

**CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y
BIOQUÍMICAS**

**Para la solicitud y realización de
prácticas de laboratorio en
endocrinología ginecológica y
reproductiva**

ANDRÓGENOS

SAEGRE

Autores

García Bienere Walmiryam, Mongitore María Rosa, Teres Isabel y Cortelezzi Marta.

Bioquímicas de la Subcomisión de Normatización de Conductas Médicas y Bioquímicas de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva -SAEGRE-.

En colaboración con:

Dres Pablo Knoblovits y Viviana Mesch.

Con el aporte de los participantes de los siguientes eventos

**Taller: “Aplicaciones clínicas de la medición de andrógenos en la mujer”
1° de noviembre de 2007 SAEGR.**

y

**Reuniones de Consenso: “Insuficiencia de Andrógenos en la Mujer Adulta” y “Síndromes Hiperandrogénicos”
VI Congreso SAEGR 20-22 abril 2008.**

Dres: Belardo Alejandra, Bengolea Viviana, Bernacchi Silvia, Castro Olga, Cortelezzi Marta, Cross Graciela, Curriá Marina, Dadone Jorge, De la Parra Inés, Fenili Cecilia, Fernández Gladys, Ferreiro Lidia, García Bienere Walmiryam, Gastelú Ricardo, Labovsky Marisa, Leiderman Susana, Lewitan Graciela, Llanos Miriam, Mesch Viviana, Mitelberg Laura, Molina Rosana, Mongitore María Rosa, Moses Nora, Oizerovich Silvia, Peyrallo Claudia, Possiel Mariel, Pradier Silvina, Rodríguez Vidal Doris, Rossi Guillermo, Saavedra Mónica, Sequera Ana María, Sir Peterman Teresa, Teres Isabel, Torres Marta, Villara Carlos y Zilverstein Cecilia.

Revisores

Dras: Benencia Haydeé, Bengolea Viviana, Cross Graciela, Fernández Gladys, Leiderman Susana, Mesch Viviana, Moses Nora, Nofal María Teresa y Pradier Silvina.

2009

Prólogo

La presente guía escrita en forma conjunta por médicos y bioquímicos tiene como objetivo brindar una herramienta de ayuda en la evaluación de los trastornos androgénicos de la mujer y el varón.

Se hace un repaso de los aspectos fisiológicos y se desarrollan los factores que afectan los resultados de laboratorio, como marco teórico para comprender las fortalezas y debilidades de los métodos con que contamos actualmente.

En las aplicaciones clínicas, se integran los aspectos preanalíticos y metodológicos, con el valioso aporte de la experiencia de los profesionales que participaron en el *Taller de Andrógenos 2007* y en las Sesiones del Congreso de SAEGRE 2008: *Insuficiencia de andrógenos en la mujer y Síndromes Hiperandrogénicos*, reuniones que permitieron discutir y aunar criterios sobre la utilidad concreta, en nuestro medio, de la valoración de andrógenos en la mujer. También se abordan las aplicaciones clínicas de la medición de andrógenos en el hipogonadismo masculino. Finalmente, se incorpora información adicional bajo el formato de anexos, que complementan los temas tratados y se presenta una hoja para recortar con las indicaciones para la toma de muestra, de modo de tener un punto de partida consensuado entre la clínica y el laboratorio.

Índice

Fisiología de andrógenos

Generalidades.
Mecanismos de acción.
Sitios de producción.
Biosíntesis y regulación.
Transporte.
Metabolismo.

Factores que afectan los resultados de andrógenos

Variabilidad biológica.
Fuentes de variación los resultados de los andrógenos: edad, ritmo circadiano, ciclo menstrual, etnia, obesidad, medicación, consumo de tabaco, de alcohol y ejercicio físico.
Variabilidad del proceso analítico.
Consideraciones preanalíticas generales: Indicaciones para el paciente. Tipos de muestra: Orina. Saliva. Sangre. Conservación y transporte.
Consideraciones analíticas: Tipos de métodos empleados para cuantificar andrógenos. Situación actual de los métodos de: Testosterona, Testosterona libre, Testosterona biodisponible, DHEAS, Androstenediona.
Consideraciones post-analíticas.

Aplicaciones clínicas de la medición de andrógenos

Hipoandrogenismo en la mujer: Síndrome de Insuficiencia Androgénica. Aspectos semiológicos. Causas principales. Recomendaciones y consideraciones para su diagnóstico.
Estados hiperandrogénicos: Manifestaciones clínicas. Causas de hiperandrogenismo. Evaluación diagnóstica.
Trastornos de andrógenos en el varón: Hipogonadismo masculino. Causas. Diagnóstico. Hipogonadismo de comienzo tardío: Definición. Causas. Síntomas. Diagnóstico.

Anexos

Anexo1: SHBG

Propiedades fisicoquímicas
Rol fisiológico de la SHBG
Regulación hormonal de la síntesis de SHBG
SHBG en condiciones clínicas normales y patológicas
Métodos para la determinación de SHBG.

Anexo 2: Pruebas funcionales de uso frecuente en el estudio de la paciente hiperandrogénica

Pruebas Prueba de estímulo con ACTH.
Prueba de inhibición con dexametasona.

Anexo3: Información adicional

Cuadro 1: Drogas que pueden causar Hirsutismo
Cuadro 2: Recomendaciones de ADA y WHO para diagnóstico de DBT tipo II (Población general).
Cuadro 3 Criterios de ADA y WHO para definir hiperglucemia (población general).
Cuadro 4: Métodos para evaluar insulinoresistencia.
Cuadro 5: Criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico en adultos.

Hoja para recortar

✂ Indicaciones para la toma de muestra para andrógenos

Bibliografía

FISIOLOGÍA DE ANDRÓGENOS

Generalidades

Los andrógenos son compuestos de naturaleza esteroide derivados del androstano (C₁₉).

Las hormonas esteroides son las que circulan en mayor concentración, tanto en el hombre como en la mujer. En ella, su concentración plasmática es varias veces superior a la de los estrógenos, tanto durante la vida reproductiva como en la menopausia.¹

Cumplen importantes roles en la fisiología del crecimiento, el desarrollo y la reproducción en ambos sexos. También se ha descrito su participación en las áreas del comportamiento y la capacidad cognitiva.^{2,3}

➤ En el sexo masculino el desarrollo de los genitales externos e internos depende de la acción de los andrógenos y de la hormona antimülleriana (HAM). De modo que, si la síntesis fetal de andrógenos es inadecuada, por un error enzimático congénito o por defectos a nivel del receptor, el fenotipo genital puede ser femenino o ambiguo.⁴ Los andrógenos desarrollan y mantienen los caracteres sexuales secundarios, la función reproductiva del varón y tienen efectos anabólicos.

➤ En la mujer, la mayor parte del conocimiento del rol fisiológico de los andrógenos surge de la comprensión de su contribución en distintas situaciones fisiopatológicas. Normalmente inducen la aparición de vello axilar y pubiano, son importantes en el mantenimiento de la función ovárica, el metabolismo óseo y en cuanto a la conducta sexual, se los asocia con la estimulación de la libido e interés sexual y con el mantenimiento del deseo sexual.⁵

Acciones androgénicas:

- Crecimiento del escroto, pene y glándulas sexuales accesorias.
- Estímulo de la espermatogénesis.
- Estímulo de la libido.
- Hipertrofia de la laringe y producción de voz grave.
- Estimulo sobre el trofismo y resistencia muscular.
- Influyen sobre la conducta.

Acciones anabólicas:

- Incremento de la masa muscular con aumento de la síntesis de proteínas e incremento de la retención de nitrógeno.
- Efectos de tipo mineralocorticoide como retención de sodio, cloro, agua, fósforo y potasio.
- Estímulo de la eritropoyesis, por incremento en la producción renal de eritropoyetina y por acción directa sobre la serie eritropoyética a nivel de la médula ósea.

Acciones en otros órganos y sistemas:

- Tejido óseo: inducción de la diferenciación de los osteoblastos, producción de la matriz ósea, organificación y mineralización. Supresión de la formación de los osteoclastos.⁶
- Piel: estímulo de la unidad pilosebácea (UPS). Diferenciación de vello a pelo terminal en áreas andrógeno sensibles. Desarrollo de las glándulas sebáceas.⁷
- Sistema nervioso: Dehidroepiandrosterona (DHEA) y Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) modulan el control neuroendocrino de la secreción hipofisaria de β endorfinas, con implicancias en la sensación de bienestar psico-físico.⁸
- Sistema cardiovascular: la DHEA mejora la función endotelial, posiblemente por tener un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria y un efecto estimulador sobre la actividad de la oxido nítrico sintetasa del endotelio vascular.⁹ La declinación de su producción, con la edad, puede contribuir a la aterosclerosis.¹⁰
- Tejido mamario: estudios epidemiológicos muestran que la disminución de los niveles de DHEA se asocian con un incremento de la tasa de cáncer mamario. Datos experimentales muestran que los andrógenos tendrían una acción anti-proliferativa, contrarrestando los efectos estrogénicos a nivel de la glándula e inhibiendo por lo tanto el crecimiento mamario.¹¹
- Inmunidad: a la DHEA y DHEAS se les atribuye un rol modulador de la inmunidad. La DHEA incrementa la respuesta inmune tipo Th1, con mayor producción de IL 2 e interferón γ por los subtipos de células T CD4 + y CD8 + DHEA antagoniza el efecto de los glucocorticoides, aunque aún no se conoce el mecanismo específico.¹²

Los principales esteroides precursores de androgenos, en orden decreciente de concentración sérica son: DHEAS, DHEA, Δ_4 androstenediona (Adiona). La Testosterona (T) y DHT son verdaderos andrógenos porque pueden unirse al receptor específico. Esta última es la más potente.¹³

Los tres primeros mencionados, son considerados como pro-hormonas ya que deben convertirse en T para expresar su actividad androgénica.

Si bien la T puede ejercer su acción androgénica en forma directa, puede considerarse también como una pro-hormona, porque en la mayoría de los tejidos es reducida a DHT por la 5α reductasa, sea del tipo 1 (piel e hígado) o del Tipo 2 (tracto urogenital y folículo piloso) y en presencia de la enzima Citocromo P450 aromatasa es convertida a estradiol (E_2), el que se une a sus propios receptores.¹ Sin embargo, en tejidos como el muscular, donde la actividad 5α reductasa es extremadamente baja y no se forma DHT, la T es el andrógeno activo.¹⁴

Sólo T y DHT se unen al receptor de andrógenos (RA) por lo cual deben considerarse como las verdaderas hormonas de acción androgénica.

La mayor potencia de la DHT para inducir una respuesta biológica respecto de la T, se debe a que se une al RA con mayor afinidad y el complejo DHT-RA es más estable, es decir que se disocia más lentamente.¹⁵

Mecanismos de acción

Los andrógenos ejercen sus acciones específicas por vía genómica y no genómica.

Vía genómica:

Es el mecanismo clásico de acción de la T y la DHT, involucra su interacción con el RA, un miembro de la superfamilia de receptores nucleares que actúa como un factor de transcripción inducido por un ligando.

El receptor unido al andrógeno, tiene la capacidad de interactuar con secuencias específicas, conocidas como “elemento respondedor de andrógenos” (AREs), presentes en el ADN de los genes de la célula blanco. La actividad transcripcional del complejo andrógeno-receptor está afectada por correguladores tejido específicos¹⁶.

Mutaciones en el RA, que alteren la unión del andrógeno o comprometan la actividad transcripcional posterior, pueden resultar en infertilidad masculina o en insensibilidad completa o parcial a los andrógenos.¹⁷

Vía no genómica:

Esta vía involucra la inducción rápida de cascadas de señales que son transcripción-independiente. Provocan una respuesta en el orden de segundos o minutos.

Puede ser mediada tanto por la unión al RA clásico como a otras proteínas presentes en la membrana celular de distintos tejidos, capaces de unir a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y hasta los propios andrógenos, lo que se ha postulado como un *novel* receptor.

El efecto fisiológico de la acción por esta vía aún no ha sido determinado, pero seguramente contribuye en la regulación del mecanismo genómico del RA.¹⁸

El mecanismo de acción de la T resulta de la combinación de distintos factores, como son su disponibilidad tisular, su concentración y metabolismo local, además de la presencia del RA y/o Receptor de estrógenos (RE) y sus correspondientes coactivadores y correpresores en el tejido.

Sitios de producción de andrógenos

La biosíntesis de las hormonas esteroides se realiza en todas las **células llamadas “esteroidogénicas”**: células de la teca, de Leydig, corticales de la glándula adrenal, células trofoblásticas, además de algunas células de la glía y neuronas. Estas células comparten la dotación enzimática que permite la movilización del colesterol y el clivaje del mismo a pregnenolona.¹⁹

➤ Testículo

Sintetiza prácticamente la totalidad de la T y cerca de un 20% de la DHT circulante, el 80% restante se obtiene de la conversión periférica de T por acción de la 5 alfa reductasa tipo II en los tejidos blanco; la T producida por acción de la 5 alfa reductasa tipo I en el hígado no es liberada a la circulación, ya que es inmediatamente glucuronizada. El testículo produce alrededor del 40-45 % de la Adiona presente en el suero.¹⁴ Es muy discreto el aporte de DHEA y DHEAS, aproximadamente un 10-25% y un 5%, respectivamente.²⁰

➤ Ovario

En la **mujer joven**, el principal lugar de síntesis de andrógenos es la teca interna de los folículos. La contribución ovárica a los valores circulantes de andrógenos, es principalmente de Adiona (40-50%) y pequeñas cantidades de T y DHEA (20-25% y 10-20%, respectivamente).

En la **mujer posmenopáusica**, la síntesis se produce en el estroma ovárico, estimulada por los niveles de LH. La tasa de secreción de andrógenos cae en asociación con la desaparición de la actividad folicular. La producción de Adiona disminuye mucho más que la de T, la cual persiste en una tasa de secreción ligeramente menor que en la mujer joven. El ovario climatérico contribuye con el 50% de la T y el 20-30 % de la Adiona en circulación.²¹

Se ha cuestionado la capacidad de biosíntesis y respuesta a las gonadotrofinas del ovario en esta etapa, postulando a la glándula adrenal como la responsable casi exclusiva de los niveles séricos de andrógenos hallados.²² Sin embargo, una reciente experiencia ha mostrado que el ovario posmenopáusico es hormonalmente activo, que contribuye significativamente al pool de T circulante y que dicha producción persiste aún después de los 10 años del comienzo de la menopausia.²³

Un declive del nivel de andrógenos ováricos ocurre muchos años después de la transición menopáusica, cuando la mujer ya tiene atrofia ovárica.²⁴

➤ **Glándula suprarrenal**

La zona reticular de la corteza suprarrenal produce DHEA y DHEAS. Si bien una porción del pool circulante de DHEA es de origen gonadal, el aporte de estos esteroides es mayoritariamente de origen suprarrenal, tanto en hombres como en mujeres.¹⁰ La medición de DHEAS se puede considerar como un marcador exclusivo de la producción de la glándula.

Los mayores niveles plasmáticos de DHEAS comparados con los de DHEA son el reflejo de una mayor tasa de producción y una menor tasa de depuración renal. Así la vida media estimada para la DHEAS es de 7 a 10 horas, mientras que para DHEA es de 15 a 30 minutos.²⁵

En la mujer joven la glándula suprarrenal aporta hasta un 50 % de la Adiona y un 25% de la T circulantes.

En el varón contribuye con alrededor del 50% de la concentración plasmática de la Adiona.

➤ **Tejidos periféricos**

Además de las gónadas y la glándula suprarrenal existe un tercer compartimiento: los tejidos periféricos, que actúan como fuente de producción extraglandular de los esteroides sexuales.

El tejido graso, los músculos, la glándula mamaria, la próstata, el hueso, los vasos sanguíneos, el sistema nervioso central y la unidad pilosebácea entre otros, son tejidos que poseen algunas de las enzimas esteroidogénicas específicas, que permiten la biosíntesis de T, DHT y estrógenos a partir de precursores. Los niveles circulantes de DHEAS en mujeres y hombres adultos son alrededor de 300 a 500 veces más altos que los de DHEA, la cual a su vez, está en niveles 10 a 30 veces mayores que cualquier otra hormona esteroide, así se asegura un amplio reservorio de sustratos para la producción periférica de andrógenos y/o estrógenos.

Dada la escasa posibilidad de almacenamiento de las células, una vez sintetizados, estos andrógenos son liberados a la circulación para ejercer su acción biológica en los diversos tejidos o bien son metabolizados casi de inmediato. El aporte de la conversión periférica a los niveles de T circulantes es alrededor de: un 50% en la mujer premenopáusica y un 40% en las postmenopáusicas.²⁶

Es de especial relevancia el *concepto de la síntesis de esteroides activos a nivel local, con acción in situ en los tejidos periféricos, sin liberación al espacio extracelular ni a la circulación periférica*. Así, los andrógenos ejercen *acciones intracrininas que son sumamente importantes para el funcionamiento global del organismo*.²⁷ El área de la endocrinología que focaliza este tema, se denomina *intracrinología* y ha permitido grandes avances en el tratamiento del cáncer de mama y de próstata.²⁸

Biosíntesis de andrógenos^{29, 30}

Un esquema de la síntesis de andrógenos se muestra en la Fig. 1

Las células de la corteza de la glándula suprarrenal y las gónadas, tienen un origen embrionario común, ambas derivan del epitelio celómico dorsal que da origen al primordio adrenogenital, de modo que, al compartir la dotación enzimática necesaria, la capacidad de producir hormonas esteroideas es semejante.^{31, 32}

Los andrógenos se sintetizan a partir de colesterol, el cual puede provenir de la captación de lipoproteínas circulantes, principalmente LDL y también ser sintetizado “de novo” a partir de acetil-coenzima A. La primera vía es predominante en las células de la teca ovárica la segunda es la que mayormente contribuye en las células de Leydig del testículo.

Esta biosíntesis requiere de la acción concertada de numerosas proteínas:

- Proteínas que participan en la captación de colesterol circulante o en la síntesis de “novo” o bien en su transporte desde los depósitos citoplasmáticos al interior de las mitocondrias, como la StAR (Steriodogenesis Acute Regulatory protein).
- Enzimas de la familia del citocromo P450 (P450): P450scc: cliva la cadena lateral del colesterol; P450c17 y P450c21 que introducen un hidroxilo en el carbono 17 o 21 respectivamente.
- Oxido-reductasas: 3 β -HSD (3 β -hidroxiesteroides-dehidrogenasa- Δ^{5-4} isomerasa); 17 β -HSD: 17 β -hidroxiesteroide-dehidrogenasa.
- Reductasas: catalizan la reducción de dobles enlaces de manera irreversible como la 5 α -reductasa.

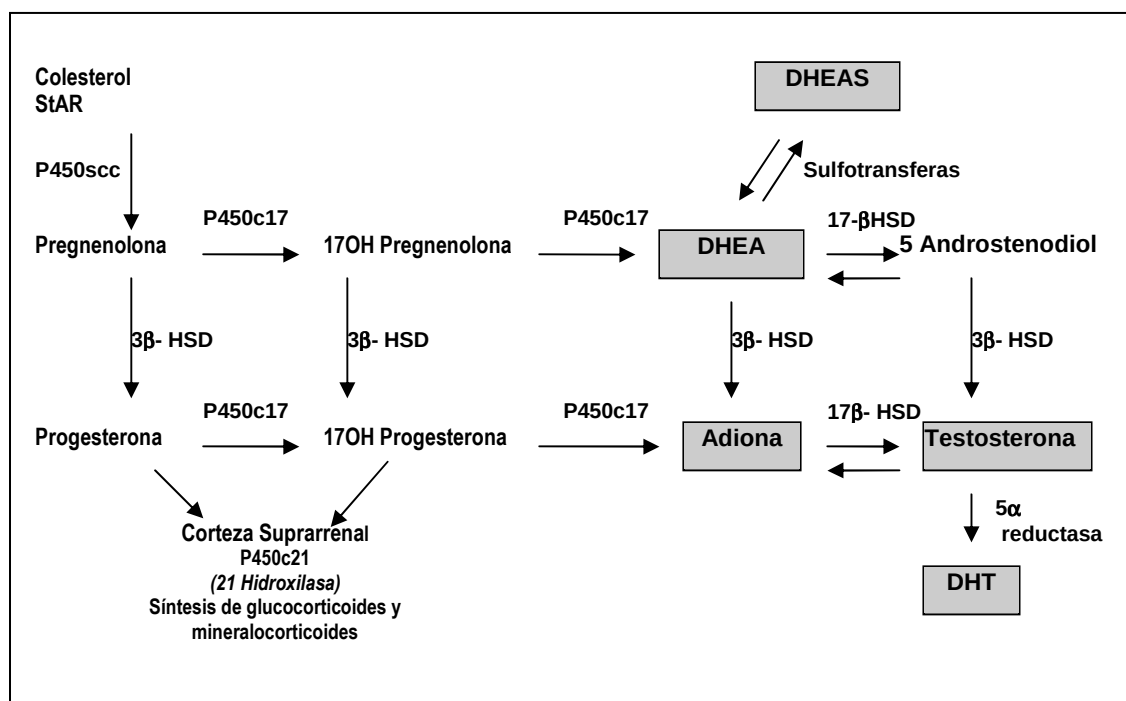


Fig 1. Biosíntesis de Andrógenos.

Regulación de la biosíntesis y secreción de andrógenos

➤ Andrógenos de origen gonadal

• En el hombre

La hormona luteinizante (LH), regula la producción y secreción de T en las células de Leydig del testículo. A su vez la T, como es capaz de unirse tanto al RA como al RE, previa aromatización *in situ* a E₂ inhibe la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y la LH.

La T ejerce un mecanismo de retrocontrol (feedback) negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario³³.

También participan la hormona folículoestimulante (FSH), prolactina, inhibina, activina, GnRH, prostaglandinas, hormona de crecimiento (GH) y el factor insulino-símil tipo I (IGF I), actuando en forma endocrina, paracrina o autocrina.

• En la mujer

La LH actúa en las células de la teca y vía adenilato ciclasa estimula la producción de T y principalmente de Adiona. Sin embargo no se ha demostrado que la disminución de los andrógenos produzca una elevación de las gonadotrofinas circulantes.

No hay evidencias de que exista un mecanismo regulatorio de tipo feedback de la T sobre el eje hipotálamo-hipofisario.

Entre otros moduladores, hay factores locales; así por ejemplo, durante la fase folicular temprana la **activina**, producida por las células de la granulosa de los folículos inmaduros, suprime la formación de esteroides de C₁₉ en las células tecales. Mientras que en la fase folicular tardía, el aumento de la producción de **inhibina** y la disminución de la activina promueven la síntesis, de modo que aportan mayor cantidad de Adiona, precursor necesario para la síntesis de estrona (E₁) y estradiol (E₂). La producción de Adiona mediada por LH está potenciada por IGF I.³⁴

Es importante señalar que la hiperinsulinemia crónica amplifica la acción de la LH sobre las células tecales. La **Insulina** ejerce su acción actuando sobre sus propios receptores, aunque también puede hacerlo sobre el receptor de IGF-I, condicionando un microambiente androgénico en el ovario, que contribuye al desarrollo del hiperandrogenismo y la anovulación.³⁵

➤ Andrógenos de origen suprarrenal

Están principalmente bajo el control de la adrenocorticotrofina (ACTH).

Además participan otros moduladores como la hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH), la insulina, los IGFs, y el factor de crecimiento transformante beta (TGF β). Entre los reguladores intra-adrenales están involucrados factores que modulan tanto la expresión y la acción de las enzimas, como el mantenimiento del trofismo y crecimiento de la zona reticular.¹⁰

➤ Andrógenos producidos en los tejidos periféricos

La producción de andrógenos y/o estrógenos dependerá de la expresión y actividad de las enzimas presentes en cada tejido. Las mismas presentan en general varias isoformas y **actúan de acuerdo al micro ambiente celular, dirigiendo la reacción en un sentido u otro.**^{36, 7}

Transporte de los andrógenos en circulación

Los andrógenos circulan en forma libre y unidos a proteínas, principalmente a la albúmina y a SHBG. La unión a transcortina y orosomucoide es cuantitativamente despreciable.³⁷

Dichas proteínas presentan diferencias en cuanto a su especificidad, afinidad y capacidad de transporte, lo cual condiciona la biodisponibilidad de los andrógenos. Ver tabla 1

	Albúmina	SHBG
Especificidad	Baja: une gran cantidad de ligandos	Alta: liga esteroides 17 β hidroxilados
Afinidad	Baja: $K_a T_o = 10^4$ l/mol	Alta: $K_a T_o = 10^9$ l/mol
Capacidad de transporte	Alta: varios sitios de unión, alta concentración en suero. ³⁸	Baja: 1 a 2 sitios de unión, baja concentración en suero. ³⁹

Tabla 1: Características de las principales proteínas de transporte de andrógenos.

➤ DHT

La mayor parte de la DHT actúa en forma local, en el tejido donde se sintetizó. Una muy limitada fracción escapa a la circulación y se une fuertemente a la SHBG. Sólo un 0.8% permanece en forma libre.¹⁴

➤ Testosterona

En el varón, circula en forma libre en alrededor de 1-2 %, el resto lo hace unido a proteínas. Aproximadamente un 50% se une a la albúmina y el otro 50% se une a la SHBG.

En la mujer, la mayor parte de la T está firmemente unida a proteínas. Alrededor de un 66-78% permanece ligada a SHBG, un 20-33% a albúmina y un 1-2% permanece libre.⁴⁰

• T libre (ToL)

Es la T no unida a proteínas. De acuerdo a la "hipótesis de las hormonas libres" es la fracción fisiológicamente activa y la medida de su concentración *in vitro* es un indicador confiable del efecto hormonal *in vivo* (Recant y Riggs 1952).

• Testosterona Biodisponible (ToBio) o Testosterona no unida a SHBG

Para la T, la "hipótesis de las hormonas libres" ha sido cuestionada. En la mayoría de los tejidos, la T unida a albúmina puede disociarse durante el tiempo de tránsito capilar y alcanzar también el RA; el tiempo medio de disociación del complejo T-albúmina es de 1 segundo y el de T-SHBG es de 20 segundos (Tait y Burstein 1964). Por lo tanto la T no unida a la SHBG, está biodisponible para los tejidos y también para los sitios de inactivación (Pardridge 1985).

Sin mediar reconciliación entre ambas teorías, la ToBio ha ganado credibilidad y difusión en la literatura endocrinológica. Es la fracción compuesta por la ToL y la T unida a la albúmina.^{14, 40}

➤ Adiona y DHEA

Se unen débilmente a la albúmina y en cantidad despreciable a la SHBG.

➤ DHEAS

Se une en forma relativamente fuerte a la albúmina.

Metabolismo de los andrógenos

Los principales metabolitos son la androsterona y la eticolanolona, que circulan en plasma como glucurónidos y en menor cantidad como sulfatos. Ver Fig. 2

La conjugación se produce fundamentalmente en el hígado y cumple una doble función. Por un lado remueve esteroides de un pool de andrógenos potencialmente activos y por otro mejora su excreción urinaria por tratarse de compuestos hidrosolubles.²⁶

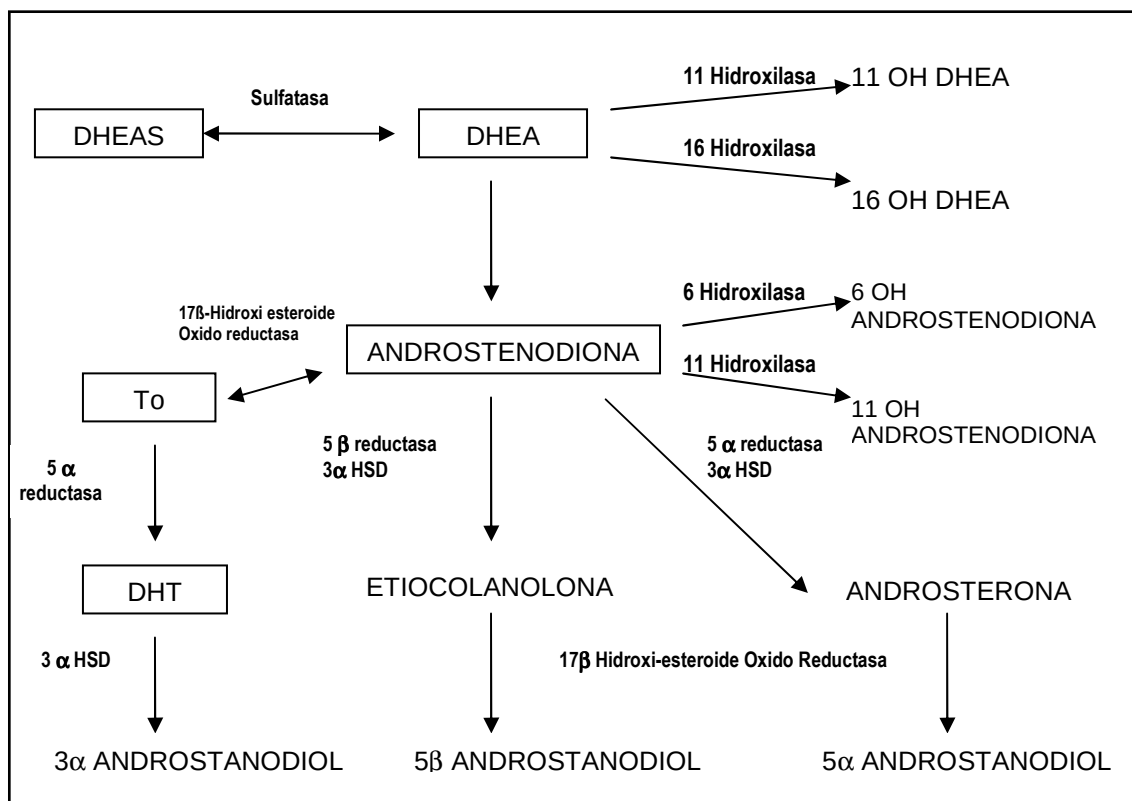


Fig 2: Metabolismo de los esteroides androgénicos in vivo a partir de DHEAS. Modificado de Demers L. Biochemistry and laboratory measurement of androgens in women. In *Androgenic disorders*, Ed. G.P. Redmond. Raven Press, Ltd., New York 1995. Pág. 27.

En décadas pasadas se ha sugerido que el **glucurónido del 5 α androstano-3α-17 β-diol (3 alfa diol glucurónido)**, principal metabolito de la DHT, podría comportarse como un marcador bioquímico de la acción cutánea de los andrógenos. Sin embargo es un producto tanto del metabolismo cutáneo como hepático, que se presenta a partir de una variedad de precursores que incluyen DHEAS, Adiona, androsterona, además de la T. Desde la experiencia clínica se ha descrito un considerable solapamiento de sus niveles entre las mujeres normales y las hirsutas, de modo que **su utilidad es controvertida**.⁴¹

FACTORES QUE AFECTAN LOS RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE ANDRÓGENOS

Comprender las causas de variación de los resultados del laboratorio es de fundamental importancia ya que otorga un marco de referencia, al médico y al bioquímico para comparar e interpretar dichos resultados.

El resultado de cualquier determinación del laboratorio de análisis clínicos, está afectado por la *variabilidad biológica del individuo* y la *variabilidad analítica* que introduce, en sus distintas etapas, el proceso de medida del analito en estudio.

Variabilidad biológica

La variabilidad biológica (VB) de un analito es el nivel de cambio en sus concentraciones debido a factores inherentes al individuo, es independiente del método de medición. De una manera sencilla la **VB se define como la fluctuación fisiológica aleatoria alrededor de un punto de ajuste homeostático**. Existen dos componentes en la VB, el individual y el interindividual.⁴²

Cada individuo tiene su propio punto de ajuste homeostático, la *variación biológica intra sujeto o intraindividual* (VB_i) es la fluctuación aleatoria alrededor de ese punto.

La diferencia de los puntos de ajuste homeostático de los individuos se denomina *variación biológica inter sujeto o interindividual*. (VB_g).

La VB_i y la VB_g se han calculado para numerosos analitos, a partir de los resultados seriados de personas adultas, libres de enfermedad, de acuerdo a un protocolo establecido. (Fraser y Harris 1989). Se expresan matemáticamente como coeficientes de variación CV_i y CV_g respectivamente.

Existen bases de datos que permiten obtener valores de VB, en la Tabla 2 se muestran para algunos esteroides (<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>).

Analito	Muestra	Variación Biológica	
		CV _i (%)	CV _g (%)
Testosterona	suero	9.3	23.7
Testosterona	saliva	17.3	28.8
Testosterona	orina	25.0	---
Testosterona libre	suero	9.3	---
Androstenodiona	suero	11.1	51.1
DHEAS	suero	4.2	29.3
17Hidroxiprogesterona	suero	19.6	52.4
Aldosterona	suero	29.4	40.1
Cortisol	suero	20.9	45.6
Estradiol	suero	18.1	19.7
Estradiol	orina	30.4	---
Estradiol libre	suero	22.8	---

Tabla 2: Variación Biológica de esteroides, en distintos tipos de muestra.

Tomado de: Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:491-500. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Los datos de VB permiten evaluar la utilidad clínica de los intervalos de referencia de las pruebas de laboratorio, mediante el cálculo del Índice de Individualidad (II), que en forma simplificada es el cociente entre la VBi y la VBg. (Harris 1974)

- **Cuando el II es alto (mayor de 1.4) el analito tiene una baja individualidad.** Los valores de un individuo cubren la mayor parte de la distribución del intervalo de referencia. El valor de referencia, basado en datos poblacionales, es apropiado para evaluar cambios significativos en los resultados sucesivos de un paciente.
- **Cuando el II es bajo (menor de 0.6) el analito tiene una marcada individualidad.** La dispersión de los valores para cada individuo comprende solo una pequeña parte del intervalo de referencia, un resultado patológico para él puede estar incluido en dicho intervalo. Para tales analitos los rangos de referencia poblacionales tienen poca utilidad, especialmente cuando se tiene que decidir si un cambio de resultado es significativo para un paciente.

El II para T, Adiona y DHEAS, es menor de 0.6 (Ver Tabla 3), como ocurre con la mayoría de los analitos de laboratorio ⁴³ A modo de ejemplo se muestran los II de algunos analitos solicitados frecuentemente en química clínica. (Ver Tabla 4).

Analito	Muestra	Índice de individualidad $II^* = C_{vi} / CV_g$
Testosterona	suero	0.39
Androstenodiona	suero	0.22
DHEAS	suero	0.14

Tabla 3: Índice de individualidad de andrógenos.

*Calculado a partir de los datos de VB del cuadro anterior, considerando una variabilidad analítica despreciable.

Analito	Muestra	Índice de individualidad*	Índice de individualidad**
Glucosa	suero	0.83	0.66
Urea	suero	0.67	0.56
Creatinina	suero	0.37	0.36
Colesterol	suero	0.36	0.37
Triglicéridos	suero	0.56	0.51

Tabla 4: Índices de individualidad de analitos frecuentemente solicitados en química clínica.

*Calculado a partir de los datos de VB de la Ref. Tabla 2, considerando una variabilidad analítica despreciable.

** Datos tomados de Ref. 42: Lacher D, Hughes J, and Carroll M. Estimate of Biological Variation of Laboratory Analytes Based on the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Clin Chem 2005; 51 (2):450-452

A la luz de estos cálculos, el dosaje de T total, resultaría de poca utilidad para diagnóstico de hiperandrogenismo, pero sería adecuada para el monitoreo del tratamiento.⁴⁴

En forma general se puede concluir que para aquellas magnitudes biológicas que presentan una marcada individualidad, es conveniente interpretar un resultado en el contexto de los valores previos del individuo, antes que utilizar los valores de referencia poblacionales. En consecuencia, durante el monitoreo clínico y terapéutico para evaluar si los resultados seriados de una prueba de laboratorio son significativamente diferentes, se puede recurrir al cálculo del **mínimo cambio significativo, también denominado diferencia crítica o valor de referencia para el cambio (VRC)** (del inglés: Reference Change Values).⁴⁵ Se calcula aplicando la fórmula de Harris.⁴⁶

El VRC: indica si la diferencia entre los resultados obtenidos en dos análisis consecutivos, realizados en un tiempo determinado, se debe a cambios en el estado de salud del paciente o a la variabilidad analítica y/o biológica.

Cuando la diferencia, en porcentaje, entre los resultados es mayor que el VRC, se puede pensar que el estado de salud del paciente ha variado desde que se realizó el análisis anterior.⁴⁶

Si las fuentes de **variación preanalíticas** son minimizadas, el VRC depende de la **variación analítica (CVa)**, la **variación biológica individual** y del **nivel de significancia** con que se considere el cambio (95% de probabilidad para cambios significativos o 99% para cambios altamente significativos).

Los valores de VRC pueden ser diferentes entre laboratorios, pues cada uno tiene un CVa propio (acorde a sus protocolos de control de calidad). Podrán tender a unificarse, cuando los laboratorios establezcan sus coeficientes de variación analítica (CVa) dentro de límites derivados de la VB. *En este caso la performance deseable es CVa=0.5 CVi; cuando esta meta no es alcanzable se propone CVa=0.75 CVi y para aquellos analitos que cumplan fácilmente con las metas de calidad se establece CVa=0.25 CVi*⁴⁵

A modo de ejemplo en la Tabla 4, se muestran valores de VCR de andrógenos, hallados en la literatura.

Analito	Muestra	VRC _{95%}
Testosterona	suero	28.8
Androstenodiona	suero	35.6
DHEAS	suero	35.9

Tabla 4: Valores de referencia para el cambio de andrógenos (considerando $CV_A=0.5 CV_i$). Tomado de la Ref. 45 Ricós C, Cava F, García-Lario J, HernándezA, Iglesias N, Jiménez C, Minchinela J, PerichC, Simón M, Domenech MV and ÁlvarezV. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. Scand J Clin Lab Inv 2004; 64(3): 175-184

FUENTES DE VARIACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ANDRÓGENOS

En los individuos sanos son numerosos los factores que influyen sobre los niveles circulantes de los andrógenos.

Sexo, edad, ritmo circadiano, ciclo menstrual, status menopáusico, embarazo, composición corporal, etnia, medicación, ciertos hábitos como el uso de tabaco, ingesta de alcohol, ejercicio físico y procesos patológicos subyacentes, deben tenerse en cuenta al momento de solicitar y/o realizar la medición de los andrógenos.

➤ *Variaciones por la edad*

TESTOSTERONA

- **Infancia**

En los recién nacidos varones, los niveles de T son cercanos a los del varón adulto y levemente más altos que en las niñas. Con el clearance de la hCG materna, la concentración de los andrógenos cae rápidamente. Las niñas alcanzan en la primera semana de vida concentraciones en el rango de valores de la infancia. En los niños la caída es transitoria, la T vuelve a aumentar hasta alcanzar un pico al 1º-2º mes, luego declina permaneciendo a partir del año en los niveles infantiles.^{31, 47, 48}

La concentración de T durante la infancia es muy baja; sus niveles se encuentran por debajo de los límites de sensibilidad de la mayoría de los métodos comerciales.

- **Hombres**

El comienzo de la pubertad está marcado por el ascenso de la T plasmática durante el sueño, consecuencia de las oleadas nocturnas de LH. A medida que transcurren las etapas puberales los niveles de T aumentan gradualmente. Hacia el final de la pubertad alcanzan los valores del adulto.

La concentración de T se mantiene más o menos constante en el adulto joven hasta que comienza a declinar gradualmente después de los 40 años.⁴⁹

Hay estudios en hombres mayores, que muestran que a los 75 años el valor de T es 2/3 de la T de los 25 años, mientras que la ToL y ToBio disminuyen en un 50 %. Esta diferencia se atribuye al aumento de la concentración de SHBG con la edad (1.2% por año).¹⁴

*Actualmente se apoya el concepto de que el envejecimiento es el responsable de la disminución de la T total y biodisponible, siendo el descenso más marcado ante la presencia de obesidad, enfermedades generales, medicación y consumo de alcohol.*⁵⁰

- **Mujeres**

En la mujer los niveles de T aumentan gradualmente desde el comienzo de la pubertad hasta llegar a valores máximos alrededor de la segunda década de la vida.³¹

A diferencia de lo que ocurre con los estrógenos, la declinación de la T total y libre comienza mucho antes de la menopausia.

En la mujer, la T disminuye gradual y significativamente desde los años tempranos de la edad reproductiva.

Las mujeres de 40-45 años ya presentan un importante descenso de los niveles de T y ToL, se describe una disminución de alrededor del 50 % en relación a los niveles de las mujeres de 20 años, lo que puede atribuirse a la reducción gradual de la producción de los precursores adrenales con la edad y a la pérdida de la producción cíclica de andrógenos ováricos.⁵¹ Es en los últimos años reproductivos que comienza a perderse el pico de ToL de la mitad del ciclo,

característico de las mujeres que ciclan regularmente, manteniendo valores normales de ToL en las otras fases (Mushayandebvu et al 1996). En los años siguientes, la declinación de la T es menos pronunciada.

La concentración sérica de T no cambia significativamente durante la etapa de transición a la menopausia.^{52, 53}

A diferencia de la menopausia natural, la ooforectomía produce una reducción abrupta de la T (aproximadamente de un 50%) en las primeras 24-48 horas del postoperatorio.⁵⁴

En relación a los niveles de andrógenos en la postmenopausia, existen controversias en la literatura. Para algunos autores, las mujeres postmenopáusicas presentan valores de T que no se diferencian significativamente de los hallados en la etapa de transición.⁵³ Para otros, la postmenopausia es un período de relativo hiperandrogenismo, como consecuencia de la gran caída de los estrógenos en relación a la de andrógenos.^{55, 56} Más aún, se describe una correlación positiva entre indicadores del status androgénico, como la SHBG y el FAI, con factores de riesgo cardiovascular tales como la obesidad abdominal, el perfil lipoproteico alterado y los marcadores de insulino-resistencia, ya desde la transición menopáusica^{57, 58, 59}. Paralelamente, en modelos ajustados por posible factores confundentes, (BMI, etnia, edad de menopausia, historia de ooforectomía bilateral, medicación con glucocorticoides, entre otros) en una población de mujeres mayores de 65 años, se ha descrito que la T total desciende hasta alcanzar un nadir entre los 75-79 años, presentando luego un ligero incremento en los años siguientes. Por su parte, la ToL no presentó diferencias significativas en estos grupos de edad.⁶⁰ Por lo tanto, se requiere una mayor cantidad de estudios para profundizar los conocimientos en este tema.

DHEA y DHEAS

Los niveles de DHEA y DHEAS se encuentran elevados en el recién nacido, luego descienden abruptamente y permanecen en valores bajos hasta alrededor de los 6-8 años. A partir de esa edad hay un marcado aumento de su producción, que se manifiesta por el desarrollo de vello axilar y púbico en ambos sexos, clínicamente denominado adrenarca.

El aumento de DHEAS en la infancia es considerado un marcador bioquímico de inicio de la adrenarca⁶¹

En los años siguientes continúan aumentando, hasta llegar a un máximo de concentración entre la segunda y tercera década de vida, luego comienzan a descender.

DHEA y DHEA-S varían con la edad, son marcadores del envejecimiento somático.⁶²

*En adultos sanos, los niveles de DHEAS son mayores en hombres que en mujeres, en todos los grupos de edad. Ellos alcanzan el valor pico más tarde, entre los 20 y 29 años, mientras que las mujeres lo hacen entre los 17 y 19 años. La declinación con la edad es más pronunciada para los varones que para las mujeres, aunque modelos de regresión lineal muestran que ambos sexos convergen en una meseta de valores alrededor de los 70 años.*⁶³

La DHEA en adultos muestra un patrón ligeramente diferente, alcanza un valor máximo alrededor de los 20 años en ambos sexos. La declinación con la edad es continua en los varones. En la mujer muestra un segundo pico hacia la mitad de la cuarta década⁶³ y tanto durante la pubertad, la premenopausia y aún pasados los 60 años, los niveles circulantes son mayores que en el hombre.

La mayoría de los estudios que han ajustado sus resultados por la edad de las pacientes, no han encontrado cambios en los niveles de DHEA o de DHEA-S atribuibles a la menopausia.²

La declinación de la DHEA y DHEAS no está relacionada con el status menopáusico.

ANDROSTENODIONA

En el momento del nacimiento los niveles de Adiona, tienen valores cercanos a los del individuo adulto, por la acción residual de la hCG materna. Dichos niveles descienden rápidamente para permanecer bajos durante la niñez, **en el límite de detección de la mayoría de los métodos comerciales**. Con el inicio de la pubertad comienzan a aumentar para llegar a un máximo entre los 20 y 30 años.

Con el transcurso de los años los valores plasmáticos de Adiona comienzan a disminuir.

- **Hombres**

El descenso se hace muy marcado a partir de la sexta década, permaneciendo en un 50 % de los valores de esta edad alrededor de los 80 años.¹⁴

- **Mujeres**

Entre los 20 y 65 años se produce una caída de aproximadamente el 64%, siendo más pronunciada en los primeros años de la etapa reproductiva. Se describe un nadir alrededor de los 70 años para luego aumentar levemente.⁴⁷

Algunos autores sugieren que ocurre un descenso en los niveles de Adiona durante la transición a la menopausia.⁶⁴ Sin embargo, otros no han podido demostrar tal diferencia, atribuyendo los cambios de concentración al envejecimiento únicamente.⁵²

La ooforectomía en la mujer postmenopáusica, produce una disminución del 30 % de los niveles circulantes.⁵²

➤ Variaciones por ritmo circadiano

TESTOSTERONA

- **Hombres**

En los hombres jóvenes, la T sérica muestra un patrón de secreción típico a lo largo del día: es más alta por la mañana (8 a 12 horas) que en las últimas horas de la tarde, con una variación del 35 %.¹⁴

El ritmo circadiano de T está atenuando o ausente en los hombres mayores.⁶⁵ En este grupo etario ToL y/o ToBio reflejan mejor el estado androgénico que la T total.

- **Mujeres**

La evidencia bibliográfica de la **variación circadiana** de los niveles de T es controvertida. Sólo la mitad de los trabajos sugieren que en las mujeres premenopáusicas hay modestos incrementos de T y ToL por la mañana y un nadir en la noche. Posiblemente tales discrepancias reflejen más la falta de precisión de los ensayos, que la verdadera fisiología de la T.²

Ensayos sensibles muestran un pico de T en horas tempranas de la mañana, entre las 6 y las 10 horas.⁶⁶

DHEA y DHEAS

DHEA presenta ritmo circadiano con máximas concentraciones por la mañana.

DHEAS no presenta ritmo circadiano, debido al gran pool circulante y a su larga vida media.

Se ha demostrado atenuación del ritmo circadiano y la amplitud de los pulsos de secreción de DHEA con la edad.⁶⁷

ANDROSTENODIONA

Tanto en hombres como en mujeres presenta ritmo circadiano, con máximas concentraciones a la mañana entre las 8 y 10 horas.⁶⁸

➤ Variaciones por ciclo menstrual

TESTOSTERONA

En las mujeres sanas con ciclos menstruales regulares la T y ToL se hallan en valores bajos durante la fase folicular temprana, luego se produce un incremento periovulatorio asociado al pico de LH y nuevamente descienden durante la fase lútea, siendo la declinación de la T más pronunciada que la de ToL.

Algunos autores señalan que el nivel de T es más bajo en la fase folicular que en la fase lútea⁶⁹, otros no encuentran diferencias significativas entre las medias de T y ToL durante dichas fases.⁷⁰

La T está sujeta a variaciones cíclicas en la etapa reproductiva. La mayoría de los autores coincide con un aumento significativo (25% aproximadamente) de la T en el tercio medio del ciclo.¹⁴

DHEA y DHEAS

DHEA y DHEAS permanecen relativamente constantes a lo largo del ciclo menstrual.^{71, 72}

ANDROSTENODIONA

En las mujeres jóvenes presenta un patrón de secreción durante el ciclo menstrual similar a T.

La Androstenediona presenta un incremento en fase folicular tardía, antes del pico ovulatorio de los estrógenos.⁷³

➤ Variaciones por raza / etnia

Los niveles de andrógenos están determinados en gran parte por factores genéticos o heredados. Considerando la complejidad de la síntesis y la regulación de la secreción de los mismos, son numerosos los genes candidatos que pueden estar involucrados. La variación con la raza puede ser explicada por las diferencias heredadas en la producción, en la conversión periférica de los andrógenos circulantes y por la presencia de cierto polimorfismo del gen del receptor de andrógenos, que llevaría a un aumento en la actividad transcripcional de dicho receptor y a mayores niveles de andrógenos. Además los resultados hormonales pueden estar influenciados por factores familiares o ambientales que acompañan a cada grupo étnico.^{74, 75}

- **Hombres**

No se han encontrado diferencias en los niveles séricos de T de los varones caucásicos con los de origen asiático, pero sí con los varones africanos, quienes mostraron niveles de T y SHBG

ligeramente superiores. Sin embargo, tales diferencias tienden a desaparecer cuando se ajustan los datos por la composición corporal de los sujetos. Lo mismo sucede cuando se comparan los resultados de T de hombres blancos y negros no hispánicos ajustados además por edad, consumo de tabaco, alcohol y actividad física.^{76, 14}

- **Mujeres**

El mayor impacto de la raza sobre los niveles de andrógenos es entre las mujeres jóvenes⁷⁴, aunque esta relación persistió en otros estudios de mujeres de mayor edad.^{77, 78}

Se ha descrito que las mujeres afro-americanas, de entre 18 a 36 años, tienen valores significativamente más bajos de T total, ToL, Adiona y estrógenos que las caucásicas, aún después de ajustar los resultados por edad e índice de masa corporal (IMC).⁷⁹ Sin embargo, cuando se compararon los valores de T total entre mujeres de 5 etnias: afro-americanas, caucásicas, chinas, hispánicas y japonesas, seleccionadas por tener el IMC en tercilo medio de la población, no se encontraron diferencias significativas.⁶²

Los niveles de esteroides séricos varían con la etnia y es la disparidad del tamaño corporal entre etnias en gran parte responsable de estas diferencias.

Un factor que generalmente no se tiene en cuenta y que también puede explicar las diferencias halladas, ya sea en el país de origen o en otro lugar, es la dieta. Se ha descrito que una dieta baja en grasas, disminuye la velocidad de producción de T y los niveles séricos y urinarios de los andrógenos de un individuo sano.⁸⁰

➤ **Variaciones por la obesidad**

La obesidad ejerce un comprobado impacto sobre el sistema endocrino, pero también es posible que las hormonas tengan intervención en el desarrollo de la misma.

El aumento de peso produce modificaciones en la concentración de las hormonas esteroides, por cambios en su secreción y/o metabolismo, alteraciones del transporte y/o por acción a nivel de los tejidos blanco.⁸¹ Estos cambios son más notables por la presencia de obesidad central, ya que esta se asocia al incremento de insulina.⁸²

- **Hombres**

En hombres jóvenes y de mediana edad con obesidad moderada, IMC: ≤ 35 , está afectada mayormente la concentración de SHBG y por lo tanto de T total. En la obesidad mórbida, IMC > 35 , están afectados también los niveles de ToL, porque hay una disminución de la amplitud media de los pulsos de la LH, que altera la producción testicular.

En los hombres mayores, puede observarse esta correlación negativa con los niveles de ToL aún dentro del rango de IMC normal, principalmente asociada al aumento de la grasa visceral.

La adiposidad también está asociada con una menor concentración de DHEA y DHEAS, a pesar que una asociación positiva ha sido hallada en los ancianos.¹⁴

- **Mujeres**

El descenso que se produce en los niveles de la SHBG, trae como consecuencia un aumento en los niveles de ToL y ToBio, que conduce a cuadros de hiperandrogenismo funcional más severos.⁸³

Respecto a la variación de los niveles de DHEA y DHEAS con el IMC, los resultados son controvertidos. Algunos autores muestran que al aumentar la masa grasa se produce un descenso de los niveles séricos de DHEAS.⁸⁴ Otros, no observan asociación de DHEAS con el

IMC, en mujeres pre y post menopáusicas⁸⁵, aunque DHEA presentaría una correlación inversa.⁸⁶ Finalmente otros autores aseveran que el aumento de peso en mujeres obesas no produce un descenso de DHEAS, sino que por el contrario presentan una tendencia a aumentar sus niveles, aunque cuando se evalúan los resultados individuales, estos caen dentro del rango de referencia ajustado por edad.⁸⁷

➤ Variación por Factores relacionados con el estilo de vida

Consumo de alcohol, tabaco y ejercicio físico

● Hombres

El consumo moderado de alcohol no ha mostrado un marcado efecto sobre los niveles de T. Aunque el abuso de alcohol, aún en ausencia de cirrosis hepática, muestra una declinación más acelerada de los niveles de T y ToL con la edad.¹⁴

En los varones adultos fumadores los niveles de T y ToL son entre un 5-15 % mayores comparados con los no fumadores. También muestran mayores niveles de DHEA y DHEAS.¹⁴

Algunos autores han demostrado un incremento transitorio de la T total y la SHBG durante el ejercicio físico de moderada intensidad, posiblemente debido a la hemo-concentración y la disminución del clearance metabólico en el momento del ejercicio. Se podría esperar entonces, una mejora en los valores de T de los hombres mayores sometidos a programas de actividad física. Sin embargo esto no ha sido demostrado, a pesar de mejorar la insulinosensibilidad de los individuos.¹⁴

● Mujeres

Las mujeres fumadoras presentan niveles de T y DHEAS más altos que las no fumadoras. Lo mismo ocurre con aquellas cuyo consumo de alcohol es mayor que la media habitual. Los niveles de T no parecen estar afectados por la actividad física.⁶²

➤ Variación por medicamentos

Los mecanismos de acción de los medicamentos que modifican los niveles circulantes de andrógenos son variados, muchas veces se ejercen simultáneamente y no siempre son bien conocidos. Pueden actuar a nivel central, inducir o bloquear enzimas que participan en la síntesis y/o el metabolismo de los andrógenos o alterar la concentración de proteínas de transporte.

● A NIVEL DE LOS EJES HIPOTÁLAMO-HIPOFISIO-GONADAL Y/O ADRENAL

Los **análogos del Gn-RH** producen hipogonadismo hipogonadotrófico que frena la producción de los andrógenos gonadales.

Los pacientes que reciben **corticoides** exógenos muestran concentraciones de T menores que los no tratados, debido al efecto inhibitorio de dicha medicación sobre los ejes gonadal y adrenal.⁶⁰

El empleo de **derivados de la testosterona** produce concentraciones supra-fisiológicas de T. En la mujer resultan en una reducción de los niveles séricos de LH, FSH, estrógenos y progesterona. El uso prolongado en dosis relativamente altas, lleva al hipogonadismo hipogonadotrófico en el varón, con concentraciones séricas reducidas de LH y FSH. En cuanto a la utilización de **testosterona** en sus distintas formulaciones, produce aumentos variables de la concentración de T, por periodos de tiempo relativamente breves.⁸⁸

La **ciproterona**, un progestágeno, actúa por distintos mecanismos: inhibición competitiva de la unión de T y DHT a su receptor y un efecto inhibitorio a nivel central.^{89, 90} Las pacientes bajo esta

medicación presentan disminución de las gonadotrofinas y de la T. En altas dosis frena la ACTH por efecto glucocorticoideo.⁹¹

La **medroxiprogesterona** tiene efecto progestágeno, antigonadotrófico, antiestrogénico y puede actuar como glucocorticoide. Cuando se administra parenteralmente, frena el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Puede afectar los niveles de gonadotrofinas, progesterona, T, estrógenos, cortisol y la prueba de tolerancia a la glucosa.

- INDUCCIÓN O BLOQUEOS ENZIMÁTICOS

El **ketoconazol**: disminuye la síntesis de T y cortisol mediante inhibición de la 17 hidroxilasa y 17-20 liasa, con un efecto dosis dependiente.⁹²

La **espirolactona** es un antagonista de la aldosterona y de la DHT a nivel del receptor^{89, 90} su administración no muestra descensos de los niveles de andrógenos⁹¹. No obstante a dosis altas también muestra un efecto bloqueante de la síntesis de T, ya que inhibe la 17 hiroxilasa⁸⁹

La **flutamida**, es un antiandrógeno puro no esteroideo, que ejerce su acción por bloqueo del receptor androgénico^{89,90 93} y que también produce descenso de DHEAS por inhibición de la 17 hidroxilasa, 17-20 liasa o por disminución del clearance de cortisol. En este caso, al aumentar el nivel de cortisol se frena ACTH, lo que inhibe la síntesis de andrógenos suprarrenales.⁹¹

El **finasteride** es un Inhibidor de la 5 alfa reductasa, que aunque mitiga el efecto de los andrógenos en aquellos tejidos que tienen una alta producción de DHT (próstata y tejidos genitales) podría causar un aumento de los niveles de T y ToL y niveles reducidos de DHT y 3α-androstanodiol.^{94, 95}

Los anticonvulsivantes, **carbamazepina y difenilhidantoína**, además de elevar la concentración de SHBG con la consecuente disminución de los niveles de andrógenos libres, inducen enzimas del Citocromo P450 que metabolizan la DHEA y la DHEAS, por lo tanto pueden causar una disminución de los niveles circulantes de estas hormonas.⁹⁶

El tratamiento con **ácido valproico** se ha asociado con la aparición de síntomas característicos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), que incluye ganancia de peso, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia. Se ha sugerido que el aumento de la síntesis de andrógenos es debido a cambios en la cromatina (acetilación de histonas) de las células de la teca del ovario, que llevan al aumento de la transcripción de genes que codifican para enzimas esteroideogénicas como la P450c17 y P450scc.⁹⁷

- CAMBIOS EN LA CONCENTRACIÓN DE SHBG.¹

Como los andrógenos se unen fuertemente a la SHBG cualquier fármaco que altere el nivel de esta proteína origina una modificación de la concentración de andrógenos libres. Es el caso de los **anticonceptivos orales y hormonas tiroideas** entre otros. Así, el uso de **estrógenos** produce descenso de la ToL; además, algunos autores encuentran en mujeres postmenopáusicas tempranas y en mayores de 65 años una disminución de la T total. Esta disminución puede reflejar un efecto adicional de los estrógenos sobre la producción de T ovárica por alteración del feedback de la LH.⁶⁰ Por otro lado el aumento de estrógenos inhibe al citocromo P450, necesario para la biosíntesis de T.⁹⁸

El **danazol** es un esteroide sintético derivado de la etiniltestosterona con propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas, se une a la SHBG provocando aumentos en el nivel de ToL. Además, por inhibición de la sulfatasa, altera la relación entre DHEA y DHEAS.⁹⁹

¹ Ver Anexo 1 SHBG Pág. 58

Se ha descrito que ciertos agentes farmacológicos pueden causar hirsutismo, entre los que se incluyen drogas capaces de producir hiperprolactinemia como: **fenotiazidas, haloperidol, reserpina, antidepresivos tricíclicos, metildopa, inhibidores de la MAO y metoclopramida**. Se ha postulado un efecto directo de la prolactina sobre la síntesis de andrógenos adrenales luego del hallazgo de receptores específicos, dado que su unión a dichos receptores estimula la secreción de DHEA y DHEAS¹⁰⁰. Sin embargo desde el laboratorio los resultados de T y DHEAS generalmente se presentan dentro de los rangos normales¹⁰¹.

Variabilidad del proceso analítico

Comprende todos los factores de variación que pueden tener lugar durante el proceso analítico, que se inicia con la solicitud de la determinación y la preparación del paciente y finaliza con la entrega del informe.

Clásicamente el proceso analítico se ha dividido en tres etapas:

- **Etapas Preanalítica:** comprende las acciones que se desarrollan desde que se recibe la petición hasta el momento de la medición.
- **Etapas Analítica:** incluye todos los pasos relacionados con la medida propiamente dicha de la magnitud en estudio.
- **Etapas Post-analítica:** está relacionada con la transcripción y emisión de los resultados e informes.

A continuación se desarrollan una serie de consideraciones, que se deben tener en cuenta tanto en la solicitud como en la realización de estas determinaciones, para garantizar la calidad de la información que aportan.

CONSIDERACIONES PREANALITICAS

Son necesarias para:

- Reducir al máximo la variabilidad biológica intraindividual de los parámetros a medir. La misma no puede eliminarse pero sí minimizar, cuando se estandarizan las condiciones de toma de muestra y la preparación del paciente.
- Evitar el deterioro de la muestra durante los procesos de obtención, manipulación, conservación y transporte.

INDICACIONES PARA LOS PACIENTES²

En la toma de muestra para medir andrógenos, es necesario tener en cuenta:

Horario (hombres y mujeres)

Por el ritmo circadiano que presentan la T y Adiona, realizar la extracción entre las 8 y las 10 horas. No es importante para la medición de DHEAS.

² Al final del cuadernillo, se presenta un resumen para >

Ciclo menstrual

➤ Paciente con ciclos regulares:

Tomar la muestra del 3^{er} al 5^{to} día, para dosar T total /ToL/ToBio y Adiona; para DHEAS en cualquier día.

Ante la sospecha clínica de una insuficiencia de andrógenos puede ser de utilidad medir T en una segunda muestra, extraída entre el día 8 y el 18.

No se aconseja realizar la primera extracción en el tercio medio del ciclo por no contar, por el momento, con valores de referencia.

➤ Pacientes en edad fértil, en amenorrea:

Se aconseja la administración de 200 a 300 mg/día de **progesterona micronizada vía oral**, durante 7 a 10 días para inducir el sangrado. No altera significativamente los niveles de andrógenos, lo que permite adecuar el tiempo de toma de muestra¹⁰²

Si se emplea **progesterona intramuscular en dosis única**, tener en cuenta el peso de la paciente. Se debe administrar 100 mg para un peso menor de 70 Kg o bien 200 mg si el peso es mayor de 70 Kg.

Se sugiere no utilizar **acetato de medroxiprogesterona** porque causa disminución de los andrógenos circulantes, por su potente acción inhibitoria sobre la LH hipofisaria y su larga vida media (2 a 3 semanas).

- Ante una prueba positiva, se produce sangrado (un goteo se considera como día 1). Realizar la extracción del 3^{er} al 5^{to} día.
- Ante una prueba negativa (ausencia de sangrado dentro de los 14 días posteriores a la administración de progesterona) se debe descartar la posibilidad de embarazo y luego realizar los dosajes hormonales.

Medicación administrada:

➤ Paciente con **anticonceptivos orales (ACOs)**:

Para obtener una medida confiable de andrógenos y SHBG se recomienda suspender la administración del ACO por lo menos 60 días antes de la toma de muestra.

Los ACOs causan supresión de la función ovárica y disminución de los andrógenos adrenales. Se ha descrito que para esquemas que emplean drospirenona (3 mg) y etinilestradiol (30 ug) los niveles de T total y DHEAS alcanzan los valores pretratamiento a las 4 semanas de suspendidas las píldoras. Sin embargo la ToL y la SHBG sólo alcanzan los niveles basales a las 8 semanas de suspendido el tratamiento.¹⁰³

➤ Paciente con **terapia hormonal de reemplazo por vía oral**

Se recomienda cambiar a una vía no oral. Esperar por lo menos 3 meses para evaluar clínicamente a la paciente y establecer la necesidad de realizar dosajes hormonales.

➤ Pacientes **en tratamiento con Testosterona** realizar el monitoreo dosando ToBio /ToL. Obtener las muestras de acuerdo a la farmacocinética del producto empleado.

En caso de utilizar gel o parche se recomienda no realizar la extracción de la muestra inmediatamente después de la aplicación, ni del mismo brazo en que fue aplicado por última vez.

➤ Pacientes en tratamiento con DHEA

Realizar la extracción de la muestra antes de tomar la medicación.

➤ Si se administran: *glucocorticoides, anticonvulsivantes, anabólicos, danazol, etc.*, evaluar la posibilidad de suspender. Si esto no es posible, deberán ser tenidos en cuenta al momento de interpretar los resultados.

TIPOS DE MUESTRA

Los andrógenos han sido valorados en diferentes fluidos biológicos: suero o plasma, orina y saliva.

● ***LAS DETERMINACIONES EN ORINA***

Reflejan la actividad secretoria de la glándula durante el período de recolección de la muestra. El resultado está sujeto a las condiciones en las cuales se recolectó la muestra y a la función renal del individuo.

En una muestra de orina de 24 horas de recolección, se pueden medir los productos de la excreción renal de los esteroides, que están casi en su totalidad como conjugados glucurónidos. En el hombre, la mayoría del aporte proviene de la corteza adrenal y en menor cantidad de los testículos, en las mujeres y niños es principalmente adrenal.

El procesamiento de esta muestra es laborioso, implica sucesivos pasos de hidrólisis, separación y colorimetría (reacción de Zimmermann) y el aporte del resultado es muy limitado para evaluar la función gonadal.

A partir de la incorporación de los inmunoensayos que suministran una información puntual de los andrógenos circulantes y permiten resolver un amplio número de muestras a la vez, **las determinaciones urinarias, en la actualidad, han caído en desuso.**

● ***LAS DETERMINACIONES EN SALIVA***

Tienen la ventaja de ser un método no invasivo, que permite una mayor frecuencia de recolección y la toma de muestra la puede realizar el mismo paciente.

Las hormonas alcanzan la saliva por difusión pasiva y ultra filtración a través de las glándulas salivales, el transporte activo prácticamente no existe. Las de naturaleza proteica y las unidas a proteínas, por su mayor tamaño, solo alcanzan la saliva como consecuencia de la contaminación (sangre, flujo gingival). Son las de carácter liposoluble y de pequeño peso molecular las que pueden ser detectadas, por esta razón se asume que los niveles salivales de T representan la ToL. Sin embargo hay autores que sostienen que no hay bases científicas para esta afirmación, que la presencia de enzimas en las glándulas salivales capaces de convertir Adiona en T y también degradar la T, alteran la relación entre las formas libres en saliva y en suero.^{104, 105, 106}

Desde hace más de 20 años se describe buena correlación entre los niveles séricos y salivales de T con métodos de RIA, pero también una gran variabilidad de los resultados entre laboratorios.¹⁰⁷ Tales diferencias pueden deberse a la variabilidad individual, a la sensibilidad de los métodos que se emplean, y a otras causas, propias de la toma y procesamiento de la muestra. (Ver Tabla 4.)

Posiblemente la medición de DHEAS en saliva no sea útil, ya que su concentración es dependiente de la tasa de flujo salival. Además su alta concentración en sangre puede modificar los niveles salivales por vía del fluido gingival, o abrasiones en la cavidad oral.¹⁰⁸

CAUSAS	EFFECTOS
Estímulos exógenos para la recolección (gustatorios, olfatorios, mecánicos) Provocan cambios en la tasa de flujo, tornan variable el volumen y el pH de la muestra.	Alteran la concentración de DHEAS y no la de los esteroides neutros.
Muestras contaminadas. Con sangre (lesiones en boca), fluido gingival (encías inflamadas), medicamentos (esteroides).	Resultados falsamente elevados.
Momento de la toma de muestra. Por las variaciones circadianas que presentan los andrógenos.	Interpretación errónea de los resultados.
Conservación de la muestra La temperatura ambiente causa proliferación bacteriana.	Cambios en la concentración de T, pero no de DHEA ni cortisol. ¹⁰⁹

Tabla 4: Causas que pueden alterar la concentración de andrógenos en muestras de saliva

Si bien la medición de andrógenos en saliva tiene un lugar reconocido en la investigación, se deben considerar sus limitaciones a la hora del diagnóstico médico. Es necesario establecer los valores de referencia de acuerdo al método, las condiciones de toma y conservación de la muestra para la población que se va a estudiar.

*No es la muestra deseada para la evaluación de la función ovárica, ni para el monitoreo de la absorción de esteroides de las cremas transdérmicas.*¹⁰⁸

● **LAS DETERMINACIONES EN SANGRE**

Reflejan los niveles circulantes del momento en que se toma la muestra.

La mayoría de los laboratorios emplea la muestra de suero. Los Valores de Referencia dependerán del método y las variables preanalíticas que cada laboratorio haya establecido para su población.

En caso de utilizar **suero**, dejar coagular la sangre a temperatura ambiente y separar por centrifugación dentro de los primeros 30 minutos.

Si se utilizan tubos con aceleradores de la coagulación, seguir las instrucciones del fabricante.

En caso de utilizar **plasma**, separar por centrifugación dentro de los primeros 30 minutos.

Conservación

Las indicaciones son variables, en general establecen que:

📌 Las muestras, una vez separadas, pueden conservarse de 24 a 48 horas refrigeradas (2-8°C) antes de procesarlas. En el caso de necesitar mayor tiempo de almacenamiento colocar directamente la muestra en el freezer a -20°C o bien, a temperaturas menores si fuera posible.¹¹⁰ Evitar ciclos repetidos de congelamiento y descongelamiento.

Transporte

Las muestras deberán ser acondicionadas para su transporte según Normas de Bioseguridad vigentes.^{111, 112}

📦 Si la muestra es transportada en el día, se puede enviar refrigerada en un envase adiabático (por Ej. de tergopol con hielo).

📦 Si la muestra no es transportada en el día, se deberá congelar y enviar en esa condición. Utilizar un envase adiabático (por Ej. de tergopol con hielo seco) para evitar que se descongele.

Se recomienda acompañar las muestras con una orden de trabajo explícita, con los antecedentes del paciente: edad, sexo y datos clínicos relacionados al estudio (presencia de ciclos menstruales, regulares o no, día del ciclo, tiempo de amenorrea, medicación administrada, etc.).

CONSIDERACIONES ANALÍTICAS

Toda técnica de medición presenta fuentes de variabilidad intrínsecas, que no pueden eliminarse, pero pueden ser minimizadas, mediante buenas prácticas de laboratorio y una acertada selección de la metodología.⁴²

En el caso de los andrógenos existe una amplia variedad de técnicas de medida. Cada una de ellas, presenta características y limitaciones particulares. El conocimiento de las mismas es necesario para comprender las dificultades que enfrentamos actualmente, en especial con la medición de T.

TIPOS DE MÉTODOS EMPLEADOS PARA CUANTIFICAR ANDRÓGENOS

Durante los últimos 40 años los andrógenos séricos se han medido por medio de distintos inmunoensayos (IE).

El primero en desarrollarse fue el **Radioinmunoensayo (RIA) que incluía una extracción con un solvente apropiado y una cromatografía previas a la valoración de la muestra**. Mediante estas técnicas se separaban los esteroides conjugados de los no conjugados y de otros compuestos estructuralmente relacionados, con los que pudiera haber reacción cruzada y se removían las posibles interferencias. Este método de buena especificidad, sensibilidad, precisión y reproducibilidad resultaba costoso y laborioso en la práctica diaria. Más tarde, cobraron amplia difusión las técnicas de **RIAs directos** (sin pasos previos).

El reemplazo de la señal radiactiva por otras señales no isotópicas, permitió el desarrollo de otros IEs y su automatización:

- **Enzimoinmunoensayo** (ELISA)
- **Fluorométricos** (FIA)
- **Quimioluminiscentes** (QLIA)
- **Electroquimioluminiscentes** (ECLIA)

Son ensayos directos, de amplia difusión por tratarse de métodos rápidos, simples y relativamente poco costosos. Presentan algunas desventajas, como el hecho de no purificar el analito antes de cuantificarlo y se les cuestiona la falta de especificidad del anticuerpo empleado, efecto matriz, falta de eficiencia para separar algunos esteroides de la SHBG y poca sensibilidad para medir concentraciones bajas de ciertos analitos.¹⁰⁶

Al evaluar la performance de un método es importante considerar cómo ha sido estandarizado el ensayo a emplear.

En los últimos años se ha aplicado una metodología que combina el poder resolutivo de la cromatografía, líquida o gaseosa (CL o CG), con la capacidad de identificar y cuantificar un analito de la espectroscopía de masa (EM). La especificidad de este método puede ser aún mejorada por la aplicación de la EM en tándem. Esta metodología sería eventualmente usada para estandarizar los ensayos de las hormonas esteroides.¹⁰⁶

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS MÉTODOS EMPLEADOS PARA LA MEDICIÓN DE ANDROGENOS

➤ **Testosterona y sus fracciones**

Se puede medir:

- **Testosterona Total** (T)
- **Testosterona Libre** (ToL)
- **Testosterona Biodisponible** (ToBio)

La medición de las fracciones no ligadas a SHBG da una idea más adecuada de la actividad biológica de la T circulante. (Ver transporte de andrógenos Pág.11).

Testosterona Total.

En el Tabla 5 se resume la situación actual de los métodos de T en nuestro medio.¹¹³

A pesar de las debilidades citadas, la mayoría de los IEs comerciales son confiables y suficientemente exactos para medir T en el rango de varones normales y permiten distinguir los varones hipogonádicos de los eugonádicos, cuando los rangos de referencia han sido bien establecidos.^{114, 115}

Se recomienda emplear inmunensayos manuales o automatizados, que estén validados con un método de referencia (CG-EM).¹¹⁶

MÉTODOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	
Extracción y Cromatografía gaseosa (CG) ó líquida (CL) seguida de Espectrometría(E) de masa (M) ó EM en tandem	De muy alta exactitud. Son la mejor perspectiva para establecer el método <i>gold estándar</i>	Caros. No permiten procesar muchas muestras diarias. Generan desechos de solventes orgánicos.	Métodos empleados en Laboratorios de Referencia
Cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con EM en tandem	Convalidado con CG-EM ¹¹⁷ Valora numerosos esteroides en la misma muestra.		
RIA indirecto: Inmunoensayo del extracto etéreo del suero purificado en columna de celita.	Alta sensibilidad. Muy difundidos Valores de Referencia: documentados por edad, sexo. Da resultados equivalentes, pero no idénticos a los obtenidos por CG-EM. ¹¹⁷	Laborioso. Requiere entrenamiento técnico Mayor volumen de muestra. Interferencia por efecto matriz. Corrección por recuperación. Generan desechos de solventes orgánicos y radioactivos.	Métodos poco empleados entre los Laboratorios de rutina clínica
Inmunoensayos directos	Simples, rápidos, económicos, pueden ser automatizados.	Con frecuencia sobreestiman. Interferencia por efecto matriz. No estandarizados. Exactitud limitada a concentración: < 3ng/ml Intervalos de referencia no bien documentados (Por edad) RIA genera desechos radiactivos.	Métodos de uso habitual en los Laboratorios de rutina clínica

Tabla 5: Métodos de T.

Comparación de Inmunoensayos directos de T:

Al analizar los resultados del control de calidad externo "Buenos Aires CEMIC", en una muestra con un valor de concentración de T en el rango femenino, (media 0.6 ng/ml, SD 0.32 ng/ml), se observa una gran dispersión de resultados. (Ver Fig. 3A)

Cuando la misma muestra se analiza por la plataforma comercial del ensayo de T, se observa que respecto del valor medio estimado de la muestra, algunos miden en exceso y otros en defecto la concentración de T presente. (Ver Fig. 3B)

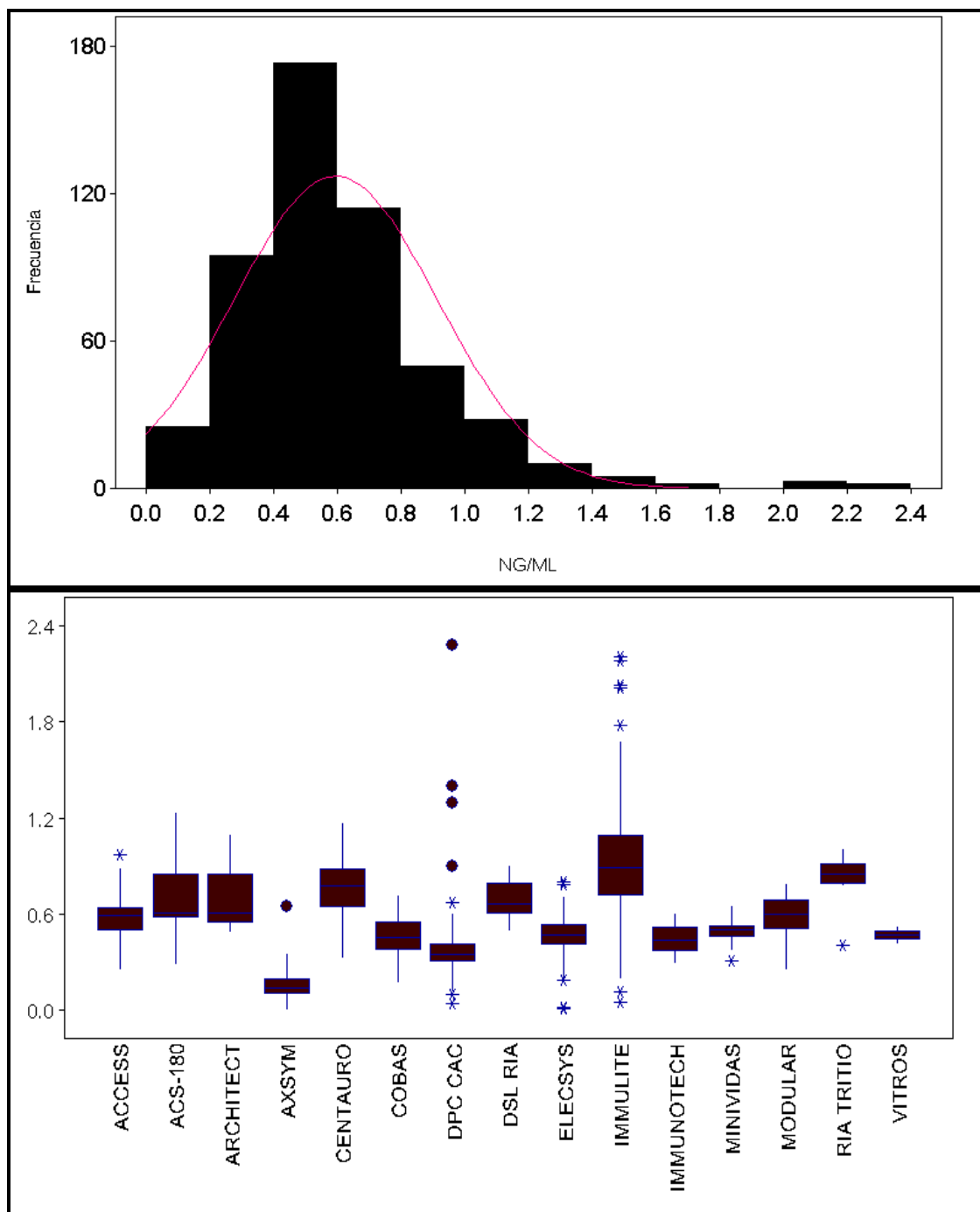


Fig. 3 Arriba: histograma de frecuencia de distribución de los resultados de T, de la mezcla EST22-3 de la Ronda 22 del Programa Buenos Aires-CEMIC-. Abajo distribución de resultados por plataforma comercial de los IEs. La línea indica el valor medio de los resultados. (n=510)

La falta de precisión y exactitud a dosis bajas y muy bajas de T, llevan a cuestionar la utilidad de los IE directos en muestras de pacientes pediátricos y de mujeres, excepto en cuadros hiperandrogénicos o en tratamiento con dosis farmacológicas de T.¹¹⁸

El laboratorio debe ser riguroso con la validación del método de T elegido y la definición de los valores de referencia considerando género, edad y las variables preanalíticas pertinentes.^{2 119}

Testosterona libre.

En la tabla 6 se resume el estado actual de los métodos para ToL ¹¹³

Se emplean técnicas manuales, que por lo general son indirectas; primero se determina el porcentaje de ToL y luego se multiplica por el valor de T total de la muestra para obtener el valor de la concentración. La técnica directa por análogo está actualmente desaconsejada ^{120, 121}

Las limitaciones prácticas que presentan estos métodos han llevado al desarrollo de cálculos matemáticos que *estiman* la concentración de ToL. Algunas de estas fórmulas son empíricas, se obtienen del análisis estadístico de los valores séricos de T, ToL y SHBG en determinadas poblaciones y con determinados métodos. ^{122, 123}

Otras fórmulas como las Sodergard ¹²⁴ y Vermeulen ³⁷ se fundamentan en la Ley de Acción de Masas (Guldberg y Waage, 1870). Resuelven el valor de ToL con una ecuación de 2^{do} grado, teniendo como datos la concentración de T total, SHBG, albúmina y los valores de las constantes de afinidad (Ka) de las proteínas de transporte por la T. En la ecuación de Vermeulen se considera un valor constante de albúmina (4.3 g/dl), pero en ciertas situaciones como el embarazo o en presencia de patologías donde la síntesis proteica esté alterada, la concentración de albúmina se deberá medir e incluir en el cálculo.

El índice de andrógenos libres, FAI en inglés, también ha sido usado como un indicador de la ToL (Carter GD 1983).

MEDICION	MÉTODOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	
	<i>Equilibrio de diálisis</i> (Eq. D)	Método <i>Gold Standard</i> ¹¹³	Alto costo, laboriosos. Requieren equipamiento, personal entrenado. Limitaciones: por dilución de muestra, temperatura, impurezas del trazador.	Métodos empleados en Lab. de Referencia.
	<i>RIA con trazador análogo</i>	Rápido, económico Requiere mínima experiencia técnica.	<i>Resultados sustancialmente más bajos que los obtenidos por Eq. D</i> ^{125 126}	No se recomienda emplear

ESTIMACIÓN	MÉTODOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	
	<i>Cálculos basados en la Ley de Acción de Masas</i> Ecuaciones de Sodergard y Vermeulen	Rápidos, simples. Sustituto aceptado de la ToL medida por Eq. D ¹²⁶	Validación original en poblaciones pequeñas. Faltan Valores de Referencia en concordancia con los métodos de T, SHBG y Ka. Desacuerdo en valores de Ka ¹²⁷ No confiable en embarazo y tratamiento con T oral.	De uso frecuente en los Lab. de rutina. Calculador: http://www.issam.ch/freetesto.htm
	<i>Índice de andrógenos libres (FAI)</i> Cociente entre la cc. de T y SHBG (Medidas en nmol/L). Se expresa como porcentaje, carece de unidades.	Buena correlación con ToL medida por Eq. D en mujeres. ¹²⁶	No indica concentración de ToL Sobreestima el status androgénico cuando las concentraciones de SHBG son bajas ^{128 129} . No se cuenta con Valores de Referencia.	De utilidad limitada

Tabla 6: Métodos de ToL.

Todos los métodos de determinación de ToL dependen de la precisión y exactitud del ensayo de T total.

Testosterona Biodisponible

En el cuadro 7 se resume el estado actual de los métodos para ToBio

Se dispone de métodos que permiten su cuantificación o su estimación.

En el ensayo original, la muestra se preincuba con T tritiada y luego se realiza una precipitación selectiva con sulfato de amonio al 50% de saturación. La SHBG precipita con sus esteroides específicamente unidos, mientras que la T unida a la albúmina y la ToL quedan en el sobrenadante. La concentración de ToBio se calcula a partir del porcentaje de trazador en el sobrenadante y de la concentración de T total de la muestra.

Una variante de la técnica original es precipitar con sulfato de amonio y medir la T en el sobrenadante, pero en este caso debe tenerse en cuenta que el sulfato de amonio puede interferir en la determinación de T¹³⁰

	MÉTODOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	
MEDICIÓN	<i>Precipitación con sulfato de amonio al 50% de saturación</i>	No presenta interferencias de SHBG, albúmina ni otros esteroides	No está estandarizado. No hay Valores de Referencia consensuados. ¹³¹ Laborioso, caro. Requiere contador de centelleo líquido. Impurezas en el trazador pueden introducir errores en el cálculo.	Se utiliza poco en el Laboratorio de rutina clínica.
ESTIMACIÓN	<i>Cálculos basados en la Ley de Acción de Masas¹³²</i>	Rápido, simple. Correlación altamente significativa con la precipitación con sulfato de amonio ³⁷	Idem ToL	De uso frecuente en los laboratorios de rutina clínica. Calculador: http://www.issam.ch/freetesto.htm

Tabla 7: Métodos de ToBio.

- Todos los métodos de determinación de ToBio dependen de la precisión y exactitud del ensayo de T total.
- Todos los métodos que estiman ToL y ToBio además, dependen de la performance del inmunoensayo de SHBG

Aún no existe un estándar de concentración, ni un método de referencia para la medición de SHBG. Los equipos comerciales pueden estar calibrados contra ensayos de unión o en función de la masa de SHBG.

Por la importancia de la medición de SHBG, especialmente frente a situaciones fisiopatológicas que se acompañan de concentraciones extremas (altas o bajas) de esta proteína, se adjunta un Anexo sobre SHBG al final del cuadernillo.

➤ DHT

Se metaboliza muy rápidamente y presenta elevada afinidad por la SHBG, de manera que los valores circulantes no reflejarían la acción periférica de los andrógenos. No es considerado un buen marcador y no se mide de rutina.¹³³

➤ DHEAS

Está presente en altas concentraciones en la circulación por lo que no presenta dificultades en su medición. Habitualmente se mide por IE directos y sus potenciales interferentes en suero o plasma están presentes en concentraciones relativamente bajas, de modo que pueden ser excluidos por dilución.¹⁰⁶

Los valores de referencia deben ser informados por sexo y fundamentalmente por grupo etario ya que disminuye marcadamente con el envejecimiento.

➤ DHEA

No se mide habitualmente en el laboratorio de rutina.

Si bien existen técnicas directas, la mayor parte del conocimiento de los niveles circulantes de DHEA se debe a la utilización de RIAs que incluyen pasos de extracción y cromatografía.¹⁰⁶

➤ ANDROSTENODIONA

Para su determinación se utiliza metodología RIA, con pasos de extracción y cromatografía. Se ha descrito que el método directo sobreestima los valores de esta hormona.¹⁰⁶

CONSIDERACIONES POST-ANALÍTICAS:

La sensibilidad y especificidad del método ejercen un fuerte impacto sobre los valores de referencia. Por lo tanto, como para cualquier resultado de laboratorio, *la metodología empleada y los valores de referencia correspondientes*, deben estar consignados en el protocolo.

El seguimiento del paciente debe realizarse no solo respetando las variables preanalíticas antes citadas, sino también utilizando la misma metodología.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA MEDICIÓN DE ANDRÓGENOS

La medición de los andrógenos se solicita tanto en varones como en mujeres, cuando presentan síntomas y signos compatibles con trastornos en su producción y metabolismo, es decir en cuadros de hiper o hipoandrogenismo. Permite evaluar tanto la función adrenal como la gonadal y la conversión periférica.

La realización de pruebas funcionales contribuye a dilucidar el origen ovárico, suprarrenal o tumoral del exceso de andrógenos.

Últimamente el dosaje de andrógenos ha cobrado gran interés para identificar mujeres con mayor riesgo metabólico y cardiovascular, ya que los niveles elevados de andrógenos circulantes parecen estar asociados a un perfil más aterogénico¹³⁴.

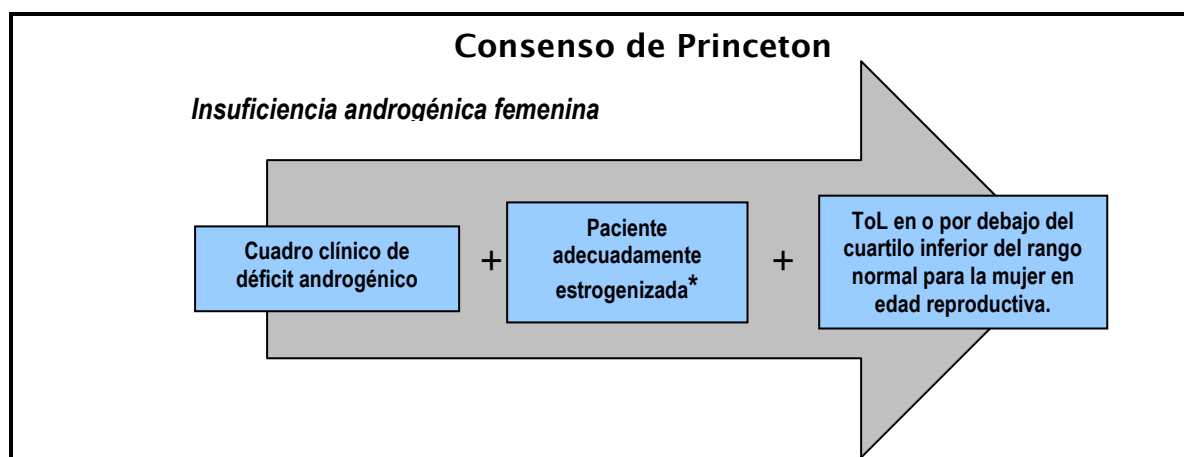
A continuación se detallan las entidades clínicas más frecuentes que cursan con alteración de los niveles de andrógenos.

Hipoandrogenismo en la mujer

El hipoandrogenismo femenino se ha descrito en los siguientes cuadros clínicos: **insuficiencia adrenal, hipopituitarismo, ooforectomía y/o falla ovárica precoz y luego del inicio de estrogénoterapia oral**. De la observación de estas pacientes ha surgido el *cuadro clínico de insuficiencia androgénica*, una de cuyas manifestaciones es el deseo sexual hipoactivo.

El **Deseo Sexual Hipoactivo** se define como la deficiencia o ausencia persistente o recurrente del interés o deseo sexual, ausencia de pensamientos o fantasías sexuales y una falta de receptividad sexual que ocasiona distress personal.¹³⁵

En junio de 2001 un grupo de expertos¹³⁶ reunidos en Princeton, Nueva Jersey revisó la literatura pertinente y de acuerdo a la experiencia existente, propuso el diagnóstico de **Insuficiencia androgénica femenina** cuando las pacientes cumplieran con los siguientes tres criterios:



**El diagnóstico sólo puede incluir a pacientes premenopáusicas con ciclos normales o postmenopáusicas con terapia estrogénica, debido a que los estrógenos están fuertemente ligados con el estado de ánimo, la sensación de bienestar y la función sexual en la mujer.*

Los síntomas y signos más relevantes que caracterizan al déficit de andrógenos, en la mujer adulta son:

Disminución de:

- **Motivación, fantasía y deseo sexual**
- **Excitación sexual**
- **Calidad de vida**
- **Energía**
- **Vello pubiano**
- Vasocongestión vaginal
- Masa ósea y masa muscular
- Animo
- Afectividad

Mayor frecuencia de:

- síntomas vasomotores
- insomnio
- depresión
- cefaleas

Debido a la inespecificidad de la clínica se deben descartar otras patologías que pueden coexistir con cualquiera de los síntomas y signos antes mencionados.

Los diagnósticos diferenciales a considerar son:

- *Conflictos de pareja y estrés severo.*
- *Enfermedad tiroidea: hipo o hipertiroidismo.*
- *Deficiencias nutricionales de hierro o vitamina D.*
- *Causas de fatiga crónica.*
- *Desórdenes psiquiátricos: depresión mayor.*

Dado que no existe un cuadro clínico definido, lo recomendable es escuchar las dificultades que refiere la paciente, principalmente en la esfera sexual.

El déficit de andrógenos se presenta en las siguientes situaciones:

Paciente que refiere:

Ooforectomía bilateral

Quimioterapia

Radioterapia

Hipopituitarismo

Insuficiencia Adrenal

Falla ovárica prematura

Paciente en tratamiento con:

Corticoides

Antiandrógenos

Anticonceptivos Análogos de Gn-RH Terapia hormonal de reemplazo oral
--

Paciente con enfermedades crónicas:

Anorexia nerviosa Artritis reumatoidea Lupus Eritematoso Sistémico (LES) SIDA
--

A pesar de la claridad de los enunciados del Consenso de Princeton, se le señalan críticas tales como:

- **Los síntomas descritos no son patognomónicos**, sino que pueden obedecer a otras etiologías.
- **La debilidad del laboratorio para el diagnóstico.** Es interesante notar que se optó por un criterio arbitrario, práctico, como es un rango de concentración y no por un valor cuantitativamente preciso.¹³⁷
- **La posterior publicación del estudio WHI** (Women's Health Initiative) y la controversia en la utilización de estrógenos.

El diagnóstico, al menos teóricamente, sería menos controvertido si se pudiera disponer de un **marcador bioquímico preciso del status hipoandrogénico de la paciente.**

Del contexto fisiológico se deduce que la T es la hormona que mejor puede relevar el estado androgénico de la paciente. Los niveles circulantes de Adiona y DHEAS generalmente correlacionan con los de T y por lo tanto no agregan información adicional al cuadro clínico, *si bien cuando se encuentran valores bajos de DHEAS, se debe solicitar el dosaje de cortisol para investigar la presencia de una insuficiencia suprarrenal.*

Sin embargo en la práctica, la determinación de T presenta ciertos aspectos conflictivos que debemos considerar:

1. **Dificultades metodológicas**
2. **Rol de la intracrinología**
3. **Variabilidad biológica de la T**

1. Dificultades metodológicas³

La metodología que actualmente se describe como muy sensible y exacta, para medir concentraciones de T total bajas y muy bajas, implica un equipamiento particular, que no está al

³ Ver :Situación actual de los métodos Pág. 28

alcance de la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos de rutina. Por el contrario, los inmunoensayos directos, que son los métodos habituales de estos laboratorios, son los que precisamente están desaconsejados en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de déficit de andrógenos.¹¹³

La metodología basada en los ensayos directos actuales, no se recomienda cuando el propósito es diagnosticar el déficit de andrógenos en la mujer. Sí puede ser utilizada para monitorear niveles por encima de los fisiológicos durante el tratamiento.

Posiblemente, lo más adecuado sería *medir* las fracciones bioactivas: ToL o ToBio.

Los métodos de elección para cuantificar estos analitos son el equilibrio de diálisis y la precipitación selectiva con sulfato de amonio respectivamente. Sin embargo la laboriosidad, necesidad de personal entrenado, consumo de tiempo, costos y las limitaciones propias de estas técnicas han favorecido la utilización de un método directo para medir ToL: el RIA con trazador análogo. Actualmente esta metodología esta desestimada en la bibliografía por la pobre correlación que tiene con la diálisis de equilibrio.

No se recomienda el empleo del RIA de trazador análogo para la medición de ToL

Una alternativa podría ser la *estimación* ToL o Tobio, pero es necesario tener en cuenta que:

La exactitud de los resultados de la ToL y /o la ToBio utilizando ecuaciones basadas en la Ley de Acción de Masas dependen de la fortaleza de los métodos de T total y SHBG empleados.

2. El papel de la intracrinología⁴

La DHEA y la DHEAS pueden convertirse intracrinamente en esteroides sexuales activos en los tejidos extragonadales que tienen la dotación enzimática necesaria. Se pueden transformar tanto en Andona como en T y ser aromatizadas a estrona o estradiol o bien pasar a DHT para desencadenar una respuesta en la misma célula.

De modo que, más allá de los niveles de cada uno de los andrógenos presentes en circulación el efecto androgénico depende de la cantidad y la actividad de las enzimas y de la capacidad de respuesta de los receptores presentes en el tejido blanco.

La medición de los andrógenos circulantes no refleja fielmente su acción tisular.

3. Variabilidad biológica de la T⁵

La T es un analito con marcada individualidad. Las variaciones intraindividuales se asocian a su secreción pulsátil, ritmo circadiano, ciclicidad menstrual y cambios con la edad. Además presenta variaciones interindividuales, ligadas a la etnia, a la masa grasa y su distribución y hasta para algunos autores, por los hábitos de vida.^{14, 138}

La Variabilidad Biológica de la T dificulta la interpretación de un resultado aislado, obtenido al azar.

⁴ Ver: Síntesis en tejidos periféricos Pág. 8

⁵ Ver: VB de andrógenos Pág. 15

De acuerdo a lo expuesto se puede concluir que:

Las dificultades metodológicas sumadas al rol de la intracrinología y la variabilidad biológica de la T, hacen que no sea posible definir un valor de concentración de T total ó ToL ó ToBio, que sea un marcador válido para diagnosticar la insuficiencia de andrógenos en la mujer.

Si bien el aporte del laboratorio de análisis clínicos al diagnóstico de estas pacientes es limitado, cuando se investiga en la literatura si hay realmente una **relación entre los niveles circulantes de T y la disfunción sexual femenina**, la calidad de vida y la sensación de bienestar, vemos que:

- No se halló una correlación significativa entre los niveles de T y FAI con función sexual evaluada por cuestionarios validados.¹³⁹
- No se encontró ningún valor de corte para los niveles de T que discriminara entre las mujeres con o sin problemas sexuales.¹⁴⁰
- No se observaron cambios en la sexualidad de mujeres perimenopáusicas con ooforectomía.¹⁴¹

No existe una relación precisa entre los niveles circulantes de la T y la función sexual femenina^{139, 142}

A pesar de que la alteración de la sexualidad es uno de los aspectos más relacionados con los andrógenos, la función sexual es una respuesta fisiológica compleja, dependiente de múltiples factores. Entre ellos los que correlacionan con la función y la satisfacción sexual de la mujer son:

- Salud mental y emocional de la paciente
- Sentimientos por su pareja
- Proyectos de pareja
- Experiencias sexuales pasadas

Y también influyen: la percepción de salud general de la mujer, el nivel de estrés, la función sexual de su pareja y la duración de la relación.

De modo que se puede concluir que:

En ausencia de patología ovárica, hipofisaria o suprarrenal no se debería realizar el diagnóstico de deficiencia androgénica debido a la ausencia de un cuadro clínico bien definido y a la falta de valores de referencia de T o ToL en las distintas etapas de la vida de la mujer que puedan definir este síndrome.

Estados hiperandrogénicos en la mujer

INTRODUCCIÓN

El **síndrome hiperandrogénico**: es una de las alteraciones endocrinas más frecuentes en la mujer, con inicio desde la etapa reproductiva. El 5 a 10 % de la población femenina presenta desórdenes de este tipo, ya sea por aumento en la secreción de andrógenos, aumento en la sensibilidad de los receptores a los mismos o una combinación de ambos. Suele ocasionar oligomenorrea, infertilidad, hiperplasia y carcinoma de endometrio, dislipemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Es fundamental llegar a un correcto diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse con o sin niveles elevados de andrógenos circulantes.¹⁴³

Hiperandrogenismo (HA): es el término utilizado para describir los signos clínicos más comunes en la mujer, tales como *hirsutismo, acné y alopecia*.¹⁴⁴

Hiperandrogenemia: se define por el valor de andrógenos cuando excede el percentilo 95 de controles eumenorreicas.¹⁴⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome hiperandrogénico se puede manifestar con:

- **Signos dermatológicos**, cuando afectan la unidad pilosebácea: **acné, hirsutismo, seborrea y alopecia**.
- **Disfunción ovárica**: **oligoanovulación, infertilidad**.
- **Alteraciones metabólicas**: **dislipemia, insulino resistencia (IR) y obesidad**.¹⁴³

La severidad clínica puede abarcar desde la molesta presencia de pelo terminal difuso, hasta virilización franca y cursar con ciclos menstruales regulares o alterados.

1) Acné tardío

Es el que se presenta después de los 18-20 años.¹⁴⁶

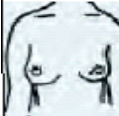
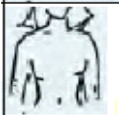
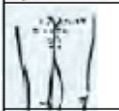
- Se considera acné a la presencia de cinco o más pústulas.
- Las zonas comprometidas pueden ser la cara, cuello, torso, dorso y nalgas.

Las lesiones acnéicas pueden ser no inflamatorias (comedones abiertos o cerrados) o inflamatorias (pápula, pústula o nódulo). Se debe establecer la severidad de las mismas, incluyendo el número, tipo y distribución.

2) Hirsutismo

- Es la aparición de vello terminal, duro, pigmentado, con un patrón de distribución masculino.
- Debe ser distinguido de la **hipertrichosis** que es el excesivo crecimiento de vello en forma generalizada en zonas no dependientes de andrógenos. La misma se relaciona al uso de ciertas drogas (minoxidil, difenilhidantoinatos etc.), factores genéticos o enfermedades sistémicas.
- Para su evaluación se utiliza el Score de Ferriman–Gallwey modificado (FGm), el mismo se determina asignando un puntaje de 1 a 4 según la densidad del vello en las distintas áreas, ver cuadro a continuación.

- Se ha consignado 8 como valor límite normal.¹⁴⁷
- Es un método semicuantitativo, subjetivo, depende de la etnia.
- Su validez es cuestionada por la falta de reproducibilidad entre distintos observadores.
- No es útil en la adolescencia pues es la etapa de crecimiento del pelo.

Áreas a evaluar	Puntaje de 0 a 4 0: sin hirsutismo 4: hirsutismo severo
 Parte superior del labio	
 Mentón Submandibular Área de la patillas	
 Parte superior del abdomen	
 Parte baja del abdomen Línea media infraumbilical	
 Periareolar	
 Brazo/Antebrazo	
 Muslo/pierna	
 Parte alta de la espalda	
 Parte baja de la espalda/nalgas	

En una publicación reciente de la **Androgen Excess and PCOS Society (AE/PCOS)** establece que con un Score de FGm entre 8-15 y sin trastornos del ciclo se debe iniciar tratamiento con ACO, sin previa evaluación bioquímica.¹⁴⁷ La postura de SAEGRE es considerar en cada paciente el motivo de consulta con el objeto de tenerlo en cuenta al momento de seleccionar un tratamiento.

3) Acantosis Nigricans

La característica sobresaliente es la piel aterciopelada, verrugosa e hiperpigmentada, debida a la acción mitogénica de la insulina en las células basales de la epidermis; se manifiesta fundamentalmente sobre el dorso del cuello, en axilas, debajo de los senos, en la vulva y otros pliegues del cuerpo. Se ha descrito hiperqueratosis, papilomatosis epidérmica, lipoatrofia y lipodistrofia.¹⁴⁸

El dorso del cuello es el área que presenta mayor correlación con los niveles de insulina en ayunas y el IMC.¹⁴⁹

4) Signos de virilización

- Citoromegalia, se define cuando el producto del diámetro sagital y transverso del glánde del clítoris es mayor de 35 mm.¹⁵⁰ El espesor normal del glánde del clítoris es menor de 5 mm.
- Cambios de la voz.
- Patrón de calvicie masculino.
- Atrofia mamaria.
- Desarrollo muscular.

5) Alteraciones del ciclo

Se considera ciclo normal aquel cuya duración es de 27-34 días¹⁵¹, ovulatorio y con fase lútea adecuada, cuando tiene un valor de progesterona mayor a 10 ng/ml en día 20-24.¹⁵²

- Oligomenorrea: ciclos mayores de 35 pero menores de 90 días.
- Anovulación crónica: si tiene menos de 7 ciclos por año o si los ciclos son regulares pero la progesterona en día 20 a 24 presenta un valor menor de 4 ng/ml.
- Amenorrea: ausencia de menstruación por más de 3 meses, descartando embarazo.

En las pacientes clínicamente hiperandrogénicas y eumenorreicas se debe confirmar la presencia de ovulación.¹⁵³

Los niveles de progesterona varían ampliamente durante la fase lútea media y tardía pues la secreción por el cuerpo lúteo es pulsátil; se han observado valores que oscilan entre 2.5 a 40.1 ng/ml de un pulso a otro. Frente a un valor bajo se recomienda repetir su medición en otro ciclo.¹⁵⁴

En la adolescencia pueden presentarse ciclos irregulares sin que esto implique la presencia de patología.¹⁵⁵

6) Obesidad

Representa un riesgo para la salud.¹⁵⁶ Los métodos directos de evaluación de la masa grasa no están disponibles en la práctica clínica habitual, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura nos permiten estimarla.

a) Índice de masa corporal

Presenta una alta correlación con la grasa corporal y se obtiene dividiendo el peso corporal sobre la talla al cuadrado, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (metros)}^2$$

En 1998 el National Institutes of Health (NIH) recomendó el uso del IMC para definir y clasificar la obesidad.¹⁵⁷ (Ver Tabla 8)

IMC (kg / m ²)	CLASIFICACIÓN
< de 18,5	Bajo peso
18,5 – 24,9	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidad clase I
35 – 39,9	Obesidad clase II
> 40	Obesidad clase III

Tabla 8: Clasificación del Sobrepeso en Adultos. Adaptado de la OMS.¹⁵⁸

El IMC no expresa en qué partes del cuerpo se encuentra acumulada la grasa, esto es importante pues cuando está localizada en la cavidad abdominal (obesidad central o androide), el individuo tiene mayor riesgo de sufrir enfermedades metabólicas secundarias al sobrepeso. El IMC refleja la obesidad total, la relación cintura cadera y la medida de la cintura son marcadoras de la masa grasa intra-abdominal.

b) Circunferencia de Cintura

Se mide con una cinta métrica inextensible en una línea a media distancia entre cresta ilíaca y última costilla. El último Consenso de la International Diabetes Federation (IDF) para la definición de síndrome metabólico (2005), acordó que circunferencia de la cintura debe ser menor de 80 cm en las mujeres y 94 cm en varones. Estos valores varían en los distintos grupos étnicos. Ver Anexo 3: cuadro 5

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO

Es importante conocer si el origen del exceso de andrógenos es farmacológico, tumoral o funcional.

Prevalencia de situaciones clínicas que cursan con exceso de andrógenos.¹⁵¹

SOP	82%
HA clínico con hiperandrogenemia y ciclos ovulatorios	6.75%
Hirsutismo idiopático	7%
HAIRAN	3.1%
HSCNC	1.6%
HSC	0.6%
Tumores	0.2%
Disfunción tiroidea	0.7% (La prevalencia de hipotiroidismo manifiesto en la población general es de 1.5 %)
Hiperprolactinemia	0.3%

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico, HAIRAN: Hiperandrogenismo Insulinorresistencia con Acantosis Nigricans, HSCNC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita no Clásica, HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica.

1) Causas farmacológicas

El danazol, ácido valproico, las progestinas androgénicas, presentes en algunos contraceptivos orales y el uso de esteroides anabólicos pueden causar hirsutismo. Es interesante remarcar que el uso de estos últimos en los jóvenes ha aumentado y tiene una prevalencia del 6.6 % en varones y 2.2 % en mujeres.¹⁵⁹ Una lista más detallada de los medicamentos que pueden desencadenar un cuadro de hirsutismo en el Anexo 3 Tabla 1.

2) Tumores

Los tumores se caracterizan por la rápida progresión de síntomas y signos de virilización.

Tumores de **origen ovárico** generalmente exhiben baja malignidad; se describen los siguientes tipos:

Células de Sertoli-Leydig	Células esteroideas
Células de Leydig	Teratoma
Células lipoides	Gonadoblastoma
Teca- granulosa	Ginandroblastoma
Células de Hilio	

Tumores de **origen adrenal** son menos frecuentes e incluyen:

- Adenomas: generalmente secretan T.
- Carcinomas: secretan DHEA, DHEAS y cortisol; habitualmente presentan las manifestaciones clínicas de hipercortisolismo o severo hiperandrogenismo de rápida evolución, clitoromegalia y acantosis.¹⁶⁰

El diagnóstico se confirma con pruebas de laboratorio y estudios por imágenes.

- Los niveles de T generalmente son mayores de 2.0 ng/ml, (2 a 2.5 veces el límite superior normal), valores que también pueden hallarse en SOP e hipertecosis, aunque, se han descrito 20% de tumores de ovario y 10 % de tumores adrenales con valores de T menores de 2.0 ng/dl.¹⁶¹
- Los niveles de DHEAS mayores de 7000 ng/dl sugieren la presencia de un tumor adrenal, valores menores no lo descartan, se debe tener en cuenta que algunos carcinomas pierden la capacidad de sulfatar DHEA y por lo tanto un valor normal de DHEAS no excluye el diagnóstico.¹⁹

3) Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutación en genes que codifican las enzimas involucradas en la síntesis del cortisol. El déficit de 21-hidroxilasa, 11-β hidroxilasa y 3β- hidroxisteroide deshidrogenasa, se caracteriza por aumento de los niveles circulantes de andrógenos. La deficiencia de 21- hidroxilasa, es la más frecuente, representa alrededor del 90 % de todos los casos de HSC. La hiperplasia por déficit de 11-β hidroxilasa representa el 5-8 %^{162, 163} en tanto que la deficiencia de 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa se produce en menos del 2% de todas las HSC.

Cuando la alteración compromete casi totalmente la actividad enzimática se habla de **formas clásicas** o completas, si el déficit enzimático es parcial se habla de formas de **aparición tardía, o no clásica (HSCNC)**. Cuando solo se demuestra una alteración bioquímica compatible con un déficit enzimático sin expresión clínica, se habla de **hiperplasia suprarrenal críptica**.¹⁶³

La forma no clásica o de aparición tardía debida al deficit de 21- hidroxilasa es la que tiene mayor prevalencia, en general afecta a 1-5% de las mujeres hirsutas aunque varía de acuerdo con la población estudiada,¹⁶² la Sociedad de Exceso de Andrógenos estima que la misma es del 1-10%.¹⁶⁴ También se han reportado casos de aparición tardía, por déficit de 11-β hidroxilasa y de 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa.¹⁶⁵

La presentación clínica de la HSCNC en las mujeres con frecuencia es prácticamente indistinguible de otros desordenes hiperandrogénicos, tales como la pubarca prematura o el SOP.

El diagnóstico diferencial de **HSCNC (por déficit de 21-hidroxilasa)** se basa en la determinación de **17 hidroxiprogesterona (17OH-Prog)**

En la deficiencia de 11-β hidroxilasa, se encuentran elevadas principalmente la 17-Hidroxiprogesterona y el 11-desoxicortisol, mientras que en la deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa aumentan la 17 hidroxipregnenolona, la DHEAS y la 17OH-Prog, esta última debido a la actividad extrasuprarrenal de la isoenzima tipo I.¹⁶⁵

4) Otras endocrinopatías

El **hipotiroidismo** y la **hiperprolactinemia** deben ser descartados ya que pueden ser causa de trastornos menstruales y exceso de andrógenos.

En el hipotiroidismo se produce una disminución de la proteína transportadora de andrógenos con el consiguiente aumento de andrógenos libres.

El aumento de prolactina sérica a veces se encuentra asociado con aumento de DHEAS, de cortisol o aldosterona¹⁶⁶ se han identificado receptores de prolactina en las tres capas de la corteza adrenal.¹⁰⁰

La **acromegalia** es una enfermedad rara en la mujer en edad fértil. Se caracteriza por un crecimiento exagerado de los huesos de la cara, mandíbula, manos, pies, cráneo y agrandamiento de las vísceras y otros tejidos blandos. Generalmente se acompaña de irregularidades menstruales, en algunos casos hirsutismo, acné y alopecia de patrón masculino.¹⁶⁷ Induce un estado de IR e hiperinsulinismo. Para confirmar el diagnóstico se debe medir IGF 1.¹⁶⁸

5) HAIRAN (Hiperandrogenismo Insulino Resistente con Acantosis Nigricans)

Está asociado a severas anomalías en la acción de la insulina, debidas a defectos a nivel del receptor y/o post receptor de la misma. Se vincula a un alto grado de morbilidad, incluyendo diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

La mayoría de los pacientes muestran una importante **acantosis**. En algunos casos por la **severa androgenización** puede ser confundido con neoplasias productoras de andrógenos.

Se diferencia del SOP por presentar un mayor grado de IR e hiperinsulinismo, los niveles de **insulina basales** generalmente son **mayores de 80 uU/ml y luego de la administración de glucosa, mayores de 300**¹⁵¹ **o 500 uU/ml,**¹⁶⁸ según diferentes autores, siempre que las células pancreáticas funcionen adecuadamente.

También puede encontrarse alterado **el perfil lipídico**.

6) Hipertecosis

No es una categoría diagnóstica específica de exceso de andrógenos en sí misma, es un signo de otros desórdenes, solo se refiere a un diagnóstico histopatológico y no a un cuadro clínico.¹⁶⁸

Se caracteriza por la presencia de islotes de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico. Las mismas no están confinadas alrededor de los quistes foliculares como en el SOP, sino que se desarrollan en todo el estroma y son esteroideogénicamente activas.¹⁶² La mayoría de las mujeres que presentan hipertecosis sufren HAIRAN.¹⁶⁸

Generalmente se encuentran niveles altos de andrógenos circulantes, T en rango tumoral (> 2.0 ng/ml) con niveles bajos de FSH, LH y niveles de insulina basales y post estímulo elevados.¹⁶⁸

7) Síndrome de Cushing

Los signos característicos atribuidos al exceso de corticoides son:

Distribución centrípeta de la grasa
Giba dorsal
Estrías rojo-vinosas
Osteoporosis
Aumento de peso

Facies pletóricas
Intolerancia a la glucosa
Miopatía proximal (debilidad muscular)
Hipertensión

Si una paciente hiperandrogénica no presenta las manifestaciones características pero tiene un IMC aumentado, redistribución grasa o huesos supraclaviculares ocupados, hipertensión arterial, modificación en el carácter, se debe descartar el **Síndrome de Cushing**, en cuyo caso se recomienda:

- La determinación de cortisol en saliva a las 23 horas.
- El test de inhibición con 1 mg de dexametasona (Nugent) administrada a la 23 horas y determinación de cortisol a las 8 horas día siguiente (valor de cortisol < 1.8 µg/dl descarta el síndrome).¹⁶⁹

8) Hirsutismo idiopático

Se diagnostica ante una paciente hirsuta, con ecografía ginecológica y niveles de andrógenos normales, ovulación confirmada y luego de descartar las restantes patologías que cursan con exceso de andrógenos. Muchas de estas pacientes tienen hiperactividad de la 5 alfa reductasa, por lo cual algunos autores sugieren realizar el dosaje de 3 alfa diol glucurónido, aunque no hay consenso sobre la utilidad del mismo como marcador de aumento de la conversión periférica. Se ha demostrado que un 20 % de mujeres con hirsutismo idiopático presentan valores normales del mismo.¹⁷⁰

9) Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

De los estados hiperandrogénicos en edad reproductiva, el SOP es el que se presenta con mayor frecuencia; se da en el 75 % de las mujeres hirsutas y en el 10% de las que sufren de irregularidades menstruales.

En la mayoría de las mujeres los síntomas aparecen en el período peripuberal o en la adolescencia, pero debido a los cambios propios del desarrollo puberal normal se dificulta el diagnóstico.¹⁵⁵ En ciertos casos se presenta como adrenarca prematura.¹⁷¹

En 1721, Vallisneri en Italia describió una paciente infértil y moderadamente obesa, con ovarios agrandados, blanquecinos y brillantes que parecían huevos de paloma. En Francia, Chereau llamó a ese tipo de ovarios “testículos femeninos”.

En 1935, Irving Stein y Michael Leventhal describieron la coexistencia de amenorrea y ovarios aumentados de volumen con múltiples quistes foliculares, cuyas pacientes presentaban alteraciones menstruales con infertilidad, hirsutismo, escaso desarrollo mamario y obesidad.¹⁷² Así sentaron las bases de lo que Joe V. Meigs llamaría, en 1949, “Síndrome de Stein y Leventhal”, abrieron para la medicina una discusión que aún continúa.¹⁷³ Hay controversias para establecer los criterios diagnósticos del mismo, especialmente cuando no todos los signos y síntomas clásicos característicos de la patología están presentes, por lo cual se han realizado diferentes consensos.

En 1990 en una reunión de expertos convocada por el National Institute of Health / National Institute Child Health and Human Development (NIH / NICHD) se define al SOP como la evidencia de HA clínico y / ó bioquímico asociada a oligoovulación crónica luego de excluir otras patologías.¹⁷⁴

En 2003 se organizó otra reunión de expertos en Rotterdam convocada por la European Society of Human Reproduction and Embryology / American Society of Reproductive Medicine (ESHRE / ASRM) que amplió esta definición agregando el diagnóstico por imágenes. Para ellos se deben cumplir 2 de los 3 criterios siguientes: oligoovulación o anovulación, HA clínico y / o bioquímico y ovario poliquístico por ecografía; como en el consenso anterior se exige la exclusión de otras etiologías.^{175 176}

En 2006, la Androgen Excess Society (AES) concluye que el SOP debe ser considerado en primer término como un trastorno de exceso de andrógenos o HA. Reconocen que pueden existir formas sin evidencia clara de HA, que deben ser validadas con más datos. Para esta Sociedad el diagnóstico de SOP debe cumplir con los siguientes criterios: Hiperandrogenismo (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) y disfunción ovárica (oligoanovulación y/u ovarios poliquísticos) con exclusión de desordenes asociados.¹⁵³

En el 2008, la Androgen Excess and PCOS Society (AE/PCOS) reafirma los criterios del año 2006 para establecer el diagnóstico de SOP.¹⁶⁴

Etiología

El origen del SOP es desconocido, incluye probablemente un grupo de distintas enfermedades con similares fenotipos clínicos pero diferentes procesos fisiopatológicos subyacentes, que atentan en algunos casos, contra la expresión de genes protectores.

Hay evidencias que sugieren que es el resultado de un complejo desorden multigénico; hasta la fecha se han evaluado más de 70 genes predisponentes, pero precisamente debido a la heterogeneidad genética y fenotípica, los resultados de muchos estudios han quedado inconclusos. Los hábitos y costumbres pueden afectar la expresión de dichos genes.^{177 178 179 171}

Su prevalencia es mayor entre los familiares de una paciente afectada, que en la población general.¹⁸⁰ El 50% de las hermanas de mujeres con SOP presentan niveles elevados de T plasmática y el 50% restante tiene irregularidades menstruales. Existe una fuerte relación entre adolescentes con SOP y padres que presentan algún componente del síndrome metabólico.¹⁸¹

El exceso de andrógenos prenatales puede programar al sistema neuroendocrino a desarrollar exceso de LH, hiperandrogenismo adrenal y ovárico, amenorrea e insulino resistencia (IR) en la pubertad.^{182 183} Niñas con bajo peso al nacer, debido a retardo de crecimiento intrauterino, presentan alto riesgo de desarrollar adrenarca prematura y consecuentemente SOP.^{145 171}

La gran heterogeneidad de la enfermedad ha hecho que numerosas teorías intentaran explicar su etiología. Así, se postula un **defecto en la acción y/o secreción de la insulina** que llevaría a IR e hiperinsulinemia compensatoria, tanto en delgadas como en obesas.¹⁸⁴ Se sugiere también un **defecto neuroendocrino primario** que produce un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH, debido a un incremento en la sensibilidad de la hipófisis al estímulo de Gn-RH. Una tercera teoría avala un **defecto en la síntesis de andrógenos adrenales /ováricos** que se traduce en el aumento de la producción de los mismos,¹⁸³ efecto atribuible a una desregulación hereditaria de la esteroidogénesis.¹⁸⁵

Hasta el momento no se ha descrito un único mecanismo que pueda explicar todas las manifestaciones del síndrome, sin embargo la **hipótesis de la fosforilación de la serina** puede potencialmente explicar las dos principales manifestaciones del SOP, la hiperandrogenemia y la IR, a través de un único mecanismo autosómico dominante, aunque no en todas las pacientes con SOP.¹⁸⁴

Manifestaciones clínicas del SOP

Los hechos más característicos son: el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y los ovarios poliquísticos. El hiperandrogenismo es el componente más prominente y constante, pero depende fuertemente de la etnia, el grado de obesidad y la edad. La anovulación crónica es más

fácil de diagnosticar que el hiperandrogenismo dado que los principales signos clínicos, la oligomenorrea y amenorrea varían en duración pero generalmente no son ambiguos.¹⁸⁶ La prevalencia de lo mismos varía de acuerdo a distintos autores.

Disfunciones Menstruales	75 %
Eumenorrea Aparente (oligoanovulación subclínica)	20 %
Hirsutismo	60-90 %
Hiperandrogenemia	60-80 %
T elevada	36,8%
Tol elevada	68,4%
Acné	15-25 %
Alopecia de patrón masculino	5 %
Ovarios poliquísticos	75 %
Infertilidad	55-75 %
Obesidad	40-60 %
IR e Hiperinsulinemia compensatoria	70-80 %

Hechos clínicos: prevalencia.^{153 y 168}

Ovarios poliquísticos (OPQ)

De acuerdo con el Consenso de Rotterdam los OPQ se definen por:

- La presencia de 12 ó más folículos de 2 a 9 mm de diámetro en uno o ambos ovarios y/o volumen ovárico mayor de 10 cm³
- Con un ovario que cumpla esta definición es suficiente.
- La presencia de un folículo mayor o igual de 10 mm o presencia de cuerpo lúteo, invalida el diagnóstico.

Esta definición no se aplica a mujeres que estén tomando ACO.

La ecografía transvaginal se debe realizar entre los días 2-5 del ciclo.^{175 176}

El aumento de la ecogenicidad y/o el volumen estromal son específicos de un OPQ pero se ha demostrado que la medición del volumen ovárico es un buen marcador para la cuantificación del estroma en la práctica clínica.^{187 188}

Los OPQ pueden estar presentes en el 20 % de mujeres normales¹⁵⁵ y en otras patologías que cursan con exceso de andrógenos. El 75 % de las mujeres adultas diagnosticadas con SOP y el 55 % de las adolescentes, presentan OPQ.¹⁸⁹

Insulino Resistencia

La disminución de la sensibilidad a la insulina es independiente del grado de adiposidad y de los niveles de andrógenos. La IR puede contribuir al hiperandrogenismo y a anomalías en las gonadotrofinas a través de numerosos mecanismos. Los niveles elevados, reducen la concentración de SHBG aumentando la ToBio y pueden servir como cofactor estimulando la producción de andrógenos adrenales y ováricos.¹⁸⁶ En el ovario además de actuar sobre su propio receptor, la insulina se une al receptor de IGF 1, aumentando la producción de andrógenos de las células de la teca en respuesta a LH.^{150 190 191}

La prevalencia de IR en la población general es del 20-25%, mientras que en pacientes con SOP es del 70%; el 30% restante generalmente tiene valores medios de insulina mayores que los controles normales.¹⁷⁶

La obesidad está presente en el 30 al 60-75% de los casos de SOP.^{192 168} En pacientes obesas la prevalencia de intolerancia a la glucosa (ITG) es de 30-40% y de diabetes tipo 2 del 10%,¹⁹² en pacientes delgadas es menor, 10,3% y 1.5% respectivamente.¹⁸³

La presencia de IR y obesidad, ambos componentes del Síndrome Metabólico (SM).¹⁹³ amplifican la severidad de la presentación.¹⁵⁵ y aumentan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular.

El Consenso de Rotterdam propone:

- No es necesario evaluar IR para hacer el diagnóstico de SOP y tampoco para seleccionar el tratamiento.
- En las mujeres obesas se debe controlar el SM e incluir un test de tolerancia a la glucosa (TTOG) con una sobrecarga oral.
- En las mujeres no obesas se deben evaluar factores de riesgo para IR.¹⁷⁵

La AES recomienda realizar TTOG:

- A todas las pacientes con SOP, como screening de ITG
- A las pacientes con tolerancia a la glucosa normal y factores de riesgo: cada 2 años.
- A las pacientes con ITG: todos los años.
- A las adolescentes con SOP como screening para ITG cada 2 años.¹⁹⁴

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

- 1) Interrogatorio
- 2) Examen físico
- 3) Exámenes complementarios

1) Interrogatorio

*Al evaluar a la paciente que consulta por hiperandrogenismo, se debe realizar un buen **interrogatorio**, consignar **antecedentes personales, familiares**, registrar el **comienzo de los síntomas**, así como la **severidad y progresión** de los mismos.*

Antecedentes personales	Antecedentes familiares
Peso al nacer Edad de la telarca Adrenarca y menarca Características de los ciclos menstruales: (frecuencia, duración). Abortos espontáneos Enfermedades preexistentes Consumo de drogas (Ver Anexo 3: cuadro 1)	Hirsutismo Acné Desórdenes menstruales Infertilidad, SOP Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) Obesidad, resistencia insulínica Hipertensión Diabetes Enfermedad cardiovascular Alopecia temprana en hombres

Se debe considerar el motivo de consulta: fertilidad, control de la fertilidad, o sólo la preocupación estética. La metodología para el diagnóstico es la misma pero el tratamiento puede ser diferente. Actualmente distintos autores sugieren primero corregir lo que a la mujer "le preocupa, la limita", si es el exceso de vello, depilarse, si es el acné, tratarlo.¹⁹⁵

2) Examen físico: comenzar con la búsqueda de signos clínicos relacionados al HA

Acné tardío	Control de tensión arterial
Hirsutismo	Talla
Seborrea	Peso
Alopecia frontoparietal	Circunferencia de cintura
Distribución de la grasa	Índice de masa corporal
Acantosis Nigricans	Palpación de la glándula tiroides
Clitoromegalia	Tacto vaginal*
Galactorrea	Exámen de genitales externos
Rasgos característicos de S. Cushing	
Rasgos característicos de acromegalia	

*Excepto pacientes que no hayan tenido relaciones sexuales.

3) Exámenes complementarios

La Androgen Excess and PCOS Society (AE/PCOS) jerarquizan el Score de FGm y los trastornos del ciclo para solicitar el estudio bioquímico y establecer diagnóstico diferencial. Una vez realizado el examen clínico y teniendo en cuenta el diagnóstico presuntivo se solicitan estudios de laboratorio y/o imágenes para confirmar el mismo.

Determinaciones basales	T total y/o fracciones, SHBG DHEA-S, Δ_4 androstenediona 17 Hidroxiprogesterona TSH Prolactina
Con alteraciones del ciclo	FSH, LH
Estudio de complicaciones metabólicas	Glucosa, insulina, HOMA, perfil lipídico
Obesidad, acantosis o antecedentes familiares	TTOG

Estudios de laboratorio sugeridos

Para la interpretación de los marcadores bioquímicos de hiperandrogenismo se deben tener presente que aún cumpliendo con todos los requisitos preanalíticos, diferentes circunstancias influyen en los resultados.

➤ **Testosterona:** su determinación es de limitado valor diagnóstico, dado que no es un marcador sensible, salvo en el caso de tumores. Presenta un alto coeficiente de variación en la zona de los valores de referencia para mujeres y un bajo índice de individualidad⁶. Esto explica el hallazgo de casos de hirsutismo muy acentuado con severas alteraciones del ciclo donde los niveles de T se encuentran dentro de los límites de referencia para el método.⁴⁴

➤ **ToL:** Es buen indicador de exceso de andrógenos; se encuentra aumentada con mayor frecuencia que T. Es útil en casos de hiperandrogenismo con valores de T y DHEAS normales. Es equivalente a la ToBio cuando se realiza por método de cálculo. El mismo requiere de la determinación de SHBG, la cual es modificada por diferentes situaciones fisiológicas. Algunos autores recomiendan solicitar ambas, T y Tol, sin embargo en el último consenso de la AES/PCOS, la utilización de la Tol es considerada el mejor marcador de hiperandrogenemia.¹⁶⁴
¹⁹⁶

➤ **SHBG:** Facilita la interpretación del resultado de T, ¹⁶⁴ en pacientes que no reciban anticonceptivos orales, de lo contrario deberán suspenderse al menos dos meses previos a los estudios. En pacientes con SOP los valores bajos pueden orientar para identificar grupos de riesgo relacionados con hiperinsulinismo,¹⁹⁷ aunque no está definido cual sería el valor de corte. (Ver Anexo 1: SHBG).

➤ **Índice de andrógenos libres (FAI):** Actualmente se ha revalorizado la utilidad del FAI, sus resultados no son equivalentes a los valores de Tol, aunque en mujeres existe una correlación aceptable.¹¹³
Algunos autores sugieren que junto con Tol y ToBio es un marcador confiable y superior a otros andrógenos, para definir exceso de los mismos, en pacientes con SOP.¹⁹⁸
Otros sugieren que el FAI es un marcador potencialmente mejor que la T y ToBio por presentar menor solapamiento de valores entre poblaciones de pacientes con SOP y normales, pero una vez realizado el diagnóstico, las tres presentan igual utilidad para monitorear los cambios en el status androgénico.⁴⁴
No hay acuerdo sobre el valor de corte de normalidad,¹⁹⁹ dado que es método dependiente. En general valores ≥ 4.5 son considerados indicadores de hiperandrogenismo bioquímico,^{200 201} otros autores utilizan un valor de corte de > 8 para definir hiperandrogenemia.⁴⁴

➤ **Adiona:** Cuando los resultados de T están dentro los valores de referencia, un valor de Adiona en el límite superior o aumentado puede ser de utilidad, encontrar Adiona elevada incrementa en un 10% el diagnóstico de HA.^{202 203 153}
Es útil como control en el tratamiento de la HSCNC por déficit de 21-hidroxilasa.

➤ **DHEAS:** Un 25% de las pacientes con SOP presentan aumento de DHEAS y en un 10% es el único andrógeno aumentado.^{153,164,196.}

➤ **FSH y LH:** El consenso de Rotterdam considera que la determinación de LH o la relación LH/FSH no son necesarias para el diagnóstico de SOP, sin embargo son útiles para diferenciar falla ovárica prematura e hipogonadismo hipogonadotrófico de SOP.²⁰⁴
En la adolescencia la determinación de FSH y LH tiene escaso valor, en la mujer adulta se solicitan en todas las pacientes con trastornos del ciclo y búsqueda de fertilidad. Conocer los niveles de FSH es de utilidad para determinar el tratamiento a seguir en esos casos. Las pacientes delgadas con SOP son las que presentan con mayor frecuencia alteración de las gonadotrofinas. Niveles elevados de LH pueden ser orientadores del diagnóstico, al igual que la relación LH/FSH mayor de 1.²⁰⁵
En el caso de pacientes obesas, en general las gonadotrofinas tienen valores bajos.^{183, 148}

➤ **17-Hidroxiprogesterona:** Se debe tener en cuenta que hay diversos factores que influyen en la medición de la 17OH-Prog, la misma se caracteriza por presentar:

- Patrón de secreción diurno semejante al del cortisol.
- Aumento durante la fase lútea del ciclo menstrual y en el embarazo.

⁶ Índice de individualidad: Ver Pág. 14

- Gran variabilidad intraindividual sobre todo en las pacientes hiperandrogénicas.²⁰⁶

Frente a un valor basal por encima de 2.0 ng/ml se recomienda realizar por lo menos dos determinaciones y/o la prueba de estímulo con ACTH sintética.^{168, 151} (Ver Anexo 2)

➤ Estudio de las complicaciones metabólicas

Las pacientes con SOP presentan una alta prevalencia de patologías metabólicas asociadas a la IR, debido al impacto que las mismas tienen sobre la calidad de vida, es necesario evaluar su presencia para instaurar medidas terapéuticas y preventivas tanto en las afectadas como en el grupo familiar.

En los últimos años, una serie de grupos de expertos han intentado desarrollar criterios clínicos para definir el síndrome Metabólico. Los criterios más ampliamente aceptados fueron los de la OMS,²⁰⁷ los del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR),²⁰⁸ los del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)²⁰⁹ y los de la International Diabetes Federation (IDF).²¹⁰ Todos los grupos están de acuerdo con los componentes básicos del síndrome: obesidad, resistencia insulínica, dislipemia, e hipertensión. Sin embargo, aplican diferentes criterios clínicos para identificar la constelación de componentes, según que el énfasis esté puesto en la detección de diabetes o en la enfermedad cardiovascular. Desde una perspectiva clínica, la definición del ATP III es probablemente la más útil. (Ver Anexo 3 cuadro: 5)

- **Glucosa en ayunas y/o TTOG** (Ver Anexo 3 cuadro:2)

La mayoría de las mujeres adultas con SOP tienen glucemia normal, en ayunas.

La glucosa en ayunas (Glu_{Ay}), la relación Glu_{Ay}/Ins_{Ay} y el HOMA (Homeostasis model assessment) un índice de insulino resistencia, en la adolescencia son pobres predictores de ITG y diabetes tipo 2.

Se aconseja realizar en ambos grupos TTOG 2 hs post 75 g de glucosa para screening de ITG y diabetes tipo 2 en ambos grupos.^{211, 212, 213, 214}

- **Test de tolerancia oral a la glucosa** (Ver Anexo 3)

- ♦Determinación de Glucosa basal.
- ♦Ingestión de una solución de glucosa (75 gramos de glucosa anhidra disuelta en 375 ml de agua) en forma lenta para evitar el espasmo pilórico.
- ♦Determinación de glucosa a los 120 minutos post sobrecarga .²¹⁵

- **Insulina** (Ver Anexo 3 cuadro 4)

Los índices que se usan más frecuentemente para evaluar IR emplean además de la medición basal de glucosa, la de insulina.^{216 217 218 219 220} Esta ultima muestra gran variabilidad de los resultados entre distintos laboratorios, probablemente debido a la falta de estandarización de los ensayos, aunque las discrepancias son multifactoriales y no explicables solo por la performance analítica.²²¹

En la adolescencia, existe una IR fisiológica previa a la menarca que se produce entre los estadios III y IV de Tanner. Esto debe ser considerado al interpretar los resultados.²²²

➤ Otras determinaciones

- En las pacientes con SOP, la dislipemia es la anomalía metabólica más frecuente; según los criterios de ATPIII, la prevalencia de al menos uno de los lípidos alterado (en el límite superior de la normalidad o elevado), es de aproximadamente del 70%.¹⁶⁴ Trabajos recientes demuestran que estas alteraciones están ligadas a la obesidad concomitante más que al SOP en sí mismo.¹⁸⁶
- Las sustancias metabólicamente activas del tejido adiposo visceral pueden facilitar la síntesis de andrógenos en el ovario y la adrenal, en mujeres predispuestas.²²³ Estas adipocitoquinas además son importantes predictoras de SM. La **ghrelina** refleja los cambios metabólicos y hormonales característicos del SOP, muestra correlación inversa con la leptina, IMC y T.²²⁴ Los niveles de **leptina** aumentan con el IMC, aumento de la circunferencia de cintura e insulina. La **adiponectina** muestra una significativa disminución en las pacientes obesas con SOP.²²⁵
- También pueden encontrarse elevados los niveles de marcadores de inflamación y disfunción endotelial: **fibrinógeno, PAI 1, Proteína C reactiva, factor de Von Willebrand, citoquinas, TNF, moléculas de adhesión.**^{186, 158}
- La **hormona antimülleriana** podría ser utilizada como complemento de la ecografía pues sus niveles correlacionan con la cantidad de folículos antrales. Esto podrá facilitar el diagnóstico de SOP en circunstancias donde los estudios por imágenes son inapropiados o no viables.¹⁸⁶

➤ Estudios por imágenes.

1) Síndrome de ovario poliquístico

- Ecografía transvaginal *

2) Hiperandrogenismo tumoral

- Ecografía transvaginal *
- Ecografía suprarrenal
- TAC suprarrenal con contraste, con cortes ultrafinos
- PET con acetato marcado con ¹¹C

*Excepto pacientes que no hayan tenido relaciones sexuales

Conclusiones:

La evaluación de la paciente hiperandrogénica es un verdadero desafío para el equipo de salud.

➤ Es de fundamental importancia realizar un exhaustivo interrogatorio y examen clínico, jerarquizando las inquietudes de la paciente en el momento de la consulta.

➤ La determinación de los niveles de andrógenos solo contribuye al diagnóstico de los estados hiperandrogenicos, permite en algunos casos conocer su origen y grado de secreción.

➤ *Para la correcta interpretación de los resultados, además de las variables pre-analíticas que pueden influir sobre la concentración sérica de los mismos, se deben tener en cuenta las limitaciones y variaciones metodológicas. La mayoría de los ensayos, utilizados de rutina carecen de la sensibilidad y especificidad necesarias para comportarse como marcadores bioquímicos de hiperandrogenismo, particularmente la testosterona total, por lo tanto el diagnóstico es fundamentalmente clínico.*

El diagnóstico temprano permitirá instaurar las intervenciones apropiadas para evitar las consecuencias a largo plazo y mejorar así la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Trastornos de andrógenos en el Varón⁷

Introducción

El hipogonadismo masculino es un síndrome que involucra la falla testicular en cuanto a la producción de andrógenos y de una espermatogénesis adecuada. La deficiencia pura androgénica suele mencionarse como hipogonadismo pero también como hipoandrogenismo masculino.

El diagnóstico de hipogonadismo surge de una combinación de hallazgos clínicos y bioquímicos; las manifestaciones clínicas dependen del momento de la vida en que se presenta el déficit hormonal. Si el inicio del hipogonadismo es prepubebral, la principal manifestación clínica es la ausencia o evolución incompleta del desarrollo puberal. Si el hipogonadismo se instala en la vida adulta, los signos y síntomas serán: pérdida de los caracteres sexuales secundarios, disfunción sexual (manifestada como disfunción eréctil y/o disminución de libido), infertilidad, disminución de la masa ósea y síndrome metabólico, entre otros.

La evaluación hormonal es mandataria en pacientes con expresión clínica clásica; pero además se aconseja realizarla en condiciones que cursan con alta prevalencia de déficit de andrógenos como:

- a. Tumor de hipófisis, antecedentes de irradiación u otras enfermedades de la región selar y paraselar
- b. Tratamiento con fármacos que afecten la síntesis producción o acción de la testosterona (corticoides, ketoconazol, opioides y otros)
- c. Pérdida de peso asociada al HIV
- d. IRC y Hemodiálisis
- e. EPOC moderado a severo
- f. Infertilidad
- g. Osteoporosis y fractura ante trauma mínimo

⁷ Autor: Dr Pablo Knoblovits

- h. Antecedente de trauma o lesión testicular
- i. Diabetes tipo II y síndrome metabólico

Causas de Hipogonadismo en el hombre

Habitualmente se clasifican de acuerdo con el origen del déficit en hipo o hipergonadotróficos.

En el hipogonadismo hipogonadotrófico, también denominado secundario, la falla se encuentra a nivel del hipotálamo o la hipófisis. En presencia de testosterona baja y niveles normales de gonadotrofinas hablamos de hipogonadismo normogonadotrófico; desde el punto de vista fisiopatológico es equivalente al hipogonadotrófico, dado el nivel “inadecuadamente” normal de las gonadotrofinas para el bajo nivel de testosterona presente. Las causas más frecuentes son:

A) Hipogonadismo secundario (hipo o normogonadotrófico)

1) Causas Congénitas

a) Déficit aislado de gonadotrofinas

- Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático congénito
- Síndrome de Kallmann: esporádico o familiar
- Mutación del receptor de GnRH
- Asociado a hipoplasia suprarrenal congénita (mutación del DAX1)
- Déficit aislado de LH (síndrome del eunuco fértil) y de FSH
- Síndrome de Prader-Willi

b) Déficit combinado de hormonas hipofisarias (mutación de genes que codifican factores tempranos de transcripción: *ESX1* / *LHX3* / *PROP1* / *PROUP1*)

c) Trastornos Diversos: síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Bardet-Biedl, hemocromatosis

2) Causas Adquiridas

- Causas Estructurales

Tumores: craneofaringiomas, adenomas pituitarios. germinomas, gliomas, meningiomas

Enfermedades Infiltrativas: sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis X

Hipofisitis linfocitaria

Traumatismo craneano

Terapia Radiante

Apoplejía hipofisaria

- Causas Funcionales

Dieta

Hiperprolactinemia no asociada a tumores
Hipogonadismo Hipogonadotrófico Idiopático Adquirido
Esteroides Anabólicos
Corticoterapia
Analgésicos Narcóticos: opioides
Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño
Enfermedades generales

B) Hipogonadismo primario (hipergonadotrófico)

1) Causas genéticas y/o congénitas

- Síndrome de Klinefelter y sus variantes
- Varón XX
- Distrofia miotónica
- Atrofia muscular espinobulbar (síndrome de Kennedy)
- Síndrome de Noonan
- Por defectos enzimáticos: déficit de 3β HSD, de 17β HSD, de citocromo p450 17, de 5α reductasa
- Síndrome de testículos evanescentes

2) Causas infecciosas

- Orquitis urliana, bacteriana, por chlamydia, etc

C) Otras causas de hipogonadismo

Hipogonadismo de comienzo tardío (andropausia)

Síndrome de Insensibilidad parcial a los andrógenos

Resistencia a LH (mutación del receptor de LH forma parcial)

Factores tóxicos y fármacos:

- Bloqueo de síntesis (ciproterona, espironolactona, ketoconazol, etanol)
- Aumento de SHBG (fenitoína, carbamazepina, levotiroxina)
- Tóxicos directos (agentes alquilantes, ciclofosfamida, plomo)
- Competencia con el receptor (espironolactona, ciproterona, cimetidina, ranitidina, omeprazol)
- Radiaciones ionizantes
- Drogas de abuso

Enfermedades sistémicas

Disfunción tiroidea, hipercortisolismo, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática y otras hepatopatías graves, drepanocitosis, desnutrición y trastornos alimentarios, enfermedad de Hodgkin, cáncer, fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica, amiloidosis, SIDA, artritis reumatoidea (brote), diabetes mellitus

Diagnóstico de Hipogonadismo

- 1- El diagnóstico de hipogonadismo no debe realizarse durante una enfermedad aguda dada la disminución transitoria de T que ocurre en esas circunstancias.
- 2- Se realizará la determinación de T plasmática total o biodisponible calculada a partir de la T total y la SHBG ó por precipitación con sulfato de amonio. La extracción debe realizarse entre las 7 y las 10 hrs
- 3- Los rangos de referencia de T deben ser ajustados en cada laboratorio y grupo poblacional
- 4- Los inmunoensayos habituales pueden distinguir entre hipogonadismo y hombre adulto normal. Sin embargo los métodos basados en espectrometría de masa son más precisos y exactos y son cada vez más reconocidos como el método de elección para la medición de T.
- 5- No resulta de utilidad clínica el empleo de los métodos comerciales para la determinación de T Libre.²²⁶ El método de referencia es el de equilibrio de diálisis.
- 6- En caso de realizar diagnóstico a partir de T total, deben tenerse en cuenta todas las circunstancias fisiológicas o patológicas que producen modificación de SHBG:
 - a. Aumento de SHBG: hipertiroidismo, aumento de estrógenos (tumor, cirrosis hepática), fármacos (LT4, anticonvulsivantes), genético, edad avanzada, infección por HIV, síndrome de Klinefelter, etc.
 - b. Disminución de SHBG: hipotiroidismo, fármacos (andrógenos, glucocorticoides), obesidad, hiperinsulinismo, síndrome nefrótico, etc.
- 7- Todos los resultados obtenidos de T deben corroborarse con una segunda determinación.
- 8- La medición de T en saliva es un sustituto de la T libre sérica, pero aún no se recomienda su uso sistemático porque la metodología no se ha estandarizado y en la mayoría de los laboratorios de referencia no se dispone del rango para el varón adulto.
- 9- Con el diagnóstico de hipogonadismo confirmado, se realizarán los estudios complementarios que la clínica sugiera (dosajes de LH, FSH, PRL, cariotipo, RMN, evaluación de eje H-H-Adrenal y Tiroideo, Densitometría ósea, etc.)

La disminución de testosterona con la edad

La producción de T en el hombre disminuye con la edad. De acuerdo con la evidencia disponible, esta declinación comienza en la cuarta década de la vida y ocurre en forma progresiva y lenta. Se estima que el descenso es de 1 a 1.5% por año, variable entre individuos y más pronunciada cuando el hombre padece enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes y depresión entre otras).^{116 227} Este proceso fisiológico devendrá en hipogonadismo cuando el nivel de T disminuya a niveles inferiores a los de hombres jóvenes y se acompañe de síntomas asociados con el déficit de andrógenos.

Dado que no todos los hombres sufrirán hipogonadismo a medida que envejecen, se sugiere que frente a un hombre añoso hipogonádico siempre se investigue el origen del hipogonadismo, independientemente de la edad de comienzo del problema.

¿Cuál es la denominación más adecuada para este cuadro?

El déficit de andrógenos en el hombre mayor ha recibido diferentes denominaciones, siendo la más frecuentemente utilizada la de Andropausia. Probablemente es más adecuado nombrarlo como Hipogonadismo de Comienzo Tardío (HCT), pues remite a la policausalidad de este problema. En otras palabras, la causa más frecuente del descenso de T en un hombre mayor es

la declinación propia de la edad, pero no se debe asumir como HCT a todo hombre mayor o de mediana edad con T baja.

¿Cómo podemos definir al HCT?

Es el síndrome clínico y bioquímico asociado a la disminución progresiva de los niveles de T con la edad. Puede resultar en una disminución progresiva de la calidad de vida y afectar la función de múltiples sistemas orgánicos. Esta definición exige la presencia de tres elementos:

- 1) Síntomas compatibles con hipogonadismo masculino
- 2) Niveles bajos de T (por debajo del límite inferior normal para el hombre joven)
- 3) Descartar otras causas de hipogonadismo

¿Dónde se encuentra la falla que origina el déficit de andrógenos?

Se ha demostrado el compromiso de la actividad del eje gonadal a todos los niveles en hombres con HCT²²⁷. Por lo tanto, la fisiopatología del descenso de T que ocurre con la edad implica tanto una falla hipotálamo-hipofisaria como testicular.

¿Cuáles son los síntomas más comunes?

La alteración de la actividad sexual es la alteración clínica más frecuente: disminución de libido, de la calidad de las erecciones, y/o de la actividad sexual. Otras manifestaciones son: alteraciones del ánimo (irritabilidad, depresión), falta de energía, cambios en la composición corporal (disminución de la masa magra y aumento de la grasa visceral) con mayor prevalencia de síndrome metabólico dado que el déficit de T es un estado de insulinoresistencia en el hombre. Se puede observar también disminución de la densidad mineral ósea resultante en osteopenia, osteoporosis y riesgo mayor de fracturas óseas.

¿Cómo se realiza el diagnóstico bioquímico?

La medición de T total es el estudio inicial para definir si un hombre mayor es hipogonádico. En general con niveles de T inferiores de 2.0 ng/ml podemos afirmar que el individuo es hipogonádico. Si las concentraciones de T son mayores de 4 ng/ml, el diagnóstico de HCT es poco probable.

Dado el aumento de la SHBG con la edad, se recomienda la medición de T libre o biodisponible en individuos con valores de T entre 2 y 4 ng/ml. Se recomienda medir estas fracciones de T por los métodos ya referidos²²⁸. En la mayoría de los casos el HCT presenta gonadotrofinas bajas o normales, pero puede haber elevación de las mismas (ver demás recomendaciones más arriba en "Diagnóstico de Hipogonadismo")

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?

Como se mencionó, la presencia de hipogonadismo a cualquier edad exige descartar las patologías descritas anteriormente (ver clasificación de hipogonadismos). Por la edad del grupo en cuestión se recomienda además descartar síndrome depresivo, enfermedades sistémicas, fármacos y síndrome de apneas obstructivas del sueño.

Con el avance de la edad pueden ocurrir alteraciones en otros sistemas endócrinos, que se traducirán en alteraciones de otras hormonas (estradiol, GH y DHEA), pero no se comprende bien aún el significado de estos cambios. Por lo tanto solo se recomienda la medición de estradiol, hormonas tiroideas, cortisol, DHEA, DHEAS, GH e IGF1 en caso de sospecha de otros problemas endocrinológicos en base a la signsintomatología del paciente.

Anexo1

SHBG⁸

La globulina transportadora de esteroides sexuales es conocida comúnmente como SHBG (sex hormone binding globulin) pero también pueden encontrarse en la literatura otras siglas tales como TeBG (testosterone-estrogen binding globulin) y en castellano, GLAE (globulina ligadora de andrógenos y estrógenos).

Propiedades fisicoquímicas de la SHBG

Es una glicoproteína de síntesis hepática con una vida media plasmática de 7 días²²⁹ y una proporción de hidratos de carbono variable, 12 - 14 %. Contiene ácido siálico, se comporta como una β globulina y es relativamente estable comparada con los receptores de andrógenos. Sus propiedades fisicoquímicas pueden ser mantenidas alrededor de 2 años a -20° C. Es un homodímero de 92.5 kDa²³⁰, formado por dos subunidades polipeptídicas en unión no covalente.

La SHBG liga los esteroides sexuales: DHT, T, Δ_5 androstenodiol, 5α androstanodiol, E_2 y E_1 en orden decreciente de afinidad.³⁹ La unión de E_1 a SHBG es 4 o 5 veces menos afín que la del E_2 . La androstenodiona, DHEA y los esteroides conjugados como sulfatos o glucuronidatos no se unen o lo hacen con muy escasa afinidad. La baja capacidad de la proteína para transportar esteroides sexuales se relaciona con la concentración plasmática y la presencia de un solo sitio de unión por molécula de proteína. Este último concepto es discutido, ya que trabajos recientes han demostrado la presencia de dos sitios de unión de esteroides por molécula de SHBG.²³¹

Rol fisiológico de la SHBG

1. Como proteína transportadora

Actúa como reservorio de sus hormonas, en ciertas condiciones disminuye la tasa de depuración metabólica de las mismas, protege a sus ligandos de la degradación hepática y la filtración glomerular, actúa como "buffer" de la concentración de hormona libre y garantiza un pool circulante hormonal que puede ser distribuido a los tejidos cuando es requerido para ejercer su acción biológica.³⁹

2. Como mediadora de la acción de esteroides a través de receptores de membrana

Un rol activo de la SHBG en el mecanismo de acción esteroidea fue inicialmente sugerido mediante el hallazgo de sitios de unión altamente específicos y de elevada afinidad para esta proteína, en membranas de células endometriales uterinas²³², membranas de células prostáticas²³³ y placenta humana²³⁴. Más tarde, la unión de SHBG a un receptor de membrana fue demostrada en células de cáncer de mama, mama normal y epidídimo.²³⁰ El receptor de SHBG (R_{SHBG}) sólo une la proteína libre de unión al esteroide; una vez unida a su receptor, la SHBG une sus esteroides con afinidad similar a la que presenta en solución. La activación del R_{SHBG} induce la síntesis de AMPc, el cual a su turno desencadena una serie de señales e inicia los efectos genómicos a través de la activación de promotores que contienen elementos respondedores a AMPc.²³⁰ Los esteroides que se unen a SHBG pueden actuar como agonistas o antagonistas del R_{SHBG} .

⁸ Autor: Dra Viviana Mesch.

Regulación hormonal de la síntesis de SHBG (Ver Tabla 8)

Hormonas que <i>aumentan</i> la SHBG	Hormonas que <i>disminuyen</i> la SHBG
Hormonas tiroideas	Andrógenos
Estrógenos	Prolactina
	Somatotrofina
	Progestágenos sintéticos
	Glucocorticoides
	Insulina e IGF-I

Tabla 8: Efecto de las distintas hormonas sobre la concentración de SHBG.

SHBG en condiciones clínicas normales

➤ *Infancia y pubertad*

En sangre de cordón umbilical y de recién nacido los niveles son bajos, sin diferencias entre varones y mujeres²³⁵ y ascienden progresivamente luego del período neonatal²³⁶ hasta alcanzar los niveles de la mujer adulta o aún mayores, en la infancia.

Durante la pubertad, su concentración baja progresivamente, aunque la declinación es más evidente en los varones. En ellos, la disminución de SHBG puede explicarse por el aumento progresivo de los andrógenos activos que se produce en la adolescencia. Por otra parte, la caída en los niveles de SHBG en la pubertad temprana en ambos sexos, sería consecuencia del incremento de tejido adiposo en esta etapa de la vida²³⁷.

➤ *Hombres y mujeres adultas*

Después de la pubertad y una vez alcanzada la madurez sexual, la concentración plasmática de SHBG en el hombre se mantiene en niveles constantes hasta alrededor de los 50 años, incrementándose a partir de la quinta década de vida²³⁸, mientras que en la mujer las variaciones se deben a modificaciones hormonales del ciclo menstrual y del embarazo. En general los niveles en el hombre adulto normal representan la mitad de los valores observados en la mujer no embarazada.

Ciclo menstrual: la SHBG es significativamente mayor en la fase lútea²³⁹; el aumento comenzaría inmediatamente después del pico ovulatorio de E_2 , siendo los niveles de fase lútea alrededor de un 15% superior a los de fase folicular.²⁴⁰ La mayor producción de E_2 en el pico ovulatorio y en la fase lútea sería la responsable del aumento de la SHBG.

Embarazo: los niveles plasmáticos de SHBG se elevan progresivamente por acción de los estrógenos durante la gestación hasta alcanzar valores muy altos (4 a 10 veces más que en la mujer no embarazada).³⁹

Menopausia: el ovario de la mujer adulta cercana a la menopausia experimenta una progresiva disminución de la producción de estrógenos, aunque puede seguir elaborando andrógenos. Ello

supondría una disminución de SHBG en el período post-menopáusico. Pero esto no siempre es así ya que, en algunos casos, se encuentran niveles mayores que en mujeres jóvenes²⁴¹. Además, en esta etapa, disminuyen los niveles de GH, insulina e IGF-I que son reguladores negativos de la concentración de SHBG.



Hombres de edad avanzada

Los niveles de SHBG aumentan con la edad ²⁴², probablemente como consecuencia de la disminución de la tasa de producción de T, con la consiguiente elevación del cociente E_2/T . El incremento en los niveles de SHBG podría ser el resultado de la disminución de la secreción de insulina y/o de la sensibilidad hepática a esta hormona.²³⁷ En esta etapa de la vida al igual que en las mujeres, también disminuyen los niveles de GH.

SHBG en condiciones clínicas patológicas

La SHBG se encuentra disminuida en el **hirsutismo**,^{39,243, 244} en la **poliquistosis ovárica**^{39, 243, 245} y en el **acné vulgaris**^{39,246, 247} tres afecciones clínicamente relacionadas con manifestaciones androgénicas en la mujer. En el hirsutismo, el aumento de la tasa de producción de T sería el factor primario desencadenante de la disminución de la síntesis hepática de SHBG.

En la **obesidad**, la SHBG está disminuida^{39, 248} tanto en niñas y niños, en pubertad y adolescencia, como en hombres y mujeres adultas, con o sin hirsutismo. En la mujer obesa, la tasa de producción y depuración metabólica de T están aumentadas; esto condiciona el aumento de la relación T/E_2 libre, disminuyendo así la SHBG. Sin embargo se vio que en hombres obesos la disminución de SHBG se acompaña de T total, libre y biodisponible bajas, en proporción al grado de obesidad.^{249, 250} Una explicación posible para la SHBG baja en la obesidad sería la hiperinsulinemia de estos pacientes. Niveles bajos de SHBG se asocian no sólo con hiperinsulinemia, aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, sino también con exceso de grasa corporal y obesidad abdominal.²⁵¹

En los hombres con **cirrosis hepática** puede presentarse un cuadro de feminización e hiperestrogenismo, con niveles elevados de SHBG.^{39,252} Sin embargo, los niveles de E_2 son normales o ligeramente altos, pero hay un descenso de los niveles de T, por disminución de secreción testicular, con aumento de la relación E_2/T y por lo tanto mayor sensibilización a la acción de los estrógenos a nivel del hepatocito (SHBG alta) y de otros efectores para estrógenos (feminización).

Métodos para la determinación de SHBG

La valoración de SHBG en suero o plasma puede hacerse por **métodos indirectos**, que miden la capacidad de unión con un ligando radiactivo apropiado, como la ^3H -DHT o por **métodos directos**, que usan técnicas inmunológicas. En los primeros, el exceso de ligando se puede separar por distintas técnicas, como la precipitación con sulfato de amonio o la adsorción diferencial con carbón-dextrán.

Los métodos inmunológicos incluyen el RIA, los ensayos inmunoradiométricos y los métodos que utilizan señal quimioluminiscente o electroquimioluminiscente.

ANEXO 2

PRUEBAS FUNCIONALES

Las pruebas funcionales se pueden realizar cuando la determinación basal de andrógenos no es suficiente para arribar a un diagnóstico y en particular cuando se trata de determinar el grado de contribución de cada uno de los sitios de producción hormonal.

Pueden ser de estímulo, supresión o bien en algunas situaciones se emplea una combinación de las mismas, de modo que al bloquear un paso de la biosíntesis se pone en evidencia otro, mediante la aplicación de otro estímulo farmacológico. En todos los casos el objetivo es diagnosticar una alteración (funcional u orgánica) en la esteroideogénesis. Muchas veces además de medir andrógenos cobra importancia la medición de 17 OH-Prog.

Actualmente algunas de estas pruebas están reservadas al campo de la investigación, como por ejemplo las que emplean análogos del Gn-RH, pero la mayoría tiene poco uso en la rutina clínica. En general, puede deberse a la falta de especificidad y estandarización, sumado a los altos costos de implementación y al énfasis que se ha dado desde los últimos 10 a 15 años a la información clínica y a los estudios por imágenes.²⁵³

A continuación se describen las pruebas funcionales más utilizadas en nuestro medio, en el estudio de las pacientes hiperandrogénicas.

➤ **Test de estímulo con ACTH sintética**²⁵⁴

Fundamento:

- Al estimular la esteroideogénesis adrenal con ACTH, se pone en evidencia el déficit de ciertas enzimas que participan en la biosíntesis de los esteroides.

Indicación:

- Para descartar una hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía.

Modalidad técnica:

- Realizar la extracción en ayunas, entre las 8 y las 9 horas, para la determinación basal de: 17 OH-Prog y cortisol*.
- Administrar 25 UI de ACTH sintética por vía intravenosa.
- Realizar la siguiente extracción a los 60 minutos y repetir las determinaciones.

*Se dosa cortisol para asegurar la correcta administración de la medicación.

Interpretación de la respuesta:

- La respuesta de cortisol en pacientes normales, es variable dependiendo de valor basal, por lo general se encuentran valores mayores de 18 ug/dl.
- **La respuesta de 17 OH-Prog presenta una gran discrepancia en la literatura. Cada laboratorio deberá encontrar su valor de corte en relación con su método de trabajo y su población.**²⁵⁵

Comentarios:

En el Taller de Andrógenos de la *Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* (SAEGRE) 2002, se concluyó:²⁰⁶

- Los valores basales no predicen respuesta a ACTH, pues existe un 3% de pacientes con HSCNC con 17-OHProg <1 ng/ml.
- Valores basales elevados, de hasta 6.0 ng/ml de 17-OH Prog, no descartarían la realización de la prueba de ACTH.
- Se aconseja realizar estudios genéticos para confirmar el diagnóstico con valores basales de 17-OHProg > 2 ng/ml, con respuesta a la prueba de ACTH > 10 ng/ml ó con valores basales > 6 ng /ml, sin prueba.
- Una respuesta normal a la prueba de ACTH, no excluye la condición de portadora (heterocigota).

➤ *Test de supresión adrenal con dexametasona*¹⁵⁰

Fundamento:

- La administración de dexametasona (DXM) inhibe la producción de andrógenos adrenales, permitiendo entonces discriminar el origen de la hiperproducción.

Indicación:

- Realizar esta prueba ante la presencia de cifras elevadas de DHEAS y T.

Modalidad técnica:

- Realizar extracción en ayunas, a las 8 hs de la mañana para la determinación basal de T, DHEAS y Cortisol.
- Administrar al paciente la DXM, a razón de 2 mg. /día, durante 2 días. *
- Realizar la siguiente extracción a las 8 hs de la mañana ** y repetir las determinaciones

*Comenzar con la medicación inmediatamente después de la extracción.

** Debe ser a las 6 horas después de la última toma de la medicación.

Interpretación de la respuesta:

- Si la inhibición de la T es > 40% y de la DHEA-S es > 60%: **ORIGEN ADRENAL.**
- Si se inhibe DHEAS y cortisol pero no T: **ORIGEN OVÁRICO.**
- Si la inhibición de la T es < 40%: **ORIGEN MIXTO.**
- Si no hay supresión de los andrógenos citados, ni de cortisol: **HIPERFUNCIÓN ADRENAL:** Síndrome de Cushing, o tumor adrenal podrían ser la causa.

Comentarios:

La extensión de la supresión con DXM de 4 a 6 días, bajo la misma modalidad de 2 mg./ día, no ha demostrado aportar mayor información que la prueba citada.¹⁴⁴ Sin embargo, en mujeres en las que se ha excluido un síndrome de Cushing, la prolongación del freno de DXM puede ser útil para diferenciar un tumor suprarrenal (no supresión).

Una variante de esta prueba consiste en realizar la inhibición de la glándula adrenal con la administración de 1 mg de DXM la noche anterior (23 hs) a la nueva determinación. Un descenso en los valores de la T y la DHEAS indican un origen funcional del hiperandrogenismo, en tanto que si permanecen en los mismos rangos orientan a una causa tumoral.²⁵⁶

ANEXO 3

INFORMACION ADICIONAL

Anticonvulsivantes Fenitoína Valproato/Ácido Valproico	Agentes anabólicos Danazol Testosterona, Adiona, DHEA Minoxidil
Corticoesteroides Betametasona Cortisona Dexametasona Hidrocortisona Metilprednisona Prednisona Fludrocortisona	Derivados de fenotiazidas Antihistaminicos, para tratamiento de alergias Prometazina
	Otros Metoclopramida Metildopa Reserpina

Cuadro 1: Drogas que pueden causar Hirsutismo^{257, 258}

- Glucosa en ayunas como test de screening.
- TTOG como test diagnóstico.
 - Es más sensible y específico que Glucosa en ayunas.
 - Informa sobre secreción de las células β y acción periférica de la insulina.
 - Evalúa mejor la intolerancia a la glucosa (ITG) que otros índices.

Cuadro 2: Recomendaciones de ADA y WHO para diagnóstico de diabetes tipo 2 en población general

	WHO 2006	ADA 2007
Glu. en ayunas		
Normal	< 110 mg/dl	< 100 mg/dl
Alterada	110 – 125 mg/dl	100 – 125 mg/dl
Diabetes	≥ 126 mg/dl (2 determinaciones)	≥ 126 mg/dl
TTOG: Glu. 120 minutos		
Normal	< 140 mg/dl	< 140 mg/dl
Alterada	≥ 140 < 200 mg/dl	140 – 199 mg/dl
Diabetes	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl

Cuadro 3: Criterios de WHO y ADA para definir hiperglucemia.²¹¹

- **Clamp euglucémico hiperinsulinémico** es el método de referencia, no se utiliza en la práctica clínica, solo para investigación.²⁵⁹
- **Insulina en ayunas**, da información sobre la sensibilidad tisular a la misma, pero no sobre la masa o funcionalidad de la célula beta, suele haber solapamiento entre valores de individuos normales e insulino resistentes.^{260, 261}

➤ **Índice de Legro = Glu (mg/dl)/ Ins (μUI/ml)**

-En ayunas, se puede solicitar como screening de IR en mujeres obesas con SOP (IMC > 27 Kg/m²).

Glu/Ins: en adultas < 4.5 y en adolescentes < 7.0 indica IR²⁶²

➤ **HOMA-IR = Ins(μUI/ml) x Glu (mmol/L) / 22.5 o Ins(μUI/ml) x Glu(mg/dl)/ 405**

- Es una medida de la acción de la insulina en ayunas, no da información dinámica.
- En la mujer adulta correlaciona bien con el clamp euglucémico hiperinsulinémico.
 - Varía de acuerdo a la patología estudiada y al estado nutricional.
 - Tiene una mayor correlación en las pacientes obesas y con sobrepeso con el clamp.²⁶³
- Es método dependiente. Se debe definir el valor de corte de la población normal.
- En la práctica cotidiana es el más utilizado.

HOMA > 2 - 3 en adultos indica IR

➤ **QUICKI =1/[log Glu ay (mg/dl) + log Ins ay (μUI/ml)] ***

-Es utilizado para evaluar sensibilidad a la insulina en obesos diabéticos e hipertensos (en prepúberes no es apropiado)

QUICKI < 0.357 indica IR²⁶²

➤ **HOMA-Beta Cel = 20 x Ins (μUI/ml) / ([glu(mg/dl)×0.05551] -3.5)**

-Es un Índice de la actividad secretora de la célula beta.²⁶⁴

- **Insulina basal y post estímulo con glucosa:** los valores de corte post estímulo varían según los distintos autores y metodologías. Se define IR si:

Ins > 100 μUI/ml en cualquier punto de la curva²⁶²

>de 70 a los 30 minutos ó²⁶²

> de 50-60 a los 120 minutos²⁶⁵

Es relevante evaluar la relación Glu/Ins alcanzada a los 120 minutos.

* Quantitative insulin-sensitivity check index

Cuadro 4: Métodos para evaluar Insulino Resistencia.

	ATP III Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel Modificado, 2005.	WHO Organización Mundial de la Salud 1998	IDF International Diabetes Federation 2005
Factores de riesgo	3 ó más de los siguientes factores	Tolerancia a la glucosa alterada o DBT tipo 2 y /o IR y 2 o más de los siguientes factores	Obesidad central y 2 o más de los siguientes factores
Glucosa ayunas mg/dL	≥ 110	Tolerancia a la Glucosa alterada o DBT tipo 2	≥100 * o DBT tipo 2
Obesidad central	Cintura Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm	Cintura/Cadera Hombres > 0,90 Mujeres > 0,85 y / o IMC > 30 kg/ m ² .	Cintura Hombres >94 mujeres > 80 (para europeos) **
Triglicéridos mg/dL	≥ 150 ***	≥ 150	≥ 150 ***
Colesterol HDL	Hombres < 40 mg/dL Mujeres < 50 mg/dL	Hombres < 35 mg/dL Mujeres < 39 mg/dL	Hombres < 40 mg/dL *** Mujeres < 50 mg/dL ***
Hipertensión arterial, mmHg	≥130/≥85***	≥140/90***	≥130/≥85***
Microalbuminuria		Excreción ≥20 mg/min ó uAlb/Creat _{Orina} ≥30 mg/g	

Cuadro 5: Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (adultos).

210, 266, 267, 268

* ≥100 se recomienda TTOG, pero no es necesario para definir el síndrome

** Valores específicos para otros grupos étnicos

*** Valores mayores que los sugeridos o estar en tratamiento

Indicaciones para ✂

INDICACIONES PARA LA TOMA DE MUESTRA -ANDRÓGENOS-

Ayuno: de 8 horas.

Horario: 8-10 hs. de la mañana.

Día del ciclo (mujeres en edad fértil)

- **Paciente con ciclos regulares:**

Testosterona Total/Libre/Biodisponible y Androstenediona: día 3 a 5 del ciclo (fase folicular temprana).

DHEAS: en cualquier día del ciclo.

- **Paciente en amenorrea:**

Progesterona natural micronizada:

Se aconseja administrar: 200 a 300 mg. /día de 7 a 10 días.

Progesterona IM en dosis única:

Se aconseja administrar: 100 mg. (peso <70 Kg.) ó 200 mg. (peso >70 Kg.)

Acetato de medroxiprogesterona:

Se sugiere no emplear.

Prueba positiva: realizar la extracción de sangre en fase folicular temprana. (Un goteo se considera como día 1).

Prueba negativa: se esperan 14 días. Descartar embarazo y realizar la extracción.

Medicación administrada:

✓**Anticonceptivos orales:** se deben suspender por más de 60 días.

✓**THR vía oral:** se debe cambiar a una vía no oral y esperar 3 meses para reevaluar a la paciente.

✓**Testosterona:** medir ToBio o ToL. Realizar la extracción de acuerdo a la farmacocinética del producto empleado.

✓**DHEAS:** realizar la extracción antes de la tomar la medicación.

✓**Glucocorticoides, anticonvulsivantes, anabólicos, danazol etc.,** evaluar la posibilidad de suspender, sino tener en cuenta al momento de interpretar los resultados.

Bibliografía

- ¹ Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002; 77 (4)S4: S6-S10
- ² Davison S, Bell R. Androgen physiology. *Semin Reprod Med* 2006; 24 (2): 71-77
- ³ Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(6): 773-81
- ⁴ Rey R, Copelli S. Diferenciación sexual embriofetal. *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (3ª Edición); Capítulo 10, Pág. 204-221, 2002.
- ⁵ Laurence U. Androgen Production and Therapy in Woman. Up today version 15.1 2007.
- ⁶ Vanderschueren D, Vandenpunt L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone. *Endocr Rev* 2003; 25(3): 389-420.
- ⁷ Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in Pilosebaceous Unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-392
- ⁸ Robel P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 82-110
- ⁹ Williams MR, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, y cols. Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9): 4708-15
- ¹⁰ Dharia S, Parker R. Adrenal Androgens and Aging. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 361-368
- ¹¹ Perez Luzardo O, Dominguez Boada L, Zumbado Peña M. Andrógenos y Cáncer de Mama. *Biocancer* 2004; 2: 1-8 Casson P, Andersen R, Herrod H, Stentz F, Straughn A, Abraham G, Buster JE. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(6): 1536-9.
- ¹² Casson P, Andersen R, Herrod H, Stentz F, Straughn A, Abraham G, Buster JE. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(6): 1536-9.
- ¹³ Burger H. Androgens productions in woman. *Fertil Steril* 2002; 77 (4) Supp 4: 83-85
- ¹⁴ Kaufman J.M. and Vermeulen A. The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833-876
- ¹⁵ Taish AM, Kim N, Min K, Munarriz and R,Goldstein I. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril* 2002; 77(4): S11-18
- ¹⁶ Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg M, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone *Endocr Rev* 2004; 25 (3): 389-425
- ¹⁷ Heinlein C, Chang C. Androgen Receptor (AR) Coregulators: An Overview. *Endocr Rev* 2002; 23: 175-200
- ¹⁸ Heinlein C, Chang C. The Roles of Androgen Receptors and Androgen Binding Proteins in Nongenomic Androgen Actions. *Mol Endocrinol* 2002; 16(10): 2181-2187
- ¹⁹ Auchus RJ. Overview of Dehydroepiandrosterone Biosynthesis. *Semin Reprod Med* 2004; 22(4): 281-287.

-
- ²⁰ Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39(4): 327-48.
- ²¹ Basaria S, Dobs Adrian. Clinical Review: Controversies Regarding Transdermal Androgen Therapy in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4743-4752
- ²² Couzinet B, Medri G, Leche MG, Young LJ, Railly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The Postmenopausal Ovary Is Not A Major Androgen Producing Gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5060-5066.
- ²³ Fogle R, Stanczyk F, Zhang X, Paulson R. Ovarian Androgen Production in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3040-3043
- ²⁴ Coppola F., Nader J., Aguirre R. Síndrome de insuficiencia androgénica en la mujer. *Rev Med Uruguay* 2005; 21:174-185
- ²⁵ Khurram SR and Bruce RC. Sex Differences in Adrenal Androgens. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 349-350
- ²⁶ Vermeulen A. Plasma androgens in women. *J Reprod Med* 1998; 43 (8): 725-733
- ²⁷ Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Belanger A, Simard J, Lin S, Pelletier G. Endocrine and Intracrine Sources of Androgens in Women: Inhibition of Breast Cancer and Other Roles of Androgens and Their Precursor Dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003; 24: 152-182
- ²⁸ Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin S-X Simard J, Pelletier G. Starling Review Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 2005; 187: 169-196
- ²⁹ Benencia H. Esteroideogénesis ovárica. El Laboratorio actual en Endocrinología. Turner D, Benencia H. Arcadia, Buenos Aires, Pág. 51, 1993
- ³⁰ Hoschoian J.C. Biosíntesis testicular de hormonas androgénicas. El Laboratorio actual en Endocrinología. Turner D, Benencia H. Arcadia, Buenos Aires, Pág. 71, 1993
- ³¹ Hiort O. Androgens and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(1): 31-41
- ³² Langlois D, Li J, Saez JM. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1311-1322
- ³³ Hanselman DJ. Androgens. *Endocrinology of Male Reproductive*. Chapter 2. Mc Lachlan R- Editor. Endotext.com. Aug 2004
<http://www.endotext.org/male/male2/maleframe2.htm>
- ³⁴ Bulun SE, and Adashi EY. The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. William's Textbook of Endocrinology, Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS; Saunders Company, Philadelphia, 587, 2003
- ³⁵ Perfumo P. Papel de la Insulino Resistencia en la Génesis de la Poliquistosis Ovárica. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2003; X (2): 17- 26
- ³⁶ Kretser DM. Endocrinology of the Male Reproductive System. *Endocrinology of Male Reproductive*. Chapter 1. Mc Lachlan R- Editor. Endotext.com. Jan 2007
<http://www.endotext.org/male/male1/maleframe1.htm>
- ³⁷ 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: 3666-3672
- ³⁸ Pardridge WM, Landaw EM. Testosterone transport in brain: Primary role of plasma protein-bound hormone. *Am J Physiol* 1985; 249(5 Pt 1):E534-42.

-
- ³⁹ Enriori C. La globulina ligante de andrógenos y estradiol. *Acta Bioquím Clín L* 1988; 22: 77-129
- ⁴⁰ Lepage R. Measurement of testosterone and its sub-fractions in Canada. *Clin Biochem* 2006; 39(2): 97-108
- ⁴¹ Rittmaster RS. Androgen conjugates: physiology and clinical significance. *Endocr Rev* 1993; 14: 121-132
- ⁴² Freser CG. Variación biológica: de la teoría a la práctica. En Freser CG. Traducción por Dra. Ricós C. Comité de publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínicas y Patología Molecular. España. Cap 1 al 5: 13-155. Mayo 2003
- ⁴³ Lacher D, Hughes J and Carroll M. Estimate of Biological Variation of Laboratory Analytes Based on the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chem* 2005; 51 (2):450-452
- ⁴⁴ Cho LW, Kilpatrick ES, Jayagopal V, Divers MJ, Atkin SL. Biological variation of total testosterone, free androgen index and bioavailable testosterone in polycystic ovarian syndrome: implications for identifying hyperandrogenaemia. *Clin Endocrinol* 2008; 68(3): 390-394
- ⁴⁵ Ricós C, Cava F, García-Lario J, Hernández A, Iglesias N, Jiménez C, Minchinela J, Perich C, Simón M, Domenech MV and Álvarez V. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Inv* 2004; 64(3): 175-184
- ⁴⁶ Doménech M, Hernández A, Ricós C, Minchinela J, García-Lario J, Perich C, Alvarez V, Cava F, Biosca C, Simón M y Jiménez C. Variación biológica en patologías: revisión de datos y consecuencias clínicas. *Rev Lab Clin* 2008; 1 (1):17-23.
- ⁴⁷ Elmlinger MW, Kühnel W, Wormstall H, Döller PC. Reference Intervals for Testosterone, Androstenedione and SHBG Levels in Healthy Females and Males from Birth until Old Age. *Clin Lab* 2005; 51: 625-632
- ⁴⁸ Winter JSD, Hughes IA, Reyes FI, et al. Pituitary-gonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 679-686
- ⁴⁹ Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ and McKinlay JB. Age Trends, in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Age Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-598
- ⁵⁰ Mitchell Harman S, Metter J, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731
- ⁵¹ Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis S, Burger H. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (5): 421-432
- ⁵² Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgens levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-3853
- ⁵³ Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper J. A Prospective Logitudinal Study of Serum Testosterone, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Sex Hormone-Binding Globulin Levels through the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-2838
- ⁵⁴ Judd HL, Lucas WE, Yen SCS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118(6): 793-798
- ⁵⁵ Kalish G, Barrett-Connor E, Laughlin G, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-1652

-
- ⁵⁶ Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53: 507-512
- ⁵⁷ Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, Breithardt G, Assmann G, Kerber S et al. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002; 90: 364-368
- ⁵⁸ Rexrode KM, Manson JE, Lee I, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688-1693
- ⁵⁹ Mesch VR, Siseles NO, Maidana PN, Boero LE, Sayegh F, Prada M, Royer M, Schreier L, Benencia HJ, Berg GA. Androgens in relationship to cardiovascular risk factors in the menopausal transition. *Climacteric* 2008; 11 (6): 509-517
- ⁶⁰ Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, Blackman MR, Cauley J, Robbins J, Zmuda JM, Harris T, Fried LP. Determinants of Serum Total and Free Testosterone Levels in Women over the Age of 65 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 509-516
- ⁶¹ Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche: Physiology, Biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol* 2004; 60(3): 288-296
- ⁶² Randolph JF, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, McConnell JS, Finkelstein JS, Korenman SG, Matthews KA, Sernfeld B, Lasley B. Reproductive Hormones in the Early Menopausal Transition: Relationship to Ethnicity, Body Size, and Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516-1522
- ⁶³ Rehman KS and Carr BR. Sex Differences in adrenal Androgens. *Semin Reprod Med* 2004; 22(4): 349-360
- ⁶⁴ Burger G, Dudley E, Robertson DM and Dennerstein L. Hormonal Changes in the Menopause Transition. *Recent Prog Horm Res* 2002 57: 257-275
- ⁶⁵ Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of Circadian Rhythmicity in Blood Testosterone Levels with Aging in Normal Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56 (6): 1278-1281
- ⁶⁶ Ankarberg C, Norjavaara E. Diurnal Rhythm of Testosterone Secretion before and throughout Puberty in Healthy Girls: Correlation with 17 β -Estradiol and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3): 975-984
- ⁶⁷ Arlt W, Stewart PM. Adrenal Corticosteroid Biosynthesis, Metabolism, and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 293-313
- ⁶⁸ Sjöberg B, De la Torre B, Hedman M, Falkay G, Diczfalusy E. Circadian Variation in Systemic Hormone Levels in Healthy Men. *J Endocrinol Invest* 1979; 2(2): 131-137
- ⁶⁹ Vermeulen A, Verdonk L. Plasma androgen levels during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125 (4): 491-494
- ⁷⁰ Sinha-Hikim I, Arver S, Beall G, Shen R, Guerrero M, Sattler F, Shikuma C, Nelson JC, Landgren BM, Mazer NA, Bhasin S. The Use of a Sensitive Equilibrium Dialysis Method for the Measurement of Free Testosterone Levels in Healthy, Cycling Women and in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (4): 1312-1318
- ⁷¹ Labrie F, Belanger A, Cusan L. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396-2402

-
- ⁷² Bird CH, Masters V, Clark AF. Dehydroepiandrosterone sulfate: kinetics of metabolism in normal young men and women. *Clin Invest Med* 1984; 7: 119-122
- ⁷³ Massafra C, De Felice C, Agnusdei D P, Gioia D, and Bagnoli F Androgens and Osteocalcin during the Menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1999; 84: 971-974
- ⁷⁴ Spencer JB, Klein M, Kumar A, Azziz R. BRIEF REPORT. The Age- Associated Decline of Androgens in Reproductive Age and Menopausal Black and White Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):470-4733
- ⁷⁵ Nelson QG, DeMarzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 366-381
- ⁷⁶ Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Brown TR, Dobs A, Kanarek N, et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample Americans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2519-2525
- ⁷⁷ Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, McConnell DS, Sowers MF. The Relationship of Circulating Dehydroepiandrosterone, Testosterone, and Estradiol to Stages of the Menopausal Transition and Ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3760-3767
- ⁷⁸ Setiawan VW, Haiman CA, Stanczyk FZ, Le Marchand L, Henderson BE. Racial /ethnic differences in postmenopausal endogenous hormones: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidem Biomar. Prev* 2006; 15(10) : 1849-1855
- ⁷⁹ Lamon-Fava S, Barnett JB, Woods MN, McCormack C, McNamara JR, Schaefer EJ, Logcope C, Rosner B, Gorbach SL. Differences in serum sex hormone and plasma lipid levels I Caucasian and African-American premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4516-4520
- ⁸⁰ Wang C, Christenson P, Sweldorff R. Editorial: Clinical Relevance of Racial and Ethnic Differences in Sex Steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (7): 2519-2525
- ⁸¹ Pascuali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1319-1340
- ⁸² Tchernof A, Despres IP. Sex steroid hormones, sex-hormone binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000; 32 (11-12): 526-536
- ⁸³ Cupisti S, Dittrich R, Kajaia N, Hoffmann I, Maltaris T et al. Influence of Body Mass Index on Measured and Calculated Androgens Parameters in Adult Women with Hirsutism and PCOS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 380-386
- ⁸⁴ Al-Harithy RN. Dehydroepiandrosterone sulfate levels in women. Relationships with body mass index, insulin and glucosa levels. *Saudi Med J* 2003; 24(8): 837-841
- ⁸⁵ Azziz R, Zacur HA, Parker Jr C R, Bradley Jr EL, Boots LR. Effects of obesity on the response to acute adrenocorticotropin stimulation in eumenorrheic women. *Fertil Steril* 1991; 56: 427- 433
- ⁸⁶ De Pergola G, Giagulli VA, Garruti G, Cospite MR, Giorgino F et al. Low dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women with very high body mass index. *Metabolism* 1991; 40: 187- 190
- ⁸⁷ Maccario M, Mazza E, Ramunni J, Oleandri SE, Savio P et al. Relationships between dehydroepiandrosterone-sulphate and anthropometric, metabolic and hormonal variables in a large cohort of obese women. *Clin Endocrinol* 1999; 50(5): 595-600
- ⁸⁸ Kelleher S, Conway AJ, and Handelsman DJ. Blood Testosterone Threshold for Androgen Deficiency Symptoms. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89: 3813 - 3817.
- ⁸⁹ Rabe T, Grunwald K, Feldmann K, Runnebaum B. Treatment of hyperandrogenism in women. *Gynecol Endocrinol* 1996 10 (Suppl 3): 1-44

-
- ⁹⁰ Falsetti L, Gambera A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol* 2000 1(2):89-99
- ⁹¹ Devoto EC y Aravena L C. Actualización de la terapia del hirsutismo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(6): 425-431
- ⁹² Pepper G, Brenner SH, Gabrielove JL. Ketoconazole use in the treatment of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1990; 54: 438-44.
- ⁹³ Ibañez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3251-3255.
- ⁹⁴ Arca E, Acikgoz G, Tastan HB, Kose O, Kurumlu Z. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology* 2004; 209(2): 117-25.
- ⁹⁵ Fruzzetti F, De Lorenzo D, Parrini D. Effect of finasteride, a 5 alfa reductasa inhibitor, on circulating androgen and gonadotropin secretion in hirsute woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;70: 831-835
- ⁹⁶ Salek FS, Bigos KL, y Kroboth PD. The influence of hormones and pharmaceutical agents on DHEA and DHEA-S concentrations: a review of clinical studies *Pharmacol* 2002; 42: 247-266
- ⁹⁷ Wood JR; Nelson-Degrave V, Jansen E, McAllister J, Mosselman S, Strauss J. Valproate-induced alterations in human theca cell gene expression: clues to the association between valproate use and metabolic side effects. *Physiol Genomics*. 2005 Feb 10; 20(3): 233-43
- ⁹⁸ Boletín Número 10 del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Ginecomastia y galactorrea inducidas por fármacos. Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Ana Álvarez Requejo. Facultad de Medicina Valladolid 1995
- ⁹⁹ Cotreau C, Ness R, Modugno F, Allen G, and Goodman M. Endometriosis and Its Treatment with Danazol or Lupron in Relation to Ovarian Cancer. *Clin Cancer Research* 2003; (9): 5142-5144
- ¹⁰⁰ A Glasow, M Breidert, A Haidan, U Anderegg, PA Kelly, and SR Bornstein Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3103 - 3111
- ¹⁰¹ Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2565-2572
- ¹⁰² Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(6): 1125-1127.
- ¹⁰³ Luis A, Sánchez L, Centeno I, David M, Kahi D, Gutierrez E. Determining the time androgens and sex hormone binding globulin take to return to baseline after discontinuation of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Fertil Steril* 2007; 87: 713-5.
- ¹⁰⁴ Goncharov N, Katsya G, Dobracheva A, Nizhnik A, Kolesnikova G, Herbst V, Westermann J. Diagnostic significance of free salivary testosterone measurement using a direct luminescence immunoassay in healthy men and in patients with disorders of androgenic status. *The Aging Male*. 2006; 9(2): 111-22.
- ¹⁰⁵ Rey F, Chiodoni G, Gomez F, Felber JP Interpretation of the discrepancy observed between plasma free and salivary testosterone levels in man. *Steroids* 1988; 52(4): 371-372.
- ¹⁰⁶ Stancsyk FZ. Measurement of Androgens in Women. *Semin Reprod Med* 2006; 4 (2): 78-85

-
- ¹⁰⁷ Kauffman E, Lamster IB. The Diagnostic Applications of Saliva– A Review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(2): 197-212.
- ¹⁰⁸ Lewis JG. Steroid Analysis in Saliva: An Overview. Review Article. *Clin Biochem* 2006; 27: 139-146
- ¹⁰⁹ Whembolua GL, Granger D, Singer S, Kivlighan K, Marguin JA. Bacteria in the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav* 2006; 49: 478-483
- ¹¹⁰ Guder WG, Da Fonseca F, Heil W, Müller O, Töpfer G, Wisser H and Zawta B. Maximum permissible transport and storage times for analytes into blood (serum, plasma) urine and cerebrospinal fluid. Special edition. *DG clinical chemistry reports* 1995; 26: 207-224
- ¹¹¹ Terragno R. Transporte de especímenes para diagnóstico. *Acta Bioquim Clin Latinoamer* 2005; 39 (2): 217-223
- ¹¹² Bioseguridad. Especímenes para diagnóstico. Transporte terrestre. Norma IRAM 80058-1. Instituto Argentino de Normalización; Argentina; Segunda edición, 15-5-2003.
- ¹¹³ Rosner W, Auchus RJ, Azziz, R Sluss, P M. and Raff H. POSITION STATEMENT: Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405–413
- ¹¹⁴ Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Osma-Delpero C, Boudou P 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: 1381-1395
- ¹¹⁵ Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff S. Measurements of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 534-543
- ¹¹⁶ Benencia H, Cardoso E, Damilano S, Otero P, Scaglia H. Criterios Bioquímicos en Andropausia. *RAEM* 2007; 44 (1): 35-39
- ¹¹⁷ Kauffman J.M., Fiers T. and Vermeulen A. Difficulties in measuring androgens and androgens deficiency in women. The Endocrine Society 88th Annual Meeting 2006, Abstract 571-1.
- ¹¹⁸ Matsumoto AM, Bremner WJ. Editorial: Serum Testosterone Assay- Accuracy Matters. *J Clinical Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 520-524
- ¹¹⁹ Fenili C, Padilla P, Saavedra M, Teres I, Domené H, Filgueira E, Calcagno M, Abuín A, Damilano S. Dificultades en la medición de Testosterona Total. *RAEM* 2005; 42 (S): 96
- ¹²⁰ Rosner W. Letter to editor. An Extraordinarily Inaccurate Assay for Free Testosterone Is Still with Us. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2903
- ¹²¹ Fritz et al. Analog-based free testosterone test results linked to total testosterone concentrations, not free testosterone concentrations. *Clin Chem* 2008, 54(3): 512-6
- ¹²² Nanjee MN, Wheeler MJ. Plasma free testosterone – is an index sufficient? *Ann Clin Biochem* 1985; 224: 387-390
- ¹²³ Ly LP, Handelsman D.J. Empirical estimation of free testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 471-478
- ¹²⁴ Södergard R, Backstrom T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 801-810

-
- ¹²⁵ Ferreiro L, Mesch V, Castillo L, Benencia H. Comparacion de métodos para medición de testosterona libre y biodisponible en suero de hombres. *RAEM* 2002; 39(3): 139-146.
- ¹²⁶ Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schonfeld D, Neubauer G, Klibansky A – Measurements of free testosterone in normal women with androgen deficiency: Comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 525-533
- ¹²⁷ Ronde W, Van der Schouw, Pols H, Gooren L, Muller M, Grobbee Diederick, Jong F. Calculation of Bioavailable and Free Testosterone in Men: A Comparison of 5 Published Algorithms. *Clin Chem* 2006; 52(9): 1-8
- ¹²⁸ Davis S, Burger H. The role of androgen therapy. *Best practice Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17(1): 165-175
- ¹²⁹ Ho C, Stoddart M, Walton M, Anderson RA, Beckett G. Calculated free testosterone in men: comparison of four equations and with free androgen index. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 389-397
- ¹³⁰ Davies R, Collier C, Raymond M, Heaton J, Clark A. Indirect measurement of bioavailable testosterone with the Bayer Immuno 1 system. *Clin Chem* 2002; 48: 388-390
- ¹³¹ Giton F, Fiet J, Guechot J, Ibrahim F, Bronsard F, Chopin D, Raynaud JP. Serum Bioavailable Testosterone: Assayed or Calculated? *Clin Chem* 2006; 52(3): 474-481
- ¹³² Riesco O, Aquilano D y Scaglia H. Descripción de un Método Simple para la determinación de Testosterona Biodisponible. Evaluación crítica y aplicaciones en la Clínica Endocrinológica. *Acta Bioquím Clín Latinoamer* 2002; XXXVI (1): 5-26
- ¹³³ Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 177-191
- ¹³⁴ Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS. A More Atherogenic Serum Lipoprotein Profile Is Present in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 470-476
- ¹³⁵ Basson R, Berman J, Burnett L, Derogatis A, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Grazionttn A, Heiman J, Laan E. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definition and classifications. *J Urology* 2000; 163(3): 888-893
- ¹³⁶ Bachman G, Bancroft J, Braunsteien G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein MD, Guay A, Leiblun S, Lobo R, Nolewitz M, Rosen R, Sarrel P, Dherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition classification and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77 (4): 660-665
- ¹³⁷ Bhasin S. Editorial: Female Androgen Deficiency Syndrome-An Unproven Hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (8): 4970-4972
- ¹³⁸ Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, McConnell DS, Sowers MF. The Relationship of Circulating Dehydroepiandrosterone, Testosterone, and Estradiol to Stages of the Menopausal Transition and Ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (8): 3760-3767
- ¹³⁹ Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, Koreman S, Lasley WL, Luborsky JL, McConnell D, Sowers MF. Correlates of Circulating Androgens in Mid-Life Women: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836-4845
- ¹⁴⁰ Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating Androgen Levels and Self-reported Sexual Function in Women. *JAMA* 2005; (294): 91-96

-
- ¹⁴¹ Aziz A, Brannstrom M; Bergquist C; Silfverstolpe, G. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 1021-1028
- ¹⁴² NAMS Position Statement – The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12 (5): 497-511
- ¹⁴³ Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 25(2): 167-176
- ¹⁴⁴ AACC medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract* 2001; 7(2): 120-134
- ¹⁴⁵ Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci A A, Azziz R. Phenotypic spectrum of Polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of three mayor clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1717-1723
- ¹⁴⁶ Moses Nora. Síndrome hiperandrogénico. Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología ginecológica y Reproductiva. Editorial Ascune. Argentina. 411, 2004.
- ¹⁴⁷ Martin KA, Chang J, Ehrman DA, Ibañez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1105-1120
- ¹⁴⁸ Legro RS. Diagnostic Criteria in Polycystic Ovary Síndrome. *Semin Reprod Med* 2003; 21(3): 267-275.
- ¹⁴⁹ Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A cuantitative Scale of Acantosis Nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22: 1655-1659
- ¹⁵⁰ Luca Sabatini. Androgen Excess. eMedicine. The continually Update Clinical Reference. Last Update: May 2007
<http://emedicine.medscape.com/article/273153-overview>
- ¹⁵¹ Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, and Boots L.R. Extensive personal experience. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 453-462
- ¹⁵² Barth JH, Yasmin E, Balen AH The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: The Criteria Are Insufficiently Robust for Clinical Research. *Clin Endocrinol* 2007; 67(6): 811-815
- ¹⁵³ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H F, Futterweit W, Janssen O E, Legro R S, Norman R J, Taylor A E, and Witchel S F. POSITION STATEMENT: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-4245
- ¹⁵⁴ The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 789-792
- ¹⁵⁵ Chang RJ, Coffler MS. Polycystc Ovary Syndrome: early detection in the adolescent. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 178-187
- ¹⁵⁶ Caro JF. Definition and classification of obesity. Obesity. Chapter 2. Tschoep M. -Editor Endotext.com. Oct 2002
<http://www.endotext.org/obesity/obesity1/obesityframe1.htm>
- ¹⁵⁷ National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Washington, DC. Government Printing Office 1998

-
- ¹⁵⁸ Pineda CA. Síndrome Metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med* 2008; 39: 96-106
- ¹⁵⁹ Lobo R. What is new in the area of androgen excess? *Fertil Steril* 2007; 87(6): 1250-1252
- ¹⁶⁰ Barbieri RL, Ehrmann DA. Pathogenesis and causes of hirsutism. Up to Date. Versión 15.1. 2007
- ¹⁶¹ The practice committee of American Society for reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 2004; 82(1): S173-S180
- ¹⁶² Barnes RB, Nelthardt AB, and Kaira SK. Hyperandrogenism, Hirsutism and Polycystic Ovary Syndrome. *Female Reproductive Endocrinology*. Chapter 6. Robert W. Rebar-Editor. Endotext.com. Nov 2003
<http://www.endotext.org/female/female6/femaleframe6.htm>
- ¹⁶³ Cross G. Hiperandrogenismo Adrenal. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2005; XII(1): 2-8
- ¹⁶⁴ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; (Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91 (2): 456-488
- ¹⁶⁵ Soriano Guillén L, Velásquez de Cuellar Parrachin M. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Pediatr Integral* 2007; XI (7): 601-610
- ¹⁶⁶ Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(4):714-8
- ¹⁶⁷ Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grosman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8) 2731-2735
- ¹⁶⁸ The practice committee of American Society for reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 2006; 86(4): S241-S247
- ¹⁶⁹ Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1526-1540
- ¹⁷⁰ Azziz R, Carmina E and Azuaya M. Idiopathic Hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 1: 347-362
- ¹⁷¹ Harwood K, Vuguin P, Di Martino Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007; 68: 209-217
- ¹⁷² Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovarios. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 35: 181-191
- ¹⁷³ Angelino de Blanco MC, Febres Balestrini F y Molina Vilchez R. Evolución histórica acerca del conocimiento del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2007; 5(3): 5-8
- ¹⁷⁴ Zawadzki JK and Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP and Merriam GR(eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1992; 377-384.
- ¹⁷⁵ The Rotherdam ESHR / ASM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.

-
- ¹⁷⁶ The Rotherdam ESHR / ASM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.
- ¹⁷⁷ Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-Genetic Basis of Functional Hyperandrogenism and the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26(2): 251-282
- ¹⁷⁸ Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(2): 103-111
- ¹⁷⁹ Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005; 83: 1343-1346
- ¹⁸⁰ Legro RS and Straus JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 569-576
- ¹⁸¹ Bugs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 677-705
- ¹⁸² Ibáñez L, Francois I, Potau N, Zegher F. Precocious Pubarche, Hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-3662
- ¹⁸³ Tasoula Tailchorozidou, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-17
- ¹⁸⁴ Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008; 89(5): 2038-2048
- ¹⁸⁵ Witchel SF. Ontogeny of Polycystic Ovary Syndrome: A creative Approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1576-1578
- ¹⁸⁶ Norman JR, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic Ovary Syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-697
- ¹⁸⁷ Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, Dewailly D. Ultrasound assesment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod. Update* 2003; 9(6): 505-514
- ¹⁸⁸ Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation at idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986; 293: 355-399
- ¹⁸⁹ Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB: Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (5): 1285-1289
- ¹⁹⁰ Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-2005
- ¹⁹¹ Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109(3-5): 242-246
- ¹⁹² Ehrman DA. Polycystic ovary Síndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-1236
- ¹⁹³ Berger D N, Peters A. Clinical implications of the Metabolic Syndrome. 18th International Diabetes Federation Congress Insulin Resistance. October 24-29 2003
<http://www.medscape.com/viewarticle/462881>

-
- ¹⁹⁴ Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome -a position statement of the Androgen Excess Society-. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546-56
- ¹⁹⁵ Martín KA, Chang RJ, Ehrman DA, Ibañez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1105-1120
- ¹⁹⁶ Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hiperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril* 2009. In Press.
- ¹⁹⁷ Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Hepbrun DA, Taquín SL. The biological Variation of Testosterone and Sex Hormone- Binding Globulin (SHBG) in Polycystic Ovarian Syndrome: Implications for SHBG as a Surrogate Marker of Insulin Resistance. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 1528-1533
- ¹⁹⁸ Hahan S, Kuehnel W, Tan S, Kramer K, Schmidt M, Roesler S, Kimming R, Mann K, Janssen OE. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(2): 202-207
- ¹⁹⁹ Montalto J, Burger H. The laboratory investigation of female androgen insufficiency syndrome. *Clin Lab Internat* 2007; 31(2): 24-26
- ²⁰⁰ Cheviakoff ZS, Carmona GS, Lahsen M de la PR. Estudio de variables clínicas y metabólicas en mujeres con hiperandrogenismo clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69(1): 39-43
- ²⁰¹ Benitez RM, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, Calvillan M. Prevalencia familiar de patologías metabólicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chile* 2001; 129(7): 707-712
- ²⁰² Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdóttir H, Gudlaugsdóttir G, Ingadóttir G, Crowley WF. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4361-4368
- ²⁰³ Duxbury K, Gallagher L, Keevil B. The impact of simultaneous measurement of testosterone and androstenedione in women with suspected androgen excess. *Clin Chem* 2007; 53(4): 804-805
- ²⁰⁴ Geithövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) -an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(4): 522-535
- ²⁰⁵ Hsu MI, Liou TH, Liang SJ, Su HW, Wu CH, Hsu CS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. In Press, Corrected Proof, November 2008
- ²⁰⁶ Sequera AM. Taller de Consenso. Análisis crítico de las determinaciones hormonales: 17-OH progesterona basal, valor predictivo y respuesta a la prueba de ACTH. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2003; X (1): 28-34.
- ²⁰⁷ Alberti GK, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553
- ²⁰⁸ Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443
- ²⁰⁹ Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
- ²¹⁰ The 2005 International Diabetes Federation (IDF) Definition of the Metabolic Syndrome .1st International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome April 13-16, 2005; Berlin, Germany.

-
- ²¹¹ Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JF. Position Statement: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome a Position Statement of the androgen Excess Society: *J Clin. Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546-4556
- ²¹² American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1389-1402
- ²¹³ American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract* 2005; 11: 126-134
- ²¹⁴ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes* 2007; 30(1): S4-S41
- ²¹⁵ WHO Study Group on Diabetes Mellitus. 1985. Diabetes Mellitus: report of a WHO study group. Geneva. World Health Organization
- ²¹⁶ Pérez Maraver E, Montanya Mias. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una crítica valoración. *Av Diabetol* 2001; 17: 179-186
- ²¹⁷ Matsuda M, DeFronzo RA. Indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1462-1470
- ²¹⁸ Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998; 63(2): 134-141
- ²¹⁹ Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402-2410
- ²²⁰ Kanauchi M. A new index of insulin sensitivity obtained from the oral glucose tolerance test applicable to advanced type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 25(10): 1891-1892
- ²²¹ Marcovina S, Bowsher RR, Miller WG, Ststen M, Myers G, Caudill SP, Campbell SE, Steffers MW. Insulin Standardization Workgroup. Standardization of insulin immunoassays: report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem* 2007; 53(4): 711-716
- ²²² Arias P. Insulino Resistencia y Desarrollo Puberal. Aspectos fisiológicos. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2004; 11(2): 2-6
- ²²³ Martinez-Bermejo E, Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007; 32(3): 129-140
- ²²⁴ Mitkov M, Pehlivanov B, Orbetzova M. serum ghrelin level in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with endocrine and metabolic parameters. *Ginecol Endocrinol* 2008; 24(11): 625-630
- ²²⁵ Glinborg D, Andersen M, Hegen C, Frystyk J, Hulstrom V, Flyvbjerg A, Pernille Hermann A. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 337-345
- ²²⁶ Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, W. J. Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, and Wu FCW. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *J Androl* 2009; 30: 1-9.
- ²²⁷ Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995–2010

-
- ²²⁸ Pablo Knoblovits, Oscar Levalle, Alberto Nagelberg, Néstor Pacenza, Marcelo Rodríguez (en representación del Panel de Expertos). Segundo Consenso Argentino Sobre Patologías Endocrinológicas: Hipogonadismo masculino. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2007; 44: 133-140
- ²²⁹ Kelly J, Vankrieken L. Sex hormone binding globulin and the assessment of androgen status. DPC Technical Report, Los Angeles, 1997
- ²³⁰ Kahn SM, Hryb DJ, Nakhla AM, Romas NA, Rosner W. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol* 2002; 75: 113-120
- ²³¹ Avvakumov GV, Grishkovskaya I, Muller YA, Hammond GL. Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimer. *J Biol Chem* 2001; 276: 34453-34457
- ²³² Strel'chyonok O, Avvakumov G, Survilo L. A recognition system for sex-hormone-binding protein-estradiol complex in human decidual endometrium plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 1984; 802: 459-466
- ²³³ Hyrb D, Khan M, Rosner W. Testosterone-estradiol-binding globulin binds to human prostatic cell membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 128: 432-440
- ²³⁴ Krupenko N, Avvakumov G, Strel'chyonok O. Binding of human sex hormone-binding globulin-androgen complexes to the placental syncytiotrophoblast membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171: 1279-1283
- ²³⁵ Simmons D, France JT, Keelan JA, Song L, Knox BS. Sex differences in umbilical cord serum levels of inhibin, testosterone, oestradiol, dehydroepiandrosterone sulphate, and sex hormone-binding globulin in human term neonates. *Biol Neonate* 1994; 65: 287-294
- ²³⁶ Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1151-1160
- ²³⁷ Pugeat M, Crave JCh, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 1996; 45: 148-155
- ²³⁸ Leifke E, Gorenai V, Wichers C, Von Zur Muhlen A, Von Buren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 689-695
- ²³⁹ Plymate SR, Moore DE, Cheng CY, Bardin CW, Southworth MB, Levinski MJ. Sex Hormone-Binding Globulin Changes During the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 993-996
- ²⁴⁰ Dowsett M, Attree SL, Virdee SS, Jeffcoate SL. Oestrogen-related changes in sex hormone binding globulin levels during normal and gonadotrophin-stimulated menstrual cycles. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23: 303-312
- ²⁴¹ Skalba P, Wójtowicz M, Sikora J. Androgen and SHBG serum concentrations in late post-menopause women. *Med Sci Monit* 2003; 9(3): CR 152-156
- ²⁴² Elmlinger MW, Dengler T, Weinstock C, Kuehnel W. Endocrine alterations in the aging male. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 934-941
- ²⁴³ Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 141-147

-
- ²⁴⁴ Mueller A, Cupisti S, Binder H, Hoffmann I, Kiesewetter F, Beckmann MW et al. Endocrinological Markers for Assessment of Hyperandrogenemia in Hirsute Women. *Horm Res* 2006; 67: 35-41
- ²⁴⁵ Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Robinson S, Franks S. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 529-531
- ²⁴⁶ Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmiharju T, Mattila L, Riihiluoma P et al. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 517-523
- ²⁴⁷ Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75: 889-892
- ²⁴⁸ Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 895-914
- ²⁴⁹ Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS et al. Plasma Free and Non-Sex-Hormone-Binding-Globulin-Bound Testosterone are decreased in Obese Men in Proportion to their Degree of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 929-931
- ²⁵⁰ Osuna JA, Gomez-Perez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl* 2006; 52: 355-361
- ²⁵¹ Tchernof A, Toth M, Poehlman E. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care* 1999; 22: 1875-1881.
- ²⁵² 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: 967-973
- ²⁵³ Carmina E. Ovarian and Adrenal Hyperandrogenism. *Ann. NY. Acad. Sci* 2006; 1092: 130-137
- ²⁵⁴ Monereo S, Barcelo S, Lopez J, Marco Mur A, et al. Cartera de servicios de endocrinología y nutrición. Endocrinología y nutrición: Órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y nutrición 1999; 46(6): 180-202.
- ²⁵⁵ Escobar Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):527-33
- ²⁵⁶ Navarro Gonzalez J, Dueñas Díez J, Lopez Arregui E, Ordas Santo Tomás J, Sánchez Borrego R. Alteraciones Cronológicas de la Pubertad. Pubertad Precoz. Manual de Salud Reproductiva en la Adolescencia. Aspectos Básicos y Clínicos. Grupo de trabajo sobre salud reproductiva en adolescentes. Sociedad española de contracepción. INO Reproducciones Zaragoza. 171, 2001
<http://www.sec.es/publicaciones/manuales/saludreproductiva/>
- ²⁵⁷ Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician*. 2003; 67: 2565-2572
- ²⁵⁸ Hill KM. Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. *Nurse Pract* 2003; 28: 8-25
- ²⁵⁹ De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3):E214-23
- ²⁶⁰ Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151(2):190-198

-
- ²⁶¹ Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23(2):171-175
- ²⁶² Cortelezzi ME. Diagnostico de estados hiperandrogénicos. *Diagnóstico y terapéutica en endocrinología ginecológica y reproductiva*. Ascune. Argentina. 118, 2004
- ²⁶³ Blumel M, FloresF, GonzalezG et al. ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para el diagnóstico de Insulina resistencia en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico? *Rev. Chil Obstet Ginecol* 2005; 70: (5)346-351
- ²⁶⁴ Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, Rifai N, Liu S. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007 ;30(7):1747-1752
- ²⁶⁵ Contreras Castro P. El síndrome de ovario poliquístico no es sinónimo de resistencia insulínica. *Revista Colombiana de Menopausia* 2003; 9 (3).
<http://encolombia.com/medicina/menopausia/Meno9303-Contenido.htm>
- ²⁶⁶ Identification of subjects at high risk for CVD or diabetes. Section III Diabetes Heart Disease. European Society of Cardiology (ESC) Guideline Desk Reference Compendium of Abridged ESC Guideline 2008. Page 41
- ²⁶⁷ Bhattacharya SM: Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2008; 34 (1): 62-66
- ²⁶⁸ Grundy SM, MD, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752