

VARIATIONS IN THE CONCENTRATION OF THE SEX HORMONE BINDING GLOBULIN IS A MAJOR FACTOR CAUSING A VARIATIONS IN TOTAL TESTOSTERONE VALUES

Measurement of total testosterone concentrations is the initial test for the diagnosis of androgen deficiency or excess in men. However, total testosterone concentrations may be affected by alterations in sex hormone binding globulin (SHBG) concentrations. Most circulating testosterone is bound to SHBG and to albumin and only 0.5-3% of circulating testosterone is unbound or free. The free fraction can be measured by equilibrium dialysis or calculated using published algorithms. The term bioavailable testosterone refers to unbound testosterone plus albumin-bound testosterone; this term reflects the view that, in addition to unbound testosterone, albumin-bound testosterone is readily dissociable and thus bioavailable. Bioavailable testosterone can be measured by precipitation methods or calculated from total testosterone, SHBG, albumin concentrations and their affinity constants. Free testosterone measurements by analog methods are frequently available, but these measurements are affected by alterations in SHBG and are inaccurate. We report the cases of a 42-year-old man with testosterone excess and a 29-year-old man with testosterone deficiency, in whom total testosterone concentrations were affected by SHBG alterations.

Key words: Sex hormone binding-globulin. Testosterone. Hypogonadism. Erectile dysfunction.

Variaciones en las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales como causa importante de alteraciones en las concentraciones de testosterona total

PEDRO JOSÉ PINÉS CORRALES, LYNDA LOUHIBI RUBIO, SILVIA AZNAR RODRÍGUEZ Y MARÍA AMPARO LOMAS MENESES

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España.

La determinación de testosterona total es el primer paso para establecer el diagnóstico de déficit o de exceso de testosterona en varones, pero las concentraciones de testosterona total pueden verse afectadas por un exceso o un déficit de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La mayor parte de la testosterona total circulante se encuentra unida a SHBG y albúmina y sólo el 0,5-3% de la testosterona circulante es testosterona libre. La testosterona libre se puede medir por diálisis en equilibrio o calcularla mediante algoritmos publicados. La testosterona biodisponible hace referencia a la testosterona no unida a proteínas más la testosterona unida a la albúmina; el término biodisponible refleja el hecho de que la testosterona unida a la albúmina es fácilmente dissociable. La testosterona biodisponible se puede evaluar por el método de precipitado de SHBG o aproximarnos a su concentración mediante cálculos que utilizan las concentraciones de testosterona total, SHBG, albúmina y sus constantes de afinidad. Debemos tener en cuenta que hay ensayos para determinar testosterona libre que pueden verse afectados por las alteraciones de la SHBG y, por lo tanto, son inadecuados. Presentamos el caso de un varón de 42 años con exceso de testosterona y el de un varón de 29 años con déficit de testosterona, que se debían a la influencia de la testosterona total por la SHBG.

Palabras clave: Globulina transportadora de hormonas sexuales. Testosterona. Hipogonadismo. Disfunción eréctil.

INTRODUCCIÓN

La determinación de testosterona total permite evaluar correctamente la función de las células de Leydig en la mayoría de los pacientes varones, de esta manera se puede establecer diagnósticos correctos de hipogonadismo o de exceso de testosterona. Sin embargo, hay situaciones clínicas, como la obesidad, la edad o las alteraciones hepáticas, en las cuales una alteración en la producción de

Correspondencia: Dr. P.J. Pinés Corrales.
Tejares, 80, 3.º B. 02002 Albacete. España.
Correo electrónico. pjpines@sescam.jccm.es

Manuscrito recibido el 31-1-2009 y aceptado para su publicación el 18-3-2009.

globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) puede alterar el resultado de la testosterona total, lo que nos lleva a realizar pruebas complementarias innecesarias e incluso diagnósticos y tratamientos inadecuados. En estas situaciones clínicas una valoración de la testosterona libre o la testosterona biodisponible aporta una información complementaria de mayor utilidad.

A continuación se presentan dos casos clínicos en los que la determinación de testosterona total ofrecía valores elevados y reducidos debidos a una alteración en la cantidad de SHBG que fueron fácilmente resueltos con el cálculo del índice androgénico libre (IAG).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 42 años de edad que es remitido para valoración de concentraciones elevadas de testosterona total al estudiarlo por disfunción eréctil. Entre los antecedentes patológicos de interés destacan una limitación discreta en la movilidad desde el nacimiento por una complicación en el parto y el antecedente de abuso importante de alcohol que requirió ingreso previo en un centro de deshabituación y una evaluación previa analítica y ecográfica completa por alteración del perfil hepático, con diagnóstico final de hepatopatía crónica de origen enólico. En el momento de la valoración el paciente se encontraba en tratamiento con carbimida cálcica (fármaco de efecto disulfirano) y había dejado por completo el consumo de alcohol desde hacía varios años. En el estudio inicial, realizado por disfunción eréctil, destacaban: bilirrubina total, 1,4 [0,2-1,1] mg/dl; aspartatoaminotransferasa (AST), 43 [5-37] U/l; alaninaminotransferasa (ALT), 54 [5-40] U/l; gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), 41 [9-40] U/l; fosfatasa alcalina, 93 [40-129] U/l; albúmina, 4,6 [3,4-4,8] g/dl; prolactina, 4,3 [4,0-15,2] ng/ml; lutropina (LH), 14,69 [1,7-8,6] mU/ml; folitropina (FSH), 12,01 [1,5-12,4] mU/ml, y testosterona total, 14,3 [2,8-8] ng/ml. El paciente se encontraba clínicamente asintomático, a excepción de la disfunción eréctil, y conservaba una libido adecuada. A la exploración física se objetivó un desarrollo adecuado de los caracteres sexuales secundarios, junto con la alteración en la movilidad conocida, y se palpó un discreto varicocele bilateral sin otros hallazgos de interés.

Tras repetir el estudio analítico, se confirmó las alteraciones del perfil hepático y la testosterona: testosterona total > 15 ng/ml; LH, 13,58 mU/ml; FSH, 10,5 mU/ml; tiotropina (TSH), 1,31 [0,27-4,2] μ U/ml; tiroxina libre (T4L), 1,38 [0,8-1,9] ng/dl, y se solicitaron pruebas de imagen. En la ecografía testicular se objetivó: testículos de tamaño normal ligeramente asimétricos, junto con varicocele bilateral. La resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria se informó como silla turca, glándula hipofisaria y estructuras paraselares sin alteraciones.

Ante la sospecha clínica de una posible alteración en la producción de SHBG en relación con hepatopatía crónica enólica, se solicitó determinación de testosterona libre en suero (determinada por radioinmunoanálisis), 13,8 [7-30] pg/ml; SHBG, 159 [13-71] nmol/l y cálculo del índice androgénico libre ($[\text{testosterona total (nmol/l)} / \text{SHBG}] \times 100$), 42,26 [35-140]; de esa forma se estableció el diagnóstico de elevación de testosterona total por aumento de SHBG con índice androgénico libre normal.

Caso 2

Varón de 29 años de edad remitido para valoración de unas concentraciones bajas de testosterona total en un estudio hormonal realizado por presentar una distrofia miotónica diagnosticada a raíz de un estudio de miopatía por elevación de enzimas musculares. Como otros antecedentes de interés destacaban: alergia a gramíneas y obesidad desde la infancia, con múltiples intentos de dieta con resultados infructuosos. El paciente se encontraba clínicamente bien, y no refería disminución de libido ni problemas de disfunción eréctil. En la exploración física destacaban el problema muscular en relación con la enfermedad de Steiner, motivo por el cual precisaba de ortesis en las extremidades inferiores, y la obesidad de grado 2 (peso, 110,5 kg; talla, 174,5 cm; índice de masa corporal [IMC], 36,28). El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios era adecuado, así como la exploración testicular. En el estudio analítico destacaban: testosterona total, 1,8 [2,8-8] ng/ml; LH, 6,48 [1,7-8,6] mU/ml; FSH, 7,26 [1,5-12,4] mU/ml; lo cual se confirmó junto con un estudio hormonal hipofisario basal sin alteraciones. Ante la sospecha de una posible alteración en las concentraciones de testosterona total por alteración de los valores de SHBG en relación con la obesidad, se solicitó: testosterona libre en suero (determinada por radioinmunoanálisis), 2,35 [8,9-42,5] pg/ml; SHBG, 10,3 [13-71] nmol/l y cálculo del índice androgénico libre ($[\text{testosterona total (nmol/l)} / \text{SHBG}] \times 100$), 61,84 [35-140]; en este caso se estableció el diagnóstico de disminución leve de testosterona total por disminución de SHBG, con índice androgénico libre normal y testosterona libre baja, determinada por radioinmunoanálisis.

DISCUSIÓN

La determinación de testosterona total permite, en la mayoría de los varones, realizar una valoración adecuada de la función de las células de Leydig y, por lo tanto, diagnosticar correctamente situaciones clínicas en relación con déficit o exceso de testosterona; por ello, ésta es la primera determinación hormonal a realizar ante la sospecha clínica de hipogonadismo¹. En el varón adulto, aproximadamente un 44% de la testosterona circulante se encuentra unida, de forma específica y con elevada afinidad, a la SHBG y un 50%, de forma inespecífica y baja afinidad con la albúmina; se considera que menos del 3% de la testosterona circula libre². Hay situaciones clínicas bien definidas, como la obesidad, el síndrome nefrótico, el hipotiroidismo o el uso de glucocorticoides, en las cuales la concentración de testosterona total puede estar reducida debido a una reducción en las concentraciones de SHBG³. De igual manera, en otras situaciones clínicas, como la cirrosis hepática, el hipertiroidismo o el uso de estrógenos, podemos encontrarnos con concentraciones elevadas de testosterona por el aumento de SHBG³. En estas situaciones clínicas, en las que está la posibilidad de una alteración en las concentraciones de SHBG, resultará de gran importancia valorar la testosterona libre o biodisponible para no cometer errores diagnósticos, ya que la testosterona total no refleja de forma correcta la situación hormonal del paciente⁴.

La determinación de testosterona libre por diálisis de equilibrio se describió en 1979 y es la prueba de referencia⁵; sin embargo, es una prueba que resulta compleja y costosa por lo que en muchos laboratorios se utiliza radioinmunoanálisis que, en algunos casos, pueden no ser fiables por estar influidos también por las concentraciones de SHBG⁶.

La testosterona libre también se puede estimar a partir de cálculos matemáticos que utilizan el valor de albúmina y SHBG y las constantes de afinidad de la testosterona a estas proteínas. Otra alternativa de valoración es la testosterona biodisponible, la cual representa la fracción útil de testosterona y para su determinación se mide el valor de testosterona tras precipitar la SHBG. El índice androgénico libre representa una estimación sencilla de cálculo de la testosterona biodisponible realizada a partir de la determinación de testosterona total y de la determinación de SHBG [testosterona total (nmol/l) / SHBG (nmol/l)] × 100. El índice permite una aproximación a la testosterona biodisponible y facilita la utilización correcta de la testosterona total cuando las concentraciones de SHBG están bajas o elevadas⁷⁻⁹.

El primer paciente referido fue valorado inicialmente por disfunción eréctil, que es una manifestación típica del hipogonadismo y, por lo tanto, justifica la realización de un estudio hormonal básico que incluya la determinación de testosterona total¹⁰. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que los casos de disfunción eréctil que no se acompañan de disminución de la libido no suelen producirse por hipogonadismo y, por lo tanto, el beneficio del tratamiento con testosterona sólo se objetivará en pacientes con concentración inequívocamente reducida de testosterona y una vez descartadas otras causas de disfunción eréctil^{11,12}. Este paciente tenía, como enfermedad previa, una hepatopatía avanzada de origen enólico, que es una causa habitual de síntomas y signos bien definidos de hipogonadismo, como pueden ser la disfunción eréctil o la ginecomastia, ya que estos pacientes presentan un balance positivo a favor de los estrógenos frente a los andrógenos y una reducción en las concentraciones de testosterona libre^{13,14}. Otro dato habitual en los pacientes con hepatopatías crónicas son las concentraciones elevadas de SHBG y de otras proteínas transportadoras de producción hepática¹⁴. En el paciente descrito, las concentraciones de testosterona total claramente elevadas, junto con la ausencia de alteraciones en las pruebas de imagen realizadas, orientaron la sospecha clínica hacia la hepatopatía crónica enólica como causa de una producción aumentada de SHBG.

El segundo paciente referido estaba en estudio por las posibles complicaciones en relación con la distrofia miotónica. El hipogonadismo primario por atrofia testicular progresiva (hipergonadotropo) es una manifestación habitual en distintas miopatías y especialmente en la distrofia miotónica¹⁵. En estos casos, el tratamiento con testosterona mejora no sólo los parámetros propios del hipogonadismo, sino también algunos relacionados

con la propia enfermedad, como la fuerza muscular. Por todo ello, es frecuente la determinación de testosterona total en pacientes afectados de distrofia miotónica. Por otra parte, la obesidad se ha relacionado con las concentraciones reducidas de SHBG, que pueden conducir a diagnósticos erróneos de hipogonadismo¹⁶. En el paciente comentado, se objetivó una testosterona total ligeramente inferior al límite de la normalidad que, sin embargo, no tenía relación con ningún tipo de clínica de hipogonadismo ni con aumento de gonadotropinas, como sería coherente si fuese debido a la distrofia miotónica. Por todo ello, se valoró el hecho de su obesidad, que podía ser causa de concentraciones bajas de SHBG que determinarían, a su vez, concentraciones bajas de testosterona total. Esto se confirmó mediante valoración de SHBG y cálculo del índice androgénico libre.

Con el presente artículo queremos llamar la atención, en primer lugar, sobre la importancia que la clínica debe tener en el diagnóstico final de los pacientes, la cual siempre debe prevalecer sobre las determinaciones de laboratorio y, en segundo lugar, sobre la importancia de conocer las limitaciones de las pruebas de laboratorio que utilizamos a diario, en este caso en relación con la testosterona total y la testosterona libre determinada por radioinmunoanálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1995-2010.
2. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormone: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:58-68.
3. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroid, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1310-6.
4. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset-hypogonadism in males. ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:507-14.
5. Moll GW Jr, Rosenfield RL. Testosterone binding and free plasma androgen concentrations under physiological conditions: characterization by flow dialysis technique. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49:730-6.
6. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2014-5.
7. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666-72.
8. Lepage R. Measurement of testosterone and its sub-fractions in Canada. *Clin Biochem.* 2006;39:97-108.
9. Alfayate R, Mauri M. Algunos aspectos que el endocrinólogo debe conocer sobre los métodos de determinación hormonales. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:84-8.
10. Rhoden EL, Morgentaler A. Risk of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350:482-92.

Pinés Corrales PJ et al. Globulina transportadora de hormonas sexuales y alteraciones en las concentraciones de testosterona total

11. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol.* 1997;158:1764-7.
12. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: result of a meta-analysis. *J Urol.* 2000;164:371-5.
13. Luppá PB, Thaler M, Schulte-Frohlinde E, Schreiegg A, Huber U, Metzger J. Unchanged androgen-binding properties of sex hormone-binding globulin in male patients with liver cirrhosis. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:967-73.
14. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic disease. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:501-13.
15. Al-Harbi TM, Bainbridge LJ, McLueen MJ, Tarnopolsky MA. Hypogonadism is common in men with myopathies. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9:397-401.
16. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diab Obes Metab.* 2004;6:208-15.