

# Ginecomastia

M. Sopena, J. Salvador

Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

**RESUMEN:** El exceso de tejido mamario en el varón, conocido como ginecomastia, es un hallazgo observado con frecuencia por el médico. Su presencia constituye un motivo de complejo para el adolescente, y de sorpresa y preocupación para el adulto. El principal objetivo para el clínico reside en discernir aquellos pacientes en los que la ginecomastia es síntoma de una enfermedad de base, que requieren tratamiento específico, respecto a la gran mayoría de individuos con ginecomastia en los que no existe patología alguna. Numerosos mecanismos fisiopatológicos han sido involucrados en la génesis de la ginecomastia, abocando todos ellos a un aumento neto del cociente estrógenos/andrógenos en el tejido diana (mama). Especial estudio requiere la ginecomastia puberal en cuanto que un 50-75% de varones en dicha fase de desarrollo presentan un aumento del tejido mamario. En el presente artículo presentamos una amplia revisión sobre los mecanismos patogénicos, algoritmo diagnóstico y manejo terapéutico actual, sobre la ginecomastia.

**SUMMARY:** The development of excess breast tissue in the male, known as gynecomastia, is a common finding seen by physicians. It is a source of embarrassment to the adolescent and of surprise and concern to the older male. The main challenge to the physician lies in separating the patients with gynecomastia as a symptom of a serious underlying disease, requiring specific treatment, from the vast majority of individuals with gynecomastia, in whom there is no underlying pathology. Numerous pathogenic mechanisms have been involved in the genesis of gynecomastia, leading all to an increased net estrogen / androgen ratio that effectively acts at the target tissue (breast). Special emphasis must be done in puberal gynecomastia since 50 to 75 % of boys in these development\_s phase have a breast enlargement. In the present paper we provide an overall review of hormonal pathogenesis and diagnostic clues, as well as current therapeutic guidelines regarding gynecomastia.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 42-50).

## Palabras clave

Mama, andrógenos, estrógenos

## Key words

Breast, androgens, estrogens

## Correspondencia

Dr. Marcos Sopena Barona  
Dpto. Endocrinología y Metabolismo  
Clínica Universitaria  
Avd. Pío XII s/n  
31008 Pamplona

Por ginecomastia se entiende el crecimiento glandular de la mama masculina. En general, todo tejido mamario visible o palpable en el varón es considerado anormal excepto en tres condiciones que pueden ser consideradas como "fisiológicas": Ginecomastia neonatal, puberal y senil. Desde el punto de vista diagnóstico, el objetivo prioritario reside en discernir entre aquellos pacientes con ginecomastia secundaria a algún proceso patológico, que requiere tratamiento específico, frente a la gran mayoría de individuos con ginecomastia en los que no existe patología alguna de base.

## Epidemiología

Existen tres intervalos de edad claramente diferenciables en los que la aparición de ginecomastia muestra una prevalencia especial. El primero de ellos corresponde al período neonatal en el cual la presencia transitoria de tejido mamario palpable tiene lugar entre el 60 - 90% de los recién nacidos, debido al paso transplacentario de estrógenos (1). El segundo pico de frecuencia ocurre durante la pubertad, iniciándose el ascenso en torno a los diez años, alcanzando su punto álgido entre los trece y catorce años, para finalmente declinar durante los últimos años de la adolescencia. En la edad adulta, se observa una mayor

prevalencia de ginecomastia entre los cincuenta y ochenta años como consecuencia del declinar de la función testicular(2,3).

Los estudios destinados a conocer la frecuencia de ginecomastia dependen del tamaño del disco mamario que se considere para su valoración. Así, Nydick (4) en un estudio en el que consideraba ginecomastia al hallazgo de un botón mamario de 0,5 cm, observó que entre los diez y dieciséis años aparecía en un 40% de los niños, con una tasa de incidencia cercana al 65% a los catorce años. Otros autores (5,6) consideran que una ginecomastia de tal grado que pueda ser detectada en un examen general aparece sólo en el 10% de los niños.

## Etiología

Son numerosas las entidades que se asocian con la ginecomastia tal y como se observa en la Tabla 1. Entre los casos que consultan expresamente por la misma destacan según Braunstein (7) la ginecomastia idio-

Tabla I

### Entidades asociadas con la ginecomastia.

#### Ginecomastia "fisiológica" :

- Neonatal
- Puberal
- Senectud

#### Ginecomastia asociada a fármacos

#### Ginecomastia patológica :

- Ginecomastia idiopática
- Enfermedades crónicas
  - Hepatopatías / Hemocromatosis
  - Colitis ulcerosa / Fibrosis Quística
  - Nefropatías / Hemodiálisis
  - Malnutrición / Renutrición
  - SIDA
- Endocrinopatías
  - Hipogonadismo primario o secundario
  - Hipertiroidismo
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Síndrome de POEMS
- Neoplasias
  - Linfomas, leucemia, mieloma
  - Tumores suprarrenales
  - Tumores hepáticos / renales
  - Tumores testiculares
  - Tumores producción ectópica de HCG\*

\* gonadotropina coriónica humana

pática (25%), ginecomastia puberal (25%), y las secundarias a fármacos (10 - 20%), cirrosis hepática, malnutrición e hipogonadismos primarios (8%). Finalmente, cabe destacar a los tumores testiculares (3%), hipogonadismos secundarios (2%), hipertiroidismo (1,5%) o enfermedad renal (1%), como causas menos frecuentes.

La ginecomastia puberal por su prevalencia y características, merece tratamiento aparte en la presente revisión. Asimismo, es progresivamente creciente el número de fármacos y drogas (Tabla 2) implicadas en la etiología de la ginecomastia, siendo ésta en la mayoría de las ocasiones, reversible con la reducción de la dosis o retirada de la sustancia causante.

## Fisiopatología.

El tejido mamario de ambos sexos presenta características histológicas idénticas durante el periodo neonatal e infancia, experimentando un proceso de diferenciación con el inicio de la pubertad (1). En la mayoría de los varones, durante el comienzo de la maduración sexual tiene lugar una proliferación transitoria de los ductus y tejidos periductales, seguida posteriormente de una involución y atrofia de los mismos. En contraste, el tejido ductal y periductal de la mama en las hembras continúan su desarrollo hasta la formación de los acini terminales, proceso que requiere del influjo estrogénico (8).

Dado que los estrógenos estimulan el tejido mamario mientras que los andrógenos antagonizan estos efectos (9), la ginecomastia se ha considerado clásicamente como el resultado de una alteración en el cociente entre las concentraciones de estas dos familias hormonales (10). Sin embargo, la presencia en algunos casos de niveles hormonales circulantes normales en personas con ginecomastia, ha llevado a postular otros mecanismos tales como alteraciones en el receptor androgénico o una mayor sensibilidad del tejido mamario frente al estímulo hormonal, como posibles mecanismos patogénicos de la misma, aunque es la relación alterada entre la acción estrogénica y androgénica la que en último término continúa considerándose como principal impulsor del desarrollo del tejido glandular mamario. En concreto, el desequilibrio a favor del tono estrogénico respecto al androgénico, mediado por las correspondientes alteraciones en la producción de ambos grupos hormonales, trastornos en su transporte plasmático o variaciones en su sensibilidad tisular, representan los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de la ginecomastia.

Tabla II

**Fármacos implicados en la aparición de ginecomastia.  
\* gonadotropina coriónica humana**

**Drogas de Abuso :**

- Alcohol
- Anfetaminas
- Heroína
- Marihuana

**Hormonas :**

- Esteroides anabolizantes\*
- Estrógenos / Agonistas estrogénicos\*
- Gonadotropina coriónica humana\*
- Andrógenos\*

**Antiandrógenos :**

- Flutamida\*
- Acetato de ciproterona\*
- Espironolactona\*

**Antiulcerosos :**

- Cimetidina\*
- Omeprazol
- Ranitidina

**Antibióticos :**

- Isoniacida
- Ketoconazol\*
- Metronidazol

**Cardiovasculares :**

- Amiodarona
- Captopril
- Digitoxina\*
- Verapamil
- Metil-dopa
- Diltiazem
- Nifedipino
- Reserpina

**Psicoactivos :**

- Haloperidol
- Diacepam
- Antidepresivos tricíclicos

**Citotóxicos :**

- Agentes alquilantes\*
- Vincristina
- Metotrexate

\* Mecanismo fisiopatológico demostrado

## 1. Aumento de la concentración sérica de estrógenos.

En condiciones normales, aproximadamente el 85% de la síntesis de estradiol y más del 95% de la de es-

trona tiene lugar en tejidos extragonadales (tejido adiposo, hígado y músculo) en el varón (11,12) mediante un proceso de aromatización a partir de una serie de precursores. Así, el principal precursor del estradiol es la testosterona, de síntesis casi exclusivamente testicular, mientras que la androstendiona, un andrógeno de origen fundamentalmente adrenal, es considerado el precursor princeps para la formación de estrona. Finalmente, existe un importante grado de interconversión entre estrona y estradiol, catalizado por la enzima 17- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que al mismo tiempo es responsable del paso de androstendiona a testosterona (8,13).

Son numerosas las entidades capaces de inducir un incremento de la concentración sérica de estrógenos. Los tumores testiculares derivados de células de Leydig y las neoplasias adrenales feminizantes sintetizan importantes cantidades de estrógenos (14). Un aumento en el proceso de aromatización de precursores estrogénicos tiene lugar en tumores testiculares derivados de células de Sertoli, germinomas, obesidad, enfermedad hepática (al disminuir la capacidad hepática para inactivar los estrógenos y extraer androstendiona de la circulación), hipertiroidismo (15), síndrome de Klinefelter o senectud, reflejando en este último caso el aumento relativo del porcentaje de grasa corporal (16). La administración de andrógenos aromatizables, bien terapéutica o bien accidentalmente (comidas, cremas, etc.) puede abocar a un aumento de la concentración total de estrógenos, desarrollándose ginecomastia en algún caso. Finalmente, la activación masiva de receptores estrogénicos en tejido mamario puede ocurrir tras la toma de fármacos (Tabla 2) o cremas estrogénicas (17), o bien medicamentos que presenten una homología estructural con los estrógenos, como es el caso de la digitoxina (18).

## 2. Disminución de la concentración sérica de andrógenos.

Un cociente estrógenos/andrógenos elevado puede encontrarse en pacientes con concentraciones normales o elevadas de estrógenos que presentan simultáneamente un descenso en la concentración de andrógenos libres. Dicha disminución de la concentración androgénica puede apreciarse en personas ancianas como consecuencia del proceso de envejecimiento con la consiguiente insuficiencia testicular primaria relativa, en pacientes con hipogonadismo primario o secundario, o en defectos enzimáticos testiculares (3  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa o 17- $\beta$ -hidroxieste-

roide deshidrogenasa). Destaca así mismo el uso de fármacos como el ketoconazol o espironolactona que inhiben la síntesis de testosterona (19,20).

Los estados de hiperestrogenemia, inducen una inhibición de la actividad enzimática del citocromo P 450c17 a nivel testicular, el cual se requiere para la biosíntesis de testosterona (21), lo que potencia el efecto derivado del aumento del nivel estrogénico. Es importante señalar que la ingesta de alcohol aumenta el aclaramiento de testosterona sérica al potenciar la actividad reductasa hepática de la misma (22), originando ginecomastia aún cuando no se aprecie hepatopatía. Finalmente, la ginecomastia susceptible de aparecer durante el proceso de renutrición, parece asociarse a una disminución de la concentración sérica de andrógenos (23).

### 3. Alteraciones en el equilibrio de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

La SHBG transporta tanto andrógenos como estrógenos en la circulación, permitiendo que únicamente una escasa proporción de esteroides sexuales permanezcan en estado libre o activo. La afinidad de la SHBG por los andrógenos es superior a la necesaria para fijar estrógenos, por lo que aquellas situaciones que aumentan la SHBG, como es el caso del tratamiento prolongado con corticoides, o que bien desplazan los andrógenos de dicha proteína, como el tratamiento con ketoconazol o espironolactona (19,20), son capaces de inducir ginecomastia.

### 4. Anomalías en el receptor androgénico.

El defecto en la estructura o función de los receptores androgénicos, presente en los pacientes con síndrome completo o parcial de insensibilidad androgénica (24), o bien el desplazamiento de los andrógenos de sus correspondientes receptores en la mama ocasionado por fármacos como el acetato de ciproterona (25), flutamida (25) o cimetidina (26,27), constituyen un posible mecanismo en la génesis de la ginecomastia aun cuando las concentraciones hormonales son normales.

### 5. Hipersensibilidad del tejido mamario.

La ginecomastia podría tener lugar en varones cuyo tejido mamario presentara una sensibilidad exacerbada frente a una concentración normal de estrógenos. Así, se ha descrito un aumento en la actividad aromataza en fibroblastos de piel púbica de pacientes con ginecomastia aislada, postulándose que un aumento en la

aromatización a nivel mamario, de andrógenos a estrógenos, podría constituir el mecanismo responsable de la ginecomastia idiopática (11). En realidad, el estudio de los receptores estrogénicos y androgénicos en tejido de ginecomastia demuestra positividad del 10-90% para receptores estrogénicos y del 20-75% para androgénicos. No obstante, no se han llevado a cabo comparaciones con las características del tejido mamario de varones normales.

### 6. Papel de las gonadotrofinas y prolactina en la génesis de la ginecomastia.

Las gonadotrofinas participan de manera importante en la regulación del cociente estrógenos/andrógenos. Así, un aumento en la concentración circulante de gonadotrofinas, bien sea de LH como ocurre en el fallo testicular primario, o bien sea de HCG como sucede en la producción ectópica de dicha sustancia por distintas neoplasias, conlleva un aumento en la producción androgénica por las células de Leydig, con la consiguiente promoción de la aromatización periférica a estrógenos (28). Asimismo, un aumento en la concentración de gonadotrofinas potencia la actividad aromataza por la propia célula de Leydig, incrementando así la producción testicular de estradiol, el cual a su vez inhibe la acción enzimática del citocromo P450c17 (29).

La secreción de prolactina juega un papel crucial en la galactorrea, participando exclusivamente de forma indirecta en el desarrollo de ginecomastia. El aumento en el cociente estrógenos/ andrógenos es capaz de estimular la secreción hipofisaria de prolactina, condicionando ocasionalmente la coexistencia de ginecomastia e hiperprolactinemia. Por otro lado, un estado de hiperprolactinemia puede desencadenar un hipogonadismo secundario por inhibición de la secreción hipotalámica del péptido liberador de gonadotrofinas, que como se ha comentado anteriormente puede llevar al desarrollo de ginecomastia como consecuencia de la reducción de la síntesis androgénica.

### Ginecomastia Puberal

El crecimiento glandular de la mama en el varón es un acontecimiento relativamente frecuente durante la pubertad llegando a afectar al 50-75% de los varones que se encuentran en esta etapa del desarrollo. Numerosas alteraciones hormonales como una disminución de la concentración de testosterona libre (30), o de dihidrotestosterona (31), un aumento en el cociente estrógenos/androstendiona (32), un aumento de la re-

lación estradiol/testosterona (33) o la presencia de un tejido mamario hipersensible a los estrógenos (10,11), han sido propuestas como mecanismos responsables del mismo, si bien el papel real que dichas alteraciones juegan en el desarrollo de ginecomastia está aun por esclarecer.

En algunos casos se observan elevaciones transitorias del estradiol plasmático en torno al inicio de la ginecomastia. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que no existen alteraciones sostenidas de los niveles de estrógenos en los pacientes con ginecomastia puberal (33-36). En las etapas iniciales de la pubertad, el testículo, al ser estimulado por las gonadotrofinas hipofisarias, comienza a producir testosterona únicamente por la noche (37), para ir aumentando posteriormente durante el día a medida que la misma avanza. Por contra, en este período los estrógenos provienen casi en su totalidad de la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales y se mantienen elevados a lo largo del día (33). Como consecuencia de ello, solamente se mantiene el efecto supresor de la testosterona sobre el crecimiento mamario durante la noche, pero no durante el resto del día. Así, Moore y cols (35) hallaron una disminución en la relación andrógenos/estrógenos al atardecer en niños con ginecomastia puberal, pero no en niños normales sin ginecomastia, atribuyendo a la disminución de la producción suprarrenal de andrógenos o al aumento de su aromatización en tejidos periféricos la causa de la ginecomastia transitoria en los adolescentes, siendo ésta quizás la hipótesis más aceptada hasta la fecha.

En la ginecomastia puberal el disco de tejido glandular suele ser menor de 4 cm de diámetro y se parece a la gemación de la mama femenina en las etapas iniciales (estadios I-II de Tanner). Es subareolar, móvil y no adherido a la piel subyacente (38). Cuando es mayor de 5 cm de diámetro y su aspecto se asemeja al de una mama femenina en los estadios III-IV de Tanner, se denomina macrogincomastia, la cual rara vez se resuelve espontáneamente. La ginecomastia suele tener un inicio unilateral con sensibilidad al tacto y la presión, con un crecimiento lento y progresivo a la vez que va disminuyendo la sensibilidad. En el 75% de los casos, al poco tiempo se inicia en el lado contralateral con la misma sintomatología. Todo ello acontece en un adolescente sano en el que no se objetiva causa etiológica alguna, y en el que los signos de desarrollo puberal masculino (pubarquia, pigmentación escrotal y volumen testicular de 8ml) aparecen al menos seis meses antes del inicio de la ginecomastia. En la mayoría

de casos, la regresión suele producirse entre los doce y veinticuatro meses de evolución (25), si bien en ocasiones la proliferación del tejido mamario puede persistir durante la edad adulta.

### Anatomía Patológica

La glándula mamaria consta de dos componentes básicos: El epitelio ductal glandular y el tejido conectivo periductal. La histología de la ginecomastia se relaciona con el tiempo de evolución de la misma y no con la causa que la origina (39).

Inicialmente, cuando el tiempo de evolución es inferior a dos años, existe una florida proliferación ductal y de su epitelio cuboideo, un aumento del estroma y tejido conectivo periductal, junto a un aumento de la vascularización de la mama. Es en esta etapa cuando la ginecomastia es reversible si se corrige la causa subyacente. Por el contrario, si el tiempo de evolución es superior a cuatro años, se aprecia una hialinización del estroma, dilatación de los ductus y una marcada reducción de la proliferación epitelial (7,39,3).

### Diagnóstico.

La evaluación del paciente que consulta por aumento del tamaño mamario debe estar orientada a diferenciar en primer lugar, si realmente se trata de ginecomastia o si por el contrario existe una infiltración grasa sin proliferación glandular (pseudoginecomastia). En segundo lugar, en caso de confirmarse la presencia de ginecomastia, se deberá diferenciar entre ginecomastia no patológica o patológica.

El primer punto requiere de la realización de un examen físico riguroso que se realizará con el paciente en decúbito supino. El examinador explorará la mama entre los dedos pulgar e índice, moviendo suavemente los mismos hacia pezón. Si existe ginecomastia se palpará por debajo del pezón y areola una estructura discoide firme o rugosa, móvil, no presente en la pseudoginecomastia, que se percibe como un tejido blando de consistencia propia de su constitución adiposa. La mayoría de los autores consideran como ginecomastia un disco de tejido glandular superior a dos centímetros de tamaño. La ginecomastia asimétrica es frecuente y la ginecomastia unilateral representa en muchas ocasiones el estadio inicial de la ginecomastia bilateral (8).

La aparición durante la última parte de la pubertad, de una ginecomastia firme y dolorosa, requiere de una historia clínica y exploración física, que incluirá una exhaustiva valoración testicular dirigida a determinar

su situación, volumen mediante orquidometría y características de la piel escrotal, así como el grado de desarrollo del vello pubiano. Si los resultados son compatibles con un desarrollo puberal normal y, dado que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente en un año, se aconseja seguimiento periódico, sin necesidad de otras exploraciones complementarias.

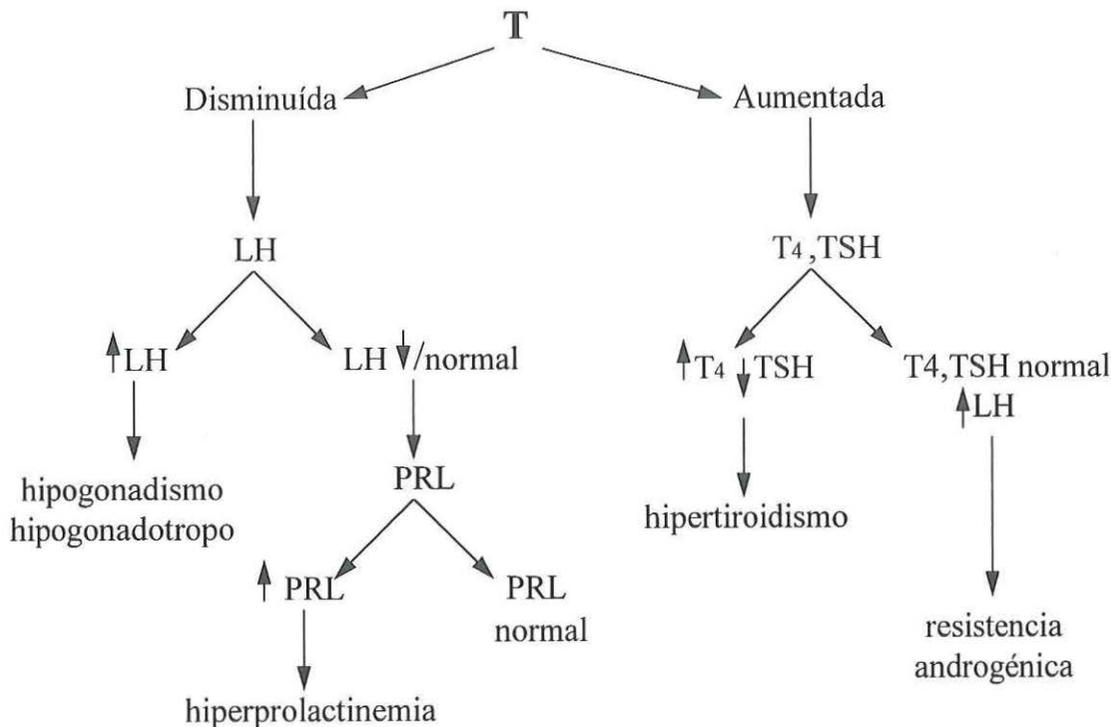
Dado que la ginecomastia es un hallazgo frecuente en varones, la simple presencia en un examen de rutina, de escaso tejido mamario palpable no doloroso, no requiere necesariamente de la realización de determinaciones analíticas específicas. En los casos detectados fuera del periodo puberal, una historia clínica orientada a investigar el uso de fármacos relacionados etiológicamente con el problema o consumo de alcohol, así como síntomas sugestivos de enfermedad hepática, insuficiencia testicular, hipertiroidismo o posibles neoplasias, suele ser suficiente para esclarecer la mayoría de procesos asociados con la ginecomastia. Si tras la exploración física y determinaciones analíticas básicas

(función renal, hepática, hormonas tiroideas, hemograma, etc..) no se encontrara anormalidad alguna, una investigación más profunda rara vez es eficaz, debiéndose reevaluar al paciente al cabo de seis meses.

Si por el contrario nos encontramos con una ginecomastia de reciente aparición y carácter rápidamente progresivo, en la que la historia clínica, exploración física y analítica son normales, deberemos determinar los niveles de gonadotrofina coriónica (HCG), testosterona, estradiol y LH, con el fin de esclarecer el origen de la misma de acuerdo con el algoritmo expuesto en las figuras 1 y 2.

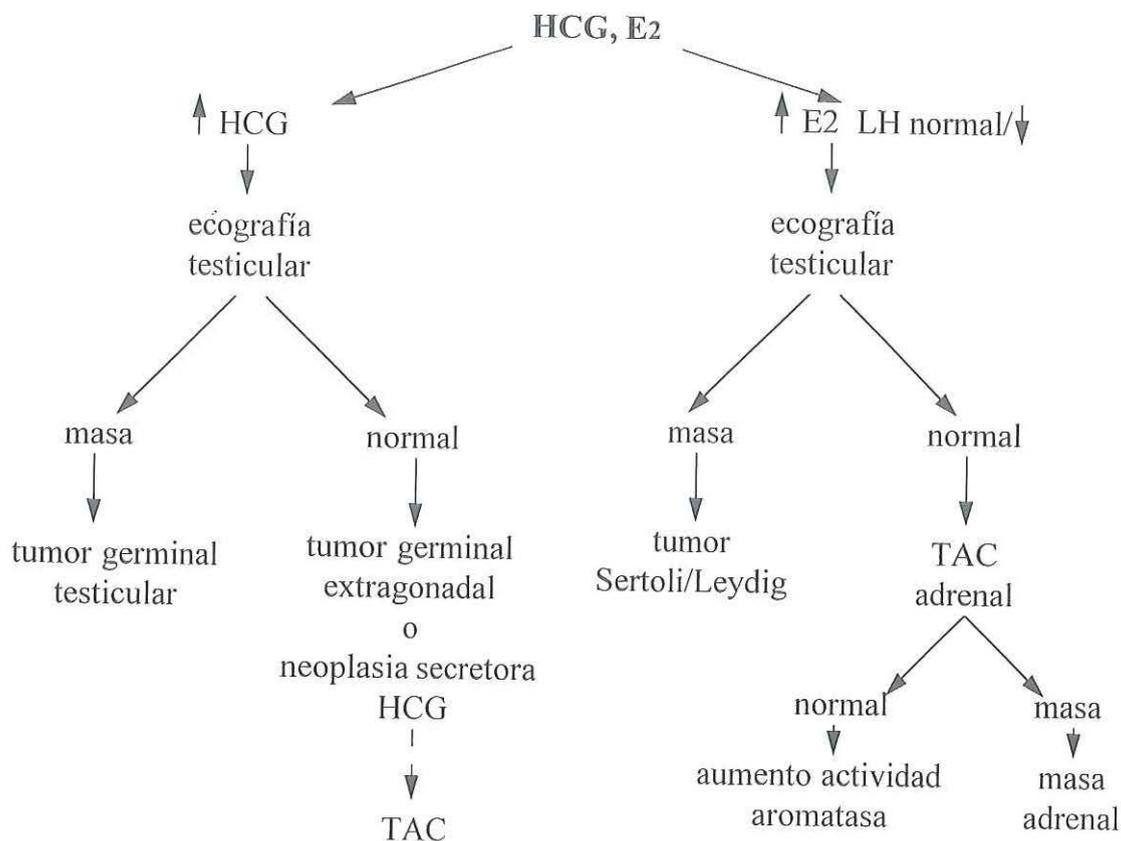
Son numerosas las entidades que pueden ocasionar un aumento de tamaño de la mama entre las que destacan neurofibromas, hematomas, lipomas, linfangiomas, quistes dermoides o carcinoma de mama, y que obligan a realizar un diagnóstico diferencial con la ginecomastia. En este sentido, el carcinoma de mama generalmente suele aparecer en forma de un crecimiento excéntrico y unilateral de la mama, muchas ve-

Fig. 1



Algoritmo diagnóstico de la ginecomastia basado en la determinación de testosterona (T). ( Hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL), tiroxina (T4), hormona tiroestimulante (TSH) ).

Fig. 2



**Algoritmo diagnóstico de la ginecomastia basado en la determinación de estradiol (E2) y gonadotropina coriónica humana (HCG). (Hormona luteinizante (LH)).**

ces acompañado de retracción areolar, telorragia o linfadenopatías. La punción aspiración con aguja fina o la mamografía son útiles para diferenciar ambas patologías (40), si bien en ocasiones es necesaria ante la duda, la realización de una exploración quirúrgica. Salvo en el síndrome de Klinefelter, donde el riesgo de padecer cáncer de mama es dieciséis veces superior al de los varones normales, el resto de entidades susceptibles de ocasionar ginecomastia no suponen un mayor riesgo de desarrollar malignización (41).

### Tratamiento

En la mayoría de pacientes, la ginecomastia se resuelve tras eliminar el agente o patología que la origina. El uso de un tratamiento específico como el apoyo psicológico, el tratamiento médico o la cirugía, se hacen necesarios cuando la ginecomastia causa dolor

significativo, problemas emocionales o interfiere con la vida cotidiana del paciente. La tasa elevada de regresiones espontáneas (42) dificulta el análisis de la efectividad real de las distintas modalidades de tratamiento médico. Como hemos señalado anteriormente, la relación existente entre el tiempo de evolución y el éxito del tratamiento, es un factor a considerar en la eficacia terapéutica.

Entre los primeros fármacos utilizados destaca la testosterona, si bien el porcentaje de éxitos derivados de su administración no fue superior al de un grupo control de pacientes no tratados (82% vs 85%) (42), presentando además el inconveniente de ser posteriormente aromatizada a estradiol y por tanto, pudiendo agravar la ginecomastia.

Hoy en día los fármacos más utilizados son los compuestos antiestrogénicos como el tamoxifén y clomife-

no, y la testolactona (43-46). El tamoxifén actúa compitiendo con los estrógenos por sus receptores. Suele ser seguro y eficaz a dosis de 10 -20 mgr dos veces al día. Si bien en ninguno de los estudios citados se consiguió una regresión del 100%, ésta fué del 80% en el ensayo realizado por Algarthnam (43). Solamente se han observado efectos secundarios consistentes en dolor abdominal y nauseas en el 5% de los varones tratados, no precisándose la suspensión del tratamiento. Dada la eficacia y seguridad del mismo, parece razonable su uso como fármaco de primera elección, durante tres meses, en pacientes con ginecomastia dolorosa de reciente diagnóstico.

El citrato de clomifeno también ha sido utilizado por sus efectos antiestrogénicos. Uno de los primeros estudios realizados con el mismo concluyó que el 95% de pacientes presentó una disminución del tamaño del tejido mamario, con una respuesta máxima entre las cuatro y ocho semanas de tratamiento, si bien menos del 50% de los pacientes estuvieron satisfechos con los resultados obtenidos (47). Otro estudio que utilizó idénticas dosis de clomifeno (50 mg/día), demostró una reducción significativa en un 36% de los niños con ginecomastia puberal estudiados (48). El uso de clomifeno a dosis de 100 mg/día durante seis meses consigue una respuesta completa en el 64% de los casos tal y como han descrito LeRoith y cols (49).

La testolactona inhibe la actividad aromataza, bloqueando la transformación de andrógenos suprarrenales y testiculares en estrógenos. A dosis de 450 mg/día

(150 mg cada 8 horas) no inhibe la secreción de gonadotropinas ni retrasa el desarrollo puberal. Un estudio realizado con dicho fármaco (46) demostró una marcada reducción del tejido mamario cuando se administró a 22 varones con ginecomastia puberal durante un periodo mínimo de dos a seis meses. Mahoney (38) ha observado que a dichas dosis suele ser menos eficaz que el tamoxifén en la ginecomastia puberal. Ninguno de estos estudios pusieron de manifiesto la presencia de efectos adversos

Finalmente, existen otras opciones terapéuticas menos utilizadas como el danazol, con el cual Jones y cols (50), a dosis de 200 mg cada doce horas, han conseguido buenos resultados en el tratamiento de la ginecomastia idiopática del adulto, si bien su carácter antigonadotrófico con el consiguiente descenso en los niveles de testosterona limita su uso. El eptanoato de dihidrotestosterona, preparado eficaz aunque no disponible en el mercado, destaca por no sufrir aromatización in vivo, por lo cual conserva su capacidad androgénica para inhibir el crecimiento mamario(51).

Cuando la ginecomastia es mayor de 6 cm de diámetro, o el tiempo de evolución es mayor de 4 años, existe una fibrosis intensa por lo que el tratamiento de elección es quirúrgico. Las técnicas de mamoplastia periareolar o transareolar aportan los mejores resultados (52,53). La lipectomía por succión elimina el tejido graso si bien el tejido glandular requiere escisión local (54).

## BIBLIOGRAFIA

1. Hall PF. Gynaecomastia. Glebe, New South Wales, Australia : Australian Medical 1959.
2. Carlson HE. Current concepts. Gynecomastia. N Engl J Med 1981 ; 303 : 759-9.
3. Williams MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. Am J Med 1963 ; 34 : 103-12.
4. Nydick M, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1961 ; 178 : 449-454.
5. Harlan WR, Grillo CF, Cornow-Huntley J et al. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age : The US health examination survey. J Pediatr 1979 ; 95 : 293-297.

6. Neyzi O, Hülya ALP, Yacindalg A et al. Sexual maturation in turkish boys. Ann Hum Biol 1975 ; 2 : 251-259.
7. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 1993 ; 328: 490-495.
8. Wilson JD, Aman J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. Adv Intern Med 1980 ; 25 : 1-32.
9. Rochefort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. Pharmacol Ther 1983 ; 23 : 193-216.
10. Edmondson HA, Glass SJ, Soll SN. Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver. Proc Soc Exp Biol Med 1939 ; 42 : 97-99.
11. Bullard J, Mowszowicz I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic

skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 1987 ; 64 : 618-623.

12. Longcope C, Billiar RB, Takaoka Y et al. Tissues sites of aromatization in the female rhesus monkey. Endocrinology 1983 ; 113 : 1679-1682.

13. Weinstein RL, Kelch RP, Jenner MR, Kaplan SL, Grumbach MM. Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. J Clin Invest 1974 ; 53 : 1-6.

14. Gabilove JL. Some recent advances in virilizing and feminizing syndromes and hirsutism. Mt Sinai J Med 1974 ; 41 : 636- 654.

15. Southern AL, Olive J, Gordon CG. The conversion of androgens to estro-

gens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 ; 38 : 207-214.

16. Smals AGH. Gynaecomastia. *Neth J Med* 1987 ; 31 : 47-51.

17. Vidal Ríos P, Chico A, Rigla M, Mestre JF, Puig Domingo M, Pérez A. Ginecomastia por hiperestrogenismo en un quiromasajista. *Endocrinología* 1995 ; 42 : 127-129.

18. Rifka SM, Pita JC, Vigersky RA, Wilson YA, Loriaux DL. Interaction of digitalis and espironolactone with human sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ; 46 : 338-344.

19. Rose LI, Underwood RH, Nau-mark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977 ; 87 : 398-403.

20. Grosso DS, Boydan TW, Pamerter RW, Johnson DG, Stevens DA, Galgani JN. Ketoconazol inhibition of testicular secretion of testosterone and displacement of steroid hormones from serum transport proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 23 : 207-212.

21. Jones TM, Fang VS, Landan RL, Rosenfield R. Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ; 47 : 1368-1373.

22. Boyden TW, Pamerter RV. Effects of ethanol on the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Endocr Rev* 1983 ; 4 : 389-395.

23. Hands LJ, Greenall MJ. Gynaecomastia. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 907 - 911.

24. Grino PG, Griffin JE, Cushard WG Jr, Wilson JD. A mutation of the androgen receptor associates with partial androgen resistance, familial gynecomastia, and fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 66 : 754-761.

25. Coppola A. La ginecomastia. *Rassegna clinica. Min Med* 1988 ; 79 : 995-1002.

26. Funder JM, Mercer JE. Cimetidine : a histamine H2 receptor antagonist occupies androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 ; 48 : 189-191.

27. Driver PS. H2 receptor antagonist (letter). *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 2048.

28. Glass AR. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 ; 23 : 825-837.

29. Forest MG, Lecoq A, Saez JM. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the

human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 ; 49 : 284-291.

30. Biro F, Lucky A, Huster G et al. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990 ; 1116 : 450-455.

31. Villalpando S, Mondragón L, Barrón C et al. Role of testosterone and dihydrotestosterone in spontaneous gynecomastia of adolescents. *Arch Androl* 1992 ; 302 : 171-176

32. Griffin J, Wilson J. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980 ; 302 :198-201.

33. Large D, Anderson D. Twenty four hours profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with or without gynecomastia. *Clin Endocrinol Oxford* 1979 ; 11 : 505-509.

34. Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 212-215.

35. Moore DC, Schlaepter LV, Paunier L et al. Hormonal changes during puberty and transient pubertal gynecomastia : Abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 58 : 492-499.

36. Wilson JD, MacDonald PC. Endocrine disorders of the breast. En : Wilson JD (ed) : *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders CO 1986 : 410-416.

37. Judd HL, Parker DG, Siles TM et al. The nocturnal rise in plasma testosterone in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 ; 38 : 710-713.

38. Mahoney PC. Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1990 ; 37 : 1389-1403.

39. Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 ; 32 : 173-178.

40. Gupta RK, Naran S, Simpson J. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of breast masses in males. *Eur J Surg Oncol* 1988 ; 14 : 312-320.

41. Male breast cancer. En : Fentiman IS. Detection and treatment of early breast cancer. Philadelphia J.B Lippincott 1990 : 207-218.

42. Treves N. Gynecomastia : The origins of mammary swelling in the male :

an analysis of 406 patients with breast hypertrophy, 525 with testicular tumors, and 13 with adrenal neoplasms. *Cancer* 1958 ; 11 : 1083-1102.

43. Alagarthnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen : A preliminary report. *Clin Ther* 1987 ; 9 : 483-487.

44. Parker LN, Gray DR, Lai MK et al. Treatment of gynecomastia with tamoxifen : a double blind crossover study. *Metabolism* 1986 ; 35 : 705-708.

45. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990 ; 83 : 1283-1285.

46. Zachman M, Einhover V, Muritamo M et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol (Copenh) Suppl* 1986 ; 279 : 218-226.

47. Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, Wise PH. Clomiphene in the treatment of pubertal-adolescent gynecomastia : a preliminary report. *J Pediatr* 1977 ; 90 : 651-656.

48. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia : clinical and endocrine studies. *Am J Dis Child* 1983 ; 137 : 1080-1082.

49. LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980 ; 95 : 177-180.

50. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davidson DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynacomastia : results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1990 ; 72 : 296-298.

51. Eberle AJ, Sparrow JT, Keenam BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr* 1986 ; 109 : 144-149.

52. Yang CC. Suction lipectomy and gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1989 ; 83 : 753-754.

53. Samdal F, Kepple G, Aabyholm F. A new suction-assisted device for removing glandular gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1991 ; 287 : 383-385.

54. Courtiss EH. Gynecomastia : An analysis of 159 patients and current recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg* 1987 ; 79 : 740-753.