

Importancia de la testosterona libre calculada en el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona

Josep Rodríguez Tolrà, Arturo Domínguez García, Josep Torremadé Barreda, Daniel Rodríguez Pérez y Eladio Franco Miranda

Unidad de Andrología. Servicio de Urología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

RESUMEN

Objetivo: Tratar de demostrar que la testosterona libre calculada es el mejor parámetro para el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona (SDT) y, por tanto, debería poder determinarse ya en la primera visita.

Material y métodos: Entre agosto de 2007 y diciembre de 2009 estudiamos 203 pacientes con problemas de salud sexual. A todos ellos, en la primera visita se les practicó determinaciones de testosterona total, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y albúmina, para calcular la testosterona libre.

Resultados: De los 203 pacientes estudiados, 80 presentaban una testosterona libre calculada < 250 pmol/l susceptible de tratamiento con testosterona. De ellos, 24 (30%) tenían una testosterona total > 12 nmol/l, 37 (46,3%) entre 8-12 nmol/l y 19 (23,8%) < 8 nmol/l. La causa de que con una testosterona total > 12 nmol/l tuvieran una testosterona libre calculada < 250 pmol/l la encontramos en una SHBG muy elevada, con un valor de media de 53,5 nmol/l.

Conclusiones: La testosterona libre calculada es mejor parámetro que la testosterona total para el diagnóstico del SDT y, por tanto, proponemos realizar en la primera visita determinaciones de testosterona total, SHBG y albúmina para determinarla.

Palabras clave: Testosterona total. Testosterona libre calculada. Síndrome de déficit de testosterona.

ABSTRACT

Importance of calculated free testosterone in the diagnosis of testosterone deficiency syndrome

Objective: To demonstrate that calculated free testosterone is the optimal parameter for early diagnosis of testosterone deficiency syndrome and should be determined at the first visit.

Material and methods: From August 2007 to December 2009, we evaluated 203 patients with sexual health problems. In all patients, total testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG) and albumin serum-levels were measured at the first visit to calculate free testosterone levels.

Results: A total of 203 patients were studied. Calculated serum free testosterone levels were below 250 pmol/L in 80 patients who were candidates for testosterone replacement therapy. Among these, total serum testosterone levels were higher than 12 nmol/L in 24 patients (30%), between 8 and 12 nmol/L in 37 patients (46.3%) and below 8 nmol/L in 19 patients (23.8%). Interestingly, patients with a total serum testosterone level higher than 12 nmol/L had a calculated free testosterone level below 250 pmol/L due to high serum SHBG levels (mean value: 53.5 nmol/L).

Conclusions: This study indicates that calculated free testosterone level is more effective than total testosterone level for the early diagnosis of testosterone deficiency syndrome. Consequently, we propose that total testosterone, SHBG and albumin levels be measured at the first visit in order to determine free testosterone levels.

Key words: Total testosterone. Calculated free testosterone. Testosterone deficiency syndrome.

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez Tolrà
Unidad de Andrología. Servicio de Urología. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jrtol@wanadoo.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome de déficit de testosterona (SDT) es un cuadro clínico y bioquímico asociado a la edad avanzada y que se caracteriza por síntomas típicos y una disminución de los valores de testosterona sérica, que producirán un deterioro de la calidad de vida, afectando negativamente a varios órganos y sistemas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes serían las relacionadas con la esfera sexual, sobre todo la disminución de la libido y la disfunción eréctil, y en la práctica son habitualmente las que más pondrán sobre la pista de un posible SDT, si bien siempre debe corroborarse con el hallazgo de valores bajos de testosterona.

Si tenemos en cuenta el algoritmo de diagnóstico y tratamiento del SDT recomendado por la International Society of Andrology (ISA), la International Society for Study of Aging Male (ISSAM) y la European Urological Association (EUA)¹ en 2005 y corroborado por estas mismas sociedades junto con la European Academy of Andrology (EAA) y la American Society of Andrology (ASA)² en 2009, que nos dice que con una testosterona total > 12 nmol/l no hay déficit androgénico y, por tanto, no se requiere tratamiento con testosterona, creemos que la testosterona libre calculada es mejor parámetro para el diagnóstico del déficit androgénico, ya que se pueden encontrar pacientes con testosterona total > 12 nmol/l y una testosterona libre calculada sugestiva de SDT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre agosto de 2007 y diciembre de 2009, 203 pacientes con un promedio de edad de 60,44 años (45-70) acudieron a nuestra consulta por problemas relacionados con su salud sexual.

A todos ellos se les practicó una analítica general que incluía: hemograma completo, glucemia, HbA1c, transaminasas, perfil lipídico y PSA. También se les practicó una medición de testosterona total, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y albúmina con la finalidad de calcular la testosterona libre. Las extracciones, tal como aconsejan las guías, se realizaron por la mañana, antes de las 11 h.

Consideramos candidatos a tratamiento a todos los pacientes que presentaron una testosterona libre calculada < 250 pmol/l y síntomas típicos de SDT.

RESULTADOS

De los 203 pacientes estudiados, 80 (39,4%) presentaban una testosterona libre calculada < 250 pmol/l.

TABLA 1. Medias de testosterona total (TT), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y testosterona libre calculada (TLC)

	Pacientes sin SDT (n = 123). Valor medio	Pacientes con SDT (n = 80). Valor medio
TT	15,2 nmol/l	10,8 nmol/l
SHBG	35,4 nmol/l	37,8 nmol/l
TLC	301 pmol/l	185 pmol/l

SDT: síndrome de déficit de testosterona.

TABLA 2. Distribución en grupos, según cortes en el valor de testosterona total (TT), de los 80 pacientes con síndrome de déficit de testosterona

TT	n	Porcentaje
> 12 nmol/l	Grupo 1 (n = 24)	30
8-12 nmol/l	Grupo 2 (n = 37)	46,25
< 8 nmol/l	Grupo 3 (n = 19)	23,75

TABLA 3. Media (rango) de testosterona total (TT), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y testosterona libre calculada (TLC), según grupos de corte

Grupos	TT	SHBG	TLC
Grupo 1 (TT > 12 nmol/l)	14 nmol/l (12,2-21,6)	53,5 nmol/l (29,6-122)	218 pmol/l (120-249)
Grupo 2 (TT = 8-12 nmol/l)	9,6 nmol/l (8,1-11,7)	36,7 nmol/l (17,9-140)	195 pmol/l (69-249)
Grupo 3 (TT < 8 nmol/l)	5,8 nmol/l (2,4-7,6)	26,3 nmol/l (12,3-90,6)	130 pmol/l (37-192)

La media de la testosterona total en los 203 pacientes estudiados fue de 15,2 nmol/l, la media de SHBG fue de 35,4 nmol/l y la de testosterona libre calculada, de 301 pmol/l. Las medias de los 80 pacientes con SDT fueron: para la testosterona total 10,8 nmol/l, para la SHBG 37,8 nmol/l y para la testosterona libre calculada 185 pmol/l (tabla 1).

Los 80 pacientes con SDT podían diferenciarse en 3 grupos: el primero, con testosterona total > 12 nmol/l, estaba formado por 24 pacientes (30%); el segundo, con testosterona total entre 8-10 nmol/l, lo formaban 37 pacientes (46,25%), y el tercero, con testosterona total < 8 nmol/l, lo formaban 19 pacientes (23,75%) (tabla 2).

Las medias de testosterona total, SHBG y testosterona libre calculada en estos diferentes grupos fueron: grupo primero, testosterona total 14 nmol/l (12,2-21,6), SHBG 53,5 nmol/l (29,6-122) y testosterona libre calculada 218 pmol/l (120-249); grupo segundo, testosterona total 9,6 nmol/l (8,1-11,7), SHBG 36,7 nmol/l (17,9-140) y testosterona libre calculada 195 pmol/l (69-249), y grupo tercero, testosterona

total 5,8 nmol/l (2,4-7,6), SHBG 26,3 nmol/l (12,3-90,6) y testosterona libre calculada 130 pmol/l (37-192) (tabla 3).

Con estos resultados se puede ver claramente que un número considerable de pacientes con testosterona total > 12 nmol/l y que se considera normal, tienen una SHBG muy elevada que, como consecuencia, dará una testosterona libre calculada por debajo de las cifras de normalidad.

DISCUSIÓN

La testosterona que circula en sangre se encuentra mayoritariamente unida a proteínas plasmáticas (SHBG y albúmina) y sólo el 2% circula libremente por el plasma. La SHBG tiene una alta afinidad por la testosterona, a pesar de lo cual, en circunstancias normales la proporción de testosterona circulante unida a la SHBG representa en el varón de un 40-60% del total de la hormona. La albúmina, a pesar de la gran capacidad de transporte que confiere su alta concentración en plasma, liga la testosterona con menor afinidad por lo que su liberación capilar será más fácil.

Con el paso del tiempo, los valores plasmáticos de testosterona así como el de sus proteínas transportadoras sufren cambios asociados al envejecimiento. Así, la testosterona total y la albúmina tienen tendencia a decrecer, mientras que la SHBG tiene tendencia a aumentar^{3,4}, de aquí que el resultado final será una disminución de la testosterona libre. Por este motivo, la medición de la testosterona libre es importante en los varones; no obstante, los métodos de los que disponemos para determinar la testosterona libre no se han mostrado muy fiables.

La testosterona libre se ha intentado medir directamente en el suero mediante inmunoanálisis de competición, fundamentalmente radioinmunoanálisis (RIA), sin embargo, este tipo de determinación ha demostrado reiteradamente su inconsistencia cuando se la contrasta con métodos de referencia⁵, por lo que se desaconseja expresamente la determinación de la testosterona plasmática^{2,6,7}.

En algunos casos se ha usado la testosterona libre salival. Esta es una determinación bastante fiable pero no se suele recomendar porque no hay unos rangos claramente establecidos y, además, es un método no establecido en la mayoría de hospitales⁸.

Actualmente se recomienda la testosterona libre calculada a partir de los valores de testosterona total, SHBG y albúmina², que es lo que hemos realizado utilizando la fórmula propuesta por Vermeulen et al⁹.

Las primeras recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del SDT fueron publicadas

por la ISSAM en 2002¹⁰. En 2005, un comité de redacción formado por la propia ISSAM, la ISA y la EUA preparó una serie de recomendaciones específicas en el diagnóstico y tratamiento del SDT; recomendaciones que para que tuvieran una difusión amplia fueron publicadas en las revistas científicas: *European Urology*¹¹, *Aging Male*¹², *International Journal of Andrology*¹³ y *Journal of Andrology*¹⁴. Últimamente, y en vistas del reciente interés que hay sobre el tratamiento de estos pacientes con baja testosterona, a las 3 sociedades antes citadas se unió la EAA y la ASA y una nueva publicación vio la luz en 2009².

Revisando estas publicaciones, podemos ver que todas ellas coinciden en que la muestra de suero para la medición de la testosterona total debe obtenerse entre las 7-11 h y que los valores de testosterona total por encima de 12 nmol/l no requieren tratamiento, mientras que unos valores < 8 nmol/l se beneficiarían del tratamiento, y los valores entre 8-12 nmol/l requerirían una nueva medición de testosterona total junto a SHBG y albúmina para calcular la testosterona libre. No obstante hemos encontrado un artículo multidisciplinario, de expertos de Canadá, que en sus recomendaciones clasifica a los varones eugonadales a partir de una testosterona total > 15 nmol/l¹⁵, cifras que como vemos se ajustan mejor a nuestros varones con testosterona libre calculada susceptibles de tratamiento y que partían de una testosterona total > 12 nmol/l (recordemos que la media era de 14 nmol/l).

Otro artículo interesante es el de Zitzmann et al de 2006¹⁶, el cual, con elaboradas técnicas de modelado estadístico, llega a una estratificación de valores de testosterona total debajo de los cuales aumenta significativamente la incidencia de cada síntoma. Así, establece que la disminución de la libido empieza a manifestarse con una testosterona total < 15 nmol/l; el ánimo depresivo, la dificultad de concentración y los trastornos del sueño con testosterona total < 10 nmol/l, y la disfunción eréctil o los sofocos sólo aparecerían con testosterona total < 8 nmol/l. Este estudio nos daría la razón en cuanto a qué pacientes con testosterona total > 12 podrían padecer síntomas englobados en el SDT.

Por tanto, pensamos que quizás los valores de testosterona total no serían el parámetro más fiable para poner el listón a partir del cual los pacientes no deban ser tratados, y tal como defendemos nosotros, la testosterona libre calculada nos acercaría más a la realidad. Estamos de acuerdo con los valores de testosterona libre calculada < 225 pmol/l que los expertos han fijado como valor por debajo del cual deberían ser tratados los pacientes^{2,17}, y entre esta cifra y 250 pmol/l el tratamiento se aplicaría si la sintomatología está presente.

CONCLUSIONES

Creemos que la testosterona libre calculada es mucho mejor que la testosterona total para diagnosticar el SDT y, por tanto, estamos a favor de solicitar en la primera visita la testosterona total, SHBG y albúmina y poder así calcular la testosterona libre.

Este proceder es más práctico y además nos evita en muchos casos una repetición de análisis y una nueva visita.

Bibliografía

1. Lunenfeld B, Saad F, Hoesi CE. ISA, ISSAM and EUA recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Scientific background and rationale. *Aging Male*. 2005;8:59-74.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Bhre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EUA, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol*. 2009;55:121-30.
3. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effect of aging on serum total and the testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:724-31.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes C, Araujo AB, Coviello AD, et al. A trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2002;87:589-98.
5. Taieb J, Mathian B, Millot F, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin Chem*. 2003;49:1381-95.
6. Swerdloff RS, Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence. *Clin Chem*. 2008;54:458-60.
7. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1997;82:2014-5.
8. Wang C, Plymate S, Nieschlag E, Paulsen CA. Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1981;53:1021-4.
9. 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.
10. Morales A, Lunenfeld B. 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.
11. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM and EUA recommendations. *Eur Urol*. 2005;48:1-4.
12. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM and EUA recommendations. *Aging Male*. 2005;8:56-8.
13. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM and EUA recommendations. *Int J Androl*. 2005;28:125-7.
14. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM and EUA recommendations. *J Androl*. 2006;27:135-7.
15. Collier CP, Clark AFB, Bain J, Godwin M, Hudson RW, Lepage R, et al. Functional testosterone: biochemical assessment of hypogonadism in men-report from a multidisciplinary workshop hosted by the Ontario Society of Clinical Chemists. *Aging Male*. 2007;10:2111-6.
16. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4335-43.
17. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:28-31.