

Intervalo de referencia de testosterona en hombres adultos jóvenes del municipio Plaza de la Revolución

Testosterone's reference interval in young adult men from Plaza de la Revolución municipality

Aimée Álvarez Álvarez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4751-7835>

Dashmilia Rivero Giral¹

Alina Chapé Puertas¹

Emma Domínguez Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Antonio Darwin Reyes¹

Juan Clemente Abreu¹

Lucila Hierrezuelo¹

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: aimee.alvarez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El hipogonadismo masculino puede provocar una reducción importante de la calidad de vida. La determinación de testosterona total constituye la opción inicial para el diagnóstico bioquímico del hipogonadismo.

Objetivo: Determinar el intervalo de referencia de testosterona total para la población masculina en edad reproductiva del municipio Plaza de la Revolución.

Métodos: Se realizó un estudio transversal y descriptivo, en una muestra representativa (n= 143) de la población masculina entre 20 y 40 años de edad, del municipio Plaza de la Revolución. Para el reclutamiento de la muestra se utilizó un método directo. El intervalo de referencia se estableció mediante un método no paramétrico. Se realizó interrogatorio, examen físico, complementarios bioquímicos (glucemia, colesterol, triglicéridos, HDL-c, LDL-c), y hormonales (testosterona total, PRL, FSH y LH).

Resultados: El promedio de edad fue de 29,7 años. El índice de masa corporal osciló entre 18,95 y 29,88 kg/m² (valor medio 24,15). Las medias de las circunferencias de

cintura y cadera fueron de 86,62 cm y 99,77 cm respectivamente. El intervalo de referencia de testosterona total calculado para la población masculina del municipio Plaza de la Revolución, fue de 7,69 a 40,52 nmol/L. La mediana para la testosterona total fue de 19,10 nmol/L.

Conclusiones: El intervalo de referencia de testosterona total calculado para la población masculina adulta (20 - 40 años) del municipio Plaza de la Revolución difiere del reportado por el fabricante del kit diagnóstico y puede resultar de utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: testosterona total; intervalo de referencia; hipogonadismo.

ABSTRACT

Introduction: Male hypogonadism may cause a significant reduction in the quality of life. The determination of total testosterone constitutes the initial option for the biochemical diagnosis of hypogonadism.

Objective: To determine the reference interval of total testosterone for the male population in reproductive age of Plaza de la Revolución municipality.

Methods: It was conducted a cross-sectional and descriptive study in a representative sample (n=143) of the male population from 20 to 40 years old of Plaza de la Revolución municipality. For the recruitment of the sample it was used a direct method. The reference interval was established through a non-parametric method. There were conducted interrogations, physical examination, complementary biochemical (blood glucose, cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL-c), and hormonal tests (total testosterone, PRL, FSH and LH).

Results: The average age was 29.7 years. The body mass index ranged between 18.95 and 29.88 kg/m² (mean value of 24.15). The means of the waist and hip circumferences were 86.62 and 99.77 cm, respectively. The reference interval of total testosterone calculated for the male population of Plaza de la Revolución municipality was of 7.69 to 40.52 nmol/L. The mean for total testosterone was 19.10 nmol/L.

Conclusions: The reference interval of total testosterone calculated for the adult male population (20 - 40 years old) of Plaza de la Revolución municipality differs from that reported by the manufacturer of the diagnostic kit and it can be useful in clinical practice.

Keywords: total testosterone; reference interval; hypogonadism.

Recibido: 25/10/2019

Aceptado: 17/01/2020

Introducción

El hipogonadismo masculino se define como un síndrome complejo que incluye signos y síntomas clínicos y deficiencia bioquímica de testosterona circulante.^(1,2,3) Constituye una condición poco frecuente en varones jóvenes, pero su prevalencia aumenta con la edad.^(4,5,6) Existen evidencias de que en los hombres, a partir de los 30 años, los niveles de testosterona total (TT) sufren un descenso de alrededor de 1 – 2 % por año, de manera que a los 75 años tiene solo 60 – 70 % del nivel que tenía a los 20 - 30 años.⁽⁴⁾

El hipogonadismo puede provocar una reducción importante de la calidad de vida. En algunas investigaciones se ha constatado que los niveles bajos de testosterona (T) se asocian con deterioro cognitivo, demencia y depresión,⁽⁷⁾ osteoporosis,^(8,9,10) aumento del riesgo cardiovascular,^(11,12) trastornos metabólicos (resistencia a la insulina, disglucemia, incremento de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad LDL, con disminución de lipoproteínas de alta densidad HDL, síndrome metabólico y diabetes mellitus)^(13,14,15,16,17,18) y un incremento de la mortalidad.^(19,20,21,22) Sin embargo, en la actualidad el hipogonadismo masculino sigue siendo una condición sub diagnosticada.

En el suero existen 3 fracciones principales de T. La mayor parte (50 – 80 %) se encuentra unida a la globulina transportadora de hormonas esteroideas sexuales (SHBG) (50 – 80 %); del 20 – 50 % está unida a la albúmina y solamente entre 2 – 3 % se encuentra libre.⁽²³⁾ La T también se une a otras proteínas como por ejemplo la globulina transportadora de cortisol pero en cantidades tan pequeñas que no tiene relevancia clínica. La T libre y la unida a albúmina constituyen la fracción de T disponible o biológicamente activa.

La determinación de TT constituye la opción inicial para el diagnóstico bioquímico del hipogonadismo.⁽²⁴⁾ Se recomienda determinar los niveles de T libre y/o biodisponible solo en los casos en que la TT esté cercana al límite inferior, cuando existen manifestaciones clínicas y ésta se encuentra en niveles normales, o si coexisten condiciones que favorezcan aumento o disminución de la SHBG.⁽²⁵⁾

Los rangos normales de TT, sobre todo sus límites inferiores, que delimitan el punto de corte para el diagnóstico de hipogonadismo, pueden variar en las distintas poblaciones,

etnias, laboratorios y ensayos de las diferentes casas comerciales.^(26,27,28) En la actualidad existe una enorme gama de métodos analíticos para la determinación de TT. La cromatografía líquida con espectrometría de masa es el método de referencia⁽²⁹⁾, sin embargo, esta técnica, por su alto costo, está disponible solamente en laboratorios de referencia y de investigación con muy alta tecnología. Para la práctica clínica se usan los radioinmunoensayos (RIA), los ensayos de quimioluminiscencia y los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA).

La necesidad de definir los intervalos de referencia para la TT en adultos y niños de ambos sexos, en cada laboratorio, población o grupo particular de estudio y desarrollar guías y protocolos que aseguren que la preparación de los pacientes y el manejo de las muestras antes del ensayo se realicen con uniformidad, es un problema con gran vigencia y reconocimiento de la comunidad científica internacional.⁽³⁰⁾

Actualmente no se cuenta con un intervalo de referencia de TT para la población cubana. En la práctica clínica los valores se consideran normales, o no, tomando como guía los rangos de referencia reportados por los fabricantes de juegos de reactivos, establecidos mayoritariamente en poblaciones europeas. Este intervalo pudiera diferir de los de nuestra población y de esta forma ser inapropiado para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo fue determinar el intervalo de referencia de TT para la población masculina del municipio Plaza de la Revolución, en edad reproductiva (20 - 40 años de edad), como un primer paso en el intento de contar con valores normales de TT para nuestra población.

Métodos

Se realizó un estudio transversal y descriptivo, en una muestra representativa del municipio Plaza de la Revolución, La Habana, seleccionada de forma aleatoria entre los varones de 20 a 40 años de edad que residían en este municipio en el período febrero 2013 - noviembre 2014. El cálculo del tamaño de muestra se basó en los siguientes supuestos: tamaño de la población (hombres entre 20 y 40 años de edad del municipio Plaza de la Revolución) $n = 22\ 605$, desviación estándar de la media de testosterona total: 2,1 nmol/L; nivel de confianza del 95 %; precisión 0,25. Considerando una posibilidad de

no respuesta del 10 %, el tamaño de muestra definitivo calculado fue de 120 pacientes. Se utilizó el programa Epidat en su versión 3.1.

Método de muestreo

Se realizó un muestreo por conglomerados, polietópico. La primera unidad de muestreo fueron las 7 áreas de salud, de las cuales se seleccionaron tres: Rampa, Plaza y Moncada, con poblaciones de 2712, 2142 y 3554 hombres respectivamente. La distribución de la muestra total entre las áreas de salud seleccionadas se hizo de manera proporcional a sus tamaños, de modo que resultó el siguiente tamaño de muestra por área de salud: 39 hombres de Rampa, 30 de Plaza y 51 de Moncada.

La segunda unidad de muestreo fueron los consultorios correspondientes a cada área de salud seleccionada. Se eligieron por muestreo simple aleatorio (MSA) 3 consultorios de cada área de salud. Finalmente, los sujetos dentro de cada consultorio fueron seleccionados por MSA.

Se excluyeron los individuos que tuvieran antecedentes diagnósticos de hipogonadismo, hiperprolactinemia, hipotiroidismo o hipertiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing; insuficiencia hepática o renal aguda o crónica, enfermedades consuntivas (cáncer, mala absorción intestinal, infecciones agudas o crónicas, enfermedades inmunológicas, etc.), con toma importante del estado general, sujetos que tuvieran tratamiento con testosterona o sus ésteres, preparados anabólicos, gonadotropinas, antiandrógenos, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), estrógenos o progestágenos, pacientes tratados por infertilidad, sujetos con índice de masa corporal $IMC \geq 30$, con valores de glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, con valores de prolactina ≥ 500 mU/ml, con valores de la hormona luteinizante (LH) fuera del rango normal (1,9 - 9,4 UI/L), y con valores de hormona folículo estimulante (FSH) fuera del rango normal (1,0 - 10,5 UI/L).

A los sujetos seleccionados se les pidió consentimiento por escrito para su participación en la investigación. Se aplicó un cuestionario que recogía los datos personales y de interés. Los datos clínicos se obtuvieron mediante entrevista médica y examen físico general. A los participantes se les midió la tensión arterial (TA), y se les realizaron las mediciones de talla, peso, circunferencia de la cintura (Cci) y circunferencia de la cadera (Cca).

A cada sujeto se le tomó una muestra de sangre en ayuna para las determinaciones de glicemia, LH, FSH, Prl y TT. El suero obtenido fue transferido a tubos rotulados adecuadamente, que se almacenaron a -20 °C en alícuotas, hasta la realización de los ensayos.

La testosterona total se determinó por un juego de reactivos de radioinmunoensayo (RIA), comercializado por IZOTOP (Budapest-Hungría, sitio web:<http://www.izotop.hu>) con una sensibilidad de 0.087 nmol/L, que declara un rango de valores normales para hombres de 9,0 – 38,0 nmol/L (2,6 – 11 ng/ml) y un coeficiente de variación inter e intraensayo de 9,63 y 5,18 % respectivamente.

La determinación de FSH se realizó utilizando un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) comercializado por IZOTOP (Budapest-Hungría, sitio web:<http://www.izotop.hu>), con sensibilidad de 0,02 UI/L, un rango de normalidad de 1,0 – 10,5 UI/L y coeficientes de variación inter e intraensayo de 1,3 y 0,7 % respectivamente.

La determinación de LH se realizó utilizando un ensayo inmunoradiométrico (IRMA), comercializado por IZOTOP (Budapest-Hungría, sitio web:<http://www.izotop.hu>), con sensibilidad de 0,02 UI/L, un rango de normalidad de 1,9 – 9,4 UI/L y coeficiente de variación inter e intraensayo de 3,1 y 1,4 % respectivamente.

La determinación de prolactina se realizó utilizando un ensayo inmunoradiométrico (IRMA), comercializado por IZOTOP (Budapest-Hungría, sitio web:<http://www.izotop.hu>), con sensibilidad de 0,6 mU/L, rango de normalidad de 80 – 500 mU/L y coeficiente de variación interensayo e intraensayo de 1,9 y 1,5 % respectivamente.

La glucemia se determinó por el método de la glucosa oxidasa.⁽³¹⁾

Se determinaron media y desviación estándar de las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia de las cualitativas.

Procedimiento para establecer el intervalo de referencia de la testosterona total en la población estudiada

Con el propósito de controlar factores que pueden incidir en las concentraciones de la hormona se utilizó un método directo en el reclutamiento de la muestra (ver criterios de exclusión) y posteriormente se excluyeron para los análisis aquellos sujetos con valores extremos (según lo recomendado en las guías editadas por la Federación Internacional de Química Clínica^(32,33) y la actualización realizada por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio).⁽³⁴⁾

Se reclutaron 163 hombres (población de referencia), de ellos se excluyeron 14 individuos por cumplir alguno de los criterios de exclusión: 5 con PRL \geq 500 mU/L, 2 por presentar valores de FSH fuera del rango, 1 por LH con valores fuera del rango de normalidad y 6 por tener niveles de glucemia \geq 5,6 mmol/L.

Posteriormente se aplicó el método no paramétrico de *Tukey* para la detección de valores atípicos y se eliminaron 6 participantes con niveles de TT con esta condición. Así la muestra efectiva para determinar el intervalo de referencia fue de 143 sujetos.

Para calcular el intervalo de referencia inicialmente se analizó la distribución de los valores de TT en los sujetos estudiados (prueba de *Kolmogorov-Smirnov* para una muestra) y se rechazó la hipótesis de que cumplían una distribución Gaussiana o normal ($Z= 1,691$, $p= ,007$). Por este motivo, se estableció por un método no paramétrico.

Se empleó la metodología recomendada por *Friedrichs* y otros para el cálculo de intervalos de referencia en muestras que no se distribuyen simétricamente y que incluyen más de 120 valores. De acuerdo con este método, el intervalo comprende 95 % de los valores de TT en la muestra y se utilizaron los percentiles 2,5 y 97,5 para definir los límites inferior y superior del intervalo.⁽³⁵⁾

Resultados

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y antropométricas de los sujetos de referencia. El promedio de edad fue de 29,7 años, con desviación estándar de 6,07. Tenían un IMC entre 18,95 y 29,88 kg/m² (valor medio 24,15). La media de la circunferencia de la cintura fue 86,62 cm y la de cadera 99,77 cm; lo que arrojó como resultado que el índice de cintura – cadera promedio se encontrara en 0,87. La tensión arterial, tanto sistólica, como diastólica tuvo valores medios dentro del rango de normalidad (116,56 y 79,02 mm Hg, respectivamente) aunque en algunos sujetos se detectaron valores elevados.

En la tabla 2 se muestran los resultados de las determinaciones bioquímicas de los sujetos de referencia. La muestra incluyó algunos sujetos con valores patológicos de estas determinaciones, pero los valores medios fueron normales en todas las variables estudiadas. El promedio de la glucemia se encontró en 4,54 mmol/L, el colesterol en 4,29 mmol/L, los triglicéridos en 1,24 mmol/L, la HDL-col en 1,13 mmol/L y la LDL-col en 2,67 mmol/L.

Tabla 1 - Características clínicas y antropométricas de los sujetos de referencia

Variables	Sujetos de Referencia (n=143)		
	Media	DS	Rango
Edad (años)	29,70	6,07	20-40
Peso (kg)	72,67	12,40	43,2-109
Talla (cm)	173,32	7,75	155-198
IMC (kg/m ²)	24,15	3,16	18,95-29,88
CC (cm)	86,62	9,60	69-108
Ccad (cm)	99,77	7,58	86-121
ICC	0,87	0,05	0,76-1,01
Índice C/T	0,49	0,05	0,39-0,61
TA sistólica (mmHg)	116,57	10,57	100-160
TA diastólica (mmHg)	79,02	7,22	60-100

Se muestran las medias, desviaciones estándar (DS) y los rangos. CC: circunferencia de cintura; Ccad: circunferencia de cadera; ICC: índice cintura/cadera; Índice C/T: índice cintura/talla.

Tabla 2 - Características bioquímicas de los sujetos de referencia

Variables	Sujetos de Referencia (n= 143)		
	Media	DS	Rango
Glucemia (mmol/L)	4,54	0,65	2,80-5,60
Colesterol (mmol/L)	4,29	0,94	2,60-6,80
Triglicéridos (mmol/L)	1,24	0,83	0,40-5,80
HDL- col (mmol/L)	1,13	0,26	0,60-2,14
LDL- col (mmol/L)	2,67	0,78	0,60-5,10

Se muestran las medias, desviaciones estándar (DS) y los rangos.

En la tabla 3 se muestran las características generales de los sujetos de referencia. En general no hubo diferencias marcadas en cuanto a la distribución de los participantes según grupos etarios.

En cuanto a la distribución según el color de la piel, hubo un predominio de sujetos de piel blanca, con respecto a los de piel mestiza y negra.

El análisis de la distribución según el índice de masa corporal muestra que la mayoría de los sujetos de referencia pertenece al grupo con IMC normal ($\geq 18,5$ y < 25 kg/m²), categoría en la que se incluyeron más de la mitad de los sujetos (n= 86). Los restantes participantes tuvieron un IMC en rango de sobrepeso (entre 25 y 29,9 kg/m²) (Tabla 3).

Tabla 3 - Características generales de los sujetos de referencia

Distribución por grupos étnicos		
Grupos:	n	%
20 – 24 años	36	25,2
25 – 29 años	39	27,3
30 -34 años	30	21,0
35 -40 años	38	26,6
Distribución por el color de la piel		
Color:	n	%
Blanca	95	66,4
Negra	23	16,1
Mestiza	25	17,5
Distribución por índice de masa corporal		
IMC:	n	%
$\geq 18,5$ y < 25	86	60,1
25 – 29,9	57	39,9

(n= 143)

En la siguiente figura se muestra la distribución de los valores de TT en los hombres estudiados (n=143), que oscilaron entre 6,33 y 42,00 nmol/L; y el intervalo de referencia calculado, que quedó definido entre 7,69 y 40,52 nmol/L. Del total de participantes, 137 sujetos (95 % de los estudiados) tenían valores de testosterona dentro de este intervalo. La mediana para la TT fue de 19,10 nmol/L, con una amplitud intercuartil de 11,40.

En esta figura también se puede apreciar, que los valores de TT no se distribuyen simétricamente (prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, $Z= 1,691$, $p= ,007$). Existe un pequeño grupo (5,6 %) de sujetos con niveles de T inferiores a 10 nmol/L y un predominio de los que tenían niveles entre 10 y 20 nmol/L, (23,8 % en el rango de 10 a 14,99 y 26,6 % con TT entre 15 y 19,99 nmol/L). En tercer lugar, con alrededor de 19 % de frecuencia se encuentran los valores de TT entre 20 y 24,99 nmol/L. Se observa, además, una disminución progresiva de la frecuencia de sujetos con niveles de TT en las categorías desde 25 hasta 45,0 nmol/L.

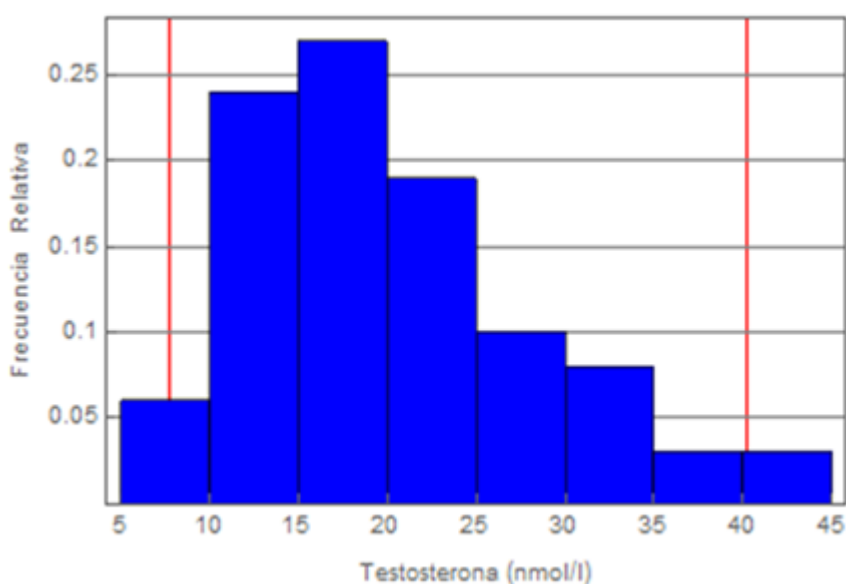


Fig. - Distribución de valores de testosterona total de los sujetos de referencia para establecer intervalo de referencia.

Se aprecia en la figura la distribución de los valores de TT de los sujetos de referencia, que se utilizaron para establecer el intervalo de referencia. Con las líneas rojas se delimita el intervalo de referencia hallado.

Discusión

El empleo de las determinaciones de testosterona como criterio diagnóstico de deficiencia androgénica y para la predicción de riesgo de enfermedades metabólicas como la resistencia a la insulina, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2, como ya se ha mencionado, tienen como dificultad

fundamental, que no existe un nivel umbral de uso común.^(23,30,36) Existen marcadas diferencias en los rangos de normalidad que se reportan en la literatura, así como entre poblaciones, laboratorios y juegos de reactivos diagnósticos, lo cual obstaculiza la toma de decisiones clínicas.

El establecimiento de intervalos de referencia para una población determinada constituye uno de los instrumentos más comunes, que se recomiendan hoy día para la toma de decisiones clínicas adecuadas.⁽³⁴⁾ Existen diferentes métodos de cálculo de los valores de referencia, pero los que habitualmente se reportan son aquellos que contienen el 95 % de los valores observados en una población sana de referencia.⁽³⁵⁾ Por ello, fue esa la metodología seleccionada para esta investigación.

Aunque en la última década algunos autores, a propuesta de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), se han enfocado en la generación de intervalos de referencia comunes, dentro de los que se distinguen los armonizados, que puedan ser aplicados a diferentes ensayos en uso, en los laboratorios. Su establecimiento requiere que dichos ensayos estén calibrados contra un método de referencia y un estándar en un laboratorio de referencia con alta tecnología. Para su generación se deben emplear valores de TT obtenidos en estudios epidemiológicos realizados en diferentes países y zonas geográficas y demanda además de herramientas estadísticas complejas.^(28,37,38,39,40) Esta estrategia desde el punto de vista práctico sería muy útil, pero no se encuentra al alcance de muchos grupos de trabajo.

En esta investigación se estableció el intervalo de referencia de testosterona para una muestra representativa de la población masculina adulta (20 - 40 años de edad) del municipio Plaza de la Revolución. El mismo difiere del reportado por los fabricantes del kit que se utilizó para la realización del estudio, que fue calculado a partir de sujetos de referencia de la población del país de procedencia (Budapest-Hungría, sitio web:<http://www.izotop.hu>).

En el presente trabajo para el cálculo del intervalo de referencia se tuvieron en cuenta las guías editadas en 1970 por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y la actualización realizada en 2008 por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio,⁽³⁴⁾ que propone coleccionar muestras de un número suficiente de individuos de referencia seleccionados según los requerimientos del analito en cuestión. En estas guías se recomienda un mínimo de 120 muestras para el análisis y la utilización de métodos no

paramétricos para cada grupo de edad, sexo, etc. Todas estas cuestiones se tuvieron en cuenta en el estudio realizado.

Concerniente a la cantidad de participantes reclutados, en este estudio se incluyó un número de sujetos que supera el mínimo recomendado en las guías de buenas prácticas para el cálculo de intervalos de referencia (que se establece en 120 sujetos). Adicionalmente, el tamaño muestral calculado para lograr una muestra representativa de la población del municipio Plaza de la Revolución, contribuye a disminuir el grado de incertidumbre en la estimación del intervalo, lo que le confiere mayor fortaleza al resultado.

Por otro lado, la utilización de un método directo en el reclutamiento de los sujetos permitió controlar factores que inciden en los niveles de testosterona total (criterios de exclusión) y contar con una población “sana” de referencia, según lo recomendado. Evadir la inclusión de resultados de sujetos “no sanos” o enfermos, que en consecuencia podrían no reflejar realmente la distribución de las mediciones de los niveles de testosterona en una población “sana”, que permitieran estimaciones más certeras, fue por ello que también se asumió tal requisito para este estudio.⁽³⁵⁾

Existen diferencias en los intervalos de referencia reportados en la literatura. En un estudio realizado por *Amore* y otros⁽³⁶⁾ en hombres de edad avanzada, se consideraron normales los niveles de TT por encima de 12,2 nmol/L, mientras que los inferiores a 8,01 nmol/L se tomaron como indicativos de testosterona baja, lo cual, contradictoriamente no difiere sustancialmente del límite inferior del intervalo (7,69 nmol/L) establecido en el presente estudio, para la población de 20 a 40 años de edad del municipio Plaza de la Revolución, a pesar de las diferencias de edad.

Los autores de un estudio diseñado para buscar asociaciones entre los niveles de testosterona total y el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, consideraron 11,1 nmol/L como límite inferior del rango de normalidad para la testosterona total⁽⁴¹⁾, mientras que *Pitteloud* y otros establecieron un intervalo de referencia para la testosterona de 9,7 a 34,6 nmol/L en un estudio en el que buscaron relaciones entre los niveles de testosterona y la sensibilidad a la insulina en individuos de origen caucásico y afroamericanos.⁽⁴²⁾

Por su parte, *Rao PM* y otros definen los niveles de testosterona inferiores a 8 nmol/L como criterio bioquímico de hipogonadismo.⁽⁴³⁾ Sin embargo, en un estudio realizado en

el Hospital Clínico Universitario de Valencia, el intervalo de referencia de testosterona total calculado a partir de una muestra de varones jóvenes entre 20 y 45 años fue de 5,13 a 17,38 nmol/L.⁽⁴⁴⁾

Un estudio realizado por *Boyce* y otros con 198 hombres voluntarios sanos menores de 40 años declara un rango normal de 10,07 a 38,76 nmol/L para la testosterona total.⁽⁴⁵⁾ Vale comentar que en este estudio, al igual que en el presente, para el ensayo de la TT se utilizaron radioinmunoensayos (RIA) basados en el mismo principio, que solo difieren en las casas productoras (DRG Instruments GmbH, Germany e IZOTOP, Budapest-Hungría respectivamente). Sin embargo, las características propias de los juegos de reactivos pueden contribuir a las diferencias en los intervalos de referencia establecidos en ambos estudios (10,07 - 38,76 nmol/L vs 7,69 - 40,52 nmol/L).

González Sánchez y otros establecieron un rango normal para la testosterona total de 9,7 a 33,3 nmol/L en un grupo (n= 121) de varones sanos de la región mediterránea, entre 18 y 30 años. En este caso para el ensayo de la hormona se empleó un método de quimioluminiscencia.⁽⁴⁶⁾

En un estudio realizado por *Bhasin S* y otros, que incluyó cohortes de 3 zonas geográficas de hombres sanos no obesos, participantes en el estudio de *Framingham*, se establece 12,13 nmol/L como límite inferior del intervalo de referencia para la testosterona total determinada por cromatografía líquida con espectrometría de masa.⁽⁴⁷⁾

Recientemente se han reportado los resultados de una amplia revisión de artículos, publicados en el International Consultation for Sexual Medicine Report entre 2015-2018, en los que diferían los métodos para la determinación de testosterona y las características de los sujetos estudiados. Los autores de dicha revisión sugieren utilizar 12,9 nmol/L como valor de corte de TT para la indicación de terapia de remplazo en hombres con síntomas de deficiencia androgénica.⁽⁴⁸⁾

La gran variabilidad en los intervalos que declaran los diferentes autores se asume que puede estar dada por particularidades de cada población. Dentro de ellas se destacan las diferencias en los estilos de vida (alcoholismo, tabaquismo, grado de obesidad, dietas) y en la sensibilidad del receptor de andrógenos entre las distintas poblaciones.⁽²⁷⁾ También contribuye la falta de uniformidad en la metodología para la definición de los intervalos de referencia y las diferencias en los métodos que se utilizan para la determinación de

testosterona total. Lograr cierta armonización, que permita hacer comparables los resultados de diferentes estudios, es un esfuerzo actual.

Finalmente, merece comentarse que el presente estudio, por su diseño y apego a la metodología más ampliamente recomendada para este tipo de investigaciones, constituye un importante primer paso en el intento de contar con valores normales de TT para nuestra población. El principal resultado y novedad de esta investigación es la propuesta de un intervalo de referencia propio para la testosterona total, hallado en una muestra representativa de la población masculina en edad reproductiva, del municipio Plaza de la Revolución, lo que puede resultar de utilidad en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. T. Hugh Jones. What should I do with a 60-year old man with a slightly low serum total testosterone concentration and normal levels of serum gonadotrophins? *Clinical Endocrinology*. 2010;72:584–8.
2. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18:5–15.
3. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox A. International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. *Aging Male*. 2015;18(4):205-6.
4. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:724–31.
5. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic–pituitary–testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal result from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:445-55.
6. Zangshung L, Jie L, Xiachong S, Wang L, Jang J, Shi X. Dynamic alteration of serum testosterone with aging: a cross - sectional study from Shanghai, China. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:1-7.
7. Yeap BB. Hormonal Changes and Their Impact on Cognition and Mental Health of Ageing Men. *Maturitas* 2014;79(2),227-235. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.05.015

8. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med.* 2008;168:47–54
9. Ebeling PR. Androgens and Osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(3):284-92.
10. Gaffney CG, Pagano MJ, Kuker AP, Stember DS, Stahl PJ. Osteoporosis and low bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. *Sex Med Rev.* 2015; 3:298–315.
11. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013;11:108.
12. Deng C, Zhang Z, Li H, Bai P, Cao X, Dobs AS. Analysis of cardiovascular risk factors associated with serum testosterone levels according to the US 2011–2012 National Health and Nutrition Examination Survey, *The Aging Male.* 2018. DOI: 10.1080/13685538.2018.1479387.
13. Zarotsky V, Huang M, Carman W, Morgentaler A, Singhal P, Coffin D, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014;2:819–34.
14. Mushannen T, Cortez P, Stanford FC, Singhal V. Obesity and Hypogonadism—A Narrative Review Highlighting the Need for High-Quality Data in Adolescents. *Children.* 2019;6:63-84. DOI:10.3390/children6050063.
15. Fernández M, Chillarón J, Botel J. Deficit de testosterona, síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Med. Clin. (Barc)* 2016;146(2):69-73.
16. Ebrahimi F, Christ M. Metabolic Syndrome and hypogonadism. Two peas a pod. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:142-83.
17. Prashant G, Amorin RP. The relation between metabolic syndrome and testosterone level. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2018;25(1):109-14.
18. Bica L, Lezha M, Kuka N, Goda A. Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and triglyceride in men. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(18_S2):181-3.
19. Hamda A, Bouloux PM. Primary hypogonadism. In: *Testosterone deficiency in men*, edited by T Hugh Jones, Oxford University Press. 2008:37-47.

20. OH JY, Barrett Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002;25:56-60.
21. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23:490-4.
22. Rastrelli G, Carter EL, Ahern T, Finn JD, Antonio L, O'Neill TW, et al. EMAS Study Group. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men: prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3172–82.
23. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, et al. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone deficiency in adult men. *J Sex Med*. 2015;12:1660-86.
24. Rosner W. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:405–413.
25. Campusano C, Brusco F, Campino C, Rodríguez L, Arteaga E. Comparación de distintos métodos para evaluar la función androgénica en el adulto mayor. *Rev Med Chile*. 2006;134:1123-8.
26. T Hugh Jones. Diagnosis of hypogonadism: symptoms, signs, tests, and guidelines. In: *Testosterone deficiency in men*, ed. by T Hugh Jones. Oxford University Press, 2008: 330-6.
27. Zitzmann M. The role of the CAG repeats androgen receptor polymorphism in andrology. In: *Frontiers in Hormone Research*, ed. by T.H. Jones; 2009. p 52–61.
28. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. CLINICAL RESEARCH ARTICLE. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1161–1173. DOI: 10.1210/jc.2016-2935. <https://academic.oup.com/jcem>
29. Fanelli F, Gambineri A, Mezzullo M, Vicennati V, Pelusi C, Pasquali R. Revisiting hyper- and hypo-androgenism by tandem mass spectrometry. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:185–205.
30. Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; American Society for Bone and Mineral Research; American Society for Reproductive Medicine; American Urological Association; Association of Public Health

Laboratories; Endocrine Society; Laboratory Corporation of America; North American Menopause Society; Pediatric Endocrine Society. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4542-8.

31. Barham D and Trinder P. Glucosa GOD-PAP. *Analyst.* 1972;97:142-5.

32. Solberg HE, Stamm D. I. IFCC recommendation: The theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Automat Chem.* 1991;13:231-4.

33. Horns PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta.* 2003;334:5-23.

34. CLSI. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guidelines-Third Edition by Horowitz G. CLSI document EP28-A3c. Wayne PA; Clinical and Laboratory Standard Institute; 2008;28(30): EP28-A3c. ISBN 1-56238-682-4. ISSN 0273-3099.

35. Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF, et al. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol.* 2012;41:441-453. ISSN 0275-6382. DOI:10.1111/vcp.12006.

36. Amore M, Innamorati M, Costi S, Sher L, Girardi P, Pompili M. La deficiencia parcial de andrógenos, la depresión, y los suplementos de testosterona en hombres de edad avanzada. *Int J Endocr.* 2012;(7):280-4.

37. Tate JR, Koerbin G, Adeli K. Opinion paper: Deriving harmonised reference intervals – global activities. *EJIFCC.* 2016;27:48–65.

38. Koerbin G, Tate JR. Harmonising adult reference intervals in Australia and New Zealand – the continuing story. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:121–9.

39. Berg J. The UK Pathology Harmony initiative; The foundation of a global model. *Clin Chim Acta.* 2014;432:22–6.

40. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J. On behalf of IFCC Committee on Reference intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). *CRITICAL REVIEWS IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES.* July 2018
<https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1482256>

41. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomanen TP. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27:1036-41.
42. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*. 2005;28:1636-42.
43. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9:479-493. DOI:10.1038/nrendo.2013.122.
44. Jalaboyas M, JM, Zaragoza QA, Cortis FC, Zaragoza QA, Salom GM, Nuez ChP. Cambios en las hormonas sexuales en varones mayores de 50 años. Prevalencia de niveles bajos de testosterona y factores de riesgo. *Actas urológicas españolas*. 2008;32(6):603-10.
45. Boyce MJ, Baisley KJ, Clark EV, Warrington SJ. Are published normal ranges of serum testosterone too high? Results of a cross-sectional survey of serum testosterone and luteinizing hormone in healthy men. *BJU Int*. 2004;94(6):881–85.
46. González Sánchez V, Moreno Pérez O, García de Guadiana L, Sánchez Pellicer P, Alfayate R, Mauri M, et al. Reference ranges for serum and salivary testosterone in young men of Mediterranean region. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(1):4 –10.
47. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2430–9.
48. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):636–649. pii: S2050-0521(19)30067-8. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.06.003. [Epub ahead of print]

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Aimée Álvarez Álvarez, Emma Domínguez Alonso y Gilda Monteagudo Peña (concepción y diseño del estudio, análisis de los datos, elaboración y revisión crítica del manuscrito).

Dashmilia Rivero Giral (recolección y análisis de los datos, elaboración del manuscrito).

Alina Chapé Puertas (recolección y análisis de los datos).

Antonio Darwin Reyes Rodríguez, Juan Clemente Abreu y Lucila Hierrezuelo (recolección de los datos).