

Tabla 1. Datos de la analítica al ingreso

Sangre venosa	
Glucosa	79 mg/dl
Urea	367 mg/dl
Creatinina	4,49 mg/dl
Na	138 mEq/l
K	4,2 mEq/l
Cl	97 mEq/l
GOT	40 mEq/l
GPT	20 U/l
Bilirrubina total	1,17 mg/dl
PCR	25,1 mg/l
pH	7,42
pCO ₂	32,8 mmHg
Bicarbonato	21,2 mmol/l
Leucocitos	6720/ul
Neutrófilos	86 %
Eosinófilos	0,3 %
Hemoglobina	5 g/dl
Hematocrito	16 %
Plaquetas	184 000/ul
Quick	17 %
INR	4,55
Tiempo de protrombina	21,2 s
Tiempo de trombina	> 120 s
Sedimento de orina	
Leucocitos	100-200/C
Bacterias	Abundantes a la visión directa

GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato piruvato transaminasa; INR: ratio internacional normalizada; PCR: proteína C reactiva.

- Circulation 2011;123(13):1436-50.
- Pradaxa. European Medicines Agency. Feb 2013.
 - Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
 - Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61(3):487-9.

José J. Ribés-Cruz¹, Isidro Torregrosa-Maicas¹, Carmela Ramos-Tomás¹, Miguel A. Solís-Salguero¹, M. José Puchades-Montesa¹, Miguel A. González-Rico¹, Isabel Juan-García¹, Patricia Tomás-Simó¹, Sandra Tejedor-Alonso¹, Patricia Zambrano-Esteves¹, Alfonso Miguel-Carrasco²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

² Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Correspondencia: José J. Ribés Cruz
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
joseribescruz@gmail.com

Ginecomastia dolorosa secundaria a ciclosporina A y tacrolimus en paciente con glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Nefrología 2013;33(6):866-7
doi: 10.3265/Nefrología.pre2013.Aug.11891

Sr. Director:

La hipertrofia glandular mamaria se observa con frecuencia asociada a medicaciones como calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de angiotensina II, omeprazol o a algunos inmunosupresores como la ciclosporina A¹⁻³.

En mujeres con trasplante renal en tratamiento con anticalcineurínicos, se ha descrito crecimiento glandular mamario de intensidad variable y, tras un tiempo normalmente superior al año, que no siempre regresan tras la retirada del fármaco y que requiere a veces mamoplastia correctora para reducir los grandes volúmenes alcanzados. Sin embargo, no hemos encontrado descrito este efecto adverso en pacientes con glomerulonefritis en tratamiento con ciclosporina A.

CASO CLÍNICO

Varón de 48 años que fue remitido hacía 9 años por proteinuria. Presentaba hipertensión arterial de 2 años de evolución en tratamiento con amlodipino, atenolol e irbesartán desde hacía años. En el estudio general destacaba: proteinuria 1200 mg/día, 448 hematíes/μl en sedimento, creatinina 1,05 mg/dl e inmunología negativa. En la biopsia renal: 5-10 glomérulos sin celularidad llamativa, sin exudación, 2-4 glomérulos con esclerosis completa, discretos infiltrados crónicos linfomonocitarios en intersticio, sin afectación vascular, sin atrofia tubular; en la IF depósitos de IgM de distribución focal y segmentaria en 10 glomérulos, con intensidad + y ++ en región mesangial. Fue orientado como glomeruloesclerosis focal y segmentaria añadiendo ramipril 2,5-5 mg/día, observando reducción de proteinuria a < 400 mg/día. Hace 3 años sufre incremento de la proteinuria 1,6 g/día, albuminuria 895 mg/día y 250 hematíes/μl, con normoalbuminemia y edemas. Se ensayó tratamiento con prednisona y ciclofosfamida, con descenso de proteinuria tras 7 meses de tratamiento hasta 1,1 g/día, pero con debilidad en musculatura proximal que fue interpretada como miopatía por esteroides. Se suspendió la prednisona y se cambió por micofenolato de mofetilo 1 g/día y se retiró amlodipino por su posible influencia sobre los edemas, añadiendo 12,5 mg de hidroclorotiazida por mal control tensional. A los 2 meses se suspendió el micofenolato por manifestar el paciente cansancio importante que atribuía a este fármaco. Se inició entonces ciclosporina A a dosis de 150 mg/día (1,9 mg/kg/día) con buena tolerancia inicial (niveles 67,8 ng/ml). A los 2 meses el paciente

consultó por dolor en mama izquierda acompañado de nódulo retroareolar sensible al tacto, del tamaño de una castaña. Se suspendió ciclosporina A, se realizó mamografía y ecografía, encontrando incremento glandular sin signos de malignidad, por lo que se interpretó como hiperplasia glandular relacionada con medicación. Ocho meses después se introdujo tacrolimus (6 mg/día iniciales con reducción posterior a 4-5 mg/día con niveles < 8 ng/ml). A los 2 meses acudió el paciente con nuevo dolor mamario izquierdo, por lo que suspendió al presentar proteinuria < 250 mg/día. En la última revisión 5 meses más tarde, la proteinuria había ascendido a 650 mg/día y había cedido el crecimiento glandular, dejándolo en tratamiento con doxazosina, atenolol, irbesartán y ramipril.

DISCUSIÓN

La ciclosporina se asocia en ocasiones en las mujeres con crecimiento mamario uni o bilateral, acompañado de signos inflamatorios locales variables, con importante eritema cutáneo y con importante dolor². En la histología suelen presentar hiperplasia del epitelio glandular mamario, de leve a intenso, pudiendo incluso plantear dudas de su malignidad, aunque no hay atipias. Además del crecimiento glandular suele observarse crecimiento variable del tejido fibroso circundante, siendo compatible la histología con fibroadenomas que pueden alcanzar gran tamaño y ser no reversibles, dependiendo del grado de fibrosis alcanzada². Este cuadro histológico recuerda a la hipertrofia gingival de la ciclosporina A, aunque no se ha visto asociación entre ambos cuadros ni que se relacione con los niveles del fármaco⁴.

Se desconoce qué estimula el crecimiento glandular, aunque se considera que el TGF-beta esté involucrado. A veces cursa con elevación del estradiol y descenso de FSH (hormona foliculoestimulante)⁴ y en un caso se encontró elevación de la prolactina, asociado a

secreción láctea, aunque en la mayoría de los casos la prolactina es normal. En 2 varones trasplantados hepáticos se observó incremento de LH (hormona luteinizante) coincidiendo con la administración de ciclosporina A, y un descenso de sus niveles al cambiar la inmunosupresión por tacrolimus³. La ciclosporina A y el tacrolimus son capaces de inhibir eficazmente la degradación del estradiol, lo que explicaría el incremento de los niveles de estradiol, mecanismo postulado también con la espironolactona⁵.

Algunos de los antihipertensivos que tomaba el paciente se han asociado a la aparición de ginecomastia¹. Sin embargo, hubo una clara relación temporal entre la introducción y el cese de la ciclosporina A, y posteriormente del tacrolimus, y la aparición de un crecimiento mamario doloroso, que cedió al retirar los anticalcineúricos, lo que hace más probable que fueran estos los causantes del crecimiento mamario. El tiempo de tratamiento tras el cual aparece la ginecomastia es variable en la literatura. En nuestro caso apareció de forma precoz. Es poco frecuente observarla en varones y la mayoría de los casos de fibroadenomas de mama descritos se presentan en pacientes trasplantados de órgano sólido³, a diferencia de nuestro paciente, en que se instauró como tratamiento de una glomerulonefritis crónica.

La evolución de esta hiperplasia mamaria es benigna, cediendo el crecimiento al suspender la ciclosporina A. En pacientes trasplantados en los que se cambia por tacrolimus se puede presentar mejoría clínica hasta en un tercio de los casos, aunque con frecuencia hay que cambiar por otra inmunosupresión⁶. Nosotros ensayamos cambiar por tacrolimus tras 8 meses sin ciclosporina A, volviendo el paciente a presentar de forma rápida los mismos síntomas, por lo que suspendimos la medicación definitivamente. En los casos en los que el crecimiento no es

reversible y causa molestias, se puede plantear la extirpación del nódulo o la mamoplastia de reducción⁷.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Prisant LM, Chin E. Gynecomastia and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(4):245-8.
2. Seo YL, Choi CS, Yoon DY, Yun EJ, Lee YJ, Park SJ, et al. Benign breast diseases associated with cyclosporine therapy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(10):4315-9.
3. Iaria G, Urbani L, Catalano G, De Simone P, Carrai P, Petruccioli S, et al. Switch to tacrolimus for cyclosporine-induced gynecomastia in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(6):2632-3.
4. Baildam AD, Higgins RM, Hurley E, Furlong A, Walls J, Venning MC, et al. Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast. *Br J Surg* 1996;83(12):1755-7.
5. Satoh T, Munakata H, Fujita K, Itoh S, Itoh S, Kamataki T, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull* 2003;26(5):695-700.
6. Iaria G, Pisani F, De Luca L, Sforza D, Manuelli M, Perrone L, et al. Prospective study of switch from cyclosporine to tacrolimus for fibroadenomas of the breast in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(4):1169-70.
7. Alkhunaizi AM, Ismail A, Yousif BM. Breast fibroadenomas in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36(6):1839-40.

Francisco J. Borrego-Utiel, M. del Pilar Pérez-del Barrio, Manuel Polaina-Rusillo, Josefa Borrego-Hinojosa

Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario de Jaén.

Correspondencia: Francisco J. Borrego Utiel
Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén.

fborregou@senefro.org