Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 11, núm. 2 • març - abril 2013

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Ginecomàstia induïda per medicaments
- Llista de medicaments sotmesos a seguiment addicional a la Unió Europea
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Ginecomàstia induïda per medicaments

La ginecomàstia és la proliferació benigna del teixit glandular de la mama masculina.[1] Es produeix per un desequilibri entre l'acció dels estrògens i dels andrògens en el teixit mamari. En condicions fisiològiques, és freqüent en nounats, adolescents i homes d'edat avançada. També pot estar causada per nombroses malalties sistèmiques, l'ús de medicaments, plantes medicinals o drogues d'abús, i més rarament, per tumors.[2] Els medicaments poden ser la causa d'entre un 10 i un 25% dels casos de ginecomàstia.[3]

En el període neonatal, la ginecomàstia es produeix com a resultat de l'exposició als estrògens materns a l'úter i es resol espontàniament durant el primer mes de vida. Prop d'un 60% dels adolescents poden presentar una ginecomàstia puberal transitòria causada per un increment relatiu de les concentracions sèriques d'estrògens respecte a la testosterona. Entre un 30 i un 70% dels homes adults tenen un cert grau de teixit mamari palpable, amb una major prevalença en homes d'edat avançada i amb malalties concomitants que poden cursar amb ginecomàstia.[2-4]

La ginecomàstia patològica pot aparèixer a qualsevol edat i pot estar associada a malalties, com la cirrosi, la insuficiència renal crònica, disfuncions tiroïdals, malalties oncològiques i a trastorns que donen lloc a un hipogonadisme. A la taula 1 es mostren les principals etiologies de la ginecomàstia segons el possible mecanisme fisiopatològic que condueix al seu desenvolupament.

En el teixit glandular mamari hi ha receptors pels andrògens, els estrògens, la progesterona i la prolactina. Atès que els estrògens estimulen la proliferació del teixit mamari i que els andrògens inhibeixen aquest procés, l'aparició de ginecomàstia respon a un desequilibri entre aquestes dues influències. El desequilibri es pot produir per un increment de l'activitat estrogènica sobre la mama, per una disminució de l'acció androgènica, o per una combinació d'ambdues. Això pot ser degut a un increment de les concentracions circulants o tissulars d'estrògens, una disminució dels nivells circulants o tissulars d'andrògens, un increment de la resposta del teixit mamari als estrògens (per ex., increment del nombre de receptors estrogènics) o una disminució de la resposta als andrògens.[3] Més d'un d'aquests desequilibris pot estar present en un pacient concret i la ginecomàstia és sovint multifactorial; per exemple, l'augment en la prevalença de ginecomàstia en homes d'edat avançada pot estar en relació amb l'increment del teixit adipós amb l'edat, la disminució de la producció de testosterona, i un major ús de medicaments que poden alterar l'equilibri entre estrògens i andrògens. Cal recordar que en el teixit adipós té lloc l'aromatització d'andrògens a estrògens. També la hiperprolactinèmia pot causar ginecomàstia a través de la inhibició de la gonadotropina endògena i de la producció de testosterona, que estimula de forma indirecta el teixit mamari per reducció de la influència inhibidora dels andrògens. La hiperprolactinèmia és la raó principal per la qual una sèrie de medicaments actius sobre el sistema nerviós, com els antipsicòtics, antidepressius i sedants, s'associen a ginecomàstia.[5]

Els medicaments que han estat implicats en el desenvolupament de ginecomàstia, per diferents me-

Taula 1. Causes de ginecomàstia

Augment de l'activitat estrogènica	
Augment de la producció d'estrògens	Increment de la producció testicular (tumors testiculars de cèl·lules de Leydig o de cèl·lules de Sertoli, tumors secretors de gonadotropina coriònica humana –hCG-)
	Increment de la secreció adrenal (tumors adrenocorticals feminitzants)
Increment de l'aromatització dels andrògens a estrògens	Edat avançada, obesitat, hipertiroïdisme, cirrosi hepàtica, tumors testiculars o adrenals, síndrome de Klinefelter, síndrome d'excés d'aromatasa
Exposició a estrògens exògens	Ingesta oral o aplicació tòpica d'estrògens o d'andrògens aromatitzables (ex., atletes)
Disminució de l'activitat androgènica	
Hipogonadisme primari	Traumatismes, quimioteràpia, radioteràpia, orquitis, síndrome de Klinefelter, anòrquia congènita
Hipogonadisme secundari	Malalties de l'hipotàlem, insuficiència hipofisària
Disminució de l'acció dels andrògens	Absència o defecte dels receptors androgènics
Altres malalties sistèmiques	
Insuficiència renal crònica, malaltia hepàtica, HIV	

canismes fisiopatològics no sempre ben coneguts, són nombrosos.[2-4] Hi estan implicats antiandrògens (flutamida), antimicrobians (isoniazida, ketoconazol, metronidazol, griseofluvina, D-penicilamina), antiulcerosos (cimetidina, ranitidina, omeprazol), citotòxics (alquilants, vincristina, nitrosurees, metotrexat), medicaments cardiovasculars (espironolactona, IECA, amiodarona, bloquejadors dels canals de calci, digoxina, metildopa, reserpina), hormones (andrògens, esteroides anabolitzants, gonadotropina coriònica, estrògens, hormona de creixement), antiretrovirals (efavirenz), psicofàrmacs (fenotiazines), al·lopurinol, drogues d'abús (alcohol, amfetamines, heroïna, metadona, marihuana) i plantes medicinals (oli de lavanda, oli de té verd).[4] Moltes de les associacions es basen en casos aïllats o petites sèries de casos amb unes proves de causalitat limitades, sovint només una seqüència temporal compatible; i mancades d'una explicació fisiopatològica plausible. Un estudi recent[3] els classifica en tres grups segons les proves actualment disponibles sobre l'associació causal (vegeu la taula 2). El primer grup inclou medicaments per als quals s'ha demostrat associació en estudis controlats o cohorts prospectives i amb un mecanisme fisiopatològic clar. El segon inclou medicaments per als quals la informació sobre l'associació prové d'estudis retrospectius, estudis de casos i controls o sèries de casos amb una explicació fisiopatològica. El tercer grup inclou medicaments per als quals només hi ha casos aïllats. A la taula 3 es classifiquen els medicaments segons el mecanisme implicat en la inducció de ginecomàstia.

Clínicament la ginecomàstia es presenta com una massa palpable de teixit glandular mamari d'almenys 0,5 cm de diàmetre per sota del mugró i l'arèola. Cal diferenciar-la de la pseudoginecomàstia, freqüent en homes obesos, i que és un increment de teixit adipós en absència de proliferació glandular; i també del càncer de mama masculí, molt més rar.[1,2] La ginecomàstia induïda per medicaments sol ser bilateral, però sovint és asimètrica i, en ocasions, dolorosa. Es relaciona tant amb la dosi diària com amb la durada del tractament. S'han descrit períodes d'inducció molt variables, de fins i tot anys des de l'inici del tractament. Acostuma a ser reversible, tot i que la recuperació completa pot trigar mesos després de la retirada del medicament sospitós.[3,4]

Davant d'un pacient amb ginecomàstia cal obtenir una història detallada amb una bona anamnesi farmacològica que inclogui medicaments de venda lliure, anabolitzants i suplements dietètics. La identificació d'un fàrmac potencialment responsable és important per evitar estudis diagnòstics innecessaris, atès que amb la seva retirada la ginecomàstia és reversible.

Taula 2. Medicaments implicats en el desenvolupament de ginecomàstia

Relació causal definida	Relació causal probable	Relació causal possible
Espironolactona	Risperidona	Antipsicòtics clàssics (tioridazina, trifluperazina, cloperazina, perfenazina, sulpirida)
Cimetidina	Verapamil	Antipsicòtics atípics (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, haloperidol)
Ketoconazol	Nifedipina	Antidepressius (fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, duloxetina)
hGH	Omeprazol	Diazepam
Estrògens	Efavirenz	Fenitoïna, pregabalina, gabapentina
hCG	Agents alquilants	Digoxina, diltiazem, felodipina, captopril, enalapril, amiodarona, digoxina, estatines, fibrats
Antiandrògens (flutamida, bicalutamida, acetat de ciproterona)	Esteroides anabolitzants	Lansoprazol, rabeprazol, ranitidina, metoclopramida, domperidona
Anàlegs de la GnRH (goserelina, leuprorelina)	Opiacis (metadona)	Isoniazida, minociclina, metronidazol
Inhibidors de la 5-α reductasa (finasterida, dutasterida)		Estavudina, indinavir, saquinavir

Taula 3. Mecanismes implicats en la ginecomàstia induïda per medicaments
Augment de l'activitat estrogènica o de la síntesi d'estrògens
Anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotrofines (triptorelina, leuprorelina), esteroides anabolitzants, digoxina
Disminució de l'activitat androgènica o de la síntesi d'andrògens
Antagonistes de l'aldosterona (espironolactona), antiandrògens (flutamida, bicalutamida, ciproterona), inhibidors 5-α reductasa (finasterida, dutasterida), ketoconazol, metronidazol, cimetidina, marihuana
Hiperprolactinèmia
Antipsicòtics, metoclopramida, verapamil
Mecanismes desconeguts
Isoniazida, amiodarona, antidepressius, inhibidors de la bomba de protons, tractament antiretroviral d'alta activitat (efavirenz)

En una anàlisi recent de la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'han identificat 490 notificacions espontànies de sospita de ginecomàstia induïda per medicaments.[6] L'edat dels pacients varia entre 2 i 91 anys, amb una mediana de 64 anys. Els medicaments més freqüentment implicats en les notificacions han estat els antagonistes de l'aldosterona –espironolactona o eplerenona– (124 casos), inhibidors de la 5-α reductasa –finasterida o dutasterida– (60), inhibidors de la bomba de protons (46), antipsicòtics (37) i antiretrovirals (33). En la majoria dels casos (186) la ginecomàstia es va resoldre entre 3 i 570 dies després de la retirada del medicament sospitós.

Conclusió

La ginecomàstia té nombroses causes tant fisiològiques com patològiques, entre les quals hi ha nombrosos medicaments. Els medicaments amb una associació definida amb l'aparició de ginecomàstia són espironolactona, cimetidina, ketoconazol, hormona de creixement (hGH), estrògens, gonadotropina coriònica humana (hCG), antiandrògens, anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotropines (GnRH) i inhibidors de la 5-α reductasa.

Davant la sospita d'una ginecomàstia induïda per medicaments, cal identificar altres malalties que s'associen al seu desenvolupament i considerar la retirada del fàrmac sospitós. És d'especial rellevància notificar els casos en què estiguin implicats medicaments per als quals l'associació amb la ginecomàstia està menys definida o és desconeguda.

Us recordem que podeu notificar al Centre de Farmacovigilància de Catalunya a través de l'adreça www.targetagroga.cat.

Bibliografia

1. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007;357:1229-37.
2. Dickson G. Gynecomastia. Am Fam Physician 2012;85:716-22.
3. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. Expert Opin Drug Saf 2012;11:779-95.
4. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. Can Fam Physician 2010;56:344-45.
5. Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:15-21.
6. Ginecomastia por medicamentos. Boletín RAM 2013;20:4-5. Disponible a https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-20/BoletinRAM-Vol20n1marzo2013.pdf Consultat 14 de maig de 2013.

Llista de medicaments sotmesos a seguiment addicional a la Unió Europea

El 25 d'abril passat l'Agència Europea del Medicament (EMA) va publicar una llista inicial dels medicaments sotmesos a seguiment addicional tal com estableix la nova legislació europea.

Aquests medicaments inclouran un triangle negre invertit en els seus prospectes, fitxes tècniques i materials promocionals, juntament amb una breu explicació sobre el significat d'aquest triangle a partir de setembre d'enguany. L'objectiu d'aquest símbol és promoure la notificació de sospites de reaccions adverses de medicaments nous (autoritzats des de gener de 2011) o dels quals hi ha dades limitades sobre la seva seguretat. En els propers mesos l'AEMPS informarà sobre l'aplicació d'aquesta nova normativa al nostre entorn.

Podeu consultar la llista a:
www.ema.europa.eu

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
http://www20.gencat.cat/

Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): noves condicions i restriccions d'ús

El mes de març passat l'AEMPS va comunicar les noves restriccions d'ús del cilostazol després de l'avaluació per part del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA a instància de la mateixa AEMPS, arran de la notificació de reaccions adverses cardiovasculars i hemorràgiques rebudes pel Sistema Espanyol de Farmacovigilància. Es conclou que la seva

eficàcia és modesta i que els efectes beneficiosos només superen el risc en un limitat subgrup de pacients. Es proposen els següents canvis:

- Administrar cilostazol només en pacients amb claudicació intermitent en què el canvi d'estil de vida no sigui suficient.
- Ha de ser prescrit per metges amb experiència en arteriopatia perifèrica. Cal valorar l'eficàcia del tractament als tres mesos i suspendre'l si aquest no és clínicament rellevant.
- En alguns pacients, com els tractats amb inhibidors potents del CYP3A4 o CYP2C19, s'aconsella reduir la dosi del cilostazol a 50 mg dues vegades al dia.
- El cilostazol pot provocar reaccions adverses cardiovasculars i en pacients de risc, angina de pit. Està contraindicat en pacients amb angina inestable, IAM o cirurgia coronària en els darrers 6 mesos, antecedents d'arítmia o si es prenen dos o més antiagregants plaquetaris o anticoagulants.

Trobareu més informació a:
www.agemed.es

Suspensió de la comercialització dels preparats de calcitonina intranasal i les noves restriccions d'ús dels preparats injectables de calcitonina

A principis d'abril l'AEMPS va comunicar la retirada del mercat dels preparats intranasals de calcitonina i també les noves restriccions d'ús dels preparats injectables de calcitonina. Després de revisar-ne la relació benefici-risc, l'EMA ha conclòs que els preparats de calcitonina injectable s'han d'emprar només en tractaments de curta durada. Algunes dades procedents d'assaigs clínics suggereixen un lleuger augment de risc de tumors associat a tractaments de llarga durada amb calcitonina. Atès que hi ha altres alternatives terapèutiques, l'EMA en desaconsella l'ús en l'osteoporosi.

Trobareu més informació a:
www.agemed.es

Revisió europea de la seguretat del tetrazepam (Myolastan®)

El 15 d'abril l'AEMPS va informar sobre la revisió europea de la relació benefici-risc del tetrazepam. El Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) ha recomanat suspendre la comercialització dels medicaments que contenen tetrazepam. Aquesta recomanació no és definitiva i ha de ser confirmada en el Grup Europeu de Coordinació (CMGh) del que formen part totes les Agències Europees.

De moment, es conclou que l'ús de tetrazepam s'associa a un risc de reaccions cutànies greus i no té prou dades d'eficàcia per considerar un balanç benefici-risc favorable. Mentrestant l'AEMPS recomana, en cas de nous tractaments, no sobrepassar la setmana de tractament, vigilar l'aparició de reaccions cutànies i informar els pacients que consultin el metge si apareixen símptomes cutanis. En pacients en tractament crònic, de més d'una setmana de durada, cal valorar la necessitat de continuar el tractament amb tetrazepam.

Trobareu més informació a:
www.agemed.es

Ranelat d'estronci (Osseor®, Protelos®): risc d'infart de miocardi

També a l'abril l'AEMPS va comunicar la recomanació del PRAC de revisar la relació benefici-risc del ranelat d'estronci arran del risc d'infart agut de miocardi observat en assaigs clínics. Aquestes noves dades s'afegeixen al possible risc de tromboembolisme venós i de reaccions cutànies greus associats al seu ús. Mentre duri aquesta avaluació, es recomana limitar-ne l'ús al tractament de l'osteoporosi greu en dones postmenopàusiques amb alt risc de fractures i de l'osteoporosi greu en homes també amb risc elevat de fractures, i no emprar-lo en pacients amb antecedent de cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica o vascular cerebral o en cas d'hipertensió arterial no controlada.

Trobareu més informació a:
www.agemed.es

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Roser Vallès.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

http://medicaments.gencat.cat