



Medicina & Laboratorio

ISSN: 0123-2576

gczuluaga@edimeco.com

Universidad de Antioquia

Colombia

Bonilla-Sepúlveda, Oscar Alejandro
Ginecomastia: aspectos generales y etiológicos
Medicina & Laboratorio, vol. 25, núm. 1, enero-marzo, 2021, pp. 393-408
Universidad de Antioquia

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=716479667003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Ginecomastia: aspectos generales y etiológicos

Gynecomastia: general and etiological aspects

Oscar Alejandro Bonilla-Sepúlveda¹

Resumen. La ginecomastia es el crecimiento mamario benigno en el varón. Etiológicamente se clasifica en fisiológica y patológica. La ginecomastia fisiológica se presenta frecuentemente en ciertos periodos de la vida, como la época neonatal, puberal y senil. La patológica se asocia a múltiples factores, incluyendo los hormonales, los de origen tumoral, y al uso de ciertos medicamentos, entre otros; sin embargo, en muchos pacientes no se consigue identificar nunca la causa. La historia clínica y el examen físico son los pilares fundamentales que permiten orientar hacia la etiología, con el apoyo de pruebas de laboratorio e imagenología que permitan descartar una enfermedad clínica subyacente. En los casos moderados o severos, la cirugía es el tratamiento de elección. El objetivo del presente manuscrito es discutir algunos puntos de interés acerca de los aspectos más importantes relacionados con la ginecomastia, incluyendo la fisiopatología, la clínica y el diagnóstico, además de presentar las principales causas asociadas a esta condición. Por último, se describen los tipos de tratamiento disponibles para estos pacientes.

Palabras clave: ginecomastia, hipogonadismo, testosterona, andrógenos, estrógenos.

Abstract. Gynecomastia is the benign breast enlargement in males. Etiologically it is classified as physiological and pathological. Physiological gynecomastia is more frequently observed in newborns, adolescents, and in older men. Pathological gynecomastia is associated with multiple factors, including hormonal and of tumor origin, and to the use of certain medications, among other factors; however, in many patients the underlying cause may never be identified. Anamnesis and physical examination are the fundamental pillars that will guide towards the etiology, with the support of laboratory and imaging tests to rule out an underlying disease. In moderate or severe cases, surgery is the treatment of choice. The aim of this article is to discuss some key points

¹ Médico, Especialista en Mastología, MSc en Epidemiología y Salud Pública. Grupo de Investigación en Cáncer (IDC), Clínica Las Américas. Profesor, UniRemington. Medellín, Colombia. E-mail: oscaralejandrobbonilla@gmail.com, mastologia.bonilla@gmail.com.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2021;25:393-408. <https://doi.org/10.36384/01232576.353>.

Recibido el 18 de agosto de 2020; aceptado el 13 noviembre de 2020. Editora Médica Colombiana S.A., 2021[©].

about the most important aspects related to gynecomastia, including pathophysiology, symptoms and diagnosis, in addition to presenting the main causes associated with this condition. Finally, the types of treatment available for these patients are described.

Keywords: gynecomastia, hypogonadism, testosterone, androgens, estrogens.

Introducción

La ginecomastia (GM) es la proliferación benigna del tejido glandular mamario en el varón. La palabra ginecomastia se deriva de los términos griegos *gyne* que significa femenino, y *masto* que significa senos [1]. Puede ser uni o bilateral, y estar asociada a sensación de tensión o dolor [2,3]. Es la patología mamaria más frecuente en el varón, y el motivo de consulta, generalmente, es por razones estéticas (86%) [4], con un importante impacto psicológico en la autoestima [5].

La prevalencia de GM se estima entre 32% a 65% en la población masculina [6-9], varía según la edad, y se considera normal en el neonato, en púberes, adolescentes y en la tercera edad [10]. En la pubertad puede afectar alrededor del 50% al 60% de los niños y adolescentes, y es usualmente bilateral, la cual se resuelve de manera espontánea en un plazo no mayor a 2 años [9,11]. La prevalencia de la GM aumenta con la edad, alcanzando un 40% a 55% en estudios de autopsias de adultos [6-8,10].

La GM fisiológica es benigna y autolimitada [11], en tanto que la patológica se asocia a múltiples factores, incluyendo los hormonales, los de origen tumoral, y los asociados a enfermedades renales y hepáticas, entre otros; sin embargo, en muchos de los pacientes no se consigue identificar la causa [12]. La GM no debe ser considerada como una condición premaligna que conduzca eventualmente a cáncer de mama en el varón [9].

En la presente revisión se pretende abordar algunos puntos de interés acerca de los aspectos clínicos, fisiopatológicos y diagnósticos de la GM, y presentar las principales causas asociadas a esta condición. Por último, se describen las opciones de tratamiento disponibles para estos pacientes.

Fisiopatología

El mecanismo exacto que conduce al desarrollo de GM no se conoce por completo [9]. Los estrógenos estimulan la proliferación del tejido mamario, mientras que los andrógenos la inhiben [13]; en general, se postula que la GM puede ser ocasionada por: 1) un aumento en la producción de estrógenos (endógenos, exógenos o de origen tumoral); 2) una disminución de los andrógenos (concentración o función); o, 3) por una alteración de la relación estrógenos/andrógenos, que tiene como resultado un mayor efecto de los estrógenos plasmáticos o intramamarios, los cuales estimulan el crecimiento y la diferenciación de la glándula mamaria [14]. También, se debe tener presente que la actividad de los receptores de estrógenos y andrógenos pueden modificar la acción de las hormonas [9].

El exceso de estrógenos puede tener su origen por un aumento en su producción, ya sea a nivel de las gónadas, como sucede por un tumor de células de Leydig o de Sertoli, o a nivel de la corteza adrenal. El aumento de los es-

trógenos también puede ser el resultado de un incremento en la conversión periférica de andrógenos a estrógenos por la enzima aromatasa, principalmente a nivel del tejido adiposo [13]. El aumento de la concentración de la aromatasa o de su actividad es un elemento clave en el desarrollo de GM [11], y entre algunos de los factores asociados con esto, se describen el estímulo de la hormona luteinizante (LH), la obesidad y el alcohol [9]. Finalmente, los estrógenos altos pueden deberse a la administración exógena de los mismos, ya sea con fines terapéuticos o por exposición a estrógenos en suplementos o fitoestrógenos, entre otros [13].

La disminución de andrógenos, por su parte, puede deberse a un hipogonadismo primario, como sucede ante un trauma testicular o infecciones, o a hipogonadismo secundario a enfermedades de origen hipotalámico o pituitario, entre otras, que pueden llevar a la deficiencia de testosterona [11]. Otros factores como la pérdida de peso marcada y la radiación, que también causan deficiencia secundaria de testosterona, se han asociado con GM [9].

En cuanto a la GM por una alteración de la relación estrógenos/andrógenos, esta puede ser más difícil de evaluar, ya que tanto los estrógenos como los andrógenos pueden estar dentro de los rangos normales de referencia. Se asocia con la pubertad, senectud, enfermedades renales y hepáticas, e hipertiroidismo, entre otras condiciones [13].

Normalmente, el varón tiene poco tejido mamario, usualmente compuesto por estroma fibroso, algunos conductos y sin lobulillos. En la GM hay proliferación del tejido conectivo periductal, elongación y ramificación de los ductos lactíferos [15]. Al comienzo se produce una proliferación ductal, con hiperplasia

epitelial e incremento del tejido conectivo estromal y periductal, asociada con incremento de la vascularización y edema [10].

Clínica

La GM se presenta como resultado de la hipertrofia del tejido glandular mamario en el varón, uni o bilateral, concéntrica al pezón y la areola, y su crecimiento puede ser rápido o progresivo [2]. En el pezón y la areola no suelen ocurrir cambios significativos, pero en algunos casos hay ensanchamiento y puede asociarse a sensación de tensión o dolor [5].

Es la patología mamaria más común en el varón, y el motivo de consulta con mucha frecuencia es por razones estéticas (86%), debido a que el volumen mamario se considera una característica de la mujer, lo cual ocasiona una apariencia afeminada en el varón [4] (**figura 1**). Otros síntomas son el dolor (27,3%), y en muy raras ocasiones se puede presentar telorrea (3%). La afectación bilateral es la más frecuente, y está asociada a un mayor tiempo de evolución [4], mientras que la unilateral tiene un menor tiempo de evolución y no tiene una lateralidad predominante [4].

Causas de ginecomastia

Como se mencionó previamente, el proceso fisiopatológico de la GM incluye de alguna manera el desequilibrio entre la acción de los estrógenos y los andrógenos sobre el tejido mamario, por múltiples mecanismos. La GM se puede clasificar como fisiológica y patológica, pero se debe tener presente que la mayoría de los casos terminan con un diagnóstico de GM idiopática



Figura 1. Ginecomastia grado III.

[3]. La fisiológica, por lo general, se resuelve en un plazo entre 6 meses y 2 años, y si persiste debe evaluarse una posible causa patológica [11]. Algunas de las causas patológicas son raras, y en cerca del 10% de los pacientes afectados, puede haber más de una implicada. En la **tabla 1** se enuncian las principales causas de GM, de las cuales serán abordadas las más comunes, a continuación.

Ginecomastia fisiológica

La GM fisiológica ocurre hasta en el 25% de todos los casos [12]. La prevalencia es predominante en tres grupos de edad; en los neonatos es del 65% al 90%, en púberes y adolescentes tiene una prevalencia del 50% al 60%, aunque estos porcentajes varían en las diferentes series [9], y en la tercera edad está entre el 35% y el 65% [10]. Por su alta prevalencia, y sin poderse determinar una causa patológica, en estos periodos de la vida se considera normal, y se habla de GM patológica como aquella que aparece fuera de los periodos descritos, y en los casos en que se puede determinar una causa subyacente [10].

Neonatal

En los neonatos la GM es causada por el estímulo de los estrógenos maternos

que atraviesan la placenta. No parece existir diferencias entre el tejido mamario de varones y mujeres, y generalmente se produce un periodo de remisión a las 2 o 3 semanas posparto, aunque puede ser hasta de 6 meses; posteriormente, el tejido mamario sufre un proceso de involución, y no se desarrolla hasta el momento de la pubertad en las mujeres, a consecuencia del aumento en la producción de estrógenos por los ovarios [16].

Puberal

La pubertad es una de las etapas más importantes de la vida, definida como un periodo de transición en el cual el niño adquiere las características sexuales secundarias, la capacidad reproductiva y la talla final [17]. En unos estudios se reporta una prevalencia durante el desarrollo puberal entre el 22% y el 69% [9], en tanto que otros reportan entre el 50% y 60% [11], especialmente en los estadios III y IV de Tanner (13-14 años) [18]. En el 90% de los casos se resuelve en un periodo de 2 años [18,19], y completamente entre los 16 y 17 años; si persiste, se considera GM puberal persistente, o si se presenta en la etapa prepuberal, siempre se considera patológica y se recomienda una observación periódica [11,20-23]. Algunos niños pueden experimentarla de forma intermitente [18].

Senectud

En los hombres adultos, la prevalencia reportada también muestra variaciones, en parte debido a los criterios diagnósticos aplicados, y en parte debido a la población de estudio seleccionada [9]. En general, se estima que la prevalencia de GM varía entre 32% y 65% en los varones entre los 50 y 80 años de edad [6-9]. A esta edad comienza la deficiencia de andrógenos que cursa con cambios fisiológicos

Tabla 1. Causas asociadas con el desarrollo de ginecomastia**Fisiológica**

Neonatal

Puberal

Senectud

Patológica

Farmacológica

Neoplasias

Deficiencia primaria y secundaria de testosterona

Hipogonadismo

Hiperprolactinemia

Hiperestrogenemia, estrógenos exógenos o fitoestrógenos

Enfermedades tiroideas

Diabetes

Obesidad

Exceso de leptina

Desnutrición

Enfermedad hepática o renal

Sustancias de abuso

Anabólicos

Antiandrógenos

Tóxicos

Infección por VIH

Alteraciones genéticas

Idiopática

hormonales, incluyendo en la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) a nivel hipotalámico y en la hormona luteinizante (LH) en la hipófisis, además de presentarse una disminución en el número de las células de Leydig testiculares que conlleva un hipogonadismo relativo, con disminución de

los niveles plasmáticos de testosterona [24]. La concentración de testosterona disminuye cerca de 0,5% a 2% por año después de los 50 años [25]; por otra parte, los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, del inglés, *Sex Hormone Binding Globulin*), que cumple la función de unirse a hormonas sexuales específicas libres, aumentan con la edad, en 1,2% cada año [25]. Algunos tejidos también muestran menor efecto androgénico asociado a la reducción en la concentración de sus receptores [26].

Ginecomastia patológica

En los adultos, la causa de una patología asociada a la GM debe ser descartada, al igual que se debe indagar sobre el uso de medicamentos asociados a esta condición [9,27,28]. La prevalencia de la GM que se asocia con un estado patológico se encuentra entre el 45% y 50% de los casos [9]. Son diversas las causas patológicas asociadas con el desarrollo de GM; entre ellas, las secundarias a enfermedades, las asociadas al uso de medicamentos y sustancias de abuso, y en algunos casos, las que se presentan como resultado de tumores o desórdenes genéticos [29]. En la **figura 2** se observa la distribución de las causas asociadas con el desarrollo de GM, en un estudio realizado con 786 hombres adultos que no utilizaban esteroides anabólicos ni marihuana [30].

Secundaria a enfermedades

Son múltiples las enfermedades que pueden cursar con GM por diversos mecanismos. En los pacientes con GM se ha encontrado en un 10% hipoandrogenismo, en el 16,4% hiperprolactinemia, y en el 10,5% hiperestrogenemia. Se considera que la prolactina

estimula directamente el crecimiento mamario; además, causa hipogonadismo secundario y altera la relación andrógenos/estrógenos [3,4].

El hipotiroidismo se asocia con una disminución de la secreción de testosterona y con frecuencia los pacientes desarrollan hiperprolactinemia. Por otra parte, el hipertiroidismo severo puede ser causa de GM en un 8% de los casos; se produce un aumento de la SHBG, y dado que el estradiol se une con menos avidéz a la SHBG que la testosterona, parece haber un aumento en la proporción de estradiol libre con respecto a testosterona libre, lo que puede resultar en GM clínicamente evidente [12,31].

La obesidad, en especial la visceral, está asociada con disminución de las concentraciones de testosterona a tra-

vés de la conversión a estradiol por la aromatasa, principalmente a nivel de tejido adiposo [11]; diversos estudios refieren que la actividad aumentada de la aromatasa por la edad es debida al incremento de la grasa corporal [10,32,33]. La diabetes, por su parte, se asocia con mayor prevalencia de hipogonadismo, como resultado de la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Los varones con diabetes tipo 2 tienen niveles bajos de testosterona, LH y hormona folículo estimulante (FSH). La resistencia insulínica y el aumento de los niveles de leptina con su resistencia asociada, condicionan la disminución de los pulsos de LH, y por ende, disminución de testosterona [34]. Se ha encontrado mayor prevalencia de hipogonadismo en un tercio de los pacientes masculinos con diabetes tipo 2, quienes mostraron concentraciones bajas de testos-

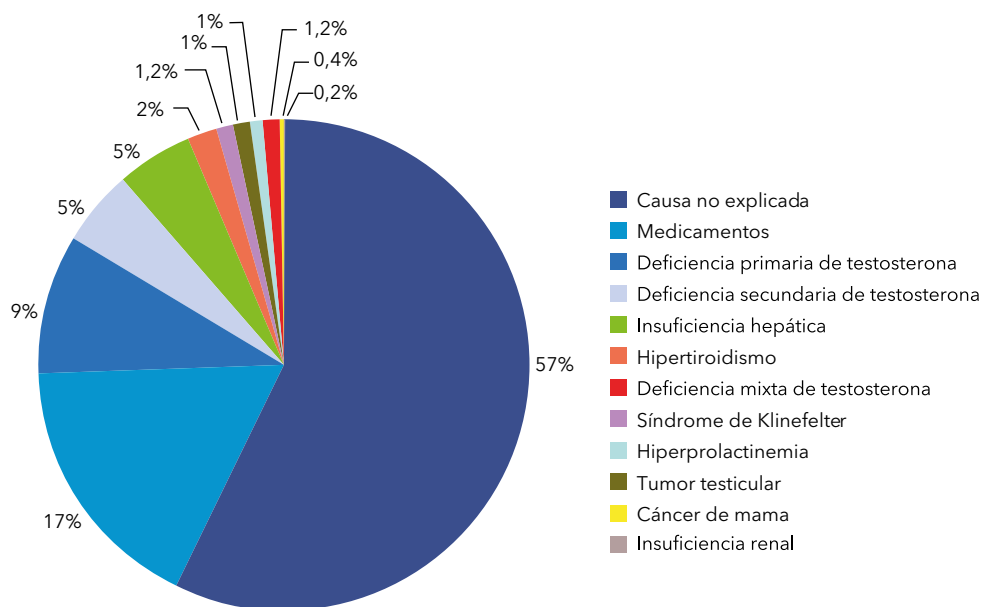


Figura 2. Distribución de las causas asociadas con el desarrollo de ginecomastia en 786 hombres, en donde se excluyeron los individuos que usaban anabólicos o marihuana [30].

terona libre, acompañadas de niveles inapropiadamente normales de LH y FSH [34]. El hipogonadismo secundario como causa, ocurre aproximadamente en el 2% de los casos [35].

En las enfermedades que cursan con malnutrición como fibrosis quística, colitis ulcerativa, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal crónica (IRC), síndrome de inmunodeficiencia humana y desnutrición, en las cuales se incrementa la ingesta calórica como parte del tratamiento, se presenta un aumento en la producción tanto de estrógenos como de andrógenos. Si hay disfunción hepática ya establecida que dificulte la degradación de los estrógenos, se produce un aumento de la relación estrógenos/andrógenos, lo que puede ocasionar un hipogonadismo hipogonadotropo funcional, provocado por el compromiso nutricional [36]. Por su parte, en la IRC, el incremento de la uremia puede llevar a un daño en las células de Leydig [37].

En la cirrosis hepática la prevalencia de GM es del 44%. Se presenta debido a la disminución del catabolismo de la androstenediona y de los estrógenos, con disminución de los niveles séricos de testosterona y aumento de los niveles de estradiol [38].

La IRC es causa de GM debido a que estos pacientes presentan a menudo hipogonadismo, con defectos en la esteroidogénesis testicular [39]. Finalmente, un bajo porcentaje de pacientes con VIH presentan GM secundaria a la lipodistrofia, o asociada al tratamiento antirretroviral [40].

Farmacológica

Algunos medicamentos, a través de su mecanismo de acción, pueden in-

terferir con la producción o acción de las hormonas sexuales o de la prolactina. Algunos debido a sus propiedades estrogénicas o a que aumentan la producción de estrógenos, y otros debido a que alteran o modifican de alguna manera la acción o metabolismo de los andrógenos. Varios estudios han demostrado un grado A (asociación comprobada) de evidencia relacionada con la GM [9,41].

Los antiandrógenos que actúan bloqueando el receptor de los andrógenos, son los más frecuentemente asociados a GM; entre el 40% al 70% de los pacientes con terapia antiandrogénica para carcinoma prostático, manifiestan GM como efecto secundario, dependiendo del tipo del medicamento utilizado y de la duración del tratamiento [42].

El acetato de ciproterona es un gestágeno antigonadotropo, y se puede administrar con etinilestradiol. La cimetidina es también un antiandrógeno, en tanto que los digitálicos actúan en el receptor de estrógenos. El ketoconazol, por su parte, es inhibidor de enzimas que intervienen en la síntesis de testosterona [42].

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio, antagonista de la aldosterona, que se usa como tratamiento de la ascitis en los pacientes con cirrosis hepática en hipertensión arterial resistente y en falla cardíaca con fracción de expulsión reducida. Tiene una estructura similar a los estrógenos y progestágenos, ejerciendo una acción competitiva inhibitoria sobre el receptor de los andrógenos. En un estudio inicial, en pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron este tratamiento, se observó que el grupo tratado presentó GM y mastalgia en un 10%, comparado con el 1% en el grupo control [43].

Finalmente, vale la pena mencionar las estatinas, las cuales se ha encontrado que disminuyen los niveles de testosterona circulante y se asocian con un riesgo aumentado de GM [44]. En la **tabla 2** se enuncian algunos de los principales medicamentos asociados con GM [9].

Sustancias de abuso, fitoestrógenos y tóxicos

El uso y abuso de esteroides anabólicos es la causa más frecuente de GM en adultos [45]. El uso de esteroides anabólicos androgénicos, gonadotropinas y hormonas de crecimiento, siempre se debe investigar debido a que son una causa muy importante de GM, y por ser de uso ilícito en eventos deportivos puede omitirse por el paciente; estas sustancias también pueden suprimir la espermatogénesis [46]. Aún más, se ha encontrado que el 15% de los suplementos nutricionales contienen anabólicos androgé-

nicos no declarados en lista de ingredientes [9].

El alcoholismo produce una disminución de la concentración de testosterona sérica y atrofia testicular, comportándose como un tóxico a nivel de las células de Leydig [9]. Se ha demostrado que en el alcoholismo también se produce aumento de los niveles de beta-endorfinas, que a su vez suprimen la secreción de GnRh a nivel hipotalámico, y la testosterona a nivel testicular. Al mismo tiempo, el alcoholismo puede llevar a cirrosis hepática y fibrosis testicular [47].

Sustancias químicas como xenoestrógenos derivadas de plásticos, pesticidas e insecticidas, contaminan el ambiente, se ligan al receptor de estrógenos o alteran el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Los fitoestrógenos, como los productos derivados de la soya, se han asociado con GM, al igual que otros utilizados como cosméticos y en algunos alimentos [12]. La marihuana, por su parte, interactúa con los receptores estrogénicos y estimula el crecimiento mamario, similar a los alucinógenos y otros estimulantes como la cocaína o la heroína [12,48]. Otro origen de estrógenos exógenos proviene de las carnes de animales tratados con hormonas [12].

Tumoral

Los tumores testiculares corresponden al 3% de los casos de GM y puede ser la primera manifestación clínica de cáncer testicular. El hiperestrogenismo en el seminoma se considera que es debido a la producción de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), la cual aumenta la actividad de la aromatasa en las células de Leydig, teniendo como resultado un exceso de estradiol y una disminución de

Tabla 2. Principales grupos de medicamentos asociados con el desarrollo de ginecomastia

Hormonas exógenas

Antiandrógenos e inhibidores de la síntesis de andrógenos

Antiulcerosos

Quimioterápicos

Fármacos psicoactivos

Antihipertensivos

Antibióticos

Bloqueadores de dopamina

Drogas de abuso

Estatinas

Antirretrovirales

Inmunomoduladores

testosterona [12]. Otras neoplasias en las cuales también hay aumento de la hCG son el cáncer gástrico, el renal y el pulmonar [10]. En el tumor de Sertoli, está incrementada la secreción de estrógenos [49].

En los tumores adrenales feminizantes se presenta la GM como la principal manifestación clínica en los adultos, debido al aumento en la producción de estrógenos [11,50].

Genética

El trastorno cromosómico más común asociado a hipogonadismo es el síndrome de Klinefelter, donde se genera una deficiencia primaria de testosterona, y en el que hasta el 70% de los pacientes presentan GM; a su vez, en esta población de pacientes hay mayor riesgo de cáncer de mama [9,51]. La GM también se presenta en la anorquia bilateral y cuando hay defectos en enzimas testiculares como la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa o la 17-cetoesteroide reductasa [39].

Idiopática

La etiología idiopática es la más frecuente, en el 60% de los casos, pertenece a este grupo la GM que se presenta en el adulto con anamnesis y examen físico normales, además sin alteraciones en los valores de estrógenos y testosterona, y que se diagnostica por exclusión después de descartar otras causas [30,52].

Pseudoginecomastia

La pseudoginecomastia es el diagnóstico diferencial más importante de la GM, y comprende el depósito de grasa pectoral en hombres con obesidad,

también llamada lipomastia o adipomastia, y se diferencia porque la grasa es de consistencia blanda en toda el área pectoral, mientras que el tejido glandular es firme y retroareolar [53].

Diagnóstico

El examen físico y la historia clínica son herramientas importantes en la evaluación del paciente con GM y pueden ser suficientes para establecer un diagnóstico etiológico, y determinar los estudios complementarios necesarios para iniciar el tratamiento adecuado. Inicialmente, se debe tratar de descartar pseudoginecomastia, un cáncer de mama o testicular [9]. Se debe obtener la información detallada del inicio y la duración de la GM, y si se ha presentado previamente. Se debe indagar sobre el uso de medicamentos, suplementos y drogas de abuso, al igual que una posible exposición a estrógenos exógenos [13].

El examen físico requiere tomar medidas antropométricas como peso, talla y la determinación del índice de masa corporal (IMC) según la fórmula: peso (kg)/talla (m²). Se considera un peso normal si hay un IMC <25 kg/m², sobrepeso con un IMC entre 25 kg/m² y 30 kg/m², y obesidad con IMC \geq 30 kg/m². Se deben examinar signos de virilización, definir el estadio de acuerdo con la escala de Tanner, y realizar examen testicular haciendo énfasis en su tamaño y presencia de masas. Al examinar la mama masculina, se recomienda hacerlo en posición sentado para la inspección mamaria de su forma, tamaño, simetría, ptosis, cambios cutáneos, evaluación pezón/areola, distancia horquilla esternal y palpación de fosa axilar en búsqueda de adenopatías, y en posición de decúbito supino para realizar la palpación de

forma circular o en zigzag, buscando presencia de masas o telorrea.

Para evaluar el tamaño de la glándula mamaria, se palpa con los dedos índice y pulgar en forma de pinza. Esta tiene consistencia firme, a diferencia del tejido graso que es blando. Se debe medir su diámetro en sentido vertical y transversal en centímetros, y se considera clínicamente significativo un diámetro de 2 cm o más; por lo tanto, el diagnóstico de GM es clínico [6]. La GM, según la clasificación de Simon [54], se describe en la **tabla 3**.

De acuerdo con las recomendaciones establecidas, se sugiere que los pacientes con GM se realicen estudios paraclínicos que incluyan el análisis del perfil hormonal y química sanguínea. En las hormonas a evaluar se deben incluir testosterona, testosterona libre (biodisponible), SHBG, estradiol, hCG, LH, FSH, prolactina, T3, T4 y TSH. El estudio de función hepática y renal debe incluir creatinina y transaminasas (ALT, AST) [11,37,53,55,56].

Las concentraciones elevadas de gonadotropina combinadas con concentraciones bajas de testosterona sugieren una deficiencia primaria de testosterona. Las concentraciones altas de LH con testosterona normal (compensada), pueden causar GM debido al efecto estimulante de la LH sobre la aromatasa. En los casos

de producción testicular de hCG, las concentraciones de testosterona pueden estar entre normales y altas, en tanto que las de LH y FSH usualmente están suprimidas. Sin embargo, es recomendable no hacer el diagnóstico solo con base en unos niveles hormonales dentro de los rangos establecidos como normales, y se sugiere una tamización multisistémica para que se aumente la sensibilidad diagnóstica [9].

El hipogonadismo se define por niveles de testosterona total <3 ng/mL, la hiperprolactinemia por niveles de prolactina >20 ng/mL y el hiperestrogenismo por niveles de estradiol >60 pg/mL, aunque los valores pueden variar un poco entre los laboratorios. En un estudio en población latina se encontró que el hipogonadismo fue responsable del 11,1% de casos de GM [3].

Las imágenes diagnósticas pueden incluir ecografía mamaria, testicular y mamografía [9]. La ecografía mamaria puede ser útil para diferenciar la GM de los depósitos grasos cuando existe duda al examen físico, y la mamografía es indispensable si existe sospecha de cáncer de mama, y se debe recurrir a la biopsia para su confirmación [53,57,58]. La ecografía testicular se debe realizar cuando hay sospecha de una masa testicular o adrenal. Los paraclínicos sugeridos para el abor-

Tabla 3. Clasificación de Simon de la ginecomastia

Grado I: pequeño aumento de volumen mamario visible sin piel redundante

Grado II A: moderado aumento de volumen mamario sin piel redundante

Grado II B: moderado aumento de volumen mamario con piel redundante

Grado III: severo aumento de volumen mamario con piel redundante (como una mama ptósica femenina)

daje del paciente con GM, se resumen en la **tabla 4** [9].

Tratamiento

Es importante al momento de determinar un tratamiento, identificar la causa y la severidad de la GM para iniciar el manejo más adecuado. Si la GM es leve y el estudio diagnóstico no revela patología de base, se indica manejo conservador con seguimiento cada 3 a 6 meses, debido a que la condición es usualmente autolimitada y asintomática [37].

Tabla 4. Paraclínicos sugeridos en la aproximación diagnóstica de la ginecomastia

Laboratorios de primer nivel

Hormona luteinizante (LH)

Hormona folículo estimulante (FSH)

Estradiol

Globulina fijadora de hormonas sexuales sérica (SHBG)

Hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG)

T3, T4, TSH

Prolactina

Pruebas de función hepática: transaminasas, albúmina

Pruebas de función renal: creatinina, urea

Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA)

Alfa-fetoproteína

Testosterona total y libre

Glicemia

Imagenología

Ecografía mamaria y testicular

Mamografía

Laboratorio adicional

Análisis genético/cromosómico

En pacientes con obesidad se debe indicar un tratamiento interdisciplinario, con cambios dirigidos del estilo de vida, terapia cognitivo-conductual, y algunas veces con tratamiento farmacológico y quirúrgico. Si la sospecha de la causa de la GM es el uso de un medicamento o agente exógeno, este se debe suspender, observándose por lo general mejoría, un mes posterior a su discontinuación [10].

Farmacológico

Se plantea el tratamiento farmacológico en los casos de GM patológica de causa idiopática, que tienen afectación psicológica, que se asocian con dolor o tensión persistente, o que interfieren en las actividades diarias, con tamaño menor a 4 cm, y de menos de 1 año de evolución. La FDA no ha aprobado ningún tratamiento farmacológico para la GM hasta el momento; sin embargo, se vienen utilizando varios tratamientos hormonales, algunos de ellos mostrando eficacia [10,59].

Dentro del tratamiento farmacológico, se utilizan tres tipos de terapias: andrógenos, antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa; es importante resaltar que han mostrado más utilidad en las GM de inicio reciente [60].

Entre los andrógenos, el danazol es el más utilizado, con una mejoría en el 75% de los casos. Puede producir efectos secundarios como aumento de peso, edema, acné y trastornos gastrointestinales. Se recomienda una dosis de 200 mg cada 12 horas, entre 3 y 6 meses de tratamiento [60].

Los dos antiestrógenos más utilizados han sido el citrato de clomifeno y el tamoxifeno, este último con el que más se tiene experiencia. Se recomienda a

razón de 10 mg, 2 veces al día, por 3 meses. En un estudio reciente se estudiaron prospectivamente, durante 10 años, 81 pacientes con GM idiopática tratados con tamoxifeno 10 mg diarios. Se encontró que el 90% logró una regresión completa con el tratamiento [61-63]. Otro estudio reportó la resolución de la GM idiopática en 18 de 23 pacientes (78,2%) tratados con tamoxifeno 20 mg/día, en tanto que solo se observó en 8 de 20 (40%) de los tratados con danazol 400 mg al día [62].

Los inhibidores de la aromatasas, que incluyen el anastrozol, han mostrado resultados contradictorios en algunos estudios, a una dosis de 1 mg/día durante 6 meses. Disminuyen los niveles de estrógeno en suero en un 50% de los pacientes, e incrementan los de testosterona en aproximadamente el 60% [64]. Por otro lado, en un estudio aleatorizado no demostró mejor efecto que el placebo, durante 6 meses de tratamiento; en el grupo anastrozol la respuesta fue de 38,5% versus 31,4% en el grupo placebo ($p=0,47$) [65].

En un trabajo comparativo entre tamoxifeno y anastrozol en adultos, se evaluó la utilidad de los medicamentos en la prevención de la GM secundaria al tratamiento con bicalutamida, en pacientes con cáncer de próstata. La GM apareció en el 73% de los tratados solo con bicalutamida, en el 10% en tratados con bicalutamida y tamoxifeno, y en el 51% de los tratados con bicalutamida y anastrozol. Los autores concluyeron que el tamoxifeno reduce significativamente la GM, mientras que el anastrozol no demostró la misma utilidad [66].

Cirugía

Cuando el tiempo de evolución es superior a 1 año, aparece la hialinización

y fibrosis del estroma periductal, siendo improbable la resolución espontánea o farmacológica. También es importante considerar si hay afectación psicológica, y sintomatología como dolor o tensión persistente que interfieran en las actividades del paciente, y que haya un tamaño mayor de 4 cm. En estos casos el tratamiento de elección es la cirugía, y es importante resaltar que se prefiere esperar a la edad adulta para minimizar el riesgo de recidiva [10].

Para determinar si la hipertrofia es de predominio glandular o grasa, se usa la ecografía. Si existe solo glándula se practica adenectomía, y si es de predominio grasa se puede realizar liposucción o una combinación de estas. Se recomienda siempre realizar estudio histopatológico del tejido removido [67]. Hasta el 30% de los pacientes presentan complicaciones postoperatorias, como sangrado, hematoma y formación de seroma [67].

En la **figura 3** se presenta un algoritmo para el abordaje del paciente con GM [13].

Conclusiones

La GM, a pesar de ser una patología benigna, afecta la esfera emocional y la autoestima, y puede ser la manifestación de un trastorno subyacente; por lo tanto, amerita hacer una evaluación completa para descartar causas patológicas y realizar un tratamiento dirigido, de acuerdo con cada paciente. La evaluación de la GM debe tratar de identificar el uso de medicamentos y sustancias de abuso, al igual que descartar una enfermedad de base como una neoplasia. La historia clínica y el examen físico son los pilares fundamentales que permiten orientar hacia la etiología, con el apoyo de pruebas

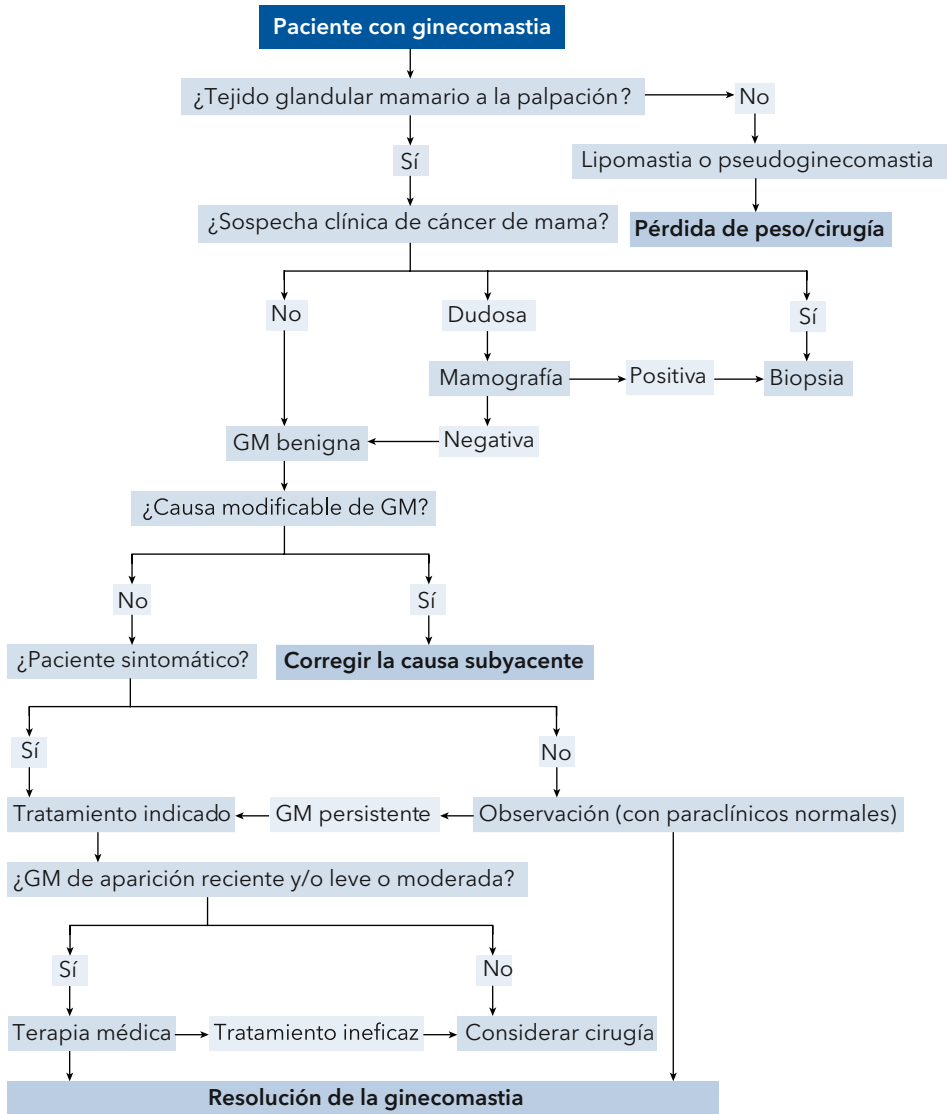


Figura 3. Algoritmo para el abordaje del paciente con ginecomastia [13]. GM: ginecomastia.

de laboratorio e imagenología que permitan descartar una enfermedad clínica subyacente. Hasta el momento no existe ningún medicamento aprobado por la FDA, aunque son varios los tratamientos hormonales que se vienen aplicando, algunos con resultados muy positivos. Para los casos moderados y severos de GM, la única opción es la cirugía.

Referencias

1. **Vandeven HA, Pensler JM.** Gynecomastia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Acceso 7 de octubre de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430812/>.
2. **Narula HS, Carlson HE.** Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:497-519. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.03.013>.

3. **Costanzo PR, Pacenza NA, Aszpis SM, Suárez SM, Pragier UM, Usher JGS, et al.** Clinical and etiological aspects of gynecomastia in adult males: A multicenter study. *Biomed Res Int* 2018;2018:8364824. <https://doi.org/10.1155/2018/8364824>.
4. **Costanzo P, Suarez S, Aszpis S, Usher JG, Pragier U, Cayoja M, et al.** Ginecomastia: aspectos clínicos y etiológicos. Estudio retrospectivo y multicéntrico. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2015;52:22-28.
5. **Barrantes-Rodríguez K.** Ginecomastia: manifestaciones, etiología, abordaje diagnóstico y tratamiento. *Med Leg Costa Rica* 2016;33:205-210.
6. **Nuttall FQ.** Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:338-340. <https://doi.org/10.1210/jcem-48-2-338>.
7. **Carlson HE.** Gynecomastia. *N Engl J Med* 1980;303:795-799. <https://doi.org/10.1056/nejm198010023031405>.
8. **Nydick M, Bustos J, Dale JH, Jr., Rawson RW.** Gynecomastia in adolescent boys. *Jama* 1961;178:449-454. <https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040440001001>.
9. **Kanakakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G, et al.** EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology* 2019;7:778-793. <https://doi.org/10.1111/andr.12636>.
10. **Braunstein GD.** Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-1237. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp070677>.
11. **Lorek M, Tobolska-Lorek D, Kalina-Faska B, Januszek-Trzciakowska A, Gawlik A.** Clinical and biochemical phenotype of adolescent males with gynecomastia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11:388-394. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0027>.
12. **Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L.** Gynecomastia and hormones. *Endocrine* 2017;55:37-44. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0975-9>.
13. **Narula HS, Carlson HE.** Gynaecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:684-698. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.139>.
14. **Karagiannis A, Harsoulis F.** Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005;152:501-513. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01886>.
15. **Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V.** Gynecomastia: histological appearance in different age groups. *J Plast Surg Hand Surg* 2018;52:166-171. <https://doi.org/10.1080/2000656x.2017.1372291>.
16. **Calderón OW, Cabello PR, Israel VG, Bassa SJ, Kauak KL, Olguín MF, et al.** Ginecomastia y pseudoginecomastia: Tratamiento. *Rev Chil Cir* 2009;61:131-135.
17. **Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L.** Prepubertal gynaecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:55-60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02059.x>.
18. **Mieritz MG, Rakét LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman LM, Petersen JH, et al.** A longitudinal study of growth, sex steroids, and IGF-1 in boys with physiological gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3752-3759. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2836>.
19. **Morcos RN, Kizy T.** Gynecomastia: when is treatment indicated? *J Fam Pract* 2012;61:719-725.
20. **Krysiak R, Okopień B.** [Gynecomastia]. *Pol Merkur Lekarski* 2012;32:187-193.
21. **Haynes BA, Mookadam F.** Male gynecomastia. *Mayo Clin Proc* 2009;84:672-672. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60515-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60515-6).
22. **Cakan N, Kamat D.** Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:487-490. <https://doi.org/10.1177/0009922806294800>.
23. **Braunstein GD.** Environmental gynecomastia. *Endocr Pract* 2008;14:409-411. <https://doi.org/10.4158/ep.14.4.409>.
24. **Rosenfeld VR.** Andropausia o deficiencia androgénica del adulto mayor. *Rev Med Clin Cond* 2009;20:161-165.
25. **Montes JM.** Andropausia o HIT - Diagnóstico y tratamiento del déficit de testosterona. *Medicina* 2010;5:53-65.
26. **Zirkin BR, Tenover JL.** Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Andrology* 2012;33:1111-1118. <https://doi.org/10.2164/jandrol.112.017160>.
27. **Thompson DF, Carter JR.** Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993;13:37-45.

- <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1993.tb02688.x>.
28. **Ismail AA, Barth JH.** Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem* 2001;38:596-607. <https://doi.org/10.1258/0004563011900993>.
 29. **Mathur R, Braunstein GD.** Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 1997;48:95-102. <https://doi.org/10.1159/000185497>.
 30. **Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, et al.** Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol* 2017;176:555-566. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0643>.
 31. **Ford HC, Cooke RR, Keightley EA, Feek CM.** Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:187-192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb00956.x>.
 32. **Barrios-Ospino Y, Díaz N, Meertens L, Naddaf G, Solano L, Fernández M, et al.** [Relation between leptin serum with weight and body fat distribution in postmenopausal women]. *Nutr Hosp* 2010;25:80-84.
 33. **Braunstein GD.** Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:315-324. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060315>.
 34. **Stanworth R, Jones T.** Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009;37:74-90. <https://doi.org/10.1159/000176046>.
 35. **Barros AC, Sampaio MdC.** Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J* 2012;130:187-197.
 36. **Hershkovitz E, Leiberman E.** Gynecomastia: A review. *Endocrinologist* 2002;12:321-332. <https://doi.org/10.1097/00019616-200207000-00010>.
 37. **Carlson HE.** Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:15-21. <https://doi.org/10.1210/jcem.96.9.zeg15a>.
 38. **Magro G, Gangemi P, Villari L, Greco P.** Deciduous-like stromal cells in a diabetic patient with bilateral gynecomastia: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Archiv* 2004;445:659-660.
 39. **Pearlman G, Carlson HE.** Gynecomastia: An update. *Endocrinologist* 2006;16:109-115. <https://doi.org/10.1097/01.ten.0000205637.20746.10>.
 40. **García-Benayas T, Blanco F, Martín-Carbonero L, Valencia E, Barrios A, González-Lahoz J, et al.** Gynecomastia in HIV-Infected patients receiving anti-retroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:739-741. <https://doi.org/10.1089/088922203769232539>.
 41. **Krause W.** Drug-inducing gynecomastia—a critical review. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:621-626. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01240.x>.
 42. **Holzbeierlein JM.** Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2006;33:181-190. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2005.12.008>.
 43. **Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS.** Spotlight on spironolactone oral suspension for the treatment of heart failure: Focus on patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:571-579. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S210150>.
 44. **Skeldon SC, Carleton B, Brophy JM, Sodhi M, Etmnan M.** Statin medications and the risk of gynecomastia. *Clin Endocrinol* 2018;89:470-473. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cen.13794>.
 45. **Dickson G.** Gynecomastia. *Am Fam Physician* 2012;85:716-722.
 46. **Basaria S.** Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1533-1543. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1579>.
 47. **Rouach H, Fataccioli V, Gentil M, French SW, Morimoto M, Nordmann R.** Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology* 1997;25:351-355. <https://doi.org/10.1002/hep.510250216>.
 48. **Sauer MA, Rifka SM, Hawks RL, Cutler GB, Jr., Loriaux DL.** Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;224:404-407.
 49. **Dursun F, Su Dur ŞM, Şahin C, Kırmızıbekmez H, Karabulut MH, Yörük A.** A rare cause of prepubertal gynecomastia: Sertoli cell tumor. *Case Rep Pediatr* 2015;2015:439239. <https://doi.org/10.1155/2015/439239>.
 50. **Chentli F, Bekkaye I, Azzoug S.** Feminizing adrenocortical tumors: Literature review. In-

- dian J Endocrinol Metab 2015;19:332-339. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.152764>.
51. **Brinton LA.** Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:814-818. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02131.x>.
 52. **Ersöz H, Onde ME, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H.** Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl* 2002;25:312-316. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2002.00374.x>.
 53. **Sarıca Ö, Kahraman AN, Öztürk E, Teke M.** Efficiency of imaging modalities in male breast disease: Can ultrasound give additional information for assessment of gynecomastia evolution? *Eur J Breast Health* 2018;14:29-34. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2017.3416>.
 54. **Simon BE, Hoffman S, Kahn S.** Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1973;51:48-52. <https://doi.org/10.1097/00006534-197301000-00009>.
 55. **Nordt CA, DiVasta AD.** Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:375-382. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328306a07c>.
 56. **Nuttall FQ.** Gynecomastia. *Mayo Clin Proc* 2010;85:961-962. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0093>.
 57. **Martínez-Tlahuel JL, Arce C, Lara FU.** Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología* 2006;1:201-210.
 58. **Hines SL, Tan WW, Yasrebi M, DePeri ER, Perez EA.** The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc* 2007;82:297-300. <https://doi.org/10.4065/82.3.297>.
 59. **Mayo Clinic.** Enlarged breasts in men (gynecomastia). Minnesota, USA: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2019. Acceso 08 de julio de 2020. Disponible en <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gynecomastia/diagnosis-treatment/drc-20351799>.
 60. **Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B.** Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:150-158. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.129104>.
 61. **Mannu GS, Sudul M, Bettencourt-Silva JH, Tsoti SM, Cunnick G, Ahmed SF.** Role of tamoxifen in idiopathic gynecomastia: A 10-year prospective cohort study. *Breast J* 2018;24:1043-1045. <https://doi.org/10.1111/tbj.13080>.
 62. **Ting AC, Chow LW, Leung YF.** Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66:38-40.
 63. **Lapid O, van Wingerden JJ, Perlemuter L.** Tamoxifen therapy for the management of pubertal gynecomastia: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:803-807. <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0052>.
 64. **Gikas P, Mokbel K.** Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007;61:1209-1215. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01095.x>.
 65. **Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al.** Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4428-4433. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0082>.
 66. **Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, et al.** Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:808-815. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.12.013>.
 67. **Ferraro GA, De Francesco F, Romano T, Grandone A, D'Andrea F, Miraglia Del Giudice E, et al.** Clinical and surgical management of unilateral prepubertal gynecomastia. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:1158-1161. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.040>.