

Ginecomastia por espironolactona. Reporte de un caso

Gynecomastia for spironolactone: a case report

Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Rafael Pila Peláez; Dr. Luis Alberto Vázquez Pérez; Dr. Rafael Segura Herrera

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech.
Camagüey, Cuba.

RESUMEN

El desbalance entre la acción estrogénica y androgénica a nivel de los tejidos de la mama provoca la ginecomastia. Describimos el caso de un paciente de 72 años diagnosticado de hipertensión arterial, el cual fue tratado con dieta hiposódica y espironolactona durante más de diez años y presentó ginecomastia bilateral. Se comenta el papel facilitador de este medicamento, al mismo tiempo que realizamos una breve revisión de los mecanismos fisiopatológicos más importantes que tuvimos en cuenta en el desarrollo de esta afección poco frecuente por el total de drogas que la producen y el número cada vez mayor de medicamentos que provocan este efecto adverso; existen otros procesos capaces de producir esta enfermedad, tanto neoplásicos como hepatopatías crónicas en pacientes de la tercera edad.

DeCS: GINECOMASTIA; ESPIRONOLACTONA.

ABSTRACT

The unbalance among the action estrogenic and androgenic level of breast tissues provokes gynecomastia. It was described a case of a patient with 72 years old diagnosed of high blood pressure, who was treated with hyposodic diet and spironolactone for more than ten years and presented bilateral gynecomastia. It is commented the easy role of this drug as well as its prolonged treatment as one of the causes of this disease, at the same time, we reviewed briefly the most important physiopathologic mechanism we took into account in the development of this affection which is uncommon at present, but frequent for the total of drugs that produce it and the number of drugs every time higher that create this side effects. There are other processes capable of producing this disease, either neoplastic or chronic hepatopathies in patients of the third age.

DeCS: GYNECOMASTIA; ESPIRONOLACTONE.

INTRODUCCIÓN

La ginecomastia representa una proliferación benigna del tejido glandular mamario y puede ser detectada aproximadamente en el 70 % de los adolescentes durante de la pubertad y entre un tercio y dos tercios de los adultos.¹ Esta condición clínica es común y es el resultado de un desbalance entre la acción relativa de los estrógenos y la acción de los andrógenos a nivel del tejido de la mama.²

El aumento del tamaño de la constancia de las mamas de un varón obliga a un amplio diagnóstico diferencial.³

El desbalance entre estrógenos y andrógenos puede ocurrir por el aumento de estrógenos libres por secreción directa de los testículos, glándulas adrenales o por precursores estrogénicos extraglandulares, desplazamiento de más estrógenos que andrógenos desde la proteína transportadora, hormonas sexuales globulínicas unificadoras (SHUG) y por ciertas drogas como la espironolactona o el Ketonazole que disminuyen o alteran el metabolismo de los estrógenos. También se produce por la disminución de los andrógenos libres, a través de la secreción cada vez menor de los testículos, alteración del metabolismo de los andrógenos o aumento relativo de los estrógenos por la SHUG.⁴ Finalmente, de forma individual, la ginecomastia se puede originar de una mejoría sensitiva del tejido de la mama normal a la concentración de los estrógenos y andrógenos libres.⁵

En la actualidad se le da gran valor al rol de la aromatase de estrógeno sintetasa en la producción de estrógeno en el hombre. Los testículos del hombre adulto secretan directamente el 15 y menos del 5 % de los niveles circulantes de estradiol y estrógenos, respectivamente, ⁴ cuando se producen alteraciones en esta relación puede aparecer la ginecomastia. ¹ La actividad de la aromatase se basa en un complejo enzimático muy complicado cuya actividad se ha demostrado en la placenta, ovarios, testículos, cerebro, fibroblastos de piel, adipositos y en las células normales de la mama. ⁴ Se debe tener presente tumores primitivos implicados en la ginecomastia, los de mayor frecuencia son los linfomas, melanomas, carcinomas pulmonares y tumores primitivos del hígado. ¹

El objetivo de esta investigación es presentar el caso de un varón diagnosticado de hipertensión arterial esencial sometido a un tratamiento prolongado con espironolactona, con ginecomastia bilateral y cuyo estudio demostró la existencia de ginecomastia por dicho medicamento al excluir otros procesos.

CASO CLÍNICO

Varón de 72 años con hipertensión arterial esencial moderada tratado con dieta hiposódica y espironolactona 100mg al día durante los últimos diez años, que comenzó con molestia en ambas glándulas mamarias y presentó aumento de volumen de ambas mamas, por lo que se ingresó para su estudio.

El paciente no refería fiebre, pérdida de peso, no ingería bebidas alcohólicas y fumaba una caja de cigarrillos diarios, negó ingresos en hospitales y fue tratado por el médico de la familia.

La exploración clínica arrojó que el paciente a pesar de su edad se encontraba eutrófico con buen estado, no tenía adenopatías, ni lesiones de piel.

El examen cardiorespiratorio mostró una frecuencia respiratoria de 14/min con murmullo vesicular normal, no presentó soplos, no arritmias TA 140/80 mmHg y frecuencia central de 80 latidos /min.

Abdomen: No viceromegalia.

Neurológico: conciente y no presentó signos de focalización.

Examen de mamas: aumentadas de tamaño sin alteraciones en la piel, dolorosas, de consistencia normal, no tumoraciones, ni ganglios en regiones axiales, no presentaron retracción de los pezones ni secreciones espontáneas tras la expresión.

Figuras 1 y 2.



Fig. 1. Vista frontal donde se observan las características de la ginecomastia bilateral



Fig. 2. Vista lateral donde se aprecia el tamaño de la mama derecha

El soma era el propio de una artritis degenerativa, el tacto rectal arrojó hiperplasia prostática Grado I, los genitales externos (pene y testículos) no presentaron alteraciones.

Exploración complementaria

Hb 140 g/L Hto 46 %, leucocitos 9300 x 10/L con fórmula normal velocidad de sedimentación 60 mm/h.

Glicemia, creatinina, bilirrubina, fosfatasa alcalina lipidograma, ácido úrico, proteínas totales alfa₂ globulina, HbsAg, transaminasas, estudio de la coagulación, conteo de Addis (dos horas), sodio, potasio, prueba de Mantoux, todos normales.

Esputos citológicos bacteriológicos y bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) no se pudieron realizar porque el enfermo no tenía secreciones. Radiología de tórax con cardiomegalia a predominio de ventrículo izquierdo.

ECG: hipertrofia ventricular izquierda.

Ultrasonido de abdomen y de próstata: abdomen normal, próstata de 42 x 38 x 13.

El paciente fue atendido en el servicio de Urología, le fue indicado antígeno prostático (PSA), el cual arrojó 2,2 ng/L, no presentó alteraciones urológicas.

Se practicaron estudios hormonales tales como 17 keto y cetostenoides y ácido vanilil mandílico, todos negativos.

Se retiró la espironolactona y en su lugar se impuso tratamiento de hidroclorotiazida 25 mg al día y dieta sin sal, así como ibuprofen 400mg vía oral tres veces al día. El paciente después de diez días comenzó a mejorar su ginecomastia y fue dado de alta sin dolor con disminución bilateral del aumento de volumen de las mamas.

DISCUSIÓN

La ginecomastia es un hallazgo relativamente común en el examen físico de los hombres, una gran cantidad de drogas han sido implicadas en sus causas.

Suficientes evidencias en la literatura ⁶ sugieren que drogas muy utilizadas como los bloqueadores de los canales de calcio, agentes quimioterápicos del cáncer, bloqueadores de los receptores histaminérgicos-2 pueden jugar un papel importante en este disturbio. La espironolactona y el ketoconazole pueden producir de igual forma ginecomastia, mientras que la evidencia de los diagnósticos y los agentes neurolépticos son insuficientes al igual que la marihuana ⁷

El uso de la espironolactona en el tratamiento de la hipertensión arterial ha sido limitado por la ocurrencia de efectos sexuales, los más comunes son los disturbios menstruales en las mujeres y la ginecomastia en el hombre.⁸ Para mitigar los efectos de este diurético ahorrador de potasio se han propuesto las siguientes estrategias:

- Reducir las dosis diarias de espironolactona: en 1982 pacientes con hipertensión arterial esencial tratados con este medicamento solamente en un período de 23 meses las dosis inferiores a 75 mg fueron tan efectivas como las dosis superiores a 150mg y en contraste se desarrolló ginecomastia en 50 casos. ⁸
- Mejorar los receptores específicos de espironolactona.

La espironolactona es un diurético, un antagonista de la aldosterona que causa disminución de la testosterona del plasma y produce ginecomastia por este mecanismo según algunos autores. ⁹ Otros autores lo emplean en el tratamiento del hipertismo en las mujeres. ¹⁰ Rose et al, ¹¹ plantean que los pacientes que reciben este medicamento como antihipertensivo desarrollan ginecomastia ya que en 16 con dosis de 150 mg de esta droga, seis desarrollaron este efecto adverso, lo que coincide con los estudios realizados por Huffam, et al, ¹² y Bellati e Ideo. ¹³ En este paciente la ginecomastia se produjo por esta droga, ya que se descartaron causas neoplásicas muy comunes en estas edades tales como linfomas,

melanomas, neoplasias del pulmón y de hígado, ¹ al igual que la cirrosis hepática,⁸ que constituyen las principales causas de ginecomastias en hombres de la tercera edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal V, Takayama K, Van Wyr J, Sasano H, Simpson E, Bulun S, et al. Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:1797-1800.
2. Benenselein E, Belgorosky A, De Davila T, Rivarola M. Testicular skroid biosintesis in a boy with a large cell calcifying sertoli cell tumor producing prepuberal gynecomastia. *Steroides* 1997; 62:220-25.
3. Young W. Primary Aldosteronism treatment options. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 (suppl):102-8.
4. Braunstein G. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine Related Cancer* 1999; 6:315-24.
5. Satoh T, Murakata H, Fujita K, Itoh S, Itoh Y, Kamataki T, et al. Studies in the interactions between drug and estrogen on the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull*, 2003; 26: 695-700.
6. Satoh T, Itoh S, Sekil T, Itoh Y, Nomuran N, Yoshizawa I. On the inhibitory action of 29 drugs having side effect gynecomastia on estrogen production. *J Steroide Biochem Mol Biol* 2002; 82:209-16.
7. Weber M. Clinical implication of aldosterone blockade. *Am Heart J*, 2002; 144 (5 Suppl): 12-8.
8. De Gasparo M, Whitebread S, Preiswerk G, Jeunemaire X. Antialdosterone incidence and prevention of sexual effects. *J Steroid Biochem* 1999; 42: 223-7.
9. Willerbrock R, Phillip S, Mitrovic V, Dietz R. Neurohumoral blockade in CHT Management. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1 (Suppl 1): 24-30.
10. Carr B. the effect of spironolactone on aromatase activity. *Fertil Steril* 1996; 55:655-8.
11. Rose L, Underwood R, Newmark S. Pathophysiology of spironolactone induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1987; 97:398-403.
12. Huffamn D, Kampmann J, Higueta C, Azarnoff D. Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 44: 465-73.

13. Bellati G, Ideo G. Gynecomastia after spironolactone and potassium coronate. Lancet 1999; 14(8481): 626-9

Recibido: 15 de enero de 2004

Aceptado: 20 de abril de 2004

Dr. Rafael Pila Pérez. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular del ICSM-C. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.