

Revisión

Ginecomastia. Fisiopatología y actualización de las opciones terapéuticas

F.J. NÚÑEZ RODRÍGUEZ, E. ARTOLA AIZALDE*, V. CANCELA MUÑIZ*, C. FERNÁNDEZ RAMOS,
J. RODRIGO PALACIOS**

*Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Basurto. Bilbao. *Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. Donostia. **Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos*

RESUMEN

El término ginecomastia define un aumento del tejido glandular mamario en el varón que, generalmente, aparece en ciertos periodos de la vida como la época neonatal, puberal o senil, siendo la expresión de cierto desbalance en la acción de estrógenos y andrógenos en la glándula mamaria y que evoluciona, habitualmente, hacia la resolución espontánea.

Generalmente es un proceso benigno en el que, habitualmente, no se encuentra el factor etiológico que la determina pero, de forma ocasional, puede ser la expresión de una alteración endocrinológica o tumoral subyacente.

Aunque a día de hoy no hay tratamiento aceptado por la FDA y EMA para esta entidad, son múltiples los fármacos que se han utilizado en el tratamiento de la misma.

En este trabajo se hace una revisión actualizada de las distintas opciones terapéuticas existentes, con una descripción esquemática de los factores etiopatogénicos y novedades aportadas en la literatura en relación con los mismos.

Palabras clave: Ginecomastia; Tamoxifeno; Raloxifeno; Anastrozol.

ABSTRACT

The term ginecomastia defines an increase of the glandular mammary tissue in the male breast, that generally

appears in some periods of the life as the period neonatal, puberal or senile, being the expression of certain desbalance in the action of oestrogens and androgens in the mammary gland and that usually progress towards the spontaneous resolution.

It is usually a benign process, in which habitually we don't know the etiologic factor that determines it, but occasionally, it can be the expression of an endocrinological or tumour underlying alteration.

Though nowadays there is no treatment accepted by the FDA and EMA for this entity, there are multiple medicaments that have been used in the treatment of the same one.

In this work, we do an updated review of the different therapeutic existing options, with a schematic description of the etiopathogenic factors with some reviews of innovations contributed in the literature in relation to the same ones.

Key words: Gynecomastia; Tamoxifen; Raloxifen; Anastrozole.

INTRODUCCIÓN

Se define la ginecomastia como la proliferación del tejido glandular mamario en el varón, que puede ser uni o bila-

Correspondencia: Dr. F.J. Núñez. Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil. Hospital Basurto. Avda. Montevideo 18. 48013 Bilbao. Vizcaya

Correo electrónico: f.javier.nunezrodriguez@osakidetza.net

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

teral, concéntrica o no con respecto al pezón y a la areola y que puede asociar otros signos, como sensación de tensión o dolor. Se debe diferenciar de la adipomastia, en la que el aumento del tamaño de la mama es a expensas del tejido adiposo y no del tejido glandular.

En cuanto a la prevalencia, las cifras que ofrecen los distintos autores son muy variables dependiendo del criterio que la define (0,5 cm o 2 cm de tejido glandular) y de la técnica empleada en la medición, oscilando entre el 4%⁽¹⁾ y el 64,6%.

Generalmente es un proceso autolimitado que no precisa tratamiento pero, ocasionalmente, puede ser expresión de alteraciones subyacentes y precisar tratamiento farmacológico o quirúrgico.

EXAMEN FÍSICO

La exploración física de la ginecomastia se realiza, con el paciente en decúbito supino, los brazos colocados detrás de la cabeza y cogiendo el tejido mamario entre los dedos índice y pulgar, deslizándolos y aproximándolos hasta percibir entre ellos una estructura de tacto consistente, que puede corresponder al tejido glandular subyacente. No obstante, en la práctica clínica, se encuentra una clara discordancia entre la magnitud del tejido mamario determinado por palpación y la medida del tejido glandular ofrecida por medición ecográfica; esto se debe, en parte a que, al hacer la palpación manual, no se tiene en cuenta la proporción de la medición que corresponde al tejido celular subcutáneo con su componente graso. De ahí que sea necesario medir el pliegue cutáneo en la zona adyacente a la mama, y correlacionarlo con la medida total hallada en la medición de la mama.

HISTOLOGÍA

Las células del tejido mamario expresan receptores para los estrógenos con efecto estimulador y de andrógenos con efecto inhibidor. Existen, además, receptores para prolactina⁽²⁾ y distintos factores de crecimiento como IGF1, IGF2, PDGF, IGF α , IGF β , EGF, etc.

Cuando existe un desbalance positivo en la acción de estos estímulos, sea cual fuere la etiología (transitorio en las llamadas fisiológicas o alteración endocrinológica hormonal, enzimática o tumoral en las patológicas), se produce una proliferación del epitelio ductal, hiperplasia y edema del tejido conjuntivo y del estroma periductal, con aumen-



Figura 1. Ginecomastia puberal.

to de la vascularización. Esta proliferación es susceptible de regresión si los factores determinantes de la misma desaparecen. Cuando el tiempo de evolución es superior a 2 años, aparece la hialinización y fibrosis del estroma periductal, siendo improbable la resolución espontánea o farmacológica, por lo que hay que recurrir con frecuencia al tratamiento quirúrgico.

Por ello, desde la perspectiva del tratamiento, los factores que van a ser más determinantes en la respuesta al mismo son el tiempo de evolución y quizá el tamaño glandular adquirido.

GINECOMASTIA PUBERAL (Fig. 1)

Hiperplasia del tejido mamario que, característicamente, suele aparecer al menos 6 meses después de iniciada la pubertad, se correlaciona de forma positiva con el rango de edad entre 10 y 13 años y con el volumen testicular de 5 a 10 ml, suele ser inferior a los 4 cm y, habitualmente, regresar de forma espontánea (hasta el 90% a los 3 años). Se desconoce la influencia de factores genéticos, aunque el estudio de Lawrence y cols. 2004⁽³⁾ comunica historia familiar en casi la mitad de los pacientes de su serie.

Patogenia de la ginecomastia puberal

Se acepta como posible causa un desbalance entre la actividad de los estrógenos y los andrógenos a nivel glandular, a pesar de que, en la mayoría de los estudios publicados, no se encuentran alteraciones en los niveles de hormonas tanto de andrógenos como de estrógenos, comparándolos con los niños púberes sin ginecomastia, de ahí que se sugiera que, en estos niños, existiría una mayor sensibilidad de las célu-



Figura 2. Ginecomastia prepuberal. A: ginecomastia en primera consulta. B y C: ginecomastia a los 18 meses de evolución.

las mamas a los niveles normales de estrógenos circulantes.

Otra teoría sugiere la existencia de un predominio estrogénico al inicio puberal cuando comienza la secreción nocturna pulsátil de LH por la hipófisis.

Inicialmente, al ser esta secreción sólo nocturna, el efecto inhibitor sobre la proliferación del tejido mamario de la testosterona producida por la célula de Leydig tras el estímulo de la LH se ejercerá sólo durante la noche. Como a nivel de la glándula suprarrenal se está produciendo una secreción de andrógenos débiles que serán aromatizados periféricamente y convertidos en estrógenos durante todo el día, al tener sólo efecto compensatorio por la noche prevalecerá, el resto del día, el mencionado efecto estrogénico estimulante. Esta situación revertiría cuando la pubertad estuviera totalmente instaurada y la pulsatilidad de la LH se expresara a lo largo de todo el día.

También se ha implicado a la leptina como agente etiológico.

Se ha comunicado que la leptina expresa receptores en la glándula mamaria, y es capaz de incrementar la actividad aromataza en las células del estroma del tejido adiposo y de la mama. Así, Dundar y cols. 2005⁽⁴⁾ encuentran un incremento en los niveles circulantes de leptina, en niños puberales no obesos con ginecomastia.

GINECOMASTIA PATOLÓGICA (Fig. 2)

Definida como aquella que aparece fuera del periodo puberal (excluido el neonatal), y/o en la que podemos objetivar una alteración subyacente que la determina. La ginecomastia prepuberal supone un 5% del total⁽⁵⁾ y se caracteriza por aumento del tejido mamario sin presencia de otros caracteres sexuales secundarios.

Esta ginecomastia debe ser siempre estudiada.

Causas:

1. Incremento en la concentración sérica o de la acción de los estrógenos

Origen tumoral

Aunque la mayor incidencia de tumores testiculares se da una vez finalizado el desarrollo puberal, este tipo de tumor puede ser causa de ginecomastia en el adolescente. Según los estudios comunicados, la incidencia de tumores testiculares en varones con ginecomastia es del 3%⁽⁶⁾ y, en el 7-11% de los casos, es el único hallazgo clínico en el momento del diagnóstico.

Estos tumores pueden ser:

- Tumores de las células testiculares de Leydig productores de estrógenos.
- Tumores feminizantes de la glándula suprarrenal generalmente indiferenciados, productores de estrógenos o de DHEA, que se aromatiza en tejidos periféricos, transformándose en estrona.
- Tumores de las células de Sertoli (aislados o formando parte del S. de Peutz-Jeghers o del complejo Carney)^(7,8), de células germinales testiculares o de cualquier localización que contengan tejido trofoblástico y que determinen un aumento de la aromatización de los precursores estrogénicos.

Incremento de la aromatización de los andrógenos a estrógenos

- Hipertiroidismo: la prevalencia de ginecomastia en estos pacientes está entre el 10-40%⁽⁹⁾. Podría deberse a un aumento de la actividad aromataza y de los niveles de SHBG, lo que conllevaría una disminución de la testosterona libre.
- Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β hidroxisteroide deshidrogenasa, 11β hidroxilasa⁽¹⁰⁾, o de 21 hidroxilasa⁽¹²⁾.
- Enfermedades hepáticas.
- Síndrome de Klinefelter: más del 50% de los pacientes con S. de Klinefelter presentan ginecomastia. En estos

TABLA I. FÁRMACOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE GINECOMASTIA

Hormonas

- Estrógenos, testosterona, antiandrógenos (ciproterona, finasterise, ketoconazol, flutamida, espironolactona), esteroides anabolizantes, HCG, hormona de crecimiento, gonadotropinas

Exposición no intencional

- Aceites en esencias, preparados capilares y cremas vaginales que contienen estrógenos
- Alimentos procedentes de animales tratados con estrógenos, soja y fitoestrógenos
- Drogas de abuso
- Marihuana, heroína, etanol, anfetaminas

Fármacos usados en Neurología y Psiquiatría

- Haloperidol, diazepam, opioides, fenotiazinas, fenitoína, antidepresivos tricíclicos, risperidona

Cardiovasculares

- Inhibidores de la ECA, amiodarona, bloqueantes de los canales del calcio, digoxina, reserpina, espironolactona

Antiulcerosos

- Cimetidina, metoclopramida, ranitidina, omeprazol

Hipolipemiantes

- Fenofibrato

Antineoplásicos e inmunomoduladores

- Agentes alquilantes, bleomicina, cisplatino, ciclosporina, vincristina, metotrexate, nitrosourea, imatinib

Antimicrobianos

- Etonamida, antirretrovirales, ketoconazol, isoniacida, metronidazol

Otras

- Penicilamida

casos, además de la deficiente secreción de andrógenos por la disfunción testicular, se ha comunicado un incremento de la actividad aromatasa⁽¹³⁾. Recordar que en este síndrome, además de la ginecomastia, está aumentado el riesgo de cáncer de mama⁽¹⁴⁾.

- Síndrome de exceso de aromatasa de herencia autosómica dominante. Es debido a una mutación con ganancia de función en el gen de la aromatasa, que se caracteriza por niveles incrementados de estrona, con normales de 17-β estradiol (los de testosterona suelen estar algo bajos) y que puede manifestarse como ginecomastia prepuberal y moderado hipogonadismo en el hombre⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Fármacos u otras sustancias que actuarían

- Inhibiendo la biosíntesis de testosterona o incrementando la aromatización de testosterona a estradiol.

- Incrementando los niveles de SHBG dando, como consecuencia, la disminución del andrógeno libre (*los andrógenos tienen mayor afinidad que los estrógenos por la proteína transportadora*).
- Por su contenido en estrógenos exógenos (vía oral o transdérmicos).

Los más habitualmente implicados son la *digoxina*, *fitoestrógenos que se encuentran en algunas preparaciones de marihuana, anfetaminas, heroína, metadona, alcohol, esteroides anabolizantes, preparados de plantas...*⁽²⁰⁻²⁴⁾. Éstos pueden estimular los receptores estrogénicos en tejido mamario o desplazar a los andrógenos de sus receptores (Tabla I).

Enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas que cursan con malnutrición (*fibrosis quística, colitis ulcerosa, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal crónica, SIDA...*) han sido asociadas con ginecomastia. La ginecomastia asociada a malnutrición, generalmente aparece cuando se produce la recuperación del peso y es, probablemente, debida a una disfunción hepática (el incremento de la ingesta calórica, determina un aumento en la producción, tanto de estrógenos, como de andrógenos, pero la disfunción hepática generada durante el periodo de desnutrición dificulta la degradación de los estrógenos, produciéndose un aumento del ratio estrógeno/andrógeno⁽²⁵⁾. En el caso de la insuficiencia renal, el incremento de la uremia puede llevar a un daño en las células de Leydig, que provocaría un descenso de la testosterona y una elevación secundaria de las gonadotropinas.

Hermafroditismo verdadero

La ginecomastia ha sido descrita como manifestación aislada de un hermafroditismo verdadero en un adolescente con cariotipo 46XY/46XX, adecuada masculinización de genitales externos y del tamaño testicular en escroto. La histología gonadal reveló ovoteste bilateral. Los niveles de testosterona eran normales y los de LH, elevados⁽²⁶⁾.

2. Disminución de la concentración sérica o de la acción de los andrógenos

Hipogonadismos

- Primarios: aquellas alteraciones congénitas o adquiridas que determinan una insuficiencia testicular, con niveles bajos o ausentes de secreción de testosterona y consecuente aumento de la LH, que puede incrementar la secreción de estradiol por la célula de Leydig. A destacar el S. de Klinefelter, la anorquia bilateral o defec-

tos en enzimas testiculares, como 17 cetosteroides reductasa (que convierte la androstenediona en testosterona).

- Secundarios: en los hipogonadismos centrales o secundarios, se produce una disminución global de los esteroides gonadales, tanto andrógenos como estrógenos, no siendo por ello tan habitual la ginecomastia, aunque puede aparecer por la persistente aromatización de los precursores androgénicos de la glándula suprarrenal.

Síndromes de insensibilidad parcial o completa a los andrógenos

De herencia ligada al X, se debe a defectos en la estructura de los receptores de andrógenos como consecuencia de mutaciones en el gen que los codifica⁽²⁷⁾. El fenotipo de estos pacientes 46XY puede ir desde el femenino normal, al de virilización incompleta del varón en las formas parciales. Los niveles de testosterona en sangre son altos, pero sin capacidad de ejercer su acción inhibitoria en el tejido mamario. Al igual que ocurre con los hipogonadismos primarios, los altos niveles de gonadotropinas llevan a un incremento en la síntesis de estradiol. De Jager y cols. han encontrado relación entre la insensibilidad a andrógenos y el número de repeticiones CAG en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, en pacientes con la enfermedad de Kennedy (atrofia muscular bulbar y espinal ligada al X)⁽²⁸⁾.

Receptores para la LH y HCG

Recientemente, han sido descubiertos receptores para la LH y la HCG en el tejido mamario del varón⁽²⁹⁾, aunque sus funciones no están esclarecidas. Cualquier situación que determine un incremento en suero de estas moléculas como es el caso del incremento de la LH en hipogonadismos primarios o de la HCG en procesos tumorales, pueden determinar un estímulo de los mencionados receptores y contribuir, junto al desbalance estrógeno/andrógeno propio de estas entidades, a la aparición de la ginecomastia.

ESTUDIO DE LA GINECOMASTIA (véase Fig. 3)

Cuando su aparición es en periodo puberal y en ausencia de alteraciones en los datos recogidos en la anamnesis o en la exploración clínica, en principio no se recomiendan estudios de laboratorio o radiológicos dado que, probablemente, no van a ayudar a la hora de determinar su etiología.

Sin embargo, cuando la ginecomastia es de aparición prepuberal, existe una deficiente virilización, la progresión de la ginecomastia es muy rápida o se manifiesta como una masa excéntrica con respecto a la areola, persiste más allá del tiempo habitual o existe una masa testicular, están indicados los estudios complementarios.

Evaluación inicial

En principio, por medio de una detallada anamnesis, descartar que sea secundaria a la acción de fármacos o a la aplicación o ingesta de alimentos o productos con efecto estrogénico.

Estudio hormonal con función tiroidea, testosterona, estradiol, DHEA, hCG y LH. En función de los valores de estas determinaciones y siguiendo la interpretación mostrada en el algoritmo, en ocasiones se podrá determinar el factor etiológico. Secundariamente, puede ser necesario ampliar el espectro de determinaciones incluyendo un **cariotipo, funciones hepática y renal y prolactina.**

Cuando en la exploración clínica se detecta una masa testicular, o por los marcadores tumorales se sugiere la presencia de un proceso tumoral, pueden ser necesarios **estudios con pruebas de imagen.**

TRATAMIENTO

El manejo de la ginecomastia va a depender de la etiología, duración, severidad y la presencia o ausencia de dolor o inflamación.

Es importante tener en cuenta si se trata de una ginecomastia puberal o prepuberal y saber que, según las casuísticas hasta hoy publicadas, en más del 90% de los casos la ginecomastia puberal va a resolverse de forma espontánea, basándose el tratamiento en la adecuada información de cuál es la situación y evolución esperada, tranquilizando de esta forma al paciente y a la familia.

No obstante, se dan circunstancias en las que aun siendo una ginecomastia puberal, se puede plantear un tratamiento farmacológico si:

- Ginecomastia de magnitud muy importante (mayor de 4 cm).
- Hay afectación psicológica en el adolescente.
- Se asocia a sintomatología como dolor o tensión persistente en el tiempo, que interfieran en las actividades normales del adolescente.

Si la ginecomastia es la expresión clínica de un proceso subyacente (hipertiroidismo, tumor testicular o suprarre-

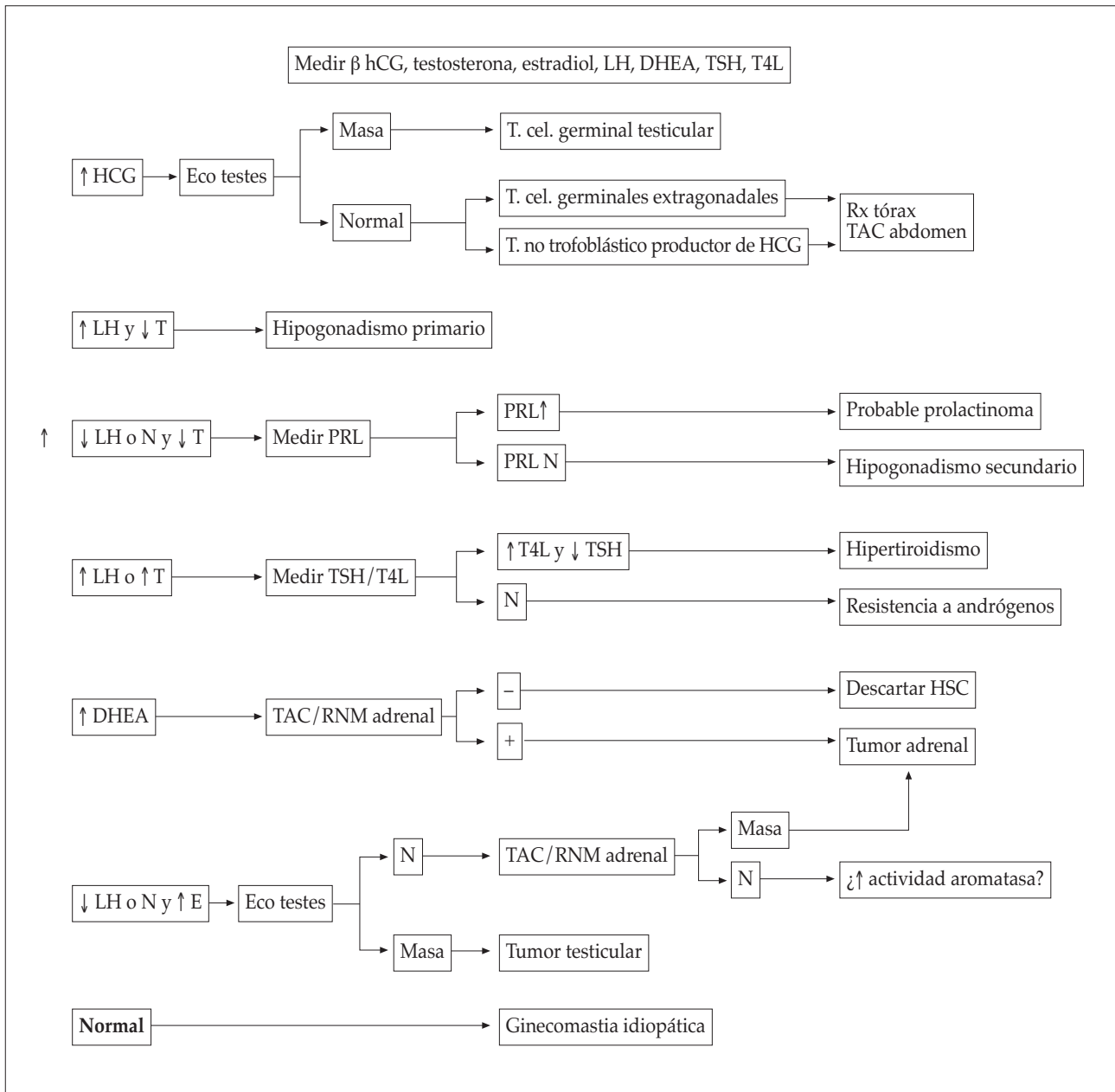


Figura 3. Algoritmo de estudio de la ginecomastia.

nal, contacto o ingesta de productos con acción estrogénica, etc.), no cabe duda de que el tratamiento irá dirigido a corregir el factor que la determina.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la ginecomastia

Son múltiples los fármacos utilizados en el tratamiento de la ginecomastia. Se muestran los más representativos, acompañando en ocasiones una síntesis de los trabajos más significativos que los avalan.

Andrógenos

- **Testosterona:** ha sido utilizada sin resultados satisfactorios provocando, en ocasiones, un aumento de la ginecomastia por aromatización a estradiol. Gikas P, 2007⁽³⁰⁾. Indicada en los hipogonadismos, como tratamiento sustitutivo.
- **Dihidrotestosterona:** andrógeno no aromatizable que ha mostrado efectividad variable en estudios no controlados⁽³¹⁾.

- **Danazol:** andrógeno débil que inhibe la producción de estrógenos por inhibición de las gonadotropinas⁽³²⁻³⁵⁾.

Antiestrógenos

Estos fármacos actúan bloqueando los receptores de los tejidos sensibles a los estrógenos mostrando, a través de este mecanismo competitivo, su efecto antiestrogénico.

- **Clomifeno:** antiestrogénico que bloquea receptores en tejidos sensibles. Resultados variables, no estando recomendado para el tratamiento de la ginecomastia^(36,37).

Inhibidores de la aromataasa

Fármacos que inhiben la aromatización periférica de los andrógenos.

- **Testolactona: inhibidor esteroideo de la aromataasa de primera generación,** durante 2-6 meses fue eficaz en la disminución de la ginecomastia en niños púberes⁽³⁸⁾. Otros trabajos no refrendan su eficacia⁽²⁷⁾.

Fármacos considerados en la actualidad en el tratamiento de la ginecomastia

Antiestrógenos

- **Tamoxifeno:** antiestrogénico que, a dosis entre 10 y 20 mg/día, ha demostrado su utilidad en adultos para evitar los efectos estrogénicos derivados del tratamiento hormonal coadyuvante utilizados en el cáncer de próstata. La mayoría de los trabajos se han realizado en adultos, pero algunos se han realizado en pacientes con ginecomastia puberal⁽³⁹⁻⁴¹⁾, demostrando su efectividad (80%) y la escasa incidencia de efectos secundarios⁽⁴²⁾. *Devoto y cols., 2007⁽⁴³⁾. Estudio con 43 pacientes (12-62 años), 20 presentaban mastodinia, 33 ginecomastia > 4 cm. Resultados a los 6 meses de tratamiento: desaparición de la ginecomastia en el 62% y disminución en el 27%. El 52% de las de > 4 cm y 90% de las de menos, desaparecieron (p < 0,05). 55% de las de > 2 años de duración y el 70% de las de menos, desaparecieron.*
- **Raloxifeno:** es un fármaco no esteroideo, indicado en el tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica, que actúa como modulador a nivel del receptor estrogénico al que se une con gran afinidad, mostrando en este grupo de mujeres un efecto estrogénico a nivel del hueso y sobre el perfil lipídico, y un efecto antiestrogénico en mama y útero. En los trabajos comunicados se ha utilizado a dosis de 60 mg/día. *Lawrence y cols. 2004⁽³⁾, publicaron un estudio retrospectivo de 37 pacientes, 15 tratados con tamoxifeno, 10 con raloxifeno y 12 sin tratamiento. Resultados: reducción del tama-*

ño: con tamoxifeno 2,1 cm, con raloxifeno 2,5 cm. Algún grado de mejoría: tamoxifeno 91%, raloxifeno 86%. Reducción de más del 50%: tamoxifeno 46%, raloxifeno 86%. En control telefónico posterior, al menos un 50% de los no tratados comunicaron resolución espontánea y el 40% de cada grupo de tratados recurrieron a cirugía por insatisfacción con el resultado obtenido.

Inhibidores de la aromataasa

- **Anastrozol:** potente y selectivo no esteroideo inhibidor de la aromataasa de tercera generación que, utilizado a dosis de 1 mg/día, ha demostrado su efectividad en la modificación del perfil hormonal, disminuyendo los niveles de estrógenos en suero en un 50%, incrementando los de testosterona en aproximadamente un 60%⁽⁴⁴⁾. El estudio de *Plourde PV 2004⁽⁴⁵⁾* randomizado a doble ciego, placebo, controlado, en ginecomastia puberal, incluyó 38 tratados con anastrozol, 1 mg y 35 tratados con placebo (GINECOMASTIAS DE MÁS DE 3 CM). *Se constató reducción de > 50% volumen, con anastrozol 38,5 %, con placebo 31,4 %. Remisión completa tras 6 meses de tratamiento: anastrozol 1 placebo 0. Incremento del ratio testosterona/estradiol en 166% en tratados versus 39% en placebo.* *Boccardo y cols. 2005⁽⁴⁶⁾, en un trabajo comparativo tamoxifeno-anastrozol en adultos, valoraron si el tamoxifeno y el anastrozol previenen la ginecomastia secundaria al tratamiento con bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata. La ginecomastia apareció en el 73% de los tratados con bicalutamida, el 10% en tratados con bicalutamida y tamoxifeno y 51% si lo fueron con bicalutamida y anastrozol. Concluyen que el anastrozol no reduce significativamente la ginecomastia, sí lo hace el tamoxifeno.*

CONCLUSIONES

- La ginecomastia es una manifestación clínica relativamente frecuente, sobre todo en los niños en la época puberal que, en general, no precisa de estudios especiales y que tiene una evolución autolimitada en el tiempo.
- No obstante, hay que tener en cuenta que, ocasionalmente, es la expresión de patología subyacente, que debe ser estudiada y tratada según su etiología.
- Aunque no está aprobado por la EMA y la FDA para esta indicación, el tamoxifeno, a dosis de 10 a 20 mg/día y el raloxifeno a dosis de 60 mg/día, han acreditado en diversos estudios su efectividad y la ausencia de efectos secundarios significativos.

- Los inhibidores de la aromataasa, aunque consiguen cambiar el perfil de esteroides en suero, no han acreditado efecto clínico beneficioso en el tratamiento de la ginecomastia.
- Cuando la resolución espontánea no se produce y el tratamiento farmacológico no es considerado o resulta ineficaz, quedaría como opción el tratamiento quirúrgico.
- Si se opta por el tratamiento quirúrgico, recordar la conveniencia de realizarlo una vez que se alcance un volumen testicular de adulto, para minimizar el riesgo de recidiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumanov P, Deepinder F, Robeva R, et al. Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health*. 2007; 41: 126.
2. Gutzman JH, et al. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor α and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 88: 69.
3. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr*. 2004; 145: 71.
4. Dundar B, Dundar N, Erci T, et al. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18: 929.
5. Einav-Bachar, Philip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol*. 2004; 61: 55.
6. Daniels IR, Layer GT. Testicular tumours presenting as gynecomastia. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29: 437.
7. Kara C, Kufly AO, Tusun MS, et al. Sertoli cell tumor causing prepubertal gynecomastia in a boy with Peutz-Jeghers syndrome: the outcome of 1 year treatment with the aromatase inhibitor testosterone. *Horm Res*. 2005; 63: 252.
8. Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, et al. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 221.
9. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36: 497.
10. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1229.
11. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1993; 328: 490.
12. Wasniewska M, et al. Non-classical 21-hidroxilase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(9): 1083-4. Epub 2007 Nov 8.
13. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 42.
14. Swerdlow AJ, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 25: 312.
15. Martin R, Lin C, Nishi M, et al. Familial hiperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3027.
16. Binder G, Lliev I, Dufke A, et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 484.
17. Tiulpakov A, et al. A potencial rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4184.
18. Demura M, Martin R, Shozu M, et al. Regional rearrangement in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet*. 2007; 16: 2529.
19. Shozu M, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1855.
20. Henley DV, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N England J Med*. 2007; 9: 404.
21. Sahin M, Yilmaz H, Gursoy A, Demirel AN, Tutuncu NB, Guvener ND. Gynaecomastia in a man and hiperoestrogenism in a woman due to ingestion of nettle (*Urtica dioica*). *N Z Med J*. 2007; 120: U2803.
22. Carlson RH, Velez R, Rivlin RS. Pseudogynecomastia secondary to injection of heroin into breast tissue. *Arch Intern Med*. 1978; 138: 483.
23. Hamon J, Aliapoulios MA. Gynecomastia in marihuana users. *N Engl J Med*. 1972; 287: 936.
24. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, et al. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett*. 2005; 158: 167.
25. Mahoney CP. Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 1990; 37: 1398.
26. Alonso G, Pasqualini T, Busaniche J, et al. True hermaphroditism in a phenotypic male without ambiguous genitalia: an unusual presentation at puberty. *Horm Res*. 2007; 68: 261.
27. Melo KF, Mendonca BB, Cillerbeck AC, et al. Clinical hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort; five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3241.
28. Dejager S, Bry-Gauillard H, Brickert E, et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3893.
29. Carlson HE, Kane P, Lei ZM, et al. Presence of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in male breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4119.
30. Gikas P, Mokbel K. Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 1209.
31. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, et al. Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol*. 1983; 19: 513.
32. Khan HN, Blamey RW. Endocrine treatment of physiological gynecomastia. *BMU*. 2003; 327: 301.

33. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *American Surgeon*. 2000; 66(1): 38.
34. Buckle R. Danazol therapy in gynecomastia: recent experience and indications for therapy. *Postgrad Med J*. 1979; 55 (Suppl 5): 71.
35. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, et al. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia; results of a prospective study in 55 patients. *Ann Royal Coll Surg Engl*. 1990; 72: 296.
36. LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynaecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980; 95: 177.
37. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ, et al. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. *Clinical and endocrine studies*. *Am J Dis Child*. 1983; 137: 1080.
38. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986; 279: 218.
39. Derman O, Kanbur K, Kibic I, Kutluk T. Log-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol*. 2008; 21(5): 449.
40. Khan H, Rampaul R, Blamey R. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *The Breast*. 2004; 13: 61.
41. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health*. 2003; 15(4): 359.
42. Satheesha H, et al. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *The Breast*. 2006; 15: 276.
43. Devoto CE, Madariaga AM, Lioi CX, Mardones N. Influence of size and duration of gynecomastia on its response to treatment with tamoxifen. *Revista Medica de Chile*. 2007; 135(12): 1558-65.
44. Mauras N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(8): 2975.
45. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, 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.
46. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 808.
47. Argente J, Soriano L. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. Cap 7. Madrid: Ergon; 2010. p. 84-91.