

CASO CLÍNICO

GINECOMASTIA DE ORIGEN MULTIFACTORIAL EN EL ADULTO MAYOR. REVISIÓN FISIOPATOLÓGICA DE UN CASO.

Seilee Hung Huang, Jenny Rivera, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Roald Gómez-Pérez.

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(1): 45-55

RESUMEN

Objetivo: Describir los aspectos fisiopatológicos en un paciente adulto mayor quien consultó por ginecomastia bilateral de origen multifactorial.

Caso clínico: Paciente masculino de 66 años de edad, quien inició enfermedad actual desde hace 5 años caracterizado por aumento de volumen en ambas mamas, de predominio derecho acompañado de mastalgia. Presenta diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 desde hace aproximadamente 10 años, mal controlado, recibiendo glimepiride 4 mg vía oral diarios. Hepatopatía crónica de probable etiología alcohólica diagnosticada hace 10 años, complicada con várices esofágicas en tratamiento con propranolol 40 mg vía oral diario hasta la actualidad; refiere haber recibido espironolactona 100 mg vía oral diario durante aproximadamente 5 años, el cual fue omitido debido a la aparición de aumento de volumen mamario y mastalgia. Hemorragia digestiva superior hace 10 años por várices esofágicas. Hábito alcohólico frecuente hasta la embriaguez, desde la juventud hasta hace 10 años. Al examen físico reporta peso: 85 kg, talla: 164 cms, índice de masa corporal: 31,7 kg/m², tensión arterial: 137/72 mmHg, frecuencia cardíaca: 57 Lpm en buenas condiciones. Mamas asimétricas ginecomastia grado 3 bilateral, no galactorrea. Abdomen con hepatometría 9-10-15 cms, manos con eritema palmar.

Conclusión: La ginecomastia en los adultos mayores fisiopatológicamente puede ser de origen multifactorial, siendo el decremento de las concentraciones séricas de testosterona el denominador común. El tratamiento oportuno puede mejorar la sintomatología y progresión de la misma.

Palabras claves: Ginecomastia, hipogonadismo, testosterona.

MULTIFACTORIAL GYNECOMASTIA IN THE ELDERLY. PATHOPHYSIOLOGICAL REVIEW OF A CASE.

ABSTRACT

Objective: To describe the pathophysiology in an elderly patient who consulted for bilateral gynecomastia of multifactorial origin.

Case report: Male patient, 66 years old, who started current disease for 5 years ago characterized by increased volume in both breasts, predominantly right, accompanied by mastalgia. He presented previous diagnosis of diabetes mellitus type 2 about 10 years ago, poorly controlled, receiving glimepiride 4 mg per day orally. Chronic liver disease of probable alcoholic etiology diagnosed 10 years ago, complicated with esophageal varices treated

Artículo recibido en: Julio 2015 Aceptado para publicación en: Diciembre 2015

Dirigir correspondencia a: Seilee Hung. Email: seileehung@hotmail.com

with propranolol 40 mg orally daily until today; he received spironolactone 100 mg orally daily for about five years, which was omitted due to the appearance of breast volume increase and pain. Upper gastrointestinal bleeding 10 years ago from esophageal varices. Frequent drinking habits until drunkenness since youth, for 10 years.. Physical examination reports weight: 85 kg, height: 164 cm, body mass index: 31.7 kg/m², blood pressure: 137/72 mmHg, heart rate: 57 lpm, in good condition. Asymmetrical breasts with grade 3 bilateral gynecomastia, not galactorrhea; liver measures by palpation 10-09-15 cms, hands with palmar erythema.

Conclusion: Gynecomastia in older adults may have pathophysiologically a multifactorial origin, being the decrease in serum testosterone the common denominator. Early treatment can improve symptoms and progression of it.

Keywords: gynecomastia, hypogonadism, testosterone.

INTRODUCCIÓN

La ginecomastia es la proliferación de tejido glandular de la mama masculina, la cual es causada generalmente por el aumento de la actividad estrogénica, disminución de la actividad de la testosterona, o por uso de fármacos¹. La forma asintomática es muy común, pudiendo aparecer en la edad neonatal, la pubertad y en la edad avanzada. Tiene una prevalencia del 60% al 90% en los recién nacidos, 50% a 60% en los adolescentes, y hasta un 70% en los adultos de 50 a 69 años². Aunque la ginecomastia no incrementa el riesgo de cáncer de mama en el hombre³, es un motivo de consulta frecuente en atención primaria, debido a que genera gran ansiedad por parte de los pacientes, sobre todo estéticamente, siendo más frecuente que acudan los adolescentes. En los adultos mayores es un motivo de consulta infrecuente, sobre todo en la forma asintomática. Pese a eso, supone un verdadero reto el estudio y tratamiento cuando estamos ante la presencia de esta alteración.

En este sentido, presentamos un caso de un paciente adulto mayor quien acude por presentar ginecomastia grado 3 acompañado de mastalgia, asociado a múltiples factores condicionantes. Se hace una revisión fisiopatológica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años de edad, natural y procedente de Caja Seca, quien refiere inicio de enfermedad actual desde hace 5 años caracterizado por aumento de volumen en ambas mamas, con predominio derecho, acompañado de mastalgia

bilateral, que cede ocasionalmente a la ingesta de analgésicos, con aumento de intensidad en las últimas dos semanas, por lo que acude a la consulta de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Presenta diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 desde hace aproximadamente 10 años, mal controlada, recibiendo glimepiride 4 mg vía oral diarios. Hepatopatía crónica de probable etiología alcohólica diagnosticada hace 10 años complicada con várices esofágicas, en tratamiento con propranolol 40 mg vía oral diarios hasta la actualidad; refiere haber recibido espironolactona 100 mg vía oral diarios durante aproximadamente 5 años, el cual fue omitido hace 5 años, debido a la aparición de aumento de volumen mamario bilateral asociado a mastalgia. Hemorragia digestiva superior hace 10 años por várices esofágicas ameritando posteriormente ligadura y esclerosis de las mismas. Hábito alcohólico frecuente hasta la embriaguez, desde la juventud hasta hace 10 años. Al examen físico se observa un peso: 85 kg, una talla: 164 cms, índice de masa corporal: 31,7 kg/m², tensión arterial: 137/72 mmHg, frecuencia cardíaca: 57 latidos por minuto; en buenas condiciones, hidratado, buena coloración de piel y mucosas; tórax simétrico, se evidencian telangiectasias. Cardiopulmonar sin alteraciones. En región mamaria se palpa ginecomastia grado 3 bilateral, con mayor aumento del lado derecho, no doloroso a la palpación y sin secreciones al momento de la valoración. Abdomen globuloso a expensa de panículo adiposo, no se evidenció ascitis, ni red venosa colateral, hepatometría 9-10-15 cms, no impresiona esplenomegalia, manos con eritema palmar, miembros inferiores con edema grado 1 e

hipercromía distal, pulsos de buena amplitud, sensibilidad vibratoria positiva, prueba de monofilamento negativa. Genitales: testículos de 6 mL cada uno, ambos en bolsas escrotales bien desarrolladas de aspecto rugosos e hiperocrómicos, pene de 15 cms, vello púbico escaso, grueso con distribución masculina. No asterixis. Neurológico sin alteraciones. Vale la acotación de que el paciente previamente presentaba un desarrollo testicular normal, así como también descendencia, y que el hipogonadismo manifiesto fue de inicio tardío.

Dentro de los paraclínicos: Hematología completa: Cuenta blancas: 2680 mm³, seg: 41,3%, linf: 45,3%, Hb: 15,3 g/dl, plaquetas: 150.000 mm³. Tpp: 14,6 seg Tpc: 11seg, TPTp: 35,2 seg TPTc: 28 seg, Glicemia: 386 mg/dl, colesterol: 180mg/dl, cHDL: 38,3mg/dl, VLDL: 103,5 mg/dl, TG: 250 mg/dl, creatinina: 0,7 mg/dl, urea: 46,4 mg/dl, proteína total: 6,5g/dl, albumina: 3,6 g/dl, globulina: 2,8 g/d, TGO: 19 UI/ml TGP: 26 UI/ml, FSH: 33,75 mIU/ml (1,7-12), LH: 14,05 mIU/ml (1,1-7), Estradiol: 38,37 ng/ml (\leq 62), Prolactina: 8,7 ng/ml (3-25), testosterona: 2,09 ng/dl (3-10,6), T4L: 1,18 ng/dl TSH: 1,02 uUI/ mL, CA15-3: 32,1 UI/ mL CA 19-9: 13,8 UI/ mL, alfafetoproteína: 2,92 UI/ mL (hasta 6) antígeno carcino-embriionario: 3,34 UI/ mL (\leq 2,3) B-HCG: 1,7 mIU/L (hasta 3). Ultrasonido de mamas reporta tejido glandular bilateral predominio derecho. Ultrasonido testicular reporta testículo derecho de 2,55x1,03x2,20 cms, con un volumen total de 3,02ml, testículo izquierdo de 2,62x1,35x2,48 cm con un volumen total de 4,6ml, con dilatación del plexo pampiniforme de forma bilateral. Ultrasonido abdominal reporta un hígado de aspecto granular difuso con textura homogénea, con cambios hepáticos sugestivos de compromiso parenquimatoso, bazo homogéneo con dilataciones varicosas en estructuras vasculares del pedículo esplénico y esplenomegalia. Densitometría ósea: osteoporosis predominio lumbar. Endoscopia digestiva superior reciente reporta várices esofágicas grado 1, gástrica fúndicas grado 2, hemorragia subepitelial en cuerpo gástrico, gastropatía erosiva antral.



Fig 1. Ginecomastia grado 3.

Ante los hallazgos se inicia tratamiento con insulino terapia, se hace diagnóstico de hipogonadismo de inicio tardío y ginecomastia grado 3 de etiología múltiple y se indica tamoxifeno a dosis de 10 mg via oral diaria. Se solicita valoración por el servicio de gastroenterología para seguimiento de la hepatopatía y valoración por cirugía general para resolución quirúrgica de la ginecomastia.

DISCUSIÓN

En la ginecomastia existe un desarrollo excesivo del tejido fibroso, ductal y adiposo de la mama masculina con predominio variable de cada uno de ellos y, como consecuencia, aumento del tamaño de esta región⁴. Se debe diferenciar de la pseudoginecomastia o lipomastia donde hay aumento de tejido graso en las mamas, la cual esta principalmente asociada a la obesidad, pero puede deberse también a otras enfermedades, aunque muchas veces un paciente puede presentar ambos cuadros asociados⁵.

La ginecomastia se puede clasificar en tres grados. El grado I está caracterizada por el aumento del volumen mamario, una piel elástica y sin

formación de pliegue sub mamario, grado II presenta aumento del volumen mamario, con una piel elástica y con formación de pliegue sub mamario, mientras que en el grado III hay aumento del volumen mamario con caída de las mamas por debajo del pliegue sub mamario y la piel no es elástica⁵.

Desde el punto de vista histológico, normalmente la mama masculina consiste en una pequeña cantidad de tejido mamario con un estroma fibroso, algunos conductos y sin lobulillos. En la ginecomastia hay proliferación de tejido conectivo periductal junto con grados variables de multiplicación, elongación y ramificación de los ductos⁶. Al comienzo se produce una proliferación ductal, con hiperplasia epitelial e incremento del tejido conectivo estromal y periductal, asociada con incremento de la vascularización y edema periductal⁷. Después de aproximadamente un año de haberse establecido, se produce un incremento en la hialinización del estroma con dilatación de los ductos y una reducción marcada de la proliferación epitelial. El tejido fibroso resultante en esta etapa raramente responde al tratamiento médico^{6,7}. Son muchas las causas que originan la ginecomastia (ver tabla I). En las mamas existen receptores para estrógenos con efectos estimuladores en el crecimiento del tejido y también existen receptores para andrógenos con efectos inhibidores en el crecimiento de la mama, con predominio de estos últimos en la mama masculina, sin embargo factores que modifican la homeostasis entre estrógenos y andrógenos, conlleva a ginecomastia.

Es importante reconocer que la etiología va a depender del grupo etario en el que se presente, siendo el proceso fisiológico de decremento de la actividad androgénica la causa más frecuente en hombres de edad avanzada. En este sentido, los testículos secretan aproximadamente el 95% de la testosterona circulante, además de un 15% de estradiol y un 5% de la estrona. Estas concentraciones de estrógenos en el plasma son realmente muy bajas y son rápidamente metabolizados a nivel hepático para su eliminación. Sin embargo, durante el

Tabla I. Etiología de la Ginecomastia^{1, 61}.

1. FISIOLÓGICAS

Neonatal
Puberal
Senil

2. PATOLÓGICAS

Alteraciones metabólicas y endocrinas

- Obesidad y síndrome metabólico
- Diabetes
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Hiperplasia suprarrenal
- Hipotiroidismo / Hipertiroidismo

Hipogonadismo primario

- Congénito (síndrome de Klinefelter y otros)
- Adquirido (trauma, infección, torsión, radiación, quimioterapia y otros)

Hipogonadismo secundario

- Hipogonadismo hipogonadotrófico
- Insuficiencia hipofisiaria (infarto, infección, neoplasia)

Tumores

- Productores de esteroides (testiculares, suprarrenales)
- Productores de gonadotropina coriónica (testiculares y otros)
- Productores de aromatasa (testiculares)
- Carcinoma broncogénico

3. FARMACOLÓGICAS

- Anti-andrógenos
- Estrógenos
- Cimetidina
- Espironolactona
- Ketoconazol
- Amiodarona
- Omeprazol
- Teofilina
- Digitálicos
- Antihipertensivos (metildopa, reserpina) Bloqueadores de canales de calcio (verapamilo, nifedipino, diltiazem)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril)
- Drogas recreativas (marihuana, heroína, metadona, anfetaminas)

4. IDIOPÁTICAS

envejecimiento, ocurre una serie de cambios fisiológicos que conlleva a una menor producción de andrógenos, como proceso normal de desgaste del organismo, con deterioro progresivo de ciertas capacidades biológicas, afectando en forma adversa la función de múltiples sistemas orgánicos⁸; dentro de estos cambios fisiológicos, se produce una disminución de la síntesis y secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) a nivel hipotalámico, que origina una atenuación de la amplitud de los pulsos de secreción de la hormona luteinizante (LH) en la hipófisis, aunado a la disminución de la masa celular de las células de Leydig y de la perfusión testicular⁹, esto conlleva a la disminución progresiva de las concentraciones

plasmáticas de andrógenos, característico del envejecimiento. La concentración de testosterona disminuye cerca de 0,5% a 2% por año después de los 50 años¹⁰. Los niveles de globulinas fijadoras de hormonas sexuales también aumentan con la edad en 1,2% cada año¹¹, disminuyendo así la fracción libre de la testosterona. Además, hay una reducción en la concentración del receptor androgénico en algunas células blanco, lo cual contribuye a agravar la deficiencia hormonal¹⁰; en definitiva, existe un hipogonadismo progresivo en el hombre mayor. Este proceso es conocido ampliamente como andropausia, aunque es un término mal acuñado para describir esta condición fisiológica, por ello se han empleado diversas siglas en inglés como son: ADAM (deficiencia androgénica del hombre añoso), PADAM (deficiencia androgénica parcial del adulto mayor), SLOH (hipogonadismo sintomático de aparición tardía), TDS (síndrome de deficiencia de testosterona), entre otros¹¹; una definición más acertada pudiera ser hipogonadismo asociado a la edad avanzada en el hombre¹². De acuerdo a estos cambios, se produce como consecuencia un desbalance entre la producción de andrógenos y estrógenos con aumento de esta última sobre la acción a nivel de tejido mamario. Por otra parte, si bien es cierto que puede ocurrir disminución de la función hipotalámico hipofisaria sobre la masa de las células de Leydig, estaríamos ante la presencia de un hipogonadismo hipogonadotrópico en la edad avanzada, pero esto en la práctica clínica no concuerda con la mayoría de la población y tampoco con nuestro paciente, cuyo perfil hormonal, es la presencia de una LH inapropiadamente normal o alta para el déficit de testosterona, por lo que deberíamos ahondar nuestra comprensión de los mecanismos responsables de la reducción de la testosterona en los pacientes de edad avanzada.

La mayoría de los estudios que intenta explicar los mecanismos claves relacionados con la disminución de la producción de testosterona y la edad avanzada han sido realizados en roedores¹². Se ha visto en estudios con ratas Sprague, cambios hipotalámicos e hipofisarios debido al envejecimiento que conlleva a disminución de la

LH y por consiguiente la disminución de la producción de testosterona¹³. Sin embargo en estudios posteriores con cepas Brown Norway encontraron que durante el envejecimiento y al igual que en los seres humanos, había niveles séricos de LH altos o normales con niveles de testosterona bajos asociado a poca respuesta a la LH tras la administración de este fármaco, en comparación con ratas más jóvenes, lo que pudiera sugerir un defecto per se en la acción sobre la masa de células de Leydig¹³⁻¹⁵; ellos concluyen que la reducción de la concentración sérica de testosterona en ratas de edad avanzada se debió a la afectación de su producción en las células de Leydig, al compararlas con ratas jóvenes¹⁶.

Una de las teorías relacionada, es la disminución de la cantidad de AMPc producido en respuesta a la LH, la cual se ha observado en estudios experimentales con cultivos de células de Leydig envejecidas, y donde el tratamiento con dibutilil AMPc¹⁷ dio lugar a aumento de la producción de testosterona en dichas células. Esto sugiere que existe una insensibilidad relativa a la producción de AMPc responsable de la disminución de la esteroidogénesis por el envejecimiento. Evidencias sugieren que los niveles de AMPc reducidos resultan de defectos en el acoplamiento del receptor de LH via adenilciclase a través de proteínas Gs, más que por déficit¹⁶.

También hay evidencia de que el transporte de colesterol a la mitocondria, el determinante de la velocidad para la biosíntesis de los esteroides sexuales, se ve comprometido en las células de Leydig envejecidas¹⁸, ya que tanto la proteína de la esteroidogénesis aguda (STAR) como la proteína traslocadora (TSPO), que juegan un papel de especial importancia en el transporte de colesterol a la mitocondria, se encuentran reducidas en las células de Leydig envejecidas. Estas alteraciones descritas pueden deberse a un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que son producidas en condiciones normales por la cadena de transporte de electrones mitocondrial y por la inducción de enzimas del citocromo P450¹⁹; además, se ha demostrado que

el número de genes implicados en la eliminación de radicales libres y reparación de daño inducido por ROS se encuentra en regulación baja por el envejecimiento celular, por lo que las actividades antioxidantes de la superóxido dismutasa, el glutatión y la glutatión peroxidasa se encuentran reducidas conllevando a estrés oxidativo sobre las células de Leydig y alterando su función normal^{16, 20}. De esta manera vemos como en el envejecimiento se produce un desequilibrio entre las sustancias oxidativas y los agentes Redox, induciendo un daño directo a nivel testicular y por ende un estado de hipogonadismo parcial primario.

Otro punto importante es que durante el envejecimiento se producen cambios en la composición corporal, sabemos que en la juventud la grasa corporal es de aproximadamente 15% y esto va aumentando hasta el doble con la edad, es decir, de 0,3 a 0,4 kg al año²¹. Esta acumulación de grasa se localiza principalmente a nivel abdominal en los hombres mayores, hecho importante ya que existe una correlación inversa, entre las concentraciones séricas de testosterona y la cantidad de grasa central²². Además en los adultos mayores se produce una pérdida de masa muscular que puede llegar a ser de hasta 40%, proceso conocido como sarcopenia²³. La masa muscular y por ende la fuerza muscular son importantes determinantes de la función física, al haber disminución de la misma implica una mayor dificultad en la realización de las funciones motoras y menor resistencia al ejercicio, condicionando un círculo vicioso en el que empeora mucho más la pérdida de la masa muscular además de la ósea²⁴. En adición a la disminución del volumen muscular, la composición muscular se modifica^{25,26}, produciéndose una creciente infiltración grasa, que conlleva a disminución de la actividad física que permite el aumento de la redistribución lenta y progresiva de la grasa corporal.

Por otra parte, el envejecimiento se asocia a una disminución del metabolismo basal y deterioro de la capacidad para regular la ingesta de energía, con baja capacidad de adaptarse a los periodos de

sobre o sub-ingesta y de volver a su peso corporal habitual después de estos periodos²⁷; en este sentido, la leptina es una hormona que se ha encontrado en niveles elevadas en las personas mayores, asociado al descenso de los niveles de testosterona²⁸, pudiendo afectar la regulación de la ingesta y composición corporal a lo largo de la senectud²⁹, todo esto conlleva a mayor riesgo de obesidad central. El envejecimiento se asocia a descenso de los niveles de hormona de crecimiento lo que contribuye al aumento de la grasa abdominal. La gran cantidad de tejido graso induce mayor expresión de la aromatasa que permite una mayor conversión de los andrógenos en estrógenos, empeorando a su vez la ginecomastia. De hecho, diversos estudios refieren que la actividad aumentada de la aromatasa por la edad es debido a la elevación de la masa grasa corporal³⁰.

Otro factor que se ha relacionado con el envejecimiento, son las enfermedades crónicas prevalentes en este grupo etario, tales como los trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono. La diabetes se asocia a un incremento en la prevalencia del hipogonadismo y esto se centra básicamente en la disfunción del eje hipotálamo hipófisis gonadal³¹. La obesidad, sobre todo la visceral, y más asociado a la diabetes tipo 2, disminuyen las concentraciones de testosterona a través de la conversión a estradiol por la aromatasa³² y también se asocia con aumento en los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la proteína C reactiva, interleuquinas, entre otras. El TNF α y la interleucina 1B reducen la secreción de GnRh y de LH en animales y también in vitro^{33,34}. Los varones con diabetes tipo 2 tienen bajos niveles de testosterona y un nivel bajo o inapropiadamente por debajo de lo normal de la LH y de la hormona foliculoestimulante (FSH). Otro punto a favor es que la resistencia insulínica y el aumento de los niveles de leptina (resistencia a la leptina) condicionan disminución de los pulsos de LH y por ende disminución de testosterona³⁵.

Unos de los estudios más emblemáticos fue el de Dhindsa y col, quienes evidenciaron una mayor prevalencia de hipogonadismo en la diabetes tipo 2 basándose en las concentraciones de testosterona libre³⁶, donde un tercio de los pacientes masculinos con diabetes tipo 2 tenía concentraciones bajas de testosterona libre acompañado de unos niveles inapropiadamente normales de LH y FSH. En otro estudio se encontró una relación inversa entre los niveles de testosterona y la hemoglobina glicosilada^{37,38}. Por otra parte, los hombres con concentraciones bajas de testosterona tienen mayor probabilidad de padecer diabetes tipo 2, así como lo demuestran varios estudios prospectivos donde los hombres con niveles más altos de testosterona tuvieron un 42% menor riesgo de diabetes tipo 2³⁰, y concentraciones bajas de testosterona pueden predecir el desarrollo de la diabetes tipo 2; hay una relación causal entre niveles bajos de testosterona y síndrome metabólico (diabetes tipo 2, obesidad) y viceversa, lo que podría contribuir a la ginecomastia en los adultos mayores^{33,38}. Pese a lo anteriormente descrito, el hipogonadismo de inicio tardío de nuestro paciente no se puede relacionar del todo con las causas anteriormente descritas, ya que presenta niveles bajos de testosterona con niveles elevados de gonadotropinas hipofisarias, es decir un hipogonadismo hipergonadotrópico por lo que se debería pensar en causas que afecten directamente el tejido gonadal.

Otro de los factores asociados a hipogonadismo dentro de la fisiopatología de la ginecomastia, es el consumo de alcohol, se sabe que éste provoca efectos sanitarios y sociales muy perjudiciales para el consumidor, para quienes lo rodean y para la sociedad en general. El uso nocivo del alcohol compromete tanto el desarrollo individual como el social, y puede arruinar la vida del sujeto, devastar a su familia y desgarrar a la comunidad, de acuerdo al concepto de la Organización Mundial de la Salud 2010. Epidemiológicamente en el 2005, el 62,64% de la población en Venezuela afirman consumir alcohol y de esta, el Estado Sucre tiene la más alta incidencia de consumo de alcohol³⁹. Un reciente estudio poblacional sobre los Patrones de Consumo de Alcohol en América

Latina, con un análisis comparativo de 9 países, demostró que Venezuela era uno de los países con mayor índice de consumo de alcohol (83%) con un aproximado de 8,9 litros anuales por persona según encuestas realizada en el 2011, siendo la población masculina la más prevalente⁴⁰.

Están muy bien descritos los efectos del alcohol sobre la reproducción masculina, aunque la mayoría de los estudios fueron realizados en ratas, se observan múltiples factores fisiopatológicos que condicionan como efecto final el decremento de las concentración de testosterona sérica y de la atrofia testicular^{41,42}. Una parte importante de la fisiopatología es la alteración del eje hipotálamo hipófisis gonadal inducido por el alcohol⁴³. De hecho se ha demostrado que el consumo tanto agudo como crónico de alcohol, produce aumento de los niveles de beta-endorfinas, cuya función es la de suprimir la producción y liberación de testosterona a nivel testicular; a su vez, la beta-endorfina es un factor inhibidor de la secreción de GnRh a nivel hipotalámico, por lo que altera la liberación de LH necesaria para la síntesis y liberación de testosterona^{44,45}. Además de reducir las concentraciones séricas de LH, el alcohol puede afectar la actividad molecular de la misma, haciendo menos potente su acción en las células testiculares⁴⁶. El metabolismo del alcohol a su forma de acetaldehído, produce radicales superóxidos que son altamente tóxicos. En realidad, el acetaldehído es más tóxico que el alcohol per se para la producción de testosterona, resultando en un nivel alto de estrés oxidativo a nivel testicular ya sea debido al aumento del grado de peroxidación lipídica o debido a la disminución de las defensas antioxidantes, provocando una reducción en la capacidad de la síntesis de proteínas a nivel mitocondrial que altera la función de los ribosomas mitocondriales³⁹. Esto resulta en una disminución en la traducción de los péptidos de la fosforilación oxidativa que conduce posteriormente a la inactivación enzimática⁴⁰; así, las alteraciones a nivel mitocondrial podrían inducir a la apoptosis de células germinales que conduce a la atrofia testicular^{42,46}. En un estudio se evaluaron 44

autopsias y se correlacionaron el peso testicular, los cambios morfométricos en el tejido testicular y las células de Leydig en relación al antecedente de consumo crónico de alcohol y enfermedades hepáticas, y se encontró que en los hombres con cirrosis hepática alcohólica había atrofia y fibrosis testicular más acentuada que en aquellos que aún no tenían daño hepático. Lo que permitió concluir que existe una relación positiva entre el daño testicular y la lesión hepática producto del consumo de alcohol⁴⁷.

Así, hay relación directa entre la cirrosis y la ginecomastia, con una prevalencia de 44%⁴⁸, debido principalmente a la disminución del catabolismo de la androstendiona y de los estrógenos, además de que se adiciona el uso de la espironolactona, un diurético ahorrador de potasio, antagonista de la aldosterona que se usa como tratamiento de la ascitis en los pacientes con cirrosis hepática y produce frecuentemente ginecomastia como efecto secundario. Esto ha sido demostrado en el estudio RALES, el cual fue un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico de 1.663 pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con espironolactona y en el que se observó que el 10% presentaban ginecomastia y mastalgia frente al 1% de los tratados con placebo⁴⁹. La espironolactona tiene una estructura similar a los estrógenos y progestágenos ejerciendo una acción competitiva inhibitoria sobre el receptor de los andrógenos⁵⁰. También se ha descrito que causa un aumento de aclaramiento metabólico de la testosterona^{51,52} y además produce una disminución de la producción de testosterona mediante la inhibición de la 17 α -hidroxilasa y 17,20-desmolasa, que son enzimas en la vía de la síntesis de testosterona. A su vez, la espironolactona puede aumentar los niveles de estrógeno mediante el incremento de la conversión periférica de testosterona a estradiol y es capaz de inducir el desplazamiento de estradiol de la globulina transportadora de hormonas sexuales, permitiendo un aumento de su fracción libre^{53,54}; todo esto conlleva a su acción en el tejido mamario. La ginecomastia medicamentosa cede en el margen de 2 a 3 meses una vez suspendido el fármaco que la ocasionó, pero la persistencia de los factores que lo condicionan

produce en el tejido mamario masculino un proceso de fibrosis e hialinización con una involución del epitelio proliferativo, para finalmente reducirse el número de conductos que es muy difícil de desaparecer, inclusive con tratamiento farmacológico⁵⁵⁻⁵⁷ por lo que tendría que recurrirse a la cirugía.

Por último, es importante realizar el diagnóstico diferencial con el cáncer de mama en el hombre, el cual es una entidad clínica poco frecuente, presentando aproximadamente 1% de todos los casos de cáncer de mama en los Estados Unidos y cerca del 0,1% de la mortalidad por cáncer en la población masculina^{58,59}. Sin embargo durante los últimos 26 años ha habido un incremento sustancial de 0,86 a 1,06 por 100,000 habitantes. La forma de presentación en la mayoría de los casos se caracteriza por un tumor unilateral con ligera predisposición por la mama del lado izquierdo, no doloroso, firme y localizado en la región sub-areolar⁶⁰. Conforme avanza la enfermedad, el tumor puede ser doloroso al tacto y producir un incremento de toda la glándula mamaria con retracción del pezón, ulceración, retracción de la piel y secreción sanguinolenta a través del pezón, además suelen palparse adenopatías axilares. El cáncer bilateral es un evento raro, ocurre en el 5% de los casos³. En nuestro caso, el paciente no se palpaba adenomegalias y no había otros hallazgos clínicos ni imagenológicos que sugieran esta entidad.

Con respecto a nuestro paciente, presentaba múltiples causas que pudieran producir ginecomastia e hipogonadismo, tales como la edad avanzada, los factores de riesgos como diabetes y hábito alcohólico acentuado, que producen daño a nivel testicular, condicionando un hipogonadismo hipergonadotrópico de inicio tardío^{36,46}. No se realizó cariotipo para descartar Síndrome de Klinefelter ya que el hipogonadismo de nuestro paciente fue de inicio en la edad avanzada, y se comprobó paternidad, sin embargo se debe considerar en todo paciente joven con hallazgo clínico y paraclínico de hipogonadismo hipergonadotrópico.

El tratamiento de la ginecomastia va desde la terapia farmacológica hasta la quirúrgica; esta última está indicada sobre todo en pacientes sintomáticos, que no mejoran con tratamiento farmacológico y cuyo aspecto estético inciden en su calidad de vida. La terapia farmacológica dependerá de la etiología. La terapia de reemplazo con testosterona es la opción principal del tratamiento para hipogonadismo masculino, sin embargo, en nuestro paciente se contemporizó su indicación hasta mejorar el perfil lipídico y obtener los resultados del estudio prostático. Es importante recalcar que el uso de testosterona en nuestro paciente podría conllevar al empeoramiento de la ginecomastia debido al aumento de la conversión periférica a estrógenos anteriormente descrita, por lo que es importante iniciar con moduladores de los receptores de estrógenos como el tamoxifeno, o inhibidores de la aromataza como el anastrozol antes del mismo; el tamoxifeno es el más utilizado y de mejor respuesta clínica⁵⁵⁻⁵⁷.

CONCLUSIÓN

La ginecomastia en los adultos mayores fisiopatológicamente puede ser de origen multifactorial, siendo el decremento de las concentraciones séricas de testosterona el denominador común. El tratamiento oportuno puede mejorar la sintomatología y reducir el crecimiento del tejido mamario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1010-1015.
- Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, Aliferis C, Lymberis C, Panitsa C, Batrinos M. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol* 1994;21:579-587.
- Martínez-Tlahuel J, Arce C, Lara F. Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología* 2006;1:201-210.
- Ladizinski B, Lee KC, Nutan FN, Higgins HW 2nd, Federman DG. Gynecomastia: etiologies, clinical presentations, diagnosis, and management. *South Med J* 2014;107:44-49.
- Calderón W, Cabello R, Israel G, Bassa J, Kauak K LI, Olguín F, Olguín R, Calderón Daniel. Ginecomastia y pseudoginecomastia. Tratamiento. *Rev Chil Cir* 2009;61:131-135.
- Ruiz Alonso ME, Casado Pérez C. Ginecomastia. *Jano* 2004;67: 8-52.
- Chéchile G. Ginecomastia-Mastodinia. ¿Una incomodidad reversible? Accesada 10 de junio del 2015. Disponible en: http://www.institutoep.com/cancer_tratamientos04.html. 2007.
- Morales A, Lunenfeld B, International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002;5:74-86.
- Rosenfeld R. Andropausia o deficiencia androgénica del adulto mayor. *Rev Med Clin Condes* 2009;20:161-165.
- Montes JM. Andropausia o HIT – Diagnóstico y tratamiento del déficit de testosterona. *Medicina* 2010;5:53-65.
- Silva Herrera JM. Andropausia. Estado actual y conceptos básicos. *Universitas Médica* 2006;47:17-23.
- Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Androl* 2012;33:1111-1118.
- Zirkin BR, Santulli R, Strandberg JD, Wright WW, Ewing LL. Testicular steroidogenesis in the aging brown Norway rat. *J Androl* 1993;14:118-123.
- Wang C, Leung A, Sinha-Hikim, AP. Reproductive aging in the male Brown-Norway rat: a model for the human. *Endocrinology* 1993;133:2773-2781.
- Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat. *J Androl* 1994;15:551-557.
- Chen H, Ge RS, Zirkin BR. Leydig cells: from stem cells to aging. *Mol Cell Endocrinol* 2009;306:9-16.

17. Chen H, Liu J, Luo L, Zirkin BR. Dibutyl cyclic adenosine monophosphate restores the ability of aged Leydig cells to produce testosterone at the high levels characteristic of young cells. *Endocrinology* 2004;145:4441-4446.
18. Liao C, Reaven E, Azhar S. Age-related decline in the steroidogenic capacity of isolated rat Leydig cells: a defect in cholesterol mobilization and processing. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46:39-47.
19. Hanukoglu I. Antioxidant protective mechanisms against reactive oxygen species (ROS) generated by mitochondrial P450 systems in steroidogenic cells. *Drug Metab Rev* 2006; 38:171-196.
20. Cao L, Leers-Sucheta S, Azhar S. Aging alters the functional expression of enzymatic and nonenzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:61-67.
21. Arroyo C, Piña N, Soto E. Hipogonadismo asociado a edad avanzada. *Rev Mex Urol* 2011;71:331-337.
22. Gamarra Samaniego, MP. Cambios fisiológicos del envejecimiento. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2001;14. Accesada en Abril 2015. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v14n1/cambios.htm>.
23. Barros AC, Sampaio M de C. Gynecomastia: fisiopatología, evaluación y tratamiento. *Sao Paulo Med J* 2012;130:187-197.
24. Arroyo P, Lera L, Sánchez H, Bunout D, Santos JL, Albala C. Indicadores antropométricos, composición corporal y limitaciones funcionales en ancianos. *Rev Méd Chile* 2007;135:846-854.
25. Doherty, TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1717-1727.
26. Borran GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed T25.mography. *J Gerontol* 1983;38: 673-677.
27. Overend, TJ, Cunningham, DA, Paterson, DH, Lefcoe, MS. Thigh composition in young and elderly men determined by computed tomography. *Clin Physiol* 1992;12:629-640.
28. Gómez-Cabello A, Vicente Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA, Ara I. Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España. *Nutr Hosp* 2012; 27:22-30.
29. Morley JE, Miller DK, Perry HM 3rd, Patrick P, Guigoz Y, Vellas B. Anorexia of aging, leptin, and the Mini Nutritional Assessment. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 1999;1:67-76.
30. Barrios Ospino Y, Díaz N, Meertens L, Naddaf G, Solano L, Fernandez M, Flores A, González M. Relation between leptin serum with weight and body fat distribution in postmenopausal women. *Nutr Hosp* 2010;25:80-84.
31. Braunstein, GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999;6: 315-324.
32. Dandona P, Dhindsa S, Chandel A, Topiwala S. Bajo nivel de testosterona en varones con diabetes tipo 2: una preocupación para la salud pública. *Diabetes Voice* 2009;54:27-29
33. Araya AV. Síndrome metabólico y su relación con hipogonadismo tardío. *Rev Med Clin Condes* 2014;25:55-59.
34. Isibasi-Carrillo LF, Rivera-López E, Vergara-López A, Guillén-González MA. Valoración del hipogonadismo bioquímico y clínico en hombres adultos con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr* 2010;18:141-145.
35. Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:901-907.
36. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-5468.
37. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009;37:74-90.
38. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:541-546.
39. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-1299.
40. Herrera N, Reif B, Suárez A, Malo M, Castillo HA, Ayala A, Melkon R, Negrín S. El alcohol y las políticas públicas en Venezuela: dos estudios. Caracas. OPS/OMS. Accesada: 10 de junio del 2015. Disponible en: <http://www.ops-oms.org.ve>. 2009.

41. Sojo C. Patrones de consumo de alcohol en América Latina análisis comparado de 9 países. FLACSO. Accesada: 10 de junio del 2015. Disponible en: <http://www.flacso.or.cr/index.php/areas-de-trabajo/proyectos-institucionales/proyecto-epca>. 2012.
42. Russell, SH, Samll, CJ, Stanley, SA, Franks, S, Ghatei, MA, Bloom, SR. The in vitro role of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the hypothalamic pituitary gonadal axis. *J Neuroendocrinol* 2001;13:296-301.
43. Albadri, CT, Al Ani IM, Hiba HMA. Alcohol consumption and its effect on testicular structure and on sperm count and motility in parent mice and their offspring. *IMJM* 2013; 12:43-48.
44. Ganaraja B, Crystal D, Vijayalakshmi BM, Nayanatara AK, Ramesh Bhat M, Ramaswamy C. Use of vitamin C on effect of ethanol induced lipid peroxidation in various tissues, sperm count and morphology in the Wistar rats. *J Chinese Clin Med* 2008;31:627-632.
45. Gianoulakis C. Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of beta-endorphin peptides by the rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1990;180:21-29
46. Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular disorders. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Edition. Elsevier. 2012. P:103-174
47. Dosumu OO, Osinubi AA, Duru FIO. Alcohol induced testicular damage: Can abstinence equal recovery? *Middle East Fertil Soc J* 2014;19:221-228.
48. Coleman WB, Cunningham CC. Effect of chronic ethanol consumption on hepatic mitochondrial transcription and translation *Biochim Biophys Acta* 1991;1058:178-186.
49. Rouach H, Fataccioli V, Gentil M, French SW, Morimoto M, Nordmann R. Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology* 1997;25:351-355.
50. Karhunen PJ, Penttilä A, Liesto K, Männikkö A, Välimäki M, Möttönen M, Ylikahri R. Changes in germinal tissue and Leydig cells correlated with ethanol consumption in males with and without liver disease. *Arch Toxicol* 1984;7:155-158.
51. Karnath B. Stigmata of chronic liver disease. *Hospital Physician* 2003;1:14-28.
52. RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study-RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-907.
53. González A, Álvarez E, Gómez MD, Veiga A. Ginecomastia dolorosa secundaria a espirolactona. *Semergen*. 2005;31:434-436
54. Prisant LM, Chin E. Gynecomastia and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:245-248.
55. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977;87:398-403.
56. Haynes BA, Mookadam F. Male Gynecomastia. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 672
57. Mosenkis A, Townsend RR. Gynecomastia and antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens* 2004;6:469-470.
58. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56: 106-130.
59. Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. *Surg Clin North Am* 1996;76:343-63.
60. Sandler B, Carman C, Perry RR. Cancer of the male breast. *Am Surg* 1994;60:816-820.
61. Devoto E, Madariaga M, Aravena L, Lioi X. Etiología de la ginecomastia. Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Méd Chile* 2007;135:189-197.