de tipo primario, con alteraciones congénitas o adquiridas. La disminución o ausencia en la producción de testosterona conlleva al aumento de la hormona luteinizante (LH), incrementando la secreción de estradiol por las células de Leydig. Dentro de las congénitas, el síndrome de Klinefelter es el más común, donde más del 50% de los pacientes presentan GM. También se presenta en anorquia bilateral y defectos en enzimas testiculares como 3 $\beta$ -hydroxysteroideshydrogenasa o 17-ketosteroidereductasa.<sup>4</sup> En los hipogonadismos secundarios, hay disminución global de los esteroides gonadales, por lo tanto, no es tan común la GM.
  - Menor producción de testosterona en las gónadas durante la senectud.
  - Hiperprolactinemia: la prolactina estimula directamente el crecimiento de la mama masculina, además causa hipogonadismo secundario y altera la relación andrógeno/estrógeno, al disminuir la cantidad de receptores androgénicos y aumentar los de estrógenos. Sin embargo, no todos los pacientes con GM tienen hiperprolactinemia y no todos los hombres con hiperprolactinemia desarrollan GM.<sup>1</sup>
  - Desbalance estrógeno/ testosterona inducido por drogas. Es el caso de la Espirinolactona donde el mecanismo permanece desconocido; pero se cree que un producto de su metabolismo actúa como un competidor inhibitorio desplazando la testosterona. Se han relacionado otros fármacos con GM como Cimetidina, Omeprazol, Ketoconazol e Imatinib, sin embargo no se han establecido mecanismos mediadores hormonales, sino de respuesta idiosincrática o dosis dependiente.<sup>7</sup>
  - Defectos en el receptor de andrógenos ya sea por mutaciones o debido a fármacos. En el caso de síndromes de insensibilidad parcial o completa a los andrógenos, de herencia ligada al X, con genotipo 46XY; el fenotipo se presenta con virilización incompleta del varón en las formas parciales hasta fenotipo femenino en las completas.<sup>1,2,4</sup>

## Abordaje diagnóstico

**Historia Clínica:** Indagar sobre la duración de los síntomas, presencia de dolor o sensibilidad, secreción por el pezón o cambios dérmicos, datos de pobre virilización y masas o aumento de tamaño testiculares, pérdida reciente de peso. Historia de criptorquidia, paperas, enfermedad renal o hepática, fármacos utilizados en los últimos meses. Antecedentes familiares: síndrome hiperaromatasa, cáncer mama BRCA2 positiva. Además sobre la influencia de la GM en autoestima del paciente (2, 4)

**Examen Físico:** tomar medidas antropométricas, peso, talla, examinar signos de virilización y definir Tanner. Al examinar la mama masculina, se recomienda palpar con los dedos índice y pulgar en forma de pinza, para palpar entre ellos una estructura de tacto consistente, que corresponde al tejido glandular subyacente. Sugieren presencia de carcinoma mamario: asimetría, firmeza inusual, localización excéntrica (no centrada en la areola), fijación a la piel o la pared torácica, retracción del pezón, sangrado u otra descarga por el pezón, así como ulceración o linfadenopatías asociadas. Palpar testículos para descartar masas o presencia de varicocele. Siempre valorar signos físicos de hepatopatías o nefropatías.



**Diagnostico diferencial:** lipomas, hemangiomas, neurofibromas, linfangiomas, quistes dermoides, cáncer de mama.<sup>2,3,4</sup>

Las neoplasias de la mama masculina corresponden sólo al 1% de los casos, presenta un pico unimodal: entre la sexta y séptima década. El hallazgo es usualmente incidental, en un estadio más avanzado y suelen tratarse con mastectomía. Factores de riesgo bien establecidos con fuerte asociación: Síndrome de Klinefelter (3% de los casos), cirrosis, ingesta de estrógenos exógenos, deficiencia andrógena secundaria a daño/patología testicular, portadores gen BRCA2 ascendencia judíos Ashkenazi<sup>8</sup>.

Un hombre con GM estable de larga duración, con historia clínica y examen físico negativos por sospecha de malignidad o patología endocrinológica, no necesita evaluación consiguiente. Ante un paciente con características de poca virilización, masas mamarias excéntricas, de rápido crecimiento o presencia de mastalgia y sensibilidad; con masa testicular o persistencia de GM posterior al periodo de observación (12-18 meses), requieren evaluación posterior<sup>2,4</sup>. Dentro de los estudios de gabinete y laboratorio se pueden realizar: pruebas de función tiroidea, hepática y renal, testosterona sérica, estradiol, LH, FSH, prolactina y  $\beta$ -hCG<sup>2</sup>. Otras pruebas incluyen: cariotipo, DHEAS y prolactina. Se evalúan masas testiculares y/o hCG elevado con ultrasonido. No se indican de rutina ultrasonido mamario, mamografía o BAAF.<sup>2,4</sup>

**Clasificación según severidad:** Grado I: Aumento del diámetro y protrusión leve limitada a la región areolar. Grado II: Hipertrofia moderada con el complejo areola-pezón sobre el pliegue inframamario. Grado III: Mayor hipertrofia mamaria, ptosis glandular y complejo areola-pezón a la misma altura o hasta 1 cm bajo el pliegue inframamario. Grado IV: Mayor hipertrofia mamaria, con redundancia severa de la piel, ptosis severa y complejo areola-pezón mas de 1cm bajo el pliegue inframamario.<sup>1</sup>

**Impacto psicológico en los hombres con patología mamaria:** Se ha visto asociación entre patología mamaria masculina y sentimientos de vergüenza, vulnerabilidad, ansiedad, sensación de injusticia, soledad y miedo de ser marginalizado o subordinado dentro de las jerarquías de género. Ocurre mayor impacto psicológico si el aumento mamario ocurre durante la pubertad, los adolescentes evitan exponer el tórax en público, presentan conductas pasivas y dependientes, depresivas e incluso suicidas, especialmente en pacientes con GM péndula.<sup>8</sup>

**Tratamiento:** Si la GM es leve, sin repercusiones psicológicas importantes y el estudio diagnóstico no revela patología de base, se indica manejo conservador con seguimiento cada 3-6 meses. Lo más seguro y recomendado es brindar tranquilidad al paciente debido a que la condición es usualmente autolimitada y asintomática.<sup>1,2,4</sup> Se debe explicar al paciente adolescente y su familia sobre el desbalance hormonal transitorio propio de la edad, la involución natural del mismo y la ausencia de efectos a futuro sobre su sexualidad o fertilidad.<sup>1</sup>

En adolescentes obesos, se debe indicar un programa de pérdida de peso (dieta y ejercicio físico), como primera línea de tratamiento.<sup>1</sup> Además se debe suspender cualquier medicamento o agente anabólico que pudiera causar la GM, obteniéndose cambios en la mama un mes posterior a la discontinuación de la droga.<sup>1,9</sup>

La FDA no ha aprobado ningún tratamiento farmacológico contra la GM, sin embargo se han probado varios tratamientos hormonales<sup>4,10</sup>. El tratamiento médico es beneficioso si se implementa durante la fase de proliferación temprana, antes de la hialinización y fibrosis estromal; así si el agrandamiento tiene más de un año de evolución, no se asegura una regresión completa.<sup>1</sup>

Circunstancias en las cuales, aun siendo una GM puberal, se debe plantear un tratamiento farmacológico: GM de magnitud muy importante (mayor de 4cm), hay afectación psicológica en el adolescente, se asocia a sintomatología como dolor o tensión persistente en el tiempo que interfieran en las actividades normales del adolescente.<sup>1,3</sup>

Dentro del tratamiento farmacológico, se han contemplado: **a) Andrógenos** como Testosterona, indicada como terapia sustitutiva en los hipogonadismos de corta evolución. No se han obtenido resultados satisfactorios, incluso



ha ocurrido empeoramiento de la GM por aromatización periférica del estradiol; efecto secundario que debe ser informado al paciente<sup>2,3</sup>. **b) Dihidrotestosterona:** andrógeno no aromatizable, que ha mostrado efectividad variable<sup>3</sup>. **c) Danazol:** droga antigonadotrópica y con efecto androgénico débil, actúa al contraregular el efecto estimulador de los estrógenos. Provee efectividad en el manejo de la GM, pero su uso es limitado debido a los efectos adversos como aumento de peso.<sup>3,4</sup> **c) Antiestrógenos:** Citrato de clomifeno, el cual bloquea receptores estrogénicos en tejidos blanco; ha mostrado resultados variables, por lo tanto no es recomendado.<sup>3,4</sup>

**d) Inhibidores de la aromataza:** Testolactona y Anastrozole. Testolactona en un estudio durante 2 -6 meses fue eficaz en la disminución de la GM en niños púberes; pero la mayoría de estudios han sido inconclusos y conflictivos.<sup>3,4</sup> Anastrozole es un potente y selectivo inhibidor que, utilizado a dosis de 1mg/día ha demostrado su efectividad en la modificación del perfil hormonal, disminuyendo los niveles de estrógeno en suero en un 50% e incrementando los de testosterona en aproximadamente un 60%<sup>3</sup>. Sin embargo, en un estudio randomizado, doble ciego en pacientes con GM puberal (11-18 años) Anastrozole 1mg diario no fue mejor que placebo durante 6 meses. El porcentaje de pacientes con una respuesta fue de 38,5% para el grupo de Anastrozole y de 31,4% para el grupo placebo (p= 0.47). Solo un paciente presentó regresión total, el efecto adverso más común fue cefalea.<sup>10</sup>

**Fármacos considerados en la actualidad en el tratamiento de la GM:** **a)** Bloqueadores de receptor de estrógenos como Raloxifeno y Tamoxifeno. Tamoxifeno ha sido muy estudiado en GM principalmente en adultos, a dosis entre 10 y 20 mg/día ha demostrado su utilidad para evitar los efectos estrogénicos derivados del tratamiento con Bicalutamida utilizado contra cáncer de próstata. En muy pocos casos se han presentado efectos adversos como epigastralgia y con sólo un caso de trombosis venosa profunda<sup>3,9</sup>. Un estudio reportó resolución de GM idiopática en 18 de 23 pacientes tratados con Tamoxifeno 20mg al día (78,2%); al contrario, la misma regresión se observó solo en 8 de 20 (40%) de los tratados con Danazol 400mg al día.<sup>11</sup> Se puede realizar prueba terapéutica con Tamoxifeno 20mg al día durante 3 meses, en adultos con GM dolorosa, de inicio agudo sin causa definida y con pruebas de laboratorio y gabinete normales.<sup>9</sup>

**b)** Raloxifeno: se ha demostrado que a dosis de 60mg/día es tan efectivo como Tamoxifeno a dosis de 10-20 mg/día durante 3 a 9 meses<sup>2</sup>. Un estudio analizó retrospectivamente a 38 adolescentes con GM y encontró alguna mejoría en 86% de los pacientes que recibieron Tamoxifeno y en 91% de los que recibieron Raloxifeno<sup>12</sup> Sin embargo, no hay evidencia suficiente para recomendar su uso hasta el momento.<sup>9</sup>

Debido a las pequeñas muestras y/o inadecuada metodología de los artículos publicados, no hay consenso sobre la mejor opción de fármaco y la duración del tratamiento.<sup>1</sup> Después de discutir sobre las opciones de tratamiento la evidencia científica, los recursos y la preferencia del paciente; la opción a prescribir con base a la evidencia actual, sería Tamoxifeno.<sup>1</sup>

**Corrección quirúrgica:** En casos de larga duración, con fibrosis y hialinización avanzada y en hombres sin respuesta o intolerancia al tratamiento médico, por razones cosméticas, la cirugía se ha usado tradicionalmente.<sup>1</sup> El manejo quirúrgico debe ser pospuesto hasta que se complete el desarrollo puberal para minimizar la posibilidad de reincidencia.<sup>2</sup>

En la mayoría de los casos, los mejores resultados se obtienen combinando liposucción con adenectomía mamaria; sólo la liposucción se debe dejar para los casos de pseudoginecomastia pura. Siempre realizar estudio histopatológico del tejido removido<sup>1,13</sup>. Las complicaciones postquirúrgicas se presentan en más del 30% de los pacientes: sangrado, formación de hematoma y seromas; la hipoestesia del pezón es muy común y transitoria. Se indica vendaje compresivo durante 1 o 2 meses; los resultados cosméticos y la satisfacción del paciente postquirúrgicos son significativos.<sup>1</sup>

**Conclusión:** La GM es una entidad de consulta frecuente donde es indispensable descartar una causa patológica. Se debe realizar una exhaustiva historia clínica y examen físico debido a las múltiples causas de GM, siendo incluso oncológicas y con repercusiones importantes sobre la calidad de vida del paciente; especialmente durante la pubertad.



Con respecto a las pruebas diagnósticas, no se deben realizar de rutina a todos los pacientes y se debe individualizar cada caso según los hallazgos en la valoración inicial. Con base en el tratamiento, no existe ninguno aprobado por la FDA y existen muchas áreas de incertidumbre, por ejemplo, no está claro el por qué los inhibidores de aromatasa no han resultado beneficiosos en el tratamiento de la GM; aun cuando el exceso de actividad de aromatasa es una causa común, como en el caso de Anastrozole. También existen mecanismos etiológicos desconocidos por los cuales ocurre el desbalance estrógenos/ progesterona.

La cirugía es una opción en los casos de GM de larga data, con efectos psicológicos y sociales importantes o cuando no hay respuesta al tratamiento farmacológico; la cirugía presenta resultados significativos.

## Bibliografía

1. Barros, A. C. & Sampaio, M. C. (2012). *Gynecomastia: Physiopathology, evaluation and treatment*. *Sao Paulo Med J*, 130(3), 187-97.
2. Carlson, H. E. (2011). Approach to the Patient with Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(1), 15-21.
3. Núñez, F. J., Artola, E., Cancela, V., et al. (2010). GM. Fisiopatología y actualización de las opciones terapéuticas. *Bol Pediatr*, 50, 263-271.
4. Nordt, C. & DiVasta, A. (2008). *Gynecomastia in adolescents*. *Curr Opin Pediatr*, 20, 375-382.
5. Kang, M., Chan, J. L., II, T. H., et al. (2014). Prepubertal unilateral gynecomastia in the absence of endocrine abnormalities. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 19, 159- 163.
6. Ismail, A. & Barth, J. (2001). Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem*, 38, 596-607.
7. Nuttal, F. Q., Warriar, R. S. & Gannon, M. C. (2015). Gynecomastia and drugs: a critical of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 71, 569-578.
8. Kipling, M., Ralph, J. & Callanan, K. (2014). Psychological Impact of Male Breast Disorders: Literature Review and Survey Results. *Breast Care*, 9, 29-33.
9. Braunstein, G. (2007). Gynecomastia. *New England Journal of Medicine*, 357, 12.
10. Plourde, P. V., Reiter, E. O., Jou, HC., et al. (2004). Safety and efficacy of Anastrozole for the treatment of pubertal GM: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 4428-4433.
11. Ting, A. C., Chow, L. W. & Leung, Y. F. (2000). Comparison of tamoxifen with Danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg*, 66(1) 38-40.
12. Lawrence, S. E., Faught, K. A., Vethamuthi, J. & Lawson, M. L. (2004, Jul). Beneficial effects of raloxifen and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr*, 145(1) 71-6.
13. Ferraro, G. A., De Francesco, F., Romano, T., et al. (2014). Clinical and surgical management of unilateral prepubertal gynecomastia. *International Journal of Surgery Reports*, 5, 1158-1161.