## Butlletí de Farmacovigilància

de Catalunya

Vol. 11, n.º 2 • marzo - abril 2013



Butlletí de Farmacovigilància

- Ginecomastia inducida por medicamentos
- Lista de medicamentos sometidos a seguimiento adicional en la Unión Europea
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

### Ginecomastia inducida por medicamentos

La ginecomastia es la proliferación benigna del tejido glandular de la mama masculina.¹ Se produce por un desequilibrio entre la acción de los estrógenos y de los andrógenos en el tejido mamario. En condiciones fisiológicas, es frecuente en neonatos, adolescentes y hombres de edad avanzada. También puede estar causada por numerosas enfermedades sistémicas, el uso de medicamentos, plantas medicinales o drogas de abuso, y más raramente, por tumores.² Los medicamentos pueden ser la causa de entre un 10 y un 25% de los casos de ginecomastia.³

En el período neonatal, la ginecomastia se produce como resultado de la exposición a los estrógenos maternos en el útero y se resuelve espontáneamente durante el primer mes de vida. Aproximadamente un 60% de los adolescentes pueden presentar una ginecomastia puberal transitoria causada por un incremento relativo de las concentraciones séricas de estrógenos respecto a la testosterona. Entre un 30 y un 70% de los hombres adultos tienen un cierto grado de tejido mamario palpable, con una mayor prevalencia en hombres de edad avanzada y con enfermedades concomitantes que pueden cursar con ginecomastia.<sup>2-4</sup>

La ginecomastia patológica puede aparecer a cualquier edad y puede estar asociada a enfermedades, como la cirrosis, la insuficiencia renal crónica, disfunciones tiroideas, enfermedades oncológicas y a trastornos que dan lugar a un hipogonadismo. En la tabla 1 se muestran las principales etiologías de la ginecomastia según el posible mecanismo fisiopatológico que conduce a su desarrollo.

En el tejido glandular mamario hay receptores por los andrógenos, los estrógenos, la progesterona y la prolactina. Dado que los estrógenos estimulan la proliferación del tejido mamario y que los andrógenos inhiben este proceso, la aparición de ginecomastia responde a un desequilibrio entre estas dos influencias. El desequilibrio se puede producir por un incremento de la actividad estrogénica sobre la mama, por una disminución de la acción androgénica, o por una combinación de ambas. Esto puede ser debido a un incremento de las concentraciones circulantes o tisulares de estrógenos, una disminución de los niveles circulantes o tisulares de andrógenos, un incremento de la respuesta del tejido mamario a los estrógenos (por ej., incremento del número de receptores estrogénicos) o una disminución de la respuesta a los andrógenos.3 Más de uno de estos desequilibrios puede estar presente en un paciente concreto y la ginecomastia es a menudo multifactorial; por ejemplo, el aumento en la prevalencia de ginecomastia en hombres de edad avanzada puede estar en relación con el incremento del tejido adiposo con la edad, la disminución de la producción de testosterona, y un mayor uso de medicamentos que pueden alterar el equilibrio entre estrógenos y andrógenos. Es preciso recordar que en el tejido adiposo tiene lugar la aromatización de andrógenos a estrógenos. También la hiperprolactinemia puede causar ginecomastia a través de la inhibición de la gonadotropina endógena y de la producción de testosterona, que estimula de forma indirecta el tejido mamario por reducción de la influencia inhibidora de los andrógenos. La hiperprolactinemia es la razón principal por la que una serie de medicamentos activos sobre el sistema nervioso, como los antipsicóticos, antidepresivos y sedantes, se asocian a ginecomastia.5

Los medicamentos que han sido implicados en el desarrollo de ginecomastia, por diferentes mecanismos

Tabla 1. Causas de ginecomastia		
Aumento de la actividad estrogénica		
Aumento de la producción de estrógenos	Incremento de la producción testicular (tumores testiculares de células de Leydig o de células de Sertoli, tumores secretores de gonadotropina co- riónica humana –hCG-)	
	Incremento de la secreción adrenal (tumores adrenocorticales feminizantes)	
Incremento de la aromatización de los andrógenos a estrógenos	Edad avanzada, obesidad, hipertiroidismo, cirrosis hepática, tumores testi- culares o adrenales, síndrome de Klinefelter, síndrome de exceso de aro- matasa	
Exposición a estrógenos exógenos	Ingesta oral o aplicación tópica de estrógenos o de andrógenos aromatizables (ej., atletas)	
Disminución de la actividad androgénica		
Hipogonadismo primario	Traumatismos, quimioterapia, radioterapia, orquitis, síndrome de Klinefelter, anorquia congénita	
Hipogonadismo secundario	Enfermedades del hipotálamo, insuficiencia hipofisaria	
Disminución de la acción de los andrógenos	Ausencia o defecto de los receptores androgénicos	
Otras enfermedades sistémicas		
Insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática,	HIV	

fisiopatológicos no siempre bien conocidos, son numerosos.<sup>2-4</sup> Están implicados antiandrógenos (flutamida), antimicrobianos (isoniacida, ketoconazol, metronidazol, griseofluvina, D-penicilamina), antiulcerosos (cimetidina, ranitidina, omeprazol), citotóxicos (alquilantes, vincristina, nitrosureas, metotrexato), medicamentos cardiovasculares (espironolactona, IECA, amiodarona, bloqueadores de los canales de calcio, digoxina, metildopa, reserpina), hormonas (andrógenos, esteroides anabolizantes, gonadotropina coriónica, estrógenos, hormona de crecimiento), antirretrovirales (efavirenz), psicofármacos (fenotiacinas), alopurinol, drogas de abuso (alcohol, anfetaminas, heroína, metadona, marihuana) y plantas medicinales (aceite de lavanda, aceite de té verde).<sup>4</sup> Muchas de las asociaciones se basan en casos aislados o pequeñas series de casos con unas pruebas de causalidad limitadas, a menudo sólo una secuencia temporal compatible; y sin una explicación fisiopatológica plausible. Un estudio reciente<sup>3</sup> los clasifica en tres grupos según las pruebas actualmente disponibles sobre la asociación causal (véase la tabla 2). El primer grupo incluye medicamentos para los que se ha demostrado asociación en estudios controlados o cohortes prospectivas y con un mecanismo fisiopatológico claro. El segundo incluye medicamentos para los que la información sobre la asociación procede de estudios retrospectivos, estudios de casos y controles o series de casos con una explicación fisiopatológica. El tercer grupo incluye medicamentos para los cuales sólo hay casos aislados. En la tabla 3 se clasifican los medicamentos según el mecanismo implicado en la inducción de ginecomastia.

Clínicamente la ginecomastia se presenta como una masa palpable de tejido glandular mamario de al menos 0,5 cm de diámetro por debajo del pezón y la areola. Se debe diferenciar de la pseudoginecomastia, frecuente en hombres obesos, y que es un incremento de tejido adiposo en ausencia de proliferación glandular; y también del cáncer de mama masculino, mucho más raro. 1,2 La ginecomastia inducida por medicamentos suele ser bilateral, pero a menudo es asimétrica y, en ocasiones, dolorosa. Se relaciona tanto con la dosis diaria como con la duración del tratamiento. Se han descrito períodos de inducción muy variables, incluso de años desde el inicio del tratamiento. Suele ser reversible, aunque la recuperación completa puede tardar meses después de la retirada del medicamento sospechoso.3,4

Ante un paciente con ginecomastia hay que obtener una historia detallada con una buena anamnesis farmacológica que incluya medicamentos de venta libre, anabolizantes y suplementos dietéticos. La identificación de un fármaco potencialmente responsable es importante para evitar estudios diagnósticos innecesarios, dado que con su retirada la ginecomastia es reversible.

Tabla 2. Medicamentos implicados en el desarrollo de ginecomastia		
Relación causal definida	Relación causal probable	Relación causal posible
Espironolactona Cimetidina Ketoconazol hGH Estrógenos hCG Antiandrógenos (flutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona) Análogos de la GnRH (goserelina, leuprorelina) Inhibidores de la 5-α reductasa (finasterida, dutasterida)	Risperidona Verapamilo Nifedipina Omeprazol Efavirenz Agentes alquilantes Esteroides anabolizantes Opiáceos (metadona)	Antipsicóticos clásicos (tioridazina, trifluperazina, cloperazina, perfenazina, sulpirida) Antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, haloperidol) Antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, duloxetina) Diacepam Fenitoína, pregabalina, gabapentina Digoxina, diltiacem, felodipina, captopril, enalapril, amiodarona, digoxina, estatinas, fibratos Lansoprazol, rabeprazol, ranitidina, metoclopramida, domperidona Isoniazida, minociclina, metronidazol Estavudina, indinavir, saquinavir

#### Tabla 3. Mecanismos implicados en la ginecomastia inducida por medicamentos

#### Aumento de la actividad estrogénica o de la síntesis de estrógenos

Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (triptorelina, leuprorelina), esteroides anabolizantes, digoxina

#### Disminución de la actividad androgénica o de la síntesis de andrógenos

Antagonistas de la aldosterona (espironolactona), antiandrógenos (flutamida, bicalutamida, ciproterona), inhibidores  $5-\alpha$  reductasa (finasterida, dutasterida), ketoconazol, metronidazol, cimetidina, marihuana

#### Hiperprolactinemia

Antipsicóticos, metoclopramida, verapamilo

#### Mecanismes desconeguts

Isoniacida, amiodarona, antidepresivos, inhibidores de la bomba de protones, tratamiento antirretroviral de alta actividad (efavirenz)

En un análisis reciente de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia se han identificado 490 notificaciones espontáneas de sospecha de ginecomastia inducida por medicamentos. La edad de los pacientes varía entre 2 y 91 años, con una mediana de 64 años. Los medicamentos más frecuentemente implicados en las notificaciones han sido los antagonistas de la aldosterona —espironolactona o eplerenona— (124 casos), inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa —finasterida o dutasterida— (60), inhibidores de la bomba de protones (46), antipsicóticos (37) y antirretrovirales (33). En la mayoría de los casos (186) la ginecomastia se resolvió entre 3 y 570 días después de la retirada del medicamento sospechoso.

#### Conclusión

La ginecomastia tiene numerosas causas tanto fisiológicas como patológicas, entre las que hay numerosos medicamentos. Los medicamentos con una asociación definida con la aparición de ginecomastia son espironolactona, cimetidina, ketoconazol, hormona de crecimiento (hGH), estrógenos, gonadotropina coriónica humana (hCG), antiandrógenos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) e inhibidores de la  $5-\alpha$  reductasa.

Ante la sospecha de una ginecomastia inducida por medicamentos, hay que identificar otras enfermedades que se asocian a su desarrollo y considerar la retirada del fármaco sospechoso. Es de especial relevancia notificar los casos en los que estén implicados medicamentos para los que la asociación con la ginecomastia está menos definida o es desconocida.

Les recordamos que pueden notificar al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña a través de la dirección www.targetagroga.cat.

#### **Bibliografía**

- 1. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007;357:1229-37.
- 2. Dickson G. Gynecomastia. Am Fam Physician 2012;85:716-22.
- Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. Expert Opin Drug Saf 2012;11:779-95.
- Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. Can Fam Physician 2010;56:344-45.
- Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:15-21.
- Ginecomastia por medicamentos. Boletín RAM 2013;20:4-5. Disponible a https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-20/BoletinRAM-Vol20n1marz02013.pdf Consultat 14 de maig de 2013.

# Lista de medicamentos sometidos a seguimiento adicional en la Unión Europea

El pasado 25 de abril la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó una lista inicial de los medicamentos sometidos a seguimiento adicional, tal como establece la nueva legislación europea.

Estos medicamentos incluirán un triángulo negro invertido en sus prospectos, fichas técnicas y materiales promocionales, junto con una breve explicación sobre el significado de este triángulo a partir de septiembre de este año. El objetivo de este símbolo es promover la notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos nuevos (autorizados desde enero de 2011) o de los que hay datos limitados sobre su seguridad.

En los próximos meses la AEMPS informará sobre la aplicación de esta nueva normativa en nuestro entorno.

Pueden consultar la lista en: www.ema.europa.eu

## Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

http://www2o.gencat.cat

#### Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): nuevas condiciones y restricciones de uso

En marzo pasado la AEMPS comunicó las nuevas restricciones de uso del cilostazol tras la evaluación por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA a instancia de la misma AEMPS, a raíz de la notificación de reacciones adversas cardiovasculares y hemorrágicas recibidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia. Se concluye que su eficacia

es modesta y que los efectos beneficiosos sólo superan el riesgo en un limitado subgrupo de pacientes. Se proponen los siguientes cambios:

- Administrar cilostazol sólo en pacientes con claudicación intermitente en los que el cambio de estilo de vida no sea suficiente.
- Debe ser prescrito por médicos con experiencia en arteriopatía periférica. Hay que valorar la eficacia del tratamiento a los tres meses y suspenderlo si este no es clínicamente relevante.
- En algunos pacientes, como los tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19, se aconseja reducir la dosis del cilostazol a 50 mg dos veces al
- El cilostazol puede provocar reacciones adversas cardiovasculares y en pacientes de riesgo, angina de pecho. Está contraindicado en pacientes con angina inestable, IAM o cirugía coronaria en los últimos 6 meses, antecedentes de arritmia o si se toman dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Encontrarán más información en: www.agemed.es

#### Suspensión de la comercialización de los preparados de calcitonina intranasal y las nuevas restricciones de uso de los preparados inyectables de calcitonina

A principios de abril la AEMPS comunicó la retirada del mercado de los preparados intranasales de calcitonina y también las nuevas restricciones de uso de los preparados inyectables de calcitonina. Tras revisar su relación beneficio-riesgo, la EMA ha concluido que los preparados de calcitonina inyectable se deben de usar sólo en tratamientos de corta duración. Algunos datos procedentes de ensayos clínicos sugieren un ligero aumento de riesgo de tumores asociado a tratamientos de larga duración con calcitonina. Dado que hay otras alternativas terapéuticas, la EMA desaconseja su uso en la osteoporosis.

Encontrarán más información en: www.agemed.es

### Revisión europea de la seguridad del tetracepam (Myolastan®)

El 15 de abril la AEMPS informó sobre la revisión europea de la relación beneficio-riesgo del tetracepam. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) recomendó suspender la comercialización de los medicamentos que contienen tetracepam. Esta recomendación no es definitiva y debe ser confirmada en el Grupo Europeo de Coordinación (CMGh) del que forman parte todas las Agencias Europeas.

De momento, se concluye que el uso de tetracepam se asocia a un riesgo de reacciones cutáneas graves y hay pocos datos de eficacia para considerar un balance beneficio-riesgo favorable. Mientras tanto la AEMPS recomienda, en caso de nuevos tratamientos, no sobrepasar la semana de tratamiento, vigilar la aparición de reacciones cutáneas e informar a los pacientes que consulten a au médico si aparecen síntomas cutáneos. En pacientes en tratamiento crónico, de más de una semana, hay que valorar la necesidad de seguir el tratamiento con tetracepam.

Encontrarán más información en: www.agemed.es

#### Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de infarto de miocardio

También en abril la AEMPS comunicó la recomendación del PRAC de revisar la relación beneficio-riesgo del ranelato de estroncio, a raíz del riesgo de infarto agudo de miocardio observado en ensayos clínicos. Estos nuevos datos se añaden al posible riesgo de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves asociados a su uso. Mientras dure esta evaluación, se recomienda limitar su uso al tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y en hombres con riesgo elevado de fracturas, y no utilizarlo en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o vascular cerebral, o en caso de hipertensión arterial no controlada.

Encontrarán más información en: www.agemed.es

#### © 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Roser Vallès.

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

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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