

**DOS TETAS COMO DOS CARRETAS:
Manual práctico para el abordaje de la
ginecomastia**

El contenido de este libro es pura ficción y ha sido escrito para ofrecer información general y a modo de entretenimiento y, en ningún caso, sustituye las recomendaciones médicas o profesionales.

Para recibir dichas recomendaciones, póngase en contacto con su médico o especialista. El autor no asume ninguna responsabilidad de las acciones que se tomen en base a la información contenida en este libro. Todo el contenido aquí expuesto se trata de una mera orientación basada en ficción en relación a la experiencia y conocimientos propios del autor sin tratar de establecer ningún protocolo de actuación médica o similar. El uso de las pautas incluidas en este libro es a elección exclusiva y a riesgo del lector.

Índice de contenido

Introducción.....	4
La prevalencia de la ginecomastia.....	5
Histología del tejido mamario.....	6
¿Qué cojones significa eso?.....	7
Patofisiología del tejido mamario.....	8
La ginecomastia y las hormonas.....	9
Los andrógenos y la aromatasa.....	11
Nandrolona, Trembolona y Prolactina.....	12
¿A qué se debe la reducción?.....	13
Evaluación de la ginecomastia.....	15
Pruebas de laboratorio.....	16
Tratamiento de la ginecomastia.....	18
Uso de andrógenos (Testosterona, Dihidrotestosterona, Danazol).....	19
Uso de antiestrógenos (Clomifeno, Tamoxifeno, Raloxifeno).....	19
Uso de inhibidores de la aromatasa (Letrozol, Exemestano, Anastrozol).....	20
La cirugía.....	21
Referencias.....	22

Introducción

La ginecomastia se define clínicamente como un agrandamiento generalizado del tejido mamario masculino, con la presencia de una masa gomosa o firme que se extiende concéntrica y simétricamente desde el pezón, acompañada por una proliferación histopatológicamente benigna del tejido mamario glandular masculino.

Esta por lo general, ocurre bilateralmente y es la afección mamaria más común en los hombres.

También existe una afección relacionada, la pseudoginecomastia, la cual se manifiesta como depósito de grasa sin proliferación glandular y ocurre con mayor frecuencia en hombres obesos.

Debido a que la ginecomastia produce ansiedad, malestar psicosocial y miedo al cáncer de seno, la mayor parte de los hombres buscan atención médica y requieren una evaluación diagnóstica.

Asimismo, debido a la creciente incidencia de obesidad, el número de pacientes con **pseudoginecomastia** está aumentando, por no hablar del mayor uso de esteroides anabólicos y la contaminación ambiental con xenoestrógenos o sustancias similares a los estrógenos que pueden estimular la proliferación glandular en el tejido mamario masculino.

En casos leves, un simple abordaje nutricional y con ejercicio puede ser suficiente para su tratamiento, sin embargo, en casos más graves, se requiere de intervención médica y/o quirúrgica.

En este eBook, se hablará sobre la fisiopatología, la etiología y la evaluación clínica de la ginecomastia, así como las diferentes opciones y efectividad de los tratamientos disponibles a día de la escritura de este librito.

La prevalencia de la ginecomastia

Se estima que según los datos aportados por diversas fuentes, **su prevalencia es de en torno al 32-65%**, este rango tan amplio es debido a que al existir diferentes métodos de evaluación y el análisis incluye muestras de hombres de diferentes edades y con diferentes estilos de vida, dicha prevalencia puede variar en función del tramo de la población a la que nos ciñamos.

Por otro lado, los datos de autopsias sugieren una prevalencia del 40% (1)

En general, se observa una **distribución de edad trimodal (2)**:

1. **Primero tenemos la infancia o el período neonatal**, con una ocurrencia del 60-90%. Durante el embarazo, la placenta convierte la DHEA (dehidroepiandrosterona) y DHEA-SO₄ (sulfato de dehidroepiandrosterona), derivadas tanto de la madre como del feto, en estrona (E1) y estradiol (E2), respectivamente. Posteriormente, E1 y E2 ingresan a la circulación fetal y luego estimulan la proliferación glandular del seno, lo que resulta en una ginecomastia neonatal transitoria. Normalmente, esta afección se revierte dentro de las 2-3 semanas posteriores al parto.
2. **En segundo lugar tenemos la pubertad**, y en esta tiene una prevalencia del 4-69%. Es probable que esta amplia variación se deba a diferencias en lo que se considera tejido glandular sub-areolar normal, el médico que realice el diagnóstico y, lo que es más importante, variaciones en la distribución por edades de las poblaciones de pacientes (3). La ginecomastia puberal generalmente comienza a los 10-12 años de edad y alcanza su punto álgido de ocurrencia a los 13-14 años. Por lo general, se revierte dentro de los 18 meses posteriores a su aparición y es poco común en hombres mayores de 17 años (2, 4).
3. **En último y tercer lugar, tenemos a los hombres mayores** (particularmente en aquellos de 50-80 años), con una prevalencia de 24-65%. La ginecomastia senil generalmente se puede atribuir al aumento de la adiposidad con el envejecimiento, debido a que el tejido adiposo es el tejido principal en el que los andrógenos se convierten en estrógenos. Las mayores tasas de producción de estrógenos en los hombres mayores están relacionadas con un aumento relacionado con la edad en la actividad de CYP19 en el tejido adiposo. Otros factores contribuyentes son la disminución de la testosterona y el uso de medicamentos que pueden alterar las concentraciones o acciones de andrógenos o estrógenos (2).

Histología del tejido mamario

Para el que no lo sepa, la histología es la rama de la biología que estudia la composición, la estructura y las características de los tejidos orgánicos de los seres vivos.

Sabemos gracias a los estudios histológicos que **los cambios glandulares que se dan en el tejido mamario durante la ginecomastia son idénticos independientemente de la etiología**, aunque el grado de proliferación glandular depende de la intensidad y la duración de la estimulación.

Las primeras etapas de la ginecomastia se caracterizan por una hiperplasia epitelial ductal (la proliferación y alargamiento de los conductos), aumentos en el tejido conectivo estromal y periductal, aumento de la inflamación periductal, edema periductal intensivo y proliferación fibroblástica del estroma.

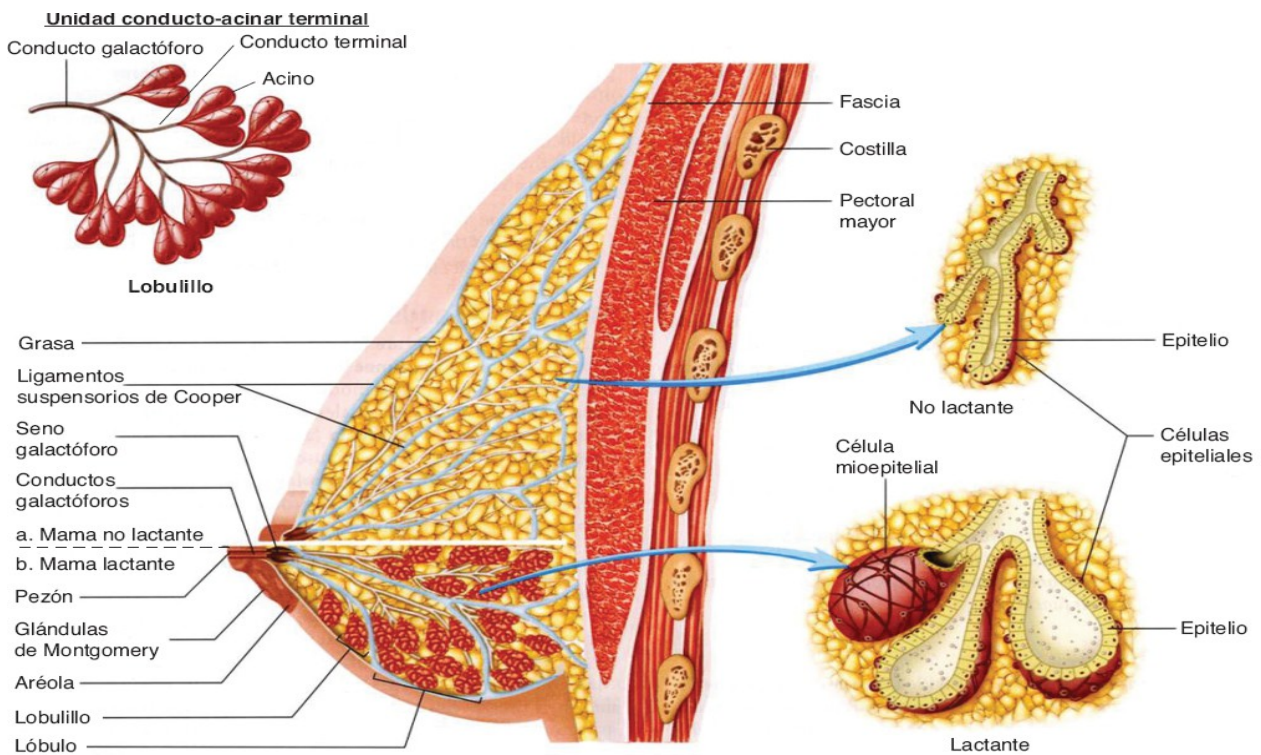


Imagen 1: Estructura del tejido mamario

Todo esto generalmente ocurre en los primeros 6 meses después del inicio y también se correlaciona con dolor o sensibilidad. En las etapas posteriores (después de 12 meses), se produce una marcada **fibrosis estromal**, un ligero aumento en el número de conductos, pero poca o ninguna proliferación epitelial y ninguna respuesta inflamatoria; En consecuencia, no es común experimentar dolor o tirantez en esta etapa.

¿Qué cojones significa eso?

Lo que significa es que durante esos primeros meses, es decir, durante la fase proliferativa, el tratamiento médico puede llegar a ser muy beneficioso, ya que en este punto la estructura glandular aún no ha sido reemplazada por hialinización estromal y fibrosis.

Asimismo, existen varias clasificaciones morfológicas basadas en la elasticidad de la piel, la presencia de un pliegue inframamario (FMI) y grado de ptosis mamaria (5) y siguiendo las recomendaciones de Córdoba y Moschella, la ginecomastia se puede clasificar típicamente en cuatro grados de gravedad creciente, de I a IV (6), que van desde la protrusión areolar simple hasta dos tetas como dos carretas:

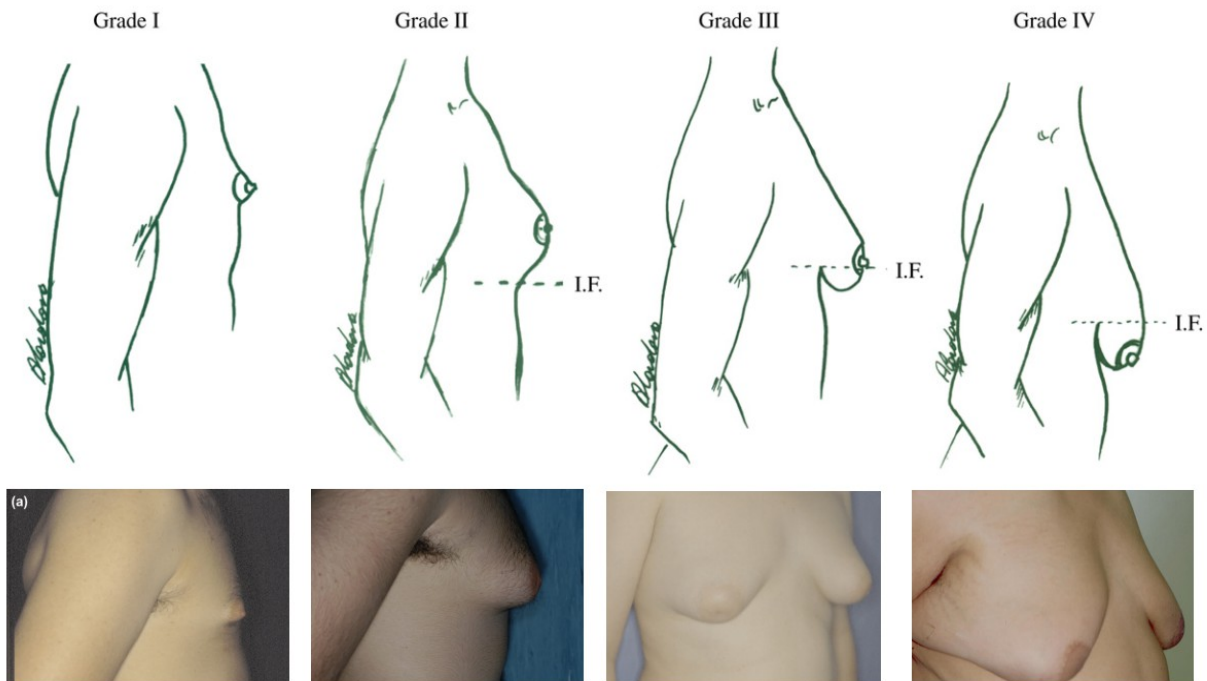


Imagen 2: Clasificación de la ginecomastia según los criterios de Córdoba y Moschella. Lo sé, la de grado 4 parece una abuela.

Patofisiología del tejido mamario

Se cree que la causa principal de la aparición de la ginecomastia es una alteración y por ende, un desequilibrio entre el metabolismo estrogénico y androgénico, más concretamente, debido al aumento absoluto en la producción de estrógenos, una disminución relativa en la producción de andrógenos o una combinación de ambos.

El resumen de los mecanismos fisiopatológicos que la producen son:

- Incremento en el metabolismo estrogénico
 - Secreción directa (testículos/suprarrenales)
 - Aromatización extraglandular de los precursores
 - Disminución del metabolismo excretor
 - Administración exógena
- Disminución del metabolismo androgénico
 - Disminución en la secreción
 - Incremento en su metabolismo excretor
 - Incremento de su fijación a la SHBG
- Alteración en los ratios
 - Pubertad, envejecimiento, cirrosis hepática, hipertiroidismo, drogas, fallo renal, diálisis
- Defectos en el receptor androgénico
- Alta sensibilidad en el tejido mamario

La ginecomastia y las hormonas

En primer lugar, hablaremos de las alteraciones hormonales que dan lugar a la aparición de la ginecomastia:

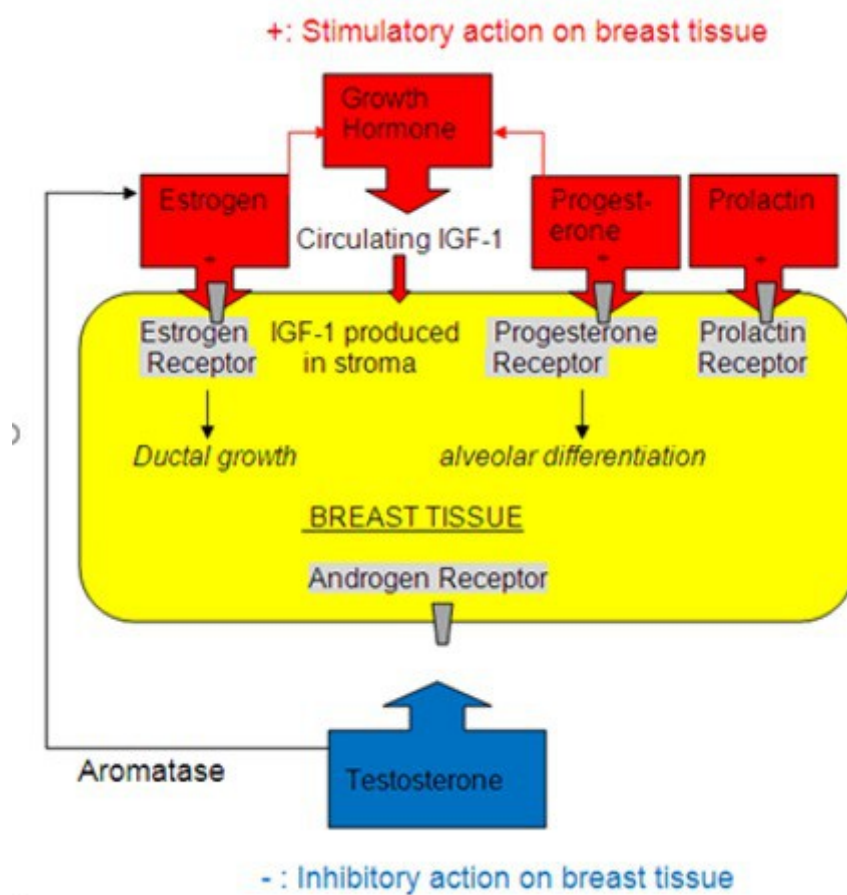


Imagen 3: Hormonas que afectan al crecimiento y diferenciación del tejido mamario

Tanto los **estrógenos** como la **progesterona** actúan de manera integradora para estimular el desarrollo normal del seno femenino adulto. Los estrógenos, a través del receptor estrogénico (ER), promueven el crecimiento ductal, mientras que la progesterona, a través de su receptor de progesterona (PR), promueve el desarrollo alveolar.

Esto se ha demostrado mediante experimentos en roedores con knockout en el ER los cuales muestran un desarrollo ductal muy deteriorado, mientras que los ratones con knockout en el PR poseen un desarrollo ductal significativo, pero carecen de diferenciación alveolar (7, 8).

Lo curioso es que aunque la estimulación de estos dos receptores son vitales para el crecimiento mamario, todo esto no puede darse en ausencia de otros mediadores como la **hGH** y el **IGF-1**; de hecho, por ejemplo el tamoxifeno es muy efectivo ya que no solo actúa como antagonista del ER, sino que también reduce los niveles de IGF-1.

Lo que he dicho no es invención mía, sino que fue confirmado por estudios que involucraron la

administración de estrógenos y hGH a ratas hembras hipofisectomizadas y ooforectomizadas, lo que resultó en el desarrollo de los conductos mamarios. Los efectos de la hGH sobre el crecimiento ductal están mediados por la estimulación de IGF-1.

Esto se demuestra mediante estudios de administración de estrógenos y GH a ratas con knock-out de IGF-1 que mostraron un desarrollo mamario significativamente menor en comparación con controles intactos de la misma edad, y es que de hecho, Walden & Co. demostraron que la producción de ARNm de IGF-1 estimulada por la hGH en la glándula mamaria misma, lo que sugiere que la producción de IGF-1 en el compartimento estromal de la glándula mamaria actúa localmente para promover el desarrollo del tejido mamario (9).

Además, otros datos indican que los estrógenos promueven la secreción de hGH y aumenta los niveles de hGH, estimulando la producción de IGF-1, que a su vez se sinergia con los estrógenos para inducir el desarrollo ductal. En un estudio basado en la población de niños y adolescentes escolares sanos, se encontró que los niveles de IGF-1 estaban elevados en niños con ginecomastia puberal en comparación con niños sin ginecomastia, lo que sugiere que el eje hGH-IGF-1 puede estar involucrado en la patogénesis de la ginecomastia puberal (10).

La **progesterona** tiene efectos mínimos en el desarrollo de los senos sin los efectos concomitantes de la hGH y el IGF-1, lo que indica que la progesterona también interactúa estrechamente con las hormonas hipofisarias.

Por ejemplo, el tratamiento prolongado de perros con progestágenos, como el acetato de medroxiprogesterona o con proligestone, produjo un aumento de los niveles de hGH e IGF-1, lo que sugiere que la progesterona también puede tener un efecto sobre la secreción de hGH (11).

Además, los estudios clínicos han correlacionado los picos de proliferación con fases específicas en el ciclo menstrual femenino. Por ejemplo, dicho pico de proliferación no ocurre durante la fase folicular cuando los estrógenos alcanzan niveles máximos y la progesterona es baja (menos de 1 ng/mL), sino que ocurre durante la fase lútea cuando la progesterona alcanza niveles de 10-20ng/mL y los niveles de estrógenos son 2-3 veces más bajos que en la fase folicular (12).

Además, en estudios inmunohistoquímicos sobre el ER y el PR se ha visto que el mayor porcentaje de células en proliferación, que se encuentra casi exclusivamente en los lóbulos tipo 1, contenía el mayor porcentaje de células positivas para ER y PR. Del mismo modo, existe presencia inmunocitológica de ER, PR y receptores de andrógenos (AR) en la ginecomastia y el carcinoma de mama masculino.

De hecho, en un análisis realizado a varios casos de ginecomastia, se observó que los tres receptores (ER, PR y AR) se expresaba en el 100% de los casos (13). Teniendo en cuenta estos datos y el hecho de que los ratones con knockout de PR carecen de desarrollo alveolar en el tejido mamario, parece que la progesterona, análoga al estrógeno, aumenta la secreción de hGH y actúa a través de su receptor en el tejido mamario para mejorar su desarrollo, específicamente en la diferenciación alveolar (8, 13).

La **prolactina** es otra hormona producida en la pituitaria anterior la cual es integral para el desarrollo del tejido mamario. La prolactina no solo es secretada por la glándula pituitaria, sino que puede producirse en las células epiteliales del tejido mamario normal y en los tumores de mama (14, 15); Esta hormona estimula la proliferación de células epiteliales solo en presencia de unos niveles elevados de estrógenos y mejora la diferenciación lobuloalveolar solo con unos niveles

elevados de progesterona. La galactorrea, que raramente se ve en la hiperprolactinemia, posiblemente sea debida a los bajos niveles de estrógenos como resultado de la supresión de la secreción de LH.

Los andrógenos y la aromatasa

Muchas veces este tipo de problemas, al igual que ocurre con el AGA, no es tanto un problema endocrino, sino autocrino, es decir, de las hormonas, en este caso estrógenos, producidas localmente.

La aromatasa cataliza la conversión de los esteroides androstenediona, testosterona y 16- α -hidroxiandrostenediona en estrona, estradiol-17 β y estriol. Como tal, un exceso de sustratos o un aumento en la actividad enzimática pueden aumentar las concentraciones de estrógenos e iniciar la cascada para el desarrollo del tejido mamario en mujeres y hombres.

Por ejemplo, en las formas más completas de síndromes de insensibilidad a los andrógenos en pacientes genéticamente masculinos (XY), el exceso de andrógenos se aromatiza en estrógenos, lo que da como resultado no solo ginecomastia, sino también una apariencia femenina fenotípica.

Además, los efectos biológicos de la sobreexpresión de la enzima aromatasa en ratones hembras y machos transgénicos para el gen de aromatasa dan como resultado un aumento de la proliferación mamaria. En las transgénicas femeninas, la sobreexpresión de aromatasa promueve la inducción de cambios hiperplásicos y displásicos en el tejido mamario. La sobreexpresión de la aromatasa en los transgénicos masculinos causa un aumento en el crecimiento mamario y cambios histológicos similares a la ginecomastia, un aumento en los receptores de estrógenos y progesterona y un aumento en los factores de crecimiento como TGF-beta y β -FGF (16).

En estos casos, como es obvio, el tratamiento con un inhibidor de aromatasa conduce a la involución de la glándula mamaria (17). Por lo tanto, aunque los andrógenos no estimulan el desarrollo mamario directamente, pueden hacerlo si aromatizan en exceso; situación que suele darse si hay un exceso de andrógenos (como durante el uso de AAS) o un exceso de la actividad de la aromatasa (como ocurre en la obesidad).

Nandrolona, Trembolona y Prolactina

Se tiene la creencia errónea de que las nandrolonas y trembolonas aumentan la prolactina, y es por eso que siempre se intenta añadir o cabergolina o vitamina B6 a los ciclos o incluso, a los post-ciclos.

Sin embargo, a día de hoy, no existe ningún estudio bovino (animales en los cuales se suele emplear tanto nandrolona y especialmente, trembolona) que muestre un aumento de la prolactina; Y digo bovino porque cualquier crecimiento del tejido en estos animales será muy notorio, además de que siempre ha habido mucha preocupación (y por ende, investigación) en torno al consumo de productos derivados de estos animales y de que cualquier hormona que se les haya podido aplicar la pueda consumir una persona en cantidades fisiológicamente relevantes.

Luego, en cuanto a evidencia en humanos se refiere, la única evidencia se limita a un ensayo aleatorizado realizado en humanos para el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis, en el cual (37):

- El **grupo A** recibió 200mg de nandrolona a la semana durante 6 meses.
- El **grupo B** recibió 400mg de testosterona a la semana durante 6 meses.
- Posteriormente, se cruzaron los grupos, de modo que el Grupo A recibió testosterona y el Grupo B recibió nandrolona.

El tratamiento con nandrolona resultó en una reducción de la prolactina de 71ng/mL a 42ng/mL, mientras que la testosterona aumentó ligeramente la prolactina a 78ng/mL.

Es decir, el tratamiento con Nandrolona redujo casi a la mitad los niveles de prolactina con respecto a los valores iniciales, mientras que la testosterona ofreció un aumento relevante, aunque no estadísticamente significativo.

Es cierto que la dosis de testosterona era del doble que la Nandrolona, pero, en primer lugar, la actividad a nivel transcripcional de la Nandrolona es de un 327% mayor en comparación con la testosterona:

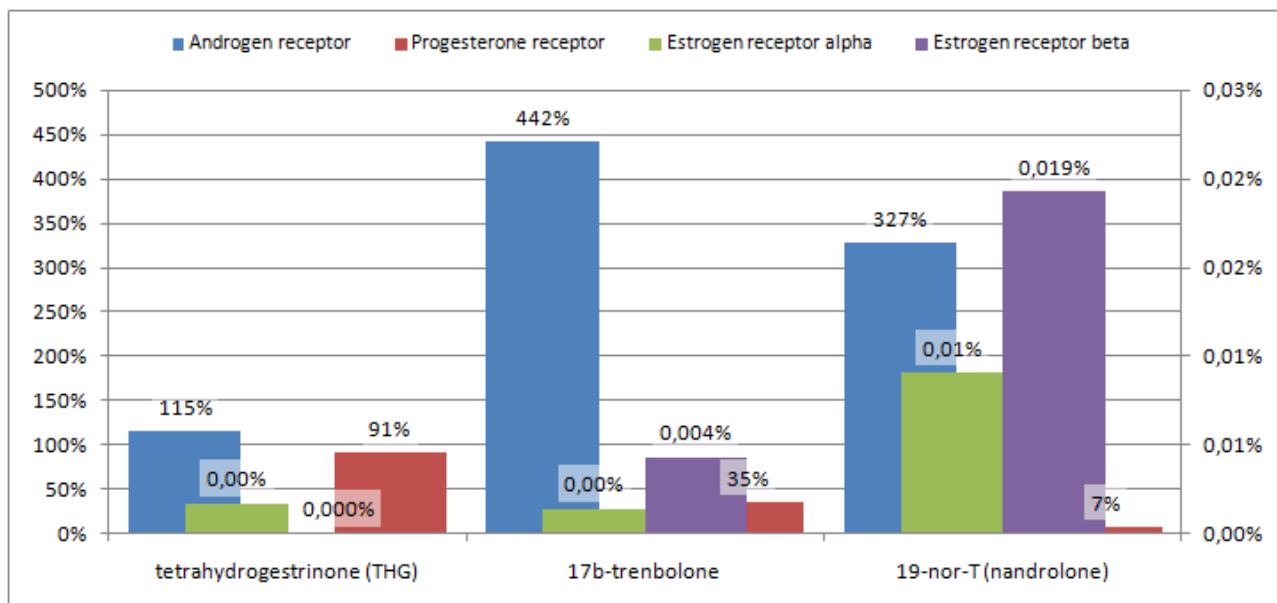


Imagen 4: Potencia relativa en los receptores de andrógenos (en comparación con la testosterona), progesterona (en comparación con la progesterona) y estrógenos alfa y beta (en comparación con el estradiol) de la THG, Trembolona y la Nandrolona.

Y aún si no fuera el caso, ¿no debería haber aunque sea un mantenimiento de estos niveles y no una reducción?

¿A qué se debe la reducción?

La explicación más probable es que esto sea debido, gracias a los datos observacionales de que los andrógenos aromatizables pueden estimular la secreción de prolactina, a una aromatización local la cual produce una proliferación de las células productoras de prolactina en la pituitaria (34, 35).

Asimismo, en humanos (mujeres transexuales, es decir, los que se cambian de sexo de hombre a mujer), se ha visto que tras la administración de estrógenos, los niveles de prolactina se disparan, y en función del tipo de estrógeno que se administre, tendrá más o menos afección en los niveles de prolactina:

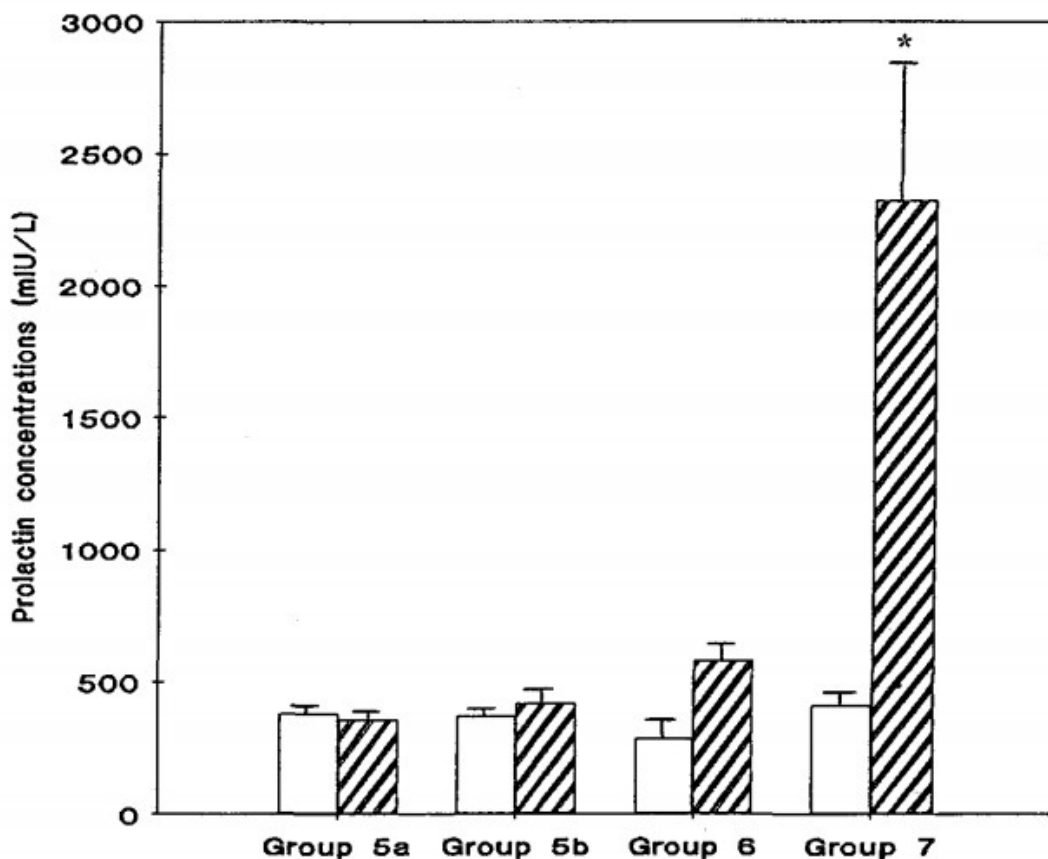


Imagen 5: Niveles de prolactina antes (barras en blanco) y después (barras con líneas) en hombres tras la administración de 100mcg de etinilestradiol (5A), 2000mcg de etinilestradiol (5B). Los grupos 6 y 7 son tras la administración de inyecciones semanales de 10mg de Estradiol a los 5 y 1 mes, respectivamente (36).

Asimismo, parece ser que la DHT no tiene tal efecto.

Entonces, el principal culpable de los incrementos en los niveles de prolactina durante los ciclos de esteroides son los estrógenos y los esteroides aromatizables (por no solo incrementar los niveles de estrógenos a nivel sistémicos, sino también a nivel local).

También es posible que la Nandrolona, por su reducción a DHN, ejerza un efecto sinérgico con los esteroides aromatizables en la secreción de prolactina, así que en conclusión, **la Nandrolona no incrementa la prolactina, y la Trembolona, tampoco.**

Evaluación de la ginecomastia

En primer lugar, hay que hacer una buena anamnesis y recopilar toda la información que nos pueda ser de utilidad, como por ejemplo:

- Historia clínica completa.
- Examen físico.
- Uso de medicamentos.
- Abuso de alcohol o drogas.
- Posibles exposiciones químicas.

En primer lugar si no se encuentra una posible causa aparente, deben buscarse síntomas de alguna posible **enfermedad sistémica subyacente**, como hipertiroidismo, enfermedad hepática o insuficiencia renal.

Además, cabe destacar que una **neoplasia puede ser una posible etiología**, por lo que debe prestarse atención a la duración y el momento en el que comenzó a desarrollarse el tejido mamario (que puede ser cáncer, para que nos entendamos), por lo que un rápido crecimiento del tejido mamario que ha ocurrido en un periodo corto de tiempo es algo que debe investigarse con cierta celeridad.

Asimismo, es importante tener en cuenta síntomas típicos del hipogonadismo tales como problemas de fertilidad, disfunción eréctil y libido, ya que puede ser una de las posibles causas de la ginecomastia.

En mi experiencia y tal y como se recomienda en los manuales de medicina, la exploración es mucho mejor hacerla con la persona tumbada en decúbito supino y palpando desde la periferia hasta la areola, cuando se observe una masa glandular firme, debemos medir su diámetro.

Clínicamente, **la ginecomastia se diagnostica al encontrar tejido mamario subareolar de 2cm o más de diámetro**; y puede ser sospecha de malignidad si se encuentra una masa firme inmóvil durante el examen físico. La presencia de hoyuelos en la piel, retracción o algún tipo de secreción del pezón y/o la presencia de una linfadenopatía axilar son características comunes de la posible presencia de una malignidad; cabe destacar que en aquellas personas con una ginecomastia de menos de 6 meses, es normal que haya presente un aumento de la sensibilidad de la zona, sin embargo, en los casos de cáncer de mama, esto es muy inusual.

Los testículos tampoco deben ser pasados por alto y de hecho es igual de esencial que examinar el posible tejido mamario; si en un examen físico se nota algún tipo de posible masa testicular o si la hCG sérica está elevada, se debe pautar una ecografía testicular; Asimismo, una reducción bilateral de los testículos implican una posible insuficiencia testicular (hipogonadismo primario), mientras que unos testículos asimétricos o una masa testicular sugieren la posibilidad de la presencia de una neoplasia.

También se deben evaluar los posibles hallazgos físicos de afecciones sistémicas subyacentes, como tirotoxicosis, enfermedad por VIH, insuficiencia hepática o renal, obesidad, obesidad, etcétera.

Pruebas de laboratorio

En primer lugar, a cualquier persona que presente una ginecomastia se le debe mirar, de entrada, los siguientes parámetros:

- Testosterona total y libre
- Estradiol en sangre y en orina
- LH
- hCG

Luego, cualquier otra prueba adicional debe adaptarse de acuerdo al historial, resultados del reconocimiento físico y los resultados de estas pruebas iniciales.

Por ejemplo, **unos niveles elevados de beta-HCG o un estradiol sérico notablemente elevado** sugiere la existencia de una neoplasia y por lo tanto, se debe realizar una ecografía testicular para identificar un posible tumor testicular, teniendo en cuenta, sin embargo, la posibilidad de que haya otros tumores no testiculares que también puedan secretar hCG.

Un nivel bajo de testosterona, con una LH elevada y un nivel de estradiol de normal a alto indica la presencia de un hipogonadismo primario. Si la información recopilada en la historia médica de la persona sugiere la existencia de un síndrome de Klinefelter, se debe realizar un análisis del cariotipo para obtener un diagnóstico definitivo.

Unos niveles bajos de testosterona, LH y un estradiol normal indican la existencia de un hipogonadismo secundario, y se deben buscar causas hipotalámicas o hipofisarias, principalmente mediante la realización de una resonancia magnética con contraste y con una medición de prolactina en sangre, además de la realización de una prueba de estimulación con GnRH para evaluar la activación del eje hipotalámico-hipófisis-gonadal.

Si los niveles de testosterona, LH y estradiol están todos elevados, entonces se debe considerar la posibilidad de la existencia de un síndrome de resistencia a los andrógenos.

Si los **niveles de testosterona están bajos o elevados y los niveles de LH son inexistentes y la persona presenta un físico hipermusculado**, entonces se debe sospechar de la posibilidad de un posible abuso de esteroides anabólicos androgénicos.

Asimismo, debe **evaluarse también la función hepática, renal y tiroidea** si el reconocimiento físico sugiere la presencia de insuficiencia hepática, insuficiencia renal o hipertiroidismo, respectivamente.

Además, si el examen del tejido mamario sugiere malignidad, se debe realizar una biopsia. Esto es de particular importancia en pacientes con síndrome de Klinefelter, que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. Por otro lado, si el hallazgo del examen es compatible con un absceso mamario, entonces se justifica la aspiración con aguja fina para microscopía, bacilos ácido-resistentes y cultivo (18).

En la imagen 4, tenéis un diagrama de flujo con un resumen de todo lo expuesto:

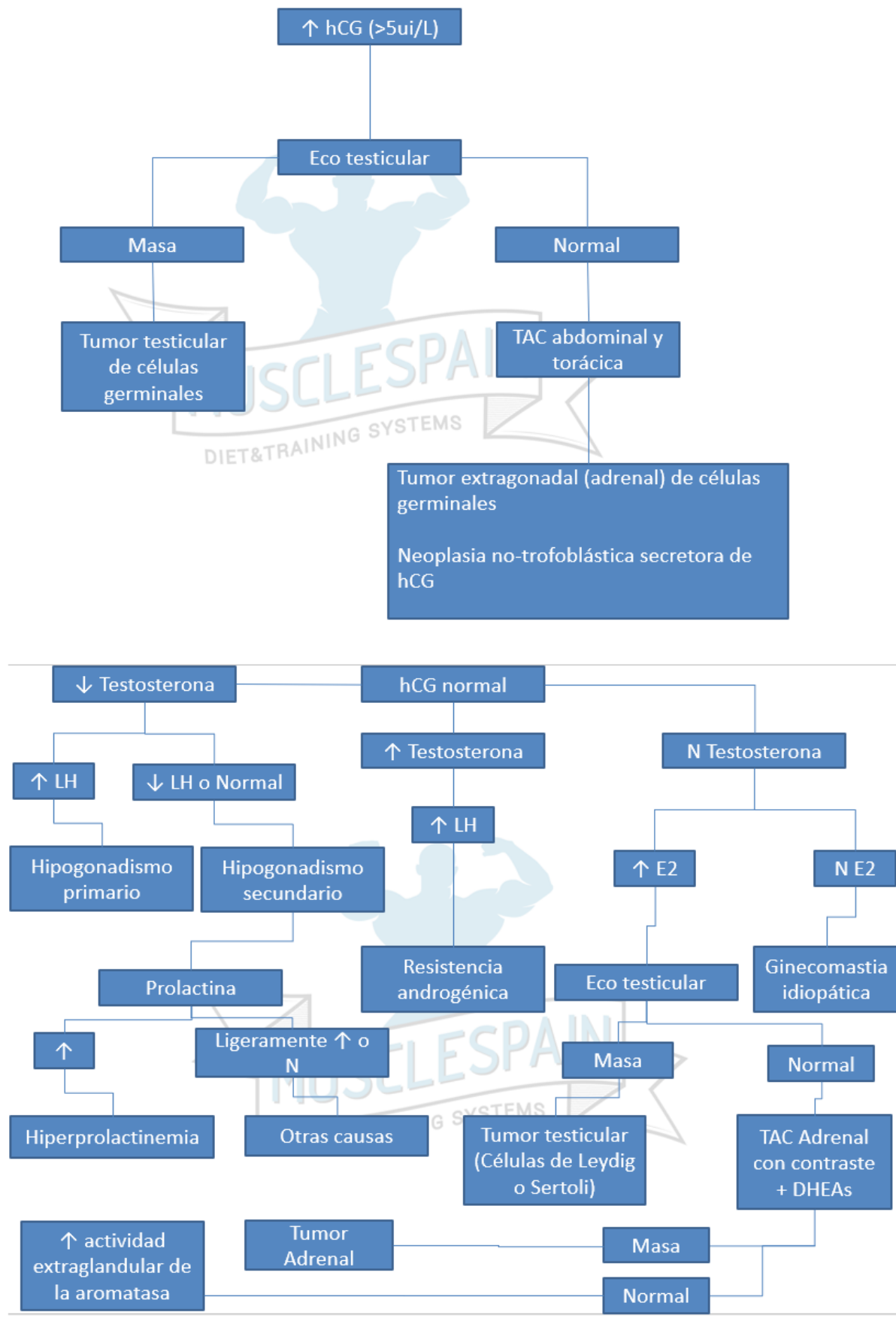


Imagen 6: Diagrama de flujo en el diagnóstico clínico de la ginecomastia

Tratamiento de la ginecomastia

Siempre que sea posible, debe realizarse un tratamiento de la enfermedad endocrinológica o sistémica subyacente. Los tumores testiculares, como los tumores de células de Leydig, de células de Sertoli o de células de la granulosa, deben extirparse quirúrgicamente.

Además de la cirugía, los tumores de células germinales se manejan con quimioterapia con cisplatino, bleomicina y vinblastina o etopósido.

Si se descubre la presencia de una tirotoxicosis subyacente, insuficiencia renal o hepática, se debe iniciar la terapia adecuada. Los medicamentos que causen ginecomastia también deben suspenderse siempre que sea posible en función de su papel en el tratamiento de la afección subyacente, los cuales son:

Mecanismos	Fármaco
Acción estrogénica o unión con el receptor	<i>Crema y productos que contengan estrógenos</i> <i>Digitalis</i> <i>Clomifeno</i> <i>Marihuana</i>
Estimula la síntesis de estrógenos	<i>Gonadotropinas</i> <i>Hormona del crecimiento</i>
Incremento de sustratos aromatizables	<i>Andrógenos exógenos</i> <i>Precusores androgénicos (DHEA, etc...)</i>
Bloqueo de la síntesis de testosterona	<i>Ketoconazol</i> <i>Espironolactona</i> <i>Metronidazol</i> <i>Etomidato</i>
Daño testicular directo	<i>Busulfan</i> <i>Nitrosourea</i> <i>Vincristina</i> <i>Etanol</i>
Bloqueo de la acción de los andrógenos	<i>Flutamida</i> <i>Bicalutamida</i> <i>Finasterida</i> <i>Ciproterona</i> <i>Zanoterona</i> <i>Cimetidina</i> <i>Ranitidina</i> <i>Espironolactona</i>
Desplazamiento de los estrógenos de la SHBG	<i>Espironolactona</i> <i>Etanol</i>

Imagen 7: Fármacos que pueden producir ginecomastia por los mecanismos propuestos a la izquierda.

En el caso de que sea debido al (ab)uso de un fármaco, la mejoría debería ser evidente dentro de un mes después de la interrupción del medicamento causante (19), sin embargo, si la ginecomastia ha estado presente durante más de seis meses, la posibilidad de una regresión es poco probable debido a la presencia de tejidos fibróticos menos reversibles (20). Por supuesto, si una biopsia de seno indica malignidad, entonces se debe realizar una mastectomía.

Si la ginecomastia es grave, no se resuelve, de inicio reciente (menos de 6 meses) y no tiene una causa subyacente tratable, se pueden intentar algunas terapias médicas. Existen 3 clases de tratamiento médico para la ginecomastia, de los cuales hablaré a continuación.

Lo de los 6 meses es importante ya que gracias a una gran cantidad de estudios de caso, se sabe que muchos pacientes con ginecomastia no muestran una mejoría significativa después del tratamiento médico y esto puede estar relacionado con la etapa de la enfermedad en la que se inicie dicho tratamiento, ya que cuando la ginecomastia ha estado presente durante el suficiente tiempo, el tejido mamario se vuelve fibrótico y tiende a ser resistente al tratamiento médico.

Uso de andrógenos (Testosterona, Dihidrotestosterona, Danazol)

Aunque todo esto suene muy bonito, la primera opción no es muy viable, ya que una vez que se establece una ginecomastia, el tratamiento con testosterona en hombres hipogonadales no produce regresión mamaria.

De hecho, el **tratamiento con testosterona** puede producir la aparición de ginecomastia al ser aromatizado a estradiol. Por lo tanto, aunque la testosterona se use para tratar el hipogonadismo, su uso para contrarrestar específicamente la ginecomastia es una mierda como un piano.

Sin embargo, cabe destacar que la **dihidrotestosterona**, un andrógeno no aromatizable, ha sido ampliamente utilizado en pacientes con ginecomastia puberal prolongada con buenas tasas de respuesta (21). El **Danazol**, un andrógeno débil que inhibe la secreción de gonadotropinas, lo que resulta en una disminución de los niveles séricos de testosterona (es decir, se busca una especie de castración química), ha sido estudiado en un ensayo prospectivo controlado con placebo, en el que la ginecomastia se resolvió en el 23% de los pacientes, en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron placebo (22); La dosis utilizada fue de 200mg por vía oral dos veces al día; esto simplemente lo cito por el hecho de que hoy día, se sigue empleando dicho fármaco para el tratamiento de la ginecomastia, así que si es tu caso, cambia de médico.

Uso de antiestrógenos (Clomifeno, Tamoxifeno, Raloxifeno)

Con el **Clomifeno**, la tasa de respuesta es del 64% a una dosis de 100mg/día en un periodo de 6 meses (23), cabe destacar que el uso de dosis más bajas de clomifeno han mostrado resultados variados, lo que indica la necesidad de administrar dosis altas, incluso mayores a 100mg.

A día de hoy, el **tratamiento de referencia es la terapia con Tamoxifeno**, también un antiestrógeno. Este ha sido extensivamente estudiados en estudios aleatorizados y a doble ciego, en los cuales se muestra una regresión estadísticamente significativa en el tamaño del tejido mamario, por ejemplo en la siguiente citación, la tasa de respuesta fue del 80% con una dosis de 40mg diarios durante 1 a 4 meses (24).

Hay un estudio en el cual se comparó el tamoxifeno con el danazol en el tratamiento de la ginecomastia. Aunque el 78% de los pacientes que tomaron tamoxifeno tuvieron una resolución completa, en comparación con solo una respuesta del 40% en el grupo tratado con danazol, la tasa de recaída fue mayor para el grupo de tamoxifeno (25). Otro estudio prospectivo de cohorte encontró que el 90% de los pacientes que tomaban tamoxifeno tuvieron una resolución exitosa de sus síntomas (26). Aunque existe la posibilidad de recurrencia con el cese de la terapia, el tamoxifeno, debido a su perfil de efectos secundarios relativamente bajo y su alta eficacia, puede ser una opción más razonable en comparación con las otras terapias.

Si se usa, **el tamoxifeno se debe administrar a una dosis de 10 a 20mg de una a dos veces al día (10-40mg diarios) durante 3-6 meses (24)**; los sujetos que responderán bien al tratamiento generalmente tienen una mejoría significativa del dolor dentro del primer mes de inicio de la terapia.

El **Raloxifeno**, el cual también se ha utilizado en el tratamiento de la ginecomastia puberal, sin embargo, pero su eficacia debe evaluarse con más en estudios prospectivos aleatorizados (27), de todos modos si se desea emplear para el tratamiento de la ginecomastia, la dosis a emplear sería de 60mg una vez al día vía oral durante un periodo de 3-6 meses.

Uso de inhibidores de la aromatasa (Letrozol, Exemestano, Anastrozol)

Los inhibidores de la aromatasa, como el anastrozol y el letrozol, pueden tener potencial terapéutico (28, 29), pero los ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo no han confirmado su eficacia.

De hecho, en un estudio en el que participaron pacientes que recibieron terapia con bicalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata, solo el tamoxifeno, pero no el anastrozol, redujo significativamente la incidencia de ginecomastia cuando se usó profiláctica y terapéuticamente (30, 31).

En otro estudio con ginecomastia puberal, no se demostró una diferencia significativa entre los grupos de anastrozol y placebo en pacientes con ginecomastia puberal (32). Por lo que en el caso del tratamiento de la ginecomastia, el uso de un IA no es para nada recomendable.

En caso de que se deseen emplear como remedio profiláctico, **en mi experiencia**, la dosis ideal de inicio será de, aproximadamente, 1,25mg para Letrozol, 12,5mg para Exemestano y 0,5mg de Anastrozol 2-3 veces en semana, empleando mediciones periódicas de Estradiol para ajustar la dosis de forma individual en función de la respuesta del paciente.

La cirugía

Cuando la terapia médica es ineficaz, particularmente en casos de ginecomastia de larga duración, o cuando la ginecomastia interfiere con las actividades cotidianas del paciente, o cuando hay sospecha de malignidad de la mama, entonces debe realizarse una intervención quirúrgica para su erradicación.

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico debe posponerse en la ginecomastia puberal, preferiblemente hasta después de la finalización de la pubertad, para minimizar la posibilidad de una ginecomastia recurrente después de la cirugía. Asimismo, la cirugía también debe posponerse hasta que la causa subyacente de la ginecomastia se haya resuelto o haya sido tratada.

El tratamiento quirúrgico incluye la extracción del tejido glandular junto con una liposucción en caso de que sea necesario. Hoy en día, la cirugía es mínimamente invasiva y está asociada con pocas complicaciones y una rápida recuperación ([33](#)). El coste en España de esta intervención es de entre 3000 a 4000€.

Referencias

- [1] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477170/>
- [2] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362482/>
- [3] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477170/>
- [4] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15242307/>
- [5] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233002/>
- [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983883/>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10935020/>
- [8] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8248223/>
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449638/>
- [10] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033660/>
- [11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8645618/>
- [12] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620411/>
- [13] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705322/>
- [14] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7969789/>
- [15] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8459191/>
- [16] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358670/>
- [17] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239119/>
- [18] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955527/>
- [19] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881754/>
- [20] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209041/>
- [21] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6354523/>
- [22] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731125/>
- [23] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6776752/>
- [24] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3664552/>
- [25] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651345/>
- [26] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30079473/>
- [27] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238910/>
- [28] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273427/>
- [29] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605559/>
- [30] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681525/>
- [31] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685254/>
- [32] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356042/>
- [33] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570372/>
- [34] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076335/>
- [35] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/485635/>
- [36] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2260915/>
- [37] <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/106002808001400705>