



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR

ZUBIRÁN

PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN ENDOCRINOLOGÍA

TÍTULO DE LA TESIS:

**“NIVELES DE TESTOSTERONA TOTAL Y LIBRE EN PACIENTES MAYORES DE 18
AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE 2015 A 2019”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. EDUARDO RAMÍREZ BUTANDA

DIRECTOR:

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

Ciudad de México, octubre de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DE TESIS

"NIVELES DE TESTOSTERONA TOTAL Y LIBRE EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS
CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL DE 2015 A 2019"

PRESENTA
Eduardo Ramírez Butanda



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología del INCMNSZ
Profesor Titular del Curso de Endocrinología del INCMNSZ
Tutor de la tesis

DEDICATORIA

Mi familia, el pilar de lo que un ser humano es y será durante su vida. Tengo un profundo sentimiento de tranquilidad y agradecimiento por tenerlos. A mi esposa Salma le reconozco su compañía y amor incondicional.

Mis amigos: todos son importantes, cada uno de ustedes ha dejado su impronta en mí, les agradezco a todos los del Instituto y fuera de él por el cariño que me manifiestan.

AGRADECIMIENTOS

A todo el INCMNSZ, en él he aprendido mucho más de lo que esperaba, conocí a mis mejores amigos y amigas, espero aún conocer a más. Un agradecimiento especial a mis compañeros y compañeras del Departamento de Endocrinología por todo lo que me siguen enseñando, especialmente al Dr. Francisco Javier Gómez Pérez por el apoyo en la elaboración de este trabajo y siempre transmitirnos calidez y afecto.

Contenido

Abreviaturas y acrónimos	5
Introducción.....	6
Antecedentes	6
Planteamiento del problema.....	8
Pregunta de investigación	10
Justificación.....	10
Hipótesis.....	10
Objetivos	10
Principal	10
Específicos.....	11
Metodología	11
Diseño del estudio	11
Horizonte temporal	11
Universo del estudio	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	12
Análisis estadístico	12
Exposición de las variables.....	12
Plan de análisis.....	12
Método de medición de las hormonas.....	12
Resultados.....	13
Caracterización de los casos.....	14
Características clínicas y motivo de estudio.....	16
Características bioquímicas por grupos de testosterona total.	18
Discusión	20
Conclusiones	21
Limitaciones del estudio	21
Consideraciones éticas	22
Referencias bibliográficas	22

Abreviaturas y acrónimos

AES: Sociedad de Exceso de Andrógenos, por sus siglas en inglés.

DHEA: Dehidroepiandrosterona.

DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato.

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

INPer: Instituto Nacional de Perinatología.

NIH: Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, por sus siglas en inglés.

SACH: Síndrome de Anovulación Crónica Hiperandrogénica.

SHBG: Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales, por sus siglas en inglés.

SOP: Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides, por sus siglas en inglés.

FSH: Hormona Foliculoestimulante, por sus siglas en inglés.

LH: Hormona Luteinizante, por sus siglas en inglés.

17OHP: 17 hidroxiprogesterona.

HOMA: Modelo Homeostático para Evaluar la Resistencia a la Insulina, por sus siglas en inglés.

CT: Colesterol total.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

TG: Triglicéridos.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

IMC: Índice de masa corporal, expresado en Kg/m².

Introducción

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es una entidad heterogénea y compleja. El origen de su nombre se debe a la descripción de los cambios ováricos característicos, pero no únicos, de un conjunto de pacientes que manifestaban un fenotipo común: anovulación y las características que a esta acompañan (oligoamenorrea, infertilidad y sangrado menstrual irregular) (1). Este término resulta poco descriptivo en la actualidad. Derivado de los avances en el entendimiento de su fisiopatología, el no mencionar en su nombre dos características centrales de la enfermedad como los son la anovulación crónica y el hiperandrogenismo, ha originado confusión al momento del diagnóstico; además, la apariencia quística de los ovarios no es una característica ni universal ni específica de la enfermedad (2). Por lo anterior, se ha propuesto el término de Síndrome de Anovulación Crónica Hiperandrogénica (SACH) en lugar de SOP (3). Debido a la gran variabilidad de expresión fenotípica, tanto clínica como bioquímica y, al ser considerado un diagnóstico de exclusión, es preciso realizar diversos estudios bioquímicos para clasificarlo. Por lo tanto, conocer las variables que modifican el resultado de la medición de las distintas hormonas, así como sus valores normales, cobran especial relevancia (4,5). Todo ello requiere un amplio conocimiento de bases fisiológicas, clínicas y técnicas.

Antecedentes

El SOP es una entidad heterogénea que combina signos y síntomas de exceso de andrógenos y disfunción ovárica. Se ha estimado que tiene una prevalencia de hasta un 20% en mujeres premenopáusicas, siendo, posiblemente, el desorden endocrino más común en mujeres en edad reproductiva (6). Las consecuencias del diagnóstico y/o tratamiento inapropiado son tales como infertilidad, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, carcinoma endometrial y mamario; además de trastornos psicosociales (7–9). La edad de presentación habitual es la adolescencia, con síntomas anovulatorios e hiperandrogenismo persistentes, además de signos

variables de resistencia a la insulina (acantosis *nigricans*, hipoglucemia reactiva, obesidad, etc.).

El SOP surge por predisposición genética (tanto hereditaria como adquirida) que se manifiesta en presencia de un factor desencadenante, de los cuales, el más reconocido es la resistencia a la insulina (10). Debido a la gran heterogeneidad de manifestaciones, se han propuesto diversos fenotipos y criterios diagnósticos con la intención de clasificar las pacientes con un perfil bioquímico y/o clínico similar.

Tabla 1. Comparación de los componentes de los diferentes criterios diagnósticos y fenotipos.

		Fenotipo			
		A	B	C	D
Criterios diagnósticos	1. Hiperandrogenismo				
	2. Disfunción ovulatoria				
	3. Morfología poliquística				

Modificado de (11)

Tabla 2. Comparación de los distintos criterios diagnósticos de SOP.

Criterios del consenso NIH de 1990 (todos son requeridos)	Criterios de Rotterdam de 2003 (se requieren dos de tres)	Definición la AES 2008 (todos son requeridos)
Irregularidad menstrual debido a oligo o anovulación	Oligo o anovulación	Disfunción ovárica definida por oligo/anovulación y/o morfología poliquística en el ultrasonido
Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo	Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo	Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
Exclusión de otras entidades con manifestaciones similares	Morfología poliquística en ultrasonido	Exclusión de otras entidades con manifestaciones similares
	Exclusión de otras entidades con manifestaciones similares	

Modificado de (12)

Como se puede observar al analizar la tabla 1 y 2, hay distintos fenotipos de SOP. Siendo el A el más severo de ellos al tener todas las características del síndrome. Los diferentes criterios diagnósticos utilizados en la actualidad tienen como constante los signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo. Los puntos de corte para definir hiperandrogenismo deben establecerse para cada población, ya que factores raciales influyen en el fenotipo clínico y/o bioquímico y, por lo tanto, afectan la presentación clínica. Por ejemplo, en un metaanálisis reciente de 35 estudios, se observó que las mujeres hispanas, de Asia del Sur y de Oriente Medio tienen mayores puntajes de hirsutismo en comparación con las mujeres blancas y de Asia Oriental, en ese mismo metaanálisis se observó que las mujeres hispanas y de raza negra con SOP tuvieron valores menores de SHBG y DHEAS en comparación con las mujeres de raza blanca (13).

Planteamiento del problema

Existe evidencia que diferencias raciales influyen en el fenotipo del SOP. En un estudio que evaluó las características de pacientes con diagnóstico de SOP en clínicas de Estados Unidos, India, Brasil, Finlandia y Noruega, utilizando a las mujeres blancas de las clínicas de Estados Unidos como referencia, se observó que, las mujeres de la India tuvieron el puntaje de Ferriman-Gallwey más elevado (15.6 ± 6.5 , $p < 0.001$) mientras que las mujeres de raza negra de Estados Unidos tuvieron la prevalencia más elevada de síndrome metabólico [4.52 (95% CI 2.46-8.35)] (14). Un subanálisis del estudio PPCOS II mostró que las mujeres hispanas tienen mayor prevalencia de acné (64.1, 35.2 y 25.5%) e hirsutismo (93, 86.8 y 98.2%) comparadas con las mujeres de raza blanca y negra, respectivamente. Un hallazgo interesante fue que las mujeres hispanas fueron las que tuvieron las concentraciones de testosterona total menos elevadas, esto explicado por tener concentraciones de SHBG más bajas (15). Esto resalta la importancia del análisis integrado de los aspectos fisiológicos que se encuentran modificados y de la relevancia de la correlación clínica y bioquímica y no el análisis por separado de los

distintos componentes al momento del estudio de una paciente con sospecha de SOP.

Un estudio realizado en población mexicana con SOP (servicio de Reproducción Humana del INPer) mostró que un valor de androstenediona ≥ 3.1 ng/ml tuvo la mejor sensibilidad y especificidad para hiperandrogenismo clínico (77.6% y 56.4%, respectivamente) (16). Previo a dicho estudio, el punto de corte para hiperandrogenismo bioquímico de la androstenediona en dicha clínica era ≥ 3.6 ng/ml.

Otro estudio en población mexicana con SOP (Clínica de Ginecología Endocrina del Hospital Juárez de México) no encontró correlación entre los niveles de andrógenos en sangre (testosterona total, androstenediona, DHEA, DHEA-S) y las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo (17). Es relevante mencionar que el análisis se dicotomizó como hiperandrogenismo bioquímico presente o ausente dependiendo si los valores de los andrógenos se encontraban o no por arriba del rango de referencia de dicho laboratorio. Interesantemente, los valores de referencia de androstenediona se establecieron entre 0.5 a 2.7 ng/ml, algo bastante lejano del valor de 3.6 ng/dl del estudio del INPer; a pesar de eso, no se encontró correlación clínico-bioquímica. Lo anterior es reflejo de la necesidad de contar con valores de referencia de los distintos andrógenos para cada población específica.

Las principales guías de práctica clínica colocan, como parte de la evaluación bioquímica, a la testosterona como el principal andrógeno a medir, incluso consideran que la medición de otros andrógenos puede ser de poca utilidad en la mayoría de las poblaciones estudiadas (18). Recomiendan la medición de testosterona total de manera inicial, reservando la medición de la forma libre solo cuando los valores totales se encuentren en rango de normalidad por un ensayo confiable, siendo la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem y el inmunoensayo por cromatografía con extracción los de primera elección (18) (19). Sin embargo, dichos métodos de medición son poco accesibles para la mayoría de los centros de atención en el país. En el INCMNSZ, el método de medición de

testosterona total es por inmunoanálisis quimioluminiscente y la de testosterona libre es mediante radioinmunoanálisis, esta última, procesada en SYNLAB DIAGNÓSTICOS GLOBALES S.S.U., en Espluges de Llobregat-Barcelona. Por lo tanto, analizar el comportamiento de los valores de testosterona total y libre en nuestro centro de atención permitirá observar tendencias de valores de dichos andrógenos en pacientes con diagnóstico de SOP para poder tener bases para futuros estudios que pudiesen determinar nuevos puntos de corte.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el nivel promedio de testosterona total y libre en pacientes con diagnóstico de SOP mayores de 18 años atendidas en el INCMNSZ de 2015 a 2020?

Justificación

Describir los niveles testosterona total y libre en pacientes con diagnóstico de SOP permitirá orientar a establecer patrones de comportamiento bioquímico para una población determinada. Esto podrá ayudar a detectar mujeres con hiperandrogenismo bioquímico que pudiesen ser infradiagnosticadas al solo basarse en valores de referencia preestablecidos.

Hipótesis

Los valores de testosterona total de pacientes con SOP que acuden a atención médica en un hospital de tercer nivel mexicano son menores respecto a otros países y los valores de testosterona libre de pacientes serán inversamente proporcionales a los valores de testosterona total.

Objetivos

Principal

Describir los niveles de testosterona total y libre en pacientes con diagnóstico de SOP mayores de 18 años atendidas en el INCMNSZ con diagnóstico establecido del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

Específicos

1. Caracterizar a las pacientes de acuerdo al grado de hiperandrogenismo clínico y los niveles de testosterona total y libre.
2. Caracterizar a las pacientes de acuerdo al grado de hiperandrogenismo clínico y otros niveles de andrógenos, como androstenediona y DEAH-S.
3. Describir la presencia de componentes del síndrome metabólico en pacientes con medición de testosterona total y libre.

Metodología

Diseño del estudio

1. Observacional
2. Descriptivo
3. Transversal
4. Retrospectivo

Horizonte temporal

Cinco años (del primero de enero 2015 al 31 diciembre del 2019).

Universo del estudio

Pacientes mujeres mayores de 18 años atendidas en el INCMNSZ con diagnóstico de SOP.

Criterios de inclusión

Pacientes mujeres mayores de 18 años atendidas en el INCMNSZ con diagnóstico de SOP establecido en el periodo comprendido del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 que

1. Se les haya medido testosterona total y libre, de manera simultánea.
2. En expediente se tenga bien documentado el diagnóstico de SOP.

Criterios de exclusión

1. Información incompleta en el expediente clínico.

Análisis estadístico

Las variables se reportan en medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes. Para la diferencia de medias entre grupos de valores de testosterona se calculó con ANOVA de un factor. Una diferencia estadísticamente significativa se definió como un valor de p menor a 0.05. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21®.

Exposición de las variables

Plan de análisis

Por conveniencia, debido a que a partir del 2015 se uniformó un sistema de reporte de estudios de laboratorio y expediente clínico electrónico con el INCMNSZ, se decidió el análisis de los datos a partir del primer día de dicho año. Se analizó la información hasta el último día de diciembre de 2019 debido a que, en 2020 se modificó la forma de trabajar en casi todo el Instituto debido a la pandemia por COVID-19, lo que determinó que, es probable que los pacientes que fueron atendidos a partir de 2020 hayan perdido seguimiento estrecho y, por lo tanto, pérdida de información. Se obtuvieron datos clínicos, de laboratorio y de imagen, ya sea del expediente clínico o de registros del expediente físico.

Método de medición de las hormonas

Todas procesadas en analizador Beckman Coulter®.

17OHP: radioinmunoanálisis.

Androstenediona: Radioinmunoanálisis.

Captación de triyodotironina (T3): inmunoensayo de quimioluminiscencia con partículas paramagnéticas

Cortisol: inmunoanálisis quimioluminiscente.
DHEA-S: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Estradiol: inmunoanálisis quimioluminiscente.
FSH: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Insulina ultrasensible: inmunoanálisis quimioluminiscente.
LH: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Progesterona: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Prolactina: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Testosterona libre: radioinmunoanálisis.
Testosterona total: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Tiroxina libre: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Tiroxina total: inmunoanálisis quimioluminiscente.
Triyodotironina total: inmunoanálisis quimioluminiscente.
TSH de tercera generación: inmunoanálisis quimioluminiscente.

Resultados

Se realizaron un total de 131 mediciones simultáneas de testosterona total y libre en el periodo comprendido del primero de enero 2015 al 31 diciembre del 2019, correspondiente a 122 pacientes, de las cuales 22 fueron incluidas para el análisis. El motivo de la no inclusión de los 100 restantes se resume en la figura 1.

131 mediciones simultáneas de testosterona total y libre del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 correspondientes a 122 pacientes

100 excluidas

22 incluidas para el análisis

49 sin expediente
32 con datos insuficientes en el expediente
3 con hipertiroidismo autoinmune
3 con síndrome de resistencia grave a la insulina
2 con hiperplasia suprarrenal congénita
2 con prolactinomas (1 macroprolactinoma y 1 microprolactinoma)
1 con síndrome de resistencia completa a andrógenos
1 con historial de radioterapia al SNC
1 con hipercortisolismo endógeno de causa no clara
1 con hirsutismo idiopático
1 con algunos datos de SOP pero no claros
1 con antecedente de resección de tumor hipofisario
1 con síndrome de Turner
1 en perimenopausia
1 con sospecha de tumor ovárico virilizante

Ilustración 1 Características las pacientes no incluidas.

Las variables clínicas (peso, talla, IMC, presión arterial, motivo de estudio, edad al diagnóstico, uso de medicamentos y presencia de acantosis) se obtuvieron de la nota del expediente clínico más cercana a la medición de la testosterona total y libre, el máximo de tiempo transcurrido entre la medición y la nota fue de +/-3 meses.

La androstenediona, DHEA, DHEA-S, estradiol, FSH, LH, prolactina, 17OHP fueron incluidas para el análisis estadístico siempre y cuando su medición hubiera sido en fase folicular temprana (inducida o no por prueba de privación de progestágeno) o en amenorrea prolongada y de manera simultánea de la testosterona total y libre. El resto de hormonas y demás parámetros de laboratorio fueron incluidas en el análisis siempre y cuando se hayan medido de manera simultánea a la testosterona total y libre o en un lapso de +/- 6 meses de la misma.

Caracterización de los casos

El promedio de valor de testosterona total 0.76 ng/mg, con un rango de 0.31 a 1.39. El rango de referencia establecido por el fabricante, durante el tiempo en el cual se realizó la medición fue de 0.1 a 0.75 ng/ml.

Con la intención de un análisis más detallado, basándonos en un estudio alemán que evaluó la relación entre los niveles de testosterona total y libre (esta última calculada) de pacientes con SOP (20), se dividieron a las pacientes en cuatro grupos con base en los niveles de testosterona total (ng/ml): menor o igual 0.47, 0.48 a 0.62, 0.63 a 0.72 y 0.73 o más. La conversión de unidades de testosterona de nmol/l a pg/ml se realizó mediante la herramienta seen.es/herramientasClinicas/calculadoras/calculadoraUnidadesTestosterona.aspx.

El 59% de las pacientes analizadas tuvieron valores de testosterona total 0.73 ng/ml o más, 18% menor a 0.47 ng/ml, 13% entre 0.48 a 0.62 ng/ml y 9% entre 0.63 a 0.72 ng/ml. Esto se describe con más detalle en la tabla 3.

Tabla 3. Niveles de testosterona total por grupos. Se muestra la frecuencia y proporción de pacientes que tuvieron valores de testosterona total en los rangos mencionados.

Niveles de testosterona total por grupos (ng/ml)	Frecuencia	Proporción (%)
menor a 0.47	4	18.2
0.48 a 0.62	3	13.6
0.63 a 0.72	2	9.1
0.73 o más	13	59.1
Total	22	100.0

Así mismo, se caracterizaron los niveles de testosterona total con los respectivos de testosterona libre. El valor más elevado de testosterona libre se observó en el grupo de testosterona total de 0.73 o más. Se trató de una paciente con valor de testosterona total de 1.3 ng/ml y de testosterona libre de 6.40 pg/ml. Sin embargo, de manera general, contrario a lo esperado previo al análisis, no se observó una relación inversa entre los niveles de una fracción u otra. Aún más, se observó una distribución heterogénea entre los valores de testosterona total y libre. Dicha información se representa en la tabla 4.

Tabla 4. Niveles de testosterona total y libre por grupos. Se muestra el promedio de valores de testosterona libre y entre paréntesis el valor mínimo y máximo.

Niveles de testosterona total (ng/ml)	Testosterona libre (pg/ml)	Proporción (%)
Menor a 0.47	0.95 (.20 - 1.50)	4 (18%)
0.48 a 0.62	2.7 (1.60 - 3.94)	3 (14%)
0.63 a 0.72	1.7 (1.50 - 1.90)	2 (9%)
0.73 o más	2.5 (.10 - 6.40)	13 (59%)
Total	NA	22 (100%)

Características clínicas y motivo de estudio

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes por grupos de valores de testosterona total.

Variable	Valores de testosterona total (ng/ml)				Total	Significancia
	menor o igual 0.47	0.48 a 0.62	0.63 a 0.72	0.73 o más		
Edad al inicio de síntomas	24 (12-37)	20 (15-25)	15 (14-17)	19 (13-30)	20 (12-37)	0.504
Edad a la medición	31 (19-41)	24 (21-31)	21 (21-22)	27 (18-35)	27 (18-41)	0.253
IMC a la medición	31.34 (23.8-36.6)	29.23 (22.2-33.2)	31.90 (26.4-37.4)	30.41 (19.3-40.0)	30.56 (19.30-40.0)	0.965
Tensión arterial sistólica	103 (100-110)	113 (100-120)	120 (120)	108 (90-120)	109 (90-120)	0.299
Tensión arterial diastólica	70 (60/80)	66 (60-70)	83 (80-86)	68 (60-80)	70 (60-86)	0.086

Se puede observar que existe una diferencia promedio de 7 años entre la edad de inicio de síntomas a la edad al estudio. Llama la atención que la el promedio de edad de inicio de los síntomas fue mayor a la reportada a la literatura, una probable explicación es que el Instituto solo acepta pacientes mayores de 18 años y que ese haya sido un sesgo de selección de casos de SOP cuya edad de presentación está lejos de la habitual. El promedio de IMC fue de 30.56, solo una paciente tenía el diagnóstico de hipertensión, ella fue diagnosticada a los 17 años, el estudio de causas secundarias (aldosteronismo primario,

secundario a causas renovasculares, deficiencia de 11-beta-hidroxilasa, al momento del estudio (22 años) tenía IMC de 39 y se encontraba en tratamiento con amlodipino y enalapril, con regular control. La hipertensión se asoció a la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño corroborado por polisomnografía.

Tabla 6. Motivo de estudio, uso de medicamentos y presencia de acantosis. IM, irregularidad menstrual;

Motivo de estudio	Valores de testosterona total (ng/ml)				Total	Porcentaje
	menor o igual 0.47	0.48 a 0.62	0.63 a 0.72	0.73 o más		
IM	0	1	0.0	2	3	14%
IM+HIR	1	1	1	7	10	45%
IM+acné	1	0	0	1	2	9%
IM+HIR+acné	1	0	0	1	2	9%
HIR	0	0	1	1	2	9%
IM + HIR+ galactorrea	1	0	0	1	2	9%
Acné	0	1	0	0	1	5%
Uso de Metformina	1	0	1	4	6	27%
Uso de antihipertensivos	0	0	1	0	1	5%
Presencia de acantosis	1	1	2	4	8	36%

IM: irregularidad menstrual.

HIR: hirsutismo.

El motivo de estudio más frecuente fue la presencia simultánea de irregularidad menstrual e hirsutismo (45.5%), seguido de la sola presencia de irregularidad menstrual (14%). Un 27% de las pacientes se encontraban consumiendo metformina al momento de la consulta y en un 36% se describió la presencia de

acantosis. Debido a la inconstancia de la realización de ultrasonido abdominal o vaginal para caracterizar la morfología ovárica no se consideró a dicha variable en el análisis.

Características bioquímicas por grupos de testosterona total.

Tabla 7. Variables bioquímicas por grupos.

Variable	Valores de testosterona total (ng/ml)				Total	Significancia
	menor o igual 0.47	0.48 a 0.62	0.63 a 0.72	0.73 o más		
Testosterona libre (pg/ml)	0.95 (0.2-1.50)	2.71 (1.60-3.94)	1.7 (1.5-1.9)	2.59 (0.1-6.40)	2.22 (0.10-6.40)	0.275
Androstendiona (ng/ml)	1.96 (1 -3)	3.1 (3)	4.05 (3-5)	3.51 (1-6)	3.28 (1-6)	0.29
DHEA (ng/ml)	3.1 (3-4)	NA	8.4 (8-9)	6.81 (3-15)	NA	NA
DHEA-S (mcg/dl)	NA	NA	NA	322.4 (90-573)	NA	NA
Estradiol (pg/ml)	92 (45-181)	36 (12-60)	41 (27-55)	110.71 (20-360)	91.5 (12-360)	0.538
17OHP (ng/ml)	0.8 (0-1)	0.9 (0.9)	0.75 (0.7)	1.43 (1-3)	1.22 (0-3)	0.394
Prolactina (ng/ml)	16.9 (8-37)	11.31 (11-12)	7.05 (6-8)	24.42 (8-149)	20.09 (6-149)	0.86
TSH (mUI/L)	1.95 (1-4)	1.94 (0.31-4)	2.23 (2-3)	2.94 (0.01-5)	2.54 (0-5)	0.599
Captación de T3 (%)	42.08 (33-47)	35.40 (28-44)	44.65 (41-48)	41.83 (36-47)	41.23 (28-48)	0.154
T4T (mcg/dl)	9.75 (8-12)	8.92 (8-10)	9.68 (9-10)	9.38 (7-13)	9.41 (7-13)	0.939
FSH (mUI/ml)	6.27 (4-8)	6.92 (6-8)	5.27 (5)	4.98 (2-8)	5.42 (2-8)	0.482
LH (mUI/ml)	7.74 (1-15)	3.82 (3-5)	6.33 (6-7)	10.17 (3-35)	8.71 (1-35)	0.769
Relación LH/FSH	1.04 (0.24-1.9)	0.53 (0.44-0.63)	1.19 (1.1-1.28)	1.67 (0.00-4.57)	1.41 (0.00-4.57)	0.473
Insulina basal (μUI/ml)	7.49 (6-8)	9.44 (6-13)	14.61 (12-17)	11.77 (3-23)	11.06 (3-23)	0.369
Glucosa basal (mg/dl)	81 (73-93)	78 (56-92)	79 (79)	83 (68-95)	81 (56-95)	0.865
Glucosa a los 120 min (mg/dl)	128 (105-172)	112 (80-145)	117.5 (105-130)	102 (77-128)	109 (77-172)	0.358
HOMA-IR	1.55 (1.12-1.89)	1.84 (1.19-3.04)	2.84 (2-3.29)	2.39 (0.55-4.26)	2.22 (0.55-4.26)	0.405
CT (mg/dl)	208 (181-250)	182 (152-232)	168 (153-183)	180 (131-216)	184 (131-250)	0.434
LDL (mg/dl)	126 (107-147)	124 (92-180)	115.5 (95-136)	109 (60-158)	115 (60-180)	0.786

HDL (mg/dl)	41 (31-54)	45.33 (33-54)	41.5 (3746)	63 (34-134)	54 (31-134)	0.237
TG (mg/dl)	176 (108-264)	126 (98-150)	167 (131-203)	113 (49-201)	132 (49-264)	0.195
Colesterol no HDL (mg/dl)	167 (144-219)	137.33 (103-199)	126.5 (107-146)	117 (71-170)	130 (71-219)	0.145
ALT (UI/l)	18 (11-38)	25.5 (10-41)	31 (21-41)	25 (10-78)	24 (10-78)	0.865
AST (UI/l)	19 (13-26)	17.5 (15-20)	21 (16-26)	20 (14-33)	19 (13-33)	0.927

Tabla 7, continuación.

El valor promedio de androstenediona fue de 3.28 ng/ml, un valor que previamente se ha reportado con sensibilidad y especificidad para hiperandrogenismo clínico de 77.6% y 56.4%, respectivamente (16). Ninguna de las pacientes tuvo valores de glucosa basal o a los 120 min definitivos de diabetes. La media de HOMA-IR fue de 2.22, un valor por encima del 1.22 reportado en población mexicana para detección de resistencia a la insulina (21), esto se presentó incluso desde el grupo con valores de testosterona total más bajos. Interesantemente, hubo una paciente con un valor de 0.55, se trató de una paciente de 30 años que acudió a estudio por irregularidad menstrual de inicio 6 años previos a la medición, padecía esquizofrenia como comorbilidad y tomaba sulpiride al momento de la medición, tenía IMC de 19.4 Kg/m², valores de testosterona total de 1.1 ng/ml y de libre de 0.30.

No hubo diferencia en los valores de captación de T3 como dato indirecto de diferencia entre los niveles de SHBG.

Los valores promedio de prolactina fueron de 20.09 ng/ml, cerca del límite superior alto del laboratorio (3.9 - 29.5 ng/ml). El valor más elevado de prolactina (149 ng/ml) correspondió a la paciente con esquizofrenia previamente mencionada, en la cual se consideró secundaria a sulpiride, incluso se le realizó resonancia magnética de hipófisis en la cual no se detectó lesión alguna, se le consideró con SOP debido al valor de testosterona total y androstenediona elevados, sin otra causa aparente que lo explicara.

Desafortunadamente no es posible emitir conclusiones sobre la relación entre los valores de testosterona y la DHEA y DHEA-S ya que la medición de dichas hormonas fue inconstante y, por lo tanto, no fueron incluidas en el análisis. Sin embargo, ninguna de las pacientes incluidas tuvo valores e 17OHP en valores para sospechar hiperplasia suprarrenal congénita.

Solo se determinaron niveles de progesterona en 5 pacientes, por lo que tampoco fue considerada para el análisis estadístico.

Discusión

Se analizaron un total de 22 pacientes con diagnóstico de SOP y medición simultánea de testosterona total y libre por medio de inmunoanálisis en el periodo comprendido del primero de enero 2015 al 31 diciembre del 2019. Se encontró una gran variabilidad en los niveles de testosterona libre cuando se analizaron por grupos. Contrario a lo esperado, los niveles de testosterona libre no fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con niveles de testosterona total más bajos ($p=0.275$). Un subanálisis del PCOS II, que analizó los niveles de testosterona total por inmunoanálisis en mujeres blancas ($N=476$) y negras ($N=98$) no hispanas en comparación con mujeres hispanas ($N=128$), encontró que la media de testosterona total fue de 5.4 ± 2.7 , 6.1 ± 3.7 y 5.3 ± 2.6 ng/ml en las mujeres con SOP blancas, negras e hispanas; respectivamente. Este hallazgo fue acorde a los niveles de SHBG, mostrando que, las mujeres de hispanas tuvieron los valores de SHBG más bajos, con una media de 26.5 ± 18.1 nmol/L ($p<0.01$) y, por lo tanto un mayor índice de andrógenos libres (15). El hallazgo, en nuestro estudio, de la no presentación inversa entre niveles de testosterona total y libre (está última medida), está acorde a observaciones que indican que el cálculo de andrógenos libres tiene mejor rendimiento diagnóstico en el análisis bioquímico del hiperandrogenismo en pacientes con sospecha de SOP en comparación con la medición directa (22–24).

Conclusiones

No existió relación inversa entre los niveles de testosterona total y libres medidas de manera simultánea por inmunoensayo. A falta de disponibilidad otros métodos considerados estándar de oro en la medición de testosterona, el cálculo de la fracción libre mediante la medición de testosterona total, SHBG y albúmina, deben ser considerados (24,25). A nuestro conocimiento, este es el primer estudio mexicano que ha analizado la relación entre los niveles de testosterona total y libre medidas en pacientes con SOP.

Limitaciones del estudio

1. Tamaño de la muestra: es pequeña, no es posible hacer conclusiones con intención de generalizar.
2. Diseño: al ser un estudio retrospectivo, la información obtenida para el mismo depende de lo recabado en el expediente: por ejemplo, el reporte de variables secundarias como puntaje de hirsutismo, acantosis *nigricans*, dependían del reporte de las mismas en el expediente clínico, además, dicha valoración puede tener sesgos a la hora de la valoración. De hecho, ese fue el motivo de no incluir al puntaje de hirsutismo de Ferriman-Gallwey en las variables analizadas.
3. Perspectiva del Sistema de Salud: este estudio se realizó en un solo centro, por lo que las características de los pacientes pueden estar sesgadas debido a los criterios de ingreso al Instituto.
4. Subregistro: existe la posibilidad de haber incluido pacientes con criterios de exclusión debido a una falta de registro de los mismos en el expediente físico o electrónico.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación para la realización de esta tesis fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ con la referencia 3848.

Referencias bibliográficas

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29 (2): 181-191.
2. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome : Pathophysiology , Presentation , and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;3(August):1545–73.
3. Azziz R. Polycystic ovary syndrome: What’s in a name? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1142–5.
4. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(December):4565–92.
5. Teede HJ, Ph D, Misso ML, Ph D, Hons BS. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364–79.
6. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270–84.
7. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: A review analysis. Vol. 13, *Hippokratia.* 2009. p. 90–2.
8. Sayyah-Melli M, Alizadeh M, Pourafkary N, Ouladsahebmadarek E, Jafari-Shobeiri M, Abbassi J, et al. Psychosocial Factors Associated with Polycystic

- Ovary Syndrome: a Case Control Study. *J Caring Sci.* 2015;4(3):225–31.
9. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. Vol. 2, *Fertility Research and Practice.* 2016.
 10. Mukherjee S, Shaikh N, Dadachanji R, Shah N, Patil A. Understanding insulin resistance pathophysiology in PCOS: a genetic approach. Vol. 7, *Molecular Cytogenetics.* 2014. p. P92.
 11. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2021;50(1):11–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002>
 12. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2008;30(8):671–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32915-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32915-2)
 13. Sendur SN, Yildiz BO. Influence of ethnicity on different aspects of polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2021;42(4):799–818. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.12.006>
 14. Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;217(2):189.e1-189.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.007>
 15. Engmann L, Jin S, Sun F, Legro RS, Polotsky AJ, Hansen KR, et al. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(5):493.e1-493.e13. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.003>

16. Pichardo N. Valor diagnóstico y punto de corte e la androstendiona para identificar hiperandrogenismo en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico [Internet]. Universidad Autónoma de México; 2020. Available from:
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/DR3C3REKSANQEEHARMVMSC266CUKSA4G1BU8LFLK789386XFJC-16935?func=full-set-set&set_number=192439&set_entry=000001&format=999
17. Cabrera S. Asociación de las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo con el nivel de andrógenos séricos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico atendidas en la clínica de Ginecología Endocrina del Hospital Juárez de México. [Internet]. 2019. Available from:
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/YTP2QLYDICH2AK3EVCIMH1QSE6KS4B58BG935V3SYI7KS5SNTG-44998?func=find-b&local_base=TES01&request=Asociación+de+las+manifestaciones+dermatológicas+de+hiperandrogenismo+con+el+nivel+de+andrógenos+séricos+en+pacientes+con+síndrome
18. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Lobo RA, Hassan Murad M, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233–57.
19. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2018. 1–198 p.
20. Schüring AN, Nolte S, Fobker M, Kannenberg F, Nofer JR. Head-To-Head Assessment of Diagnostic Performance of Testosterone Immunoassays in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):479–

84.

21. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco D V., Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices Para La Evaluación De La Resistencia a La Insulina En Individuos Mexicanos Sin Diabetes. *Gac Med Mex.* 2018;154(Suppl 2):S50–5.
22. Mueller A, Dittrich R, Cupisti S, Beckmann MW, Binder H. Is it necessary to measure free testosterone to assess hyperandrogenemia in women? The role of calculated free and bioavailable testosterone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(4):182–7.
23. Hahn S, Kuehnel W, Tan S, Kramer K, Schmidt M, Roesler S, et al. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(2):202–7.
24. Antonio L, Pauwels S, Laurent MR, Vanschoubroeck D, Jans I, Billen J, et al. Free Testosterone Reflects Metabolic as well as Ovarian Disturbances in Subfertile Oligomenorrheic Women. *Int J Endocrinol.* 2018;2018.
25. Penttila TA, Anttila L, Torma A, Koskinen P, Erkkola R, Irjala K. Serum free testosterone in polycystic ovary syndrome measured with a new reference method. *Fertil Steril.* 1996;65(1):55–60.