

Comparación de dos métodos para la determinación de testosterona biodisponible en mujeres

COMPARISON OF TWO METHODS FOR BIOAVAILABLE TESTOSTERONE ASSESSMENT IN WOMEN

Background and objective: Androgenic status evaluation is often required in women as a diagnostic tool in the assessment of menstrual irregularity, hirsutism and acne. There is good evidence that the non specifically bound testosterone (bioavailable To) more accurately reflects the clinical situation than total testosterone, so bioavailable To assessment is more useful in these women. The latter can be determined by a selective precipitation method or through a mathematical calculation that requires total testosterone and SHBG concentrations.

The aim of our study was to compare bioavailable To levels obtained with the ammonium sulfate precipitation technique with those obtained with a mathematical calculation in four groups of women with different androgenic levels.

Patients and methods: We studied 79 adult women divided into the following groups: 27 normal women with regular menstrual cycles (A), 26 hyperandrogenic women (B), 11 hyperthyroid women (C) and 15 normal pregnant women (D). All samples were assayed for total To and SHBG by chemiluminiscent methods in order to calculate bioavailable To, which was also determined by ammonium sulfate precipitation.

Results: We found a significant correlation between the two methods for bioavailable testosterone in the first three groups but not in group D. In groups A and C, Bland and Altman correlation showed a low bias. Groups B and D showed higher bias than groups A and C, with no overlapping of values between normal and hyperandrogenic women.

Conclusions: The mathematical calculation and the ammonium precipitation technique are equivalent in assessing bioavailable testosterone in normal, hyperandrogenic and hyperthyroid women but not in pregnant women.

Key words: Bioavailable testosterone. Ammonium sulfate precipitation. Hyperandrogenism.

VIVIANA MESCH^a, LYDIA FERREIRO^b, FERNANDO GRUPICO^a, LIANA SCJARRETTA^b Y ALBERTO DEL RÍO^a

^a*Sección de Endocrinología. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.*

^b*Laboratorio Central. Sección RIA. Hospital Churrucá-Visca. Buenos Aires. Argentina.*

Fundamento y objetivo: La evaluación androgénica en la mujer es requerida en el diagnóstico de diversas afecciones tales como irregularidades menstruales, hirsutismo y acné, en las cuales se prefiere medir la testosterona biodisponible a la testosterona total, ya que la primera refleja la testosterona biológicamente activa. Ésta puede determinarse mediante una técnica de precipitación selectiva o por cálculo a partir de la medición de testosterona total y de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG). Nuestro objetivo fue comparar los resultados de testosterona biodisponible obtenidos por precipitación con sulfato de amonio con los calculados en 4 grupos de mujeres con diferentes concentraciones androgénicas.

Pacientes y métodos: Se estudió a 79 mujeres normales con ciclos menstruales regulares (A), 26 mujeres hiperandrogénicas (B), 11 mujeres hipertiroideas (C) y 15 mujeres embarazadas normales (D). Se determinó en todos los casos testosterona total y SHBG para el cálculo de testosterona biodisponible, la cual fue evaluada también por precipitación con sulfato de amonio.

Resultados: Se encontró una correlación significativa entre los dos métodos para evaluar testosterona biodisponible en los primeros 3 grupos, pero no en el grupo D. En los grupos A y C, el análisis de concordancia de Bland y Altman mostró un sesgo bajo. Los grupos B y D presentaron un sesgo más alto que los grupos A y C, sin superposición de valores entre mujeres normales e hiperandrogénicas.

Conclusiones: La determinación de testosterona biodisponible por cálculo es equivalente a medirla por precipitación con sulfato de amonio en mujeres normales, hiperandrogénicas e hipertiroideas, no así en mujeres embarazadas.

Palabras clave: Testosterona biodisponible. Precipitación con sulfato de amonio. Hiperandrogenismo.

INTRODUCCIÓN

La evaluación del estado androgénico en la mujer es requerida en el diagnóstico de diversos cuadros patológicos tales como irregularidades menstruales, hirsutismo y acné.

Correspondencia: Dra. V. Mesch.
Junín 956. (1113) Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: vmesch@dbc.ffyb.uba.ar

Manuscrito recibido el 2-1-2006 y aceptado para su publicación el 19-7-2006.

La deshidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAS), la androstenodiona y la testosterona son los andrógenos de mayor importancia clínica en la mujer en edad fértil. La biosíntesis de andrógenos ocurre tanto en la glándula suprarrenal como en el ovario, así como en diversos tejidos periféricos tales como el adiposo, la piel y el cerebro, que cuentan con la maquinaria enzimática necesaria para este camino biosintético. La regulación de la producción androgénica involucra el estímulo de la glándula adrenal por la corticotropina (ACTH) y del ovario por la lutropina (LH), además de diversos mecanismos paracrinós y autocrinos intraglandulares¹.

La mayor parte de la testosterona circulante está unida a proteínas; en la mujer, menos del 2% se encuentra libre. Las concentraciones de testosterona en circulación dependen de su tasa de producción, la interconversión con otros esteroides, el aclaramiento metabólico y la concentración de sus proteínas transportadoras². La principal proteína de transporte de la testosterona es la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG, según sus siglas en inglés), una betaglobulina de baja capacidad de unión a esteroides, a los cuales liga con alta afinidad (K_a para testosterona 10^9 l/mol) y con un tiempo de disociación lento, mayor de 20 s³. En la mujer, un 66-78% de la testosterona se encuentra unida a SHBG, mientras que un 20-32% se une a albúmina². Esta última tiene una alta capacidad de unión en virtud de su concentración circulante (0,5-0,7 mmol/l), pero una testosterona con baja afinidad (K_a , 3×10^4 l/mol) y tiene un tiempo medio de disociación corto, de menos de 1 s³.

Considerando la baja afinidad de la unión de testosterona a albúmina, la unión ligando esteroide es fácilmente disociable, lo que permite que esta fracción de testosterona penetre en los tejidos y se una a sus receptores en los órganos diana, de la misma manera en que lo hace la testosterona libre^{4,5}. Por esta razón se considera que tanto la testosterona unida a albúmina como la testosterona libre son biológicamente activas y constituyen en conjunto la testosterona biodisponible.

Se considera que la testosterona biodisponible refleja mejor el estado androgénico que la testosterona total, ya que representa la fracción de testosterona con actividad biológica y, por otra parte, muchas veces en los cuadros de hiperandrogenismo las concentraciones plasmáticas de testosterona total se encuentran dentro del rango de referencia o levemente aumentadas. Es por esto que la determinación de testosterona biodisponible es de utilidad a la hora de evaluar las concentraciones de andrógenos en la mujer.

La determinación de testosterona biodisponible puede realizarse en el laboratorio mediante una técnica de precipitación selectiva con sulfato de amonio al 50% de saturación^{3,6}, o se puede calcular según una fórmula derivada de la ley de acción de masas que proponen Vermeulen et al⁷, para lo cual es necesario medir las

concentraciones séricas de testosterona total y SHBG. Si bien la primera es una técnica de fácil realización, presenta el inconveniente de requerir un contador de centelleo líquido, equipamiento no siempre disponible en un laboratorio endocrinológico de baja complejidad. Esto puede obviarse si se utiliza el método de cálculo.

De acuerdo con estas consideraciones, el objetivo de nuestro trabajo fue comparar ambos métodos para la determinación de testosterona biodisponible en 4 grupos de mujeres con diferentes estados androgénicos. Dada la utilidad clínica de esta determinación, fundamentalmente para el diagnóstico de hiperandrogenismo, y considerando la necesidad de equipamiento y la mayor complejidad del método de precipitación con sulfato de amonio, resultaría útil validar un método de cálculo, más sencillo y asequible, basado en la medición de las concentraciones de testosterona total y SHBG.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este trabajo fue realizado conjuntamente en la Sección de Endocrinología, Departamento de Bioquímica Clínica, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, y el Laboratorio Central, Sección RIA, del Hospital Churrucá-Visca, entre julio de 2004 y julio de 2005.

Se procesaron muestras de suero provenientes de un grupo de 79 mujeres adultas, seleccionadas según distintas condiciones clínicas, que fueron divididas en los siguientes grupos: grupo A, 27 mujeres con ciclos menstruales regulares, con concentraciones de testosterona total y SHBG dentro del rango de referencia, sin medicación hormonal en los 3 meses previos y sin afección endocrina (edad, 15-47 años); grupo B, 26 mujeres con hiperandrogenismo bioquímico evidenciado por concentraciones elevadas de testosterona total o disminuidas de SHBG (edad, 19-45 años); grupo C, 11 mujeres hipertiroideas, con concentraciones suprimidas de hormona tirotrópica (TSH) y elevadas de T_4 libre, todas ellas sin medicación (edad, 19-48 años), y grupo D, 15 mujeres normales en el segundo y el tercer trimestre de embarazo (edad, 18-35 años). Estos últimos 2 grupos presentaban concentraciones variables de testosterona total y elevadas de SHBG.

Se determinó testosterona total por un método de quimioluminiscencia competitivo (Equipo Access Beckman) con un coeficiente de variación porcentual (CV%) intraensayo menor de 4 y un CV% interensayo menor de 7, ambos en todo el rango de concentraciones analizado, y una sensibilidad analítica de 0,1 ng/ml; los resultados se expresan en ng/ml y para su conversión a nmol/l se debe multiplicar por 3,467. Valores de referencia en mujeres: hasta 0,75 ng/ml. Se midió SHBG por un método de quimioluminiscencia no competitivo (Equipo Immulite, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA, Estados Unidos) con un CV% intraensayo menor de 8 en todo el rango de concentraciones y un CV% interensayo de 13 para una concentración de 6 nmol/l y menor de 10% para concentraciones superiores a 12 nmol/l. Valores de referencia en mujeres: 18-114 nmol/l. Ambos parámetros, testosterona total y SHBG, se utilizaron para calcular la testosterona biodisponible según la ecuación propuesta por Vermeulen et al⁷, en la cual se considera un ligando (testosterona) y 2 proteínas de trans-

TABLA 1. Concentraciones de testosterona total y SHBG en los 4 grupos de mujeres estudiadas

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
To total (ng/ml), media ± DE	0,33 ± 0,10	0,79 ± 0,26	0,45 ± 0,29	0,54 ± 0,24
To total (ng/ml), mediana (intervalo)	0,29 (0,20-0,54)	0,72 (0,51-1,8)	0,37 (0,22-1,1)	0,49 (0,22-1,2)
SHBG (nmol/l), media ± DE	55,2 ± 21,9	29,1 ± 16,4	137,6 ± 48,4	573 ± 341
SHBG (nmol/l), mediana (intervalo)	49,3 (23,4-99,2)	29,8 (5,3-58,7)	128 (72,9-198)	655 (80,1-900)

DE: desviación estándar; Grupo A: normales; Grupo B: hiperandrogénicas; Grupo C: hipertiroides; Grupo D: embarazadas; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; To: testosterona.

porte (SHBG y albúmina). El cálculo se realiza en dos etapas. Primera:

$$ToL = \frac{[-Kt (SHBG) + Kt (To) - N] \pm \{[-Kt (SHBG) + Kt (To) - N]^2 - [4 Kt N \times (-To)]\}^{0,5}}{2 Kt N}$$

Segunda:

$$ToBio = ToL \times N$$

ToL es la testosterona libre; [To] es la concentración molar de testosterona; [SHBG] es la concentración molar de SHBG; Kt es la constante de afinidad de testosterona por SHBG (1×10^9 l/mol); $N = (K_a \times Ca) + 1 \approx 23$, K_a es la constante de afinidad de testosterona por albúmina ($3,6 \times 10^4$ l/mol), Ca es la concentración de albúmina ($6,2 \times 10^{-4}$ mol/l), y ToBio es la testosterona biodisponible.

Se debe tener en cuenta que la fórmula mencionada considera constante la concentración de albúmina.

La testosterona biodisponible se determinó también por precipitación con sulfato de amonio al 50% de saturación, según el método propuesto por Cumming y Wall³ y Stumpf et al⁶. La técnica consiste en incubar a 37 °C el suero del paciente con testosterona tritiada durante 1 h, y precipitar posteriormente la fracción de esteroide unido a SHBG con sulfato de amonio a una concentración final de 50%, seguido de una centrifugación y recuento de la radiactividad en el sobrenadante. De esta manera se obtiene el porcentaje de testosterona biodisponible; la concentración se calcula por la testosterona total medida previamente. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

Análisis estadístico

Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson, se realizó el análisis de regresión de Deming⁸ y el análisis de concordancia de Bland y Altman⁹.

RESULTADOS

Se determinaron las concentraciones de testosterona total y SHBG en los 4 grupos de mujeres estudiadas (tabla 1). Los resultados obtenidos para ambos parámetros

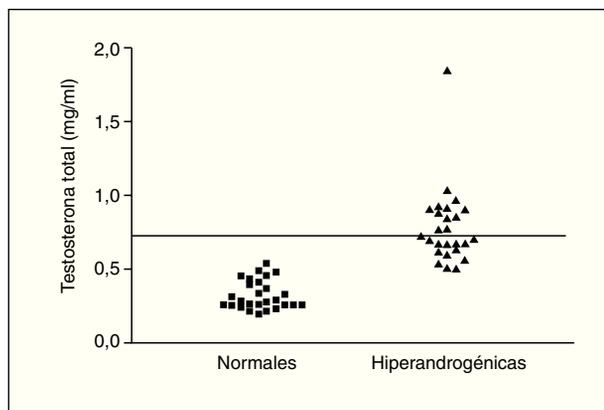


Fig. 1. Gráfico de dispersión de testosterona total en los grupos de mujeres normales e hiperandrogénicas. La línea en 0,75 ng/ml marca el límite superior del rango de referencia en mujeres normales.

metros son los esperados de acuerdo con las características clínicas de cada grupo. La figura 1 muestra la dispersión de las concentraciones de testosterona total en mujeres normales e hiperandrogénicas, y se observa superposición de valores entre ellas.

En cada uno de los 4 grupos se comparó la testosterona biodisponible medida en el laboratorio por precipitación con sulfato de amonio (ToBiosa) con la calculada según la ecuación de Vermeulen (ToBio). Se debe tener en cuenta que los resultados de testosterona biodisponible se expresan en ng/dl. Los resultados de ambas determinaciones para cada grupo se muestran en la tabla 2. Como puede apreciarse, en el grupo de mujeres normales (A) las concentraciones de testosterona biodisponible obtenidas por ambos métodos son comparables. Lo mismo se observa en el grupo de mujeres hipertiroides (C). Por su parte, en el grupo B de mujeres hiperandrogénicas, se obtuvieron resultados de testos-

TABLA 2. Concentraciones de testosterona biodisponible por método de cálculo y por precipitación en los 4 grupos de mujeres estudiadas

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
ToBio (ng/dl), media ± DE	10,5 ± 3,8	39,8 ± 18,5	7,3 ± 5,3	3,3 ± 3,2
ToBiosa (ng/dl), media ± DE	10,1 ± 3,2	28,8 ± 9,1	10,1 ± 6,5	10,1 ± 4,8
ToBio (ng/dl), mediana (intervalo)	11,0 (5,0-19,0)	33,5 (20,0-82,0)	5,0 (3,0-20,0)	2,0 (1,0-13,0)
ToBiosa (ng/dl), mediana (intervalo)	9,0 (5,0-16,0)	27,0 (18,0-55,0)	8,0 (5,0-26,0)	9,0 (5,0-24,0)

DE: desviación estándar; Grupo A: normales, Grupo B: hiperandrogénicas, Grupo C: hipertiroides, Grupo D: embarazadas; ToBio: testosterona biodisponible por cálculo; ToBiosa: testosterona biodisponible por precipitación.

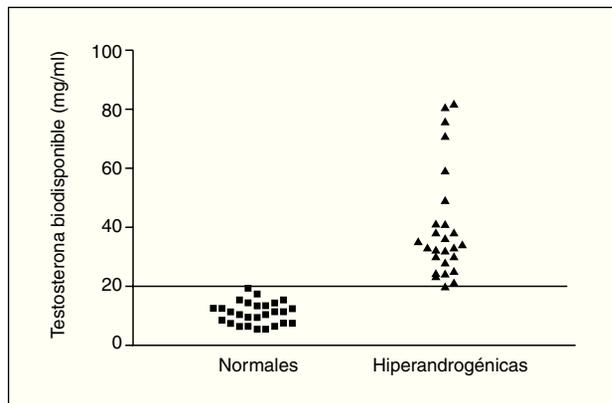


Fig. 2. Gráfico de dispersión de testosterona biodisponible en los grupos de mujeres normales e hiperandrogénicas. La línea en 19,0 ng/ml marca el límite de corte en mujeres normales.

terona biodisponible más altos con el método de cálculo, y lo contrario se observó en el grupo de mujeres embarazadas (D), que arrojó concentraciones más altas con el método de precipitación. En la figura 2 se muestra la dispersión de las concentraciones de testosterona biodisponible por el método de cálculo en mujeres normales e hiperandrogénicas, sin superposición de valores entre ambos grupos con el límite de corte hallado.

La tabla 3 muestra la comparación de ambos métodos en cada grupo mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, el análisis de concordancia de Bland y Altman, con su correspondiente cálculo del sesgo y el análisis de regresión de Deming, que asume errores en ambas variables y da, por lo tanto, una respuesta simétrica. Como se puede observar, se encontró una correlación positiva y significativa entre ambos métodos en los grupos de mujeres normales, hiperandrogénicas e hipertiroideas, mientras que no ocurrió lo

TABLA 3. Comparación de los dos métodos de determinación de testosterona biodisponible para cada grupo

	Correlación de Pearson	Regresión de Deming	Sesgo (ng/dl)
Grupo A	r = 0,70; p < 0,001	y = 0,83 × +2,02	0,11
Grupo B	r = 0,80; p < 0,001	y = 1,61 × -16,4	10,5
Grupo C	r = 0,96; p < 0,001	y = 0,81 × -1,01	-2,82
Grupo D	r = 0,29; p = 0,24	y = 0,13 × +1,30	-6,30

Grupo A: normales; Grupo B: hiperandrogénicas; Grupo C: hipertiroideas; Grupo D: embarazadas.

mismo en el grupo de mujeres embarazadas, donde p resultó no significativo. En los grupos de mujeres normales e hipertiroideas, el análisis de concordancia de Bland y Altman mostró un sesgo bajo (0,11 y -2,82 ng/dl respectivamente; figs. 3 y 4). Las mujeres hiperandrogénicas (fig. 5) y embarazadas (fig. 6) presentaron un sesgo más alto que en los otros dos grupos (10,5 y -6,30 ng/ml, respectivamente). El análisis de regresión de Deming en mujeres normales e hipertiroideas muestra pendientes muy próximas a 1 y ordenadas al origen próximas a 0, mientras que en mujeres hiperandrogénicas la pendiente es más alta, con una ordenada al origen que se aleja de 0 y en las embarazadas, la pendiente es muy distinta de 1, aunque la ordenada al origen se aproxima a 0 (fig. 7).

DISCUSIÓN

La testosterona biodisponible se considera un buen marcador del estado androgénico en la mujer, ya que refleja la testosterona biológicamente activa. En un trabajo previo de nuestro grupo¹⁰, ya habíamos encontrado buenas correlación y concordancia al comparar am-

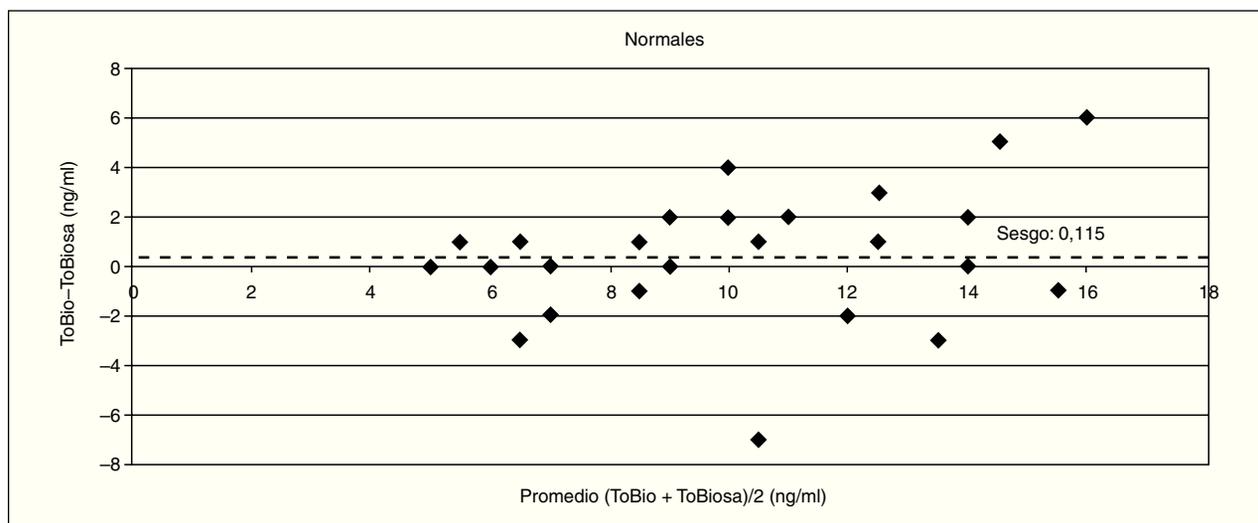


Fig. 3. Representación de Bland y Altman, comparando testosterona biodisponible por cálculo (ToBio) con testosterona biodisponible por precipitación (ToBiosa) en el grupo de mujeres normales (A).

bos métodos en un grupo de varones normales. Dada la frecuencia de solicitud de testosterona biodisponible en mujeres, nos interesó conocer el comportamiento de ambos métodos en mujeres que tuvieran diferentes concentraciones androgénicas y, por lo tanto, distintas concentraciones de SHBG y testosterona total.

Al analizar los 4 grupos de mujeres estudiadas, vemos que ambos métodos se correlacionan significativamente entre sí en el grupo de mujeres normales, hiperandrogénicas e hipertiroides, pero la correlación se pierde al analizar el grupo de embarazadas. Al realizar

el análisis de concordancia de Bland y Altman, tanto las mujeres normales como las hipertiroides arrojaron sesgos bajos, lo que indica que ambos métodos son equivalentes a la hora de evaluar la testosterona biodisponible. El análisis de regresión de Deming en estos dos grupos muestra que las pendientes fueron muy próximas a 1 y las ordenadas al origen, próximas a 0, lo que valida la concordancia con la recta de equivalencia. En el caso de las mujeres hiperandrogénicas, si bien el sesgo resultó ser más alto que en los otros dos casos y el análisis de regresión de Deming no muestra buena

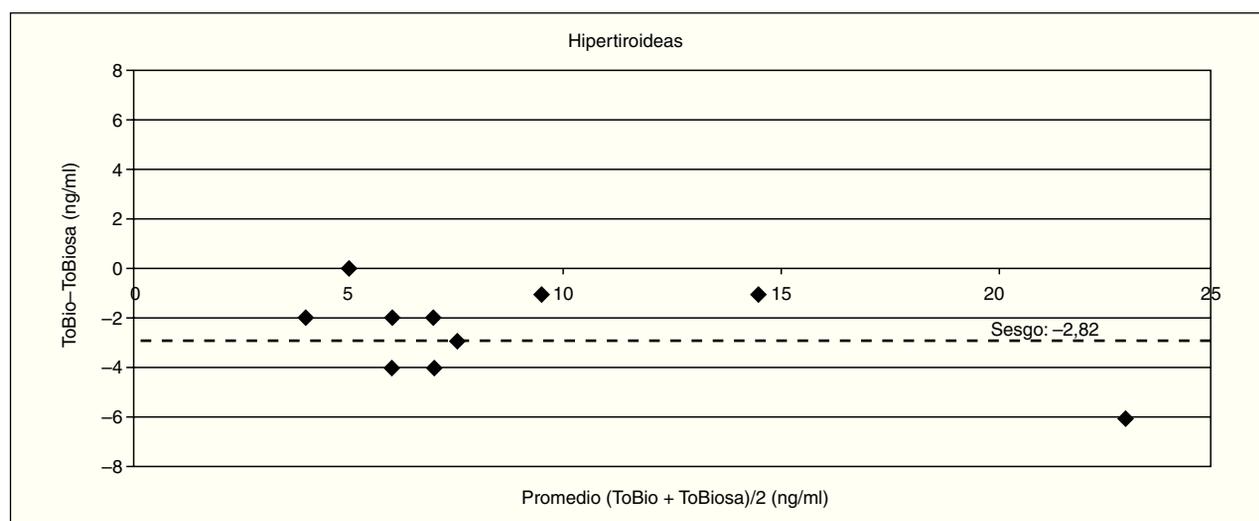


Fig. 4. Representación de Bland y Altman, comparando testosterona biodisponible por cálculo (ToBio) con testosterona biodisponible por precipitación (ToBiosa) en el grupo de mujeres hipertiroides (C).

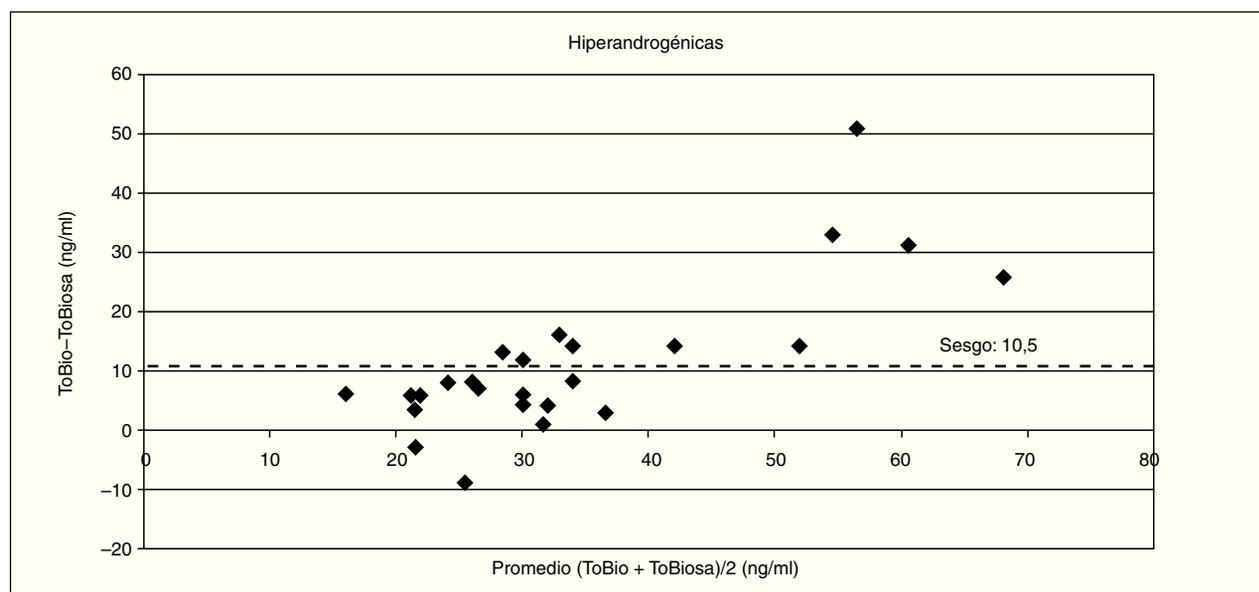


Fig. 5. Representación de Bland y Altman, comparando testosterona biodisponible por cálculo (ToBio) con testosterona biodisponible por precipitación (ToBiosa) en el grupo de mujeres con hiperandrogenismo (B).

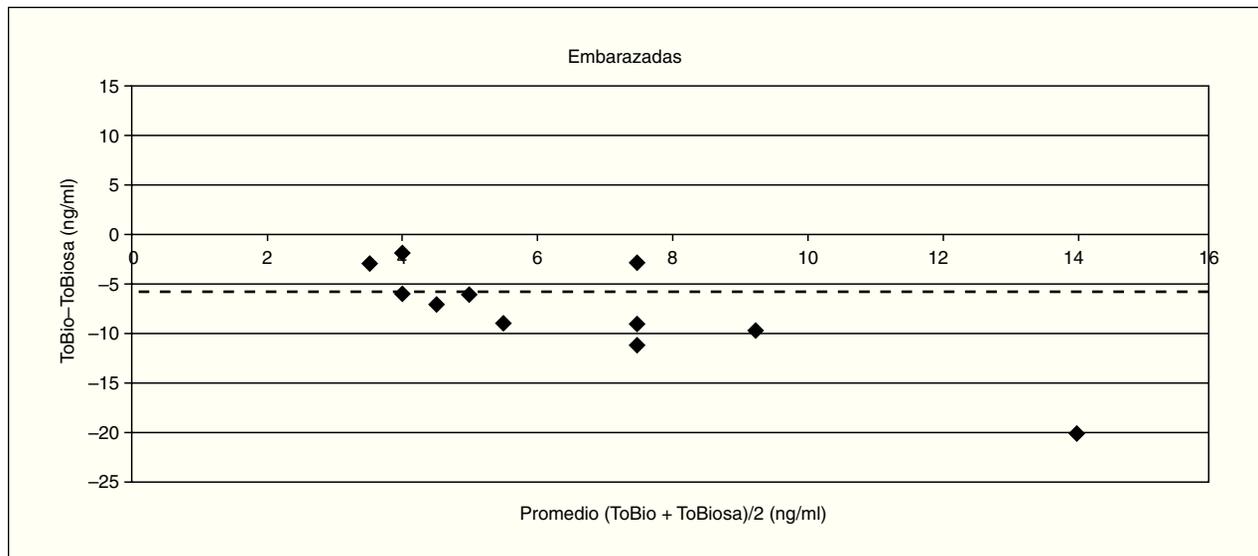


Fig. 6. Representación de Bland y Altman, comparando testosterona biodisponible por cálculo (ToBio) con testosterona biodisponible por precipitación (ToBiosa) en el grupo de mujeres embarazadas (D).

concordancia con la recta de equivalencia, es importante señalar que ninguna paciente con hiperandrogenismo evidenció resultados comprendidos en el rango de las mujeres normales, es decir, que no hubo superposición de valores entre ambos grupos de mujeres, lo que permitiría usar indistintamente cualquiera de los métodos para evaluar la testosterona biodisponible como marcador de hiperandrogenismo. Es importante señalar que en el grupo de mujeres normales los valores de corte para ambos métodos son comparables entre sí.

Con respecto al grupo de mujeres embarazadas, como ya mencionamos, no hubo correlación entre ambos métodos y, por otra parte, el sesgo hallado en la correlación de Bland y Altman resultó ser más alto que los hallados en las mujeres normales e hipertiroideas. La regresión de Deming muestra en este grupo que, a pesar del valor aceptable de la ordenada al origen, la pendiente es muy diferente de 1 y estaría muy alejada de la recta de equivalencia. De manera que en este grupo de pacientes los resultados obtenidos por el método de cálculo no son comparables a los hallados por precipitación. Una posible explicación para esta discrepancia radica en el hecho de considerar constante la concentración de albúmina al usar la fórmula, ya que es sabido que en el embarazo hay una hemodilución fisiológica y al utilizar el método de cálculo debería usarse la concentración de albúmina real. De todas maneras, ya en su trabajo del año 1999 Vermeulen et al⁷ hicieron la comparación de la medida de testosterona libre por el método de diálisis y de cálculo en embarazadas usando la concentración de albúmina real y tampoco obtuvieron buena concordancia en este grupo de mujeres, pues los valores calculados fueron menores que los medidos por diálisis. Según esos autores, las diferencias surgen por el hecho de utilizar en el cálculo valores de SHBG medidos por métodos inmunológicos, que miden todas

las moléculas de esta proteína independientemente de que estén ocupadas o no. Dado que la determinación de testosterona libre medida por diálisis depende de los sitios libres para que se una testosterona, en presencia de esteroides que compiten por la unión, como es el caso del estradiol en la embarazada, la capacidad de unión de SHBG será sustancialmente menor que la SHBG determinada por inmunoanálisis. A término, aproximadamente 50 nmol/l de SHBG están ocupados por estradiol, de manera que la testosterona libre calculada es falsamente más baja que la obtenida por diálisis, como consecuencia de la inclusión de los sitios de unión ocupados por estradiol en el cálculo de testosterona libre⁷. Estas mismas consideraciones son válidas para el cálculo de testosterona biodisponible cuando se compara con el método de precipitación.

En el método de cálculo es importante considerar la incidencia de la metodología que se emplea para medir tanto SHBG como testosterona total sobre el resultado de testosterona biodisponible. Bukowski et al¹¹ y Taieb et al¹² compararon distintos inmunoanálisis disponibles en el mercado para medir SHBG y testosterona total respectivamente, y en ambos casos encontraron que los resultados no son equivalentes para diferentes métodos y, por lo tanto, diferencias obtenidas al medir SHBG y testosterona total conducirán a diferencias en los resultados de testosterona biodisponible por cálculo. De manera que los valores de referencia para el método de cálculo dependerán de la metodología utilizada para medir la proteína transportadora y la testosterona total. En relación con este tema, coincidimos con lo expresado por Vermeulen¹³ en una revisión publicada recientemente, en la cual ese autor realiza un análisis acerca de diferentes parámetros para evaluar androgenicidad. Idénticas consideraciones deben tenerse en cuenta cuando se evalúa

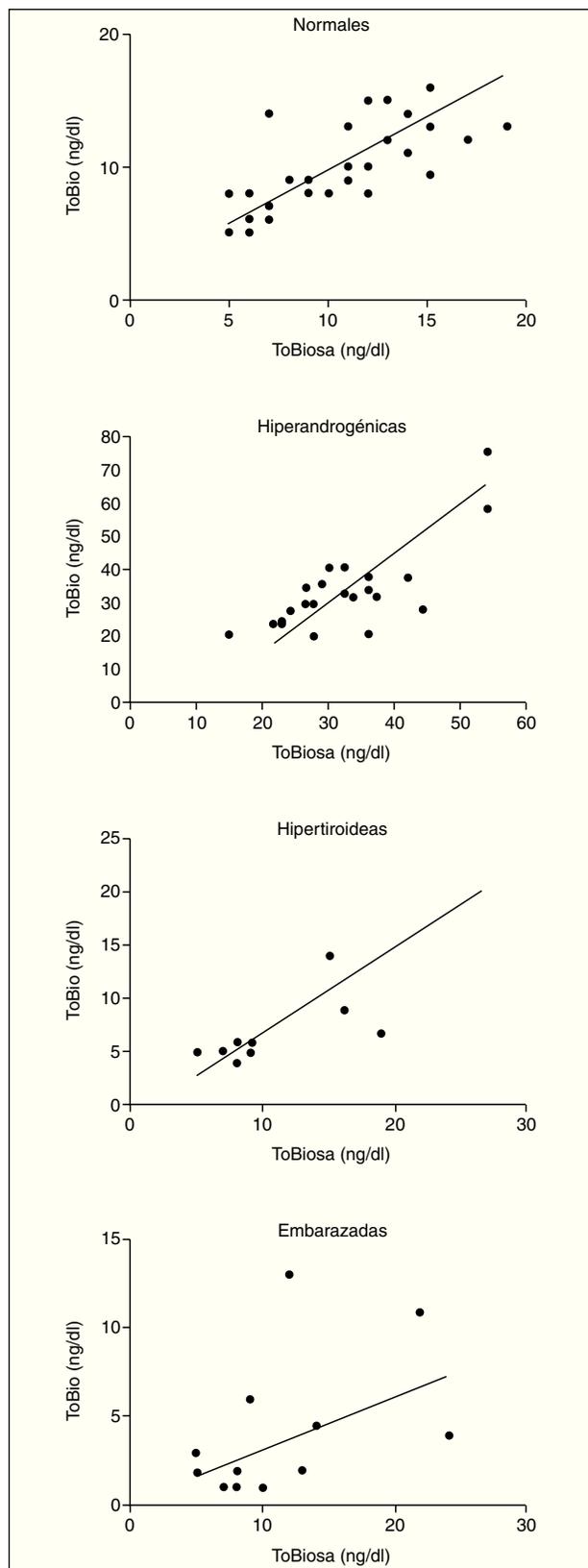


Fig. 7. Gráficos de regresión de Deming comparando la testosterona biodisponible obtenida por método de cálculo (ToBio) con la obtenida por precipitación (ToBiosa) en los 4 grupos de mujeres.

testosterona libre por cálculo, como lo señalan Miller et al¹⁴ en un trabajo en el que comparan el método de diálisis con el de cálculo para testosterona libre en mujeres normales y con deficiencia androgénica. Concluyen que la concordancia entre ambas metodologías depende en gran medida de los ensayos utilizados para la determinación de testosterona total y SHBG.

Con la metodología utilizada para determinar testosterona total y SHBG en este trabajo, el método de cálculo y el de precipitación con sulfato de amonio son equivalentes para evaluar testosterona biodisponible en mujeres normales, hiperandrogénicas e hipertiroideas, aunque no en embarazadas. Considerando que son los casos de hiperandrogenismo los que con mayor frecuencia requieren la evaluación de la testosterona biodisponible, es importante tener en cuenta la posibilidad de utilizar un método asequible como el de cálculo para un laboratorio endocrinológico de baja complejidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Burger H. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002; 77 Suppl 4:S3-5.
- Emadi-Konjin P, Bain J, Bromberg I. Evaluation of an algorithm for calculation of serum "bioavailable" testosterone (BAT). *Clin Biochem.* 2003;36:591-6.
- Cumming DC, Wall SR. Non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone as a marker for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:873-6.
- Manni A, Partridge WM, Cefalu W, Nisula BC, Bardin CW, Santner SJ, et al. Bioavailability of albumin-bound testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:705-10.
- Mesch V. Andrógenos en la transición menopáusica y en la postmenopausia. *Rev Soc Arg Endocrinol Ginecol Reprod.* 2004;11: 7-13.
- Stumpf PG, Nakamura RM, Mishell DR Jr. Changes in physiologically free circulating estradiol and testosterone during exposure to levonorgestrel. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:138-43.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666-72.
- Linnert K. Performance of Deming regression analysis in case of misspecified analytical error ratio in method comparison studies. *Clin Chem.* 1998;44:1024-31.
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8:135-60.
- Ferreiro L, Mesch V, Sciarretta L, Castillo C, Benencia H. Comparación de métodos para medición de testosterona libre y biodisponible en suero de hombres. *Rev Arg Endocrinol Metab.* 2002;39:141-6.
- Bukowski C, Crigg MA, Longcope C. Sex hormone-binding globulin concentration: differences among commercially available methods. *Clin Chem.* 2000;46:1415-6.
- Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin Chem.* 2003; 49:1381-95.
- Vermeulen A. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male.* 2004;7:280-9.
- Miller K, Rosner W, Lee H, Hier J, Seshimo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:525-33.