

Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024
317 p.; 16,5x23,5 cm.
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
Vigilada Mineducación

Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)
Primera edición, 2024
Escuela Ciencias de la Salud

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) Editorial: Maricela Gómez Vargas

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Corrección de Estilo: Alexis Arbey Ramírez López

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Imagen portada: Shutterstock 2231112609

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

Radicado: 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Medición y valores hormonales en endocrinología ginecológica

Yulis Fernanda Lobo Salas

Estudiante de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Lina María Martínez Sánchez

Especialista en Hematología, Magíster en Educación de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

De forma común una hormona se define como aquella sustancia producida y liberada por un tejido especializado hacia el torrente sanguíneo, en el cual viaja hacia células distantes donde induce una respuesta; esta es la forma de funcionamiento de las hormonas que se describe de forma clásica, pero es importante tener en cuenta que no es la única forma de actuar de una hormona. Esta puede también participar en la comunicación celular en una forma paracrina, autocrina o intracrina¹.

Para que el sistema reproductivo funcione de manera adecuada no es solo necesario la participación el eje hipotálamo-hipófisis-ovario², sino también hormonas de otros sistemas cómo el eje tiroideo o, también, el de la suprarrenal puede influir y sus alteraciones pueden alterar el ciclo ovárico.

En la endocrinología ginecológica, medir los niveles en sangre de las diferentes hormonas es útil para evaluar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Además, podemos medir las hormonas de otros ejes que pueden afectar también el ciclo ovárico de la mujer y nos ayuda para hacer el diagnóstico de las diferentes patologías. El objetivo de este capítulo es hacer una revisión acerca de las hormonas más utilizadas para evaluar el eje reproductivo y de los diferentes ejes hormonales, para aplicarlas en las clínica y hacer el diagnóstico correcto de las diferentes patologías y trastornos hormonales del ciclo reproductivo más comunes en la clínica³.



■ Hipotálamo

Se localiza en la base del cerebro, pesa aproximadamente 10 gramos y entre sus funciones se encuentra mantener la homeostasis del cuerpo regulando diferentes sistemas, incluyendo el endocrino⁴. Hace parte del sistema nervioso central (SNC), lugar donde inicia el proceso reproductivo con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual promueve la secreción de gonadotropinas por la hipófisis².

En el hipotálamo también se secretan otros factores de control de los diferentes ejes hormonales: la hormona liberadora de la tirotrópina (TRH), la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), la hormona liberadora y la hormona inhibitoria de la hormona del crecimiento (GHRH) y factores que favorecen o inhiben la secreción de la prolactina como la dopamina y el factor inhibidor de liberación de prolactina (PIF). Se ha propuesto en diferentes estudios que la secreción autónoma de dopamina en las neuronas hipotalámicas es el principal inhibidor de la secreción de prolactina (PRL), por lo que algunos medicamentos con efecto dopaminérgico podrían alterar esta interacción⁵.

Por lo general, en la práctica clínica estas hormonas liberadoras producidas en el hipotálamo no se miden, ya que su vida media es más bien corta.

La mayoría de las neuronas secretoras de GnRH se encuentran en el núcleo arcuato, esta se secreta de forma intermitente por pulsos, los cuales se dan por intervalos de horas; su vida media en la circulación oscila entre los 2 y los 4 minutos, por lo que no se mide en laboratorios de forma clínica^{2,6}.

■ Hipófisis

La hipófisis es una glándula en forma de saco que se encuentra en la base del cráneo, más específicamente en la silla turca y se divide en dos porciones: neurohipófisis o hipófisis posterior que es una continuación del hipotálamo y, la adenohipófisis o hipófisis anterior, en la cual se producen y liberan las gonadotropinas, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona liberadora de la corticotropina (ACTH), la hormona de crecimiento y la prolactina. Es importante resaltar que la vascularización proviene del sistema portal hipotalámico en el cual se secreta directamente las hormonas Liberadoras, incluyendo la GnRH^{2,4,5}.

Las gonadotropinas son la hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), las cuales se activan por estímulo de la GnRH, una vez liberadas en la circulación estas cumplen con su función en estimular los ovarios. La FSH se encarga de fomentar la esteroidogénesis en las células de la granulosa de folículos antrales y preovulatorios, así como de estimular el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos. Por otro lado, la LH se ocupa de promover la producción de andrógenos en las células de la teca que luego pasan a las células de la granulosa y, por medio de la enzima aromatasa, se convertirán en estrógenos, principalmente estradiol^{2,7,8}.

Para ambas, tanto la FSH y la LH, se pueden medir los niveles sanguíneos. Hay que tener en cuenta que sus niveles durante el ciclo reproductivo son muy variables, dependiendo del día del ciclo que se mida, como se aprecia en la Tabla 1. En general, tanto la FSH como la LH presentan valores que fluctúan entre los 5 a 20 mUI/ml durante los años fértiles. Por esta variabilidad que presentan estas hormonas en edad fértil, no es práctico estar midiendo en mujeres con ciclos menstruales regulares o con leves irregularidades. Su mayor utilidad radica en ayudar a diagnósticar el origen de la amenorreas, sobretodo midiendo la FSH. Valores de FSH mayores de 20 mUI/ml en etapa reproductiva nos indican que esa mujer puede estar iniciando una falla ovárica. Valores menores de 5 mUI/ml tanto de FSH como de LH en contexto de amenorrea junto con un estradiol bajo, puede estar indicando un hipogonadismo hipogonadotrópico y es una obligación determinar la causa, siendo las más comunes la hiperprolactinemia, los trastornos de la alimentación asociados a bajo peso y ejercicio extremo, el uso de anticonceptivos o trastornos hipofisarios. En estos cuadros, es frecuente encontrar FSH con valores normales bajos con LH hasta muy bajas, incluso menor de 1 mUI/ml. Valores normales de gonadotropinas, entre 5 a 20 mUI/ml, en cuadros de amenorreas o ciclos ováricos de más de 35 días pueden indicar que se trate una anovulación crónica y se debe complementar el diagnóstico con una buena historia clínica y otros exámenes que nos ayuden a aclarar el diagnóstico^{2,7,8}.

La prolactina, otra hormona hipofisaria es secretada y sintetizada por las células lactotropas de la hipófisis anterior; al igual que con las gonadotropinas su secreción es controlada por el hipotálamo con la distinción de que se encuentra en inhibición hipotalámica constante por la dopamina y el PIF^{5,6}. La PRL tiene un papel fundamental en la lactancia y la reproducción, se secreta por pulsos y sus concentraciones aumentan de forma continua durante el embarazo, secundario a la acción que realizan los estrógenos secretados por la placenta



con el objetivo de inducir hiperplasia fisiológica de los conductos lactotropos en preparación para la lactancia⁴.

Sus niveles son constantes entre 5 a 25 ng/ml y no fluctúan con el ciclo menstrual, pero en condiciones de liberación patológica de la PRL, por diferentes causas, la más típica, por un adenoma hipofisario en mujeres no embarazadas, puede influenciar en el funcionamiento del hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, ya que puede afectar la liberación de las gonadotropinas^{4,6}. Aunque lo más frecuente es una hiperprolactinemia, puede haber déficit de PRL en pacientes con masas en la silla turca o con macroadenomas por destrucción del tejido hipofisario (también se ha descrito en síndrome de Sheehan en pacientes con hemorragia postparto), el cual se manifiesta con fallas en la lactancia y amenorrea postparto. La utilidad clínica entonces va más allá del estudio de la hiperprolactinemia, es fundamental cuando se está abordando una paciente con amenorrea, subfertilidad y en los hipogonadismos⁴.

De igual manera, se tienen otras hormonas hipofisarias que son útiles en el enfoque de la paciente con patologías ginecológicas, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) promueve la producción de hormonas tiroideas y, por sus efectos biológicos, juega un papel en el estudio de las hemorragias uterinas y las amenorreas^{2,4,6}. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) a través de su efecto sobre las glándulas suprarrenales controla la producción de cortisol y aunque no es muy frecuente su medición, cobra utilidad en el contexto del estudio de trastornos suprarrenales y síndrome de Cushing^{2,4,5}. La hormona de crecimiento (GH) se encarga en el periodo de la infancia de estimular el crecimiento y en la adultez favorece la síntesis proteica, su utilidad clínica fundamentalmente está dada durante el crecimiento en la infancia y la pubertad.

Cuando se hace el diagnóstico de un hipogonadismo hipogonadotrópico por alguna alteración en el hipotálamo-hipofisario deberían evaluarse todos los ejes hipofisarios, midiendo la hormona hipofisaria y, al mismo tiempo, la hormona que estimula, es decir, TSH-T4libre, ACTH-cortisol y FSH-estradiol.

Para ampliar respecto a los puntos de corte de las mediciones hormonales mencionadas se sugiere ver la Tabla 1. Se debe tener en cuenta que los cortes pueden variar en ocasiones de acuerdo con el laboratorio.

Tabla 1. Hormonas hipofisarias y su aplicación clínica.

Hormona	Valores de referencia
FSH	Fase folicular: 3,5 - 12,5 mUI/mL Fase ovulatoria: 4,7 - 21,5 mUI/mL Fase lútea: 1,7 - 7,7 mUI/mL Postmenopausia: 25,8 - 134,8 mUI/mL
LH	Fase folicular: 2,4 - 12,6 mUI/mL Fase ovulatoria: 14,0 - 95,6 mUI/mL Fase lútea: 1,0 - 11,4 mUI/mL Postmenopausia: 7,7 - 58,5 mUI/mL
PRL	No embarazadas: 5 - 25 ng/mL
TSH	0,1 - 4,5 uU/L En medicina reproductiva y consulta preconcepcional se busca tener valores inferiores a 2,5 mU/L
ACTH	10 a 80 pg/mL

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias^{2,6,8-13}.

■ Glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales son dos órganos de forma triangular que se encargan de producir tanto hormonas esteroideas como hormonas que se derivan de los aminoácidos, se localizan en el polo renal superior y pesan entre 4 y 5 gramos aproximadamente. La principal función de la suprarrenal es la producción de cortisol (glucocorticoides) y la aldosterona (mineralcorticoides) y en menor cantidad la producción los andrógenos. Su relación con la endocrinología ginecológica, es que las patologías de la suprarrenal, como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal y los tumores productores de andrógenos, pueden alterar el ciclo hipotálamo-hipófisis-ovárico, provocando alteraciones en el ciclo menstrual y hasta amenorreas. Las glándulas suprarrenales son las encargadas de producir el 25% de la testosterona presente a nivel sanguíneo y el 50% de la androstenediona. Además, secretan el 90% de dehidroepiandrosterona (DHEA) y el 100% de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), andrógenos que se consideran débiles, pero que en presencia de alteraciones de la suprarrenal pueden aumentar significativamente su producción, como sucede en las hiperplasias suprarrenales con déficit de la 21 hidroxilasa o en casos de tumores o carcinomas. La DHEA-S es un andrógeno exclusivo de dicha glándula, por lo



que se considera como un marcador de esta, y la presencia de altos niveles en sangre prácticamente dirige el diagnóstico a que la causa de la hiperproducción de andrógenos es de origen suprarrenal.

Otra hormona relacionada con la suprarrenal es la 17 OH progesterona, compuesto que se aumenta significativamente en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21 hidroxilasa y que prácticamente confirma el diagnóstico. Siempre se debe medir como uno de los diagnósticos diferenciales de las anovulaciones producidas por síndrome de ovario poliquístico.

En la tabla 2 está el resumen de las medidas de estos andrógenos en la mujer en edad reproductiva. Puede variar según el kit que use el laboratorio y las medidas que utilicen.

Tabla 2. Andrógenos suprarrenales en ginecología.

Hormona	Valores de referencia	Utilidad clínica
Androstenediona	60 – 300 ng/dl	En la práctica clínica se utiliza la 17 OH progesterona para diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y la DHEAS como marcador de producción de andrógenos de origen suprarrenal. La androstenediona y la DHEA no se miden de rutina, ya que con la testosterona total y las anteriores mencionadas se hace el diagnóstico de las diferentes trastornos hormonales.
DHEA	Adultas: 1,65 - 13,50 ng/mL	
DHEA-S	80 – 350 ug/dl	
17-hidroxiprogesterona	1 a 3 ng/ml	

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Ovarios

Los ovarios tienen dos funciones esenciales: la primera es que a partir de un folículo primordial es capaz de ir creciendo, convirtiéndose en folículo primario, luego preantral y antral, hasta crecer lo suficiente para llegar a hacer un folículo preovulatorio capaz de producir un óvulo que puede ser fecundado si es el caso. Este proceso va a estar

estimulado y controlado por las gonadotropinas, FSH y LH y autoregulado por las mismas hormonas producidas en el folículo principalmente estradiol¹.

La otra función de los ovarios, igual de importante, es la síntesis de hormonas esteroideas, esto es, estrógenos: estradiol y estrona; andrógenos: principalmente testosterona, androstenediona, DHEA y progesterona si hay ovulación y se forma el cuerpo lúteo¹.

El principal estrógeno que produce el ovario es el estradiol, que es el más potente. La estrona es el segundo estrógeno que se produce no solo en el ovario, sino también en el tejido periférico, hígado y grasa a partir de los androstenediona y del mismo estradiol. Las células de la granulosa, principalmente del folículo dominante preovulatorio, son las que más estradiol producen a partir de los andrógenos que vienen de las células de la teca y por la presencia de la enzima aromatasa. Los niveles de estradiol en sangre son muy variables de acuerdo con el día del ciclo, pero puede oscilar desde 40 pg/ml en los primeros días de la menstruación hasta 300 a 400 pg/ml en el momento del pico ovulatorio que se tiene antes del pico de la LH para la ovulación. Por eso medir estradiol en la mayoría de los trastornos menstruales no se justifica por la variabilidad en sus niveles. Solo en el estudio de una amenorrea y junto a la medición de FSH podría ayudar a aclarar el diagnóstico, si se trata de un hipogonadismo hipogonadotrópico o un hipogonadismo hipergonadotrópico. La medición de los niveles de la estrona no se justifica en la práctica clínica. El estradiol juega un papel importante en el crecimiento folicular, favorece el crecimiento endometrial durante la primera mitad del ciclo menstrual, se encarga de intervenir en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios e induce cambios secretores en el endometrio en la segunda mitad del ciclo¹.

El ovario produce el 25% de la testosterona sanguínea, el otro 25% de la suprarrenal y el 50% proviene de la androstenediona que se convierte en testosterona en los órganos periféricos como son grasa, hígado y músculo. La testosterona total es el principal andrógeno sanguíneo de la mujer y suele medirse sus niveles sanguíneos para realizar los diagnósticos diferenciales de los trastornos que producen hiperandrogenismo en la mujer como son el SOP, hiperplasia suprarrenal, Cushing y tumores productores de andrógenos, ya sea del ovario o de la suprarrenal¹.

Los valores sanguíneos de testosterona en la mujer en su edad reproductiva varían entre 20 a 80 ng/dl. La presencia de niveles de testosterona en sangre



mayor a 200 ng/dl es prácticamente patognomónico de tumor de ovario o de la suprarrenal y se asocia a signos de virilización en la mujer¹.

Aunque la testosterona es el andrógeno principal circulante, no es el más activo. La dehidrotestosterona es el andrógeno más activo, pero debido a su vida media corta y que se encuentra principalmente en el órgano blanco y no en la circulación, no se justifica medirlo. En cuanto a la DHEA el ovario produce muy poco, 10%, es un andrógeno leve y no se justifica estar cuantificando sus valores séricos. Se puede medir testosterona libre, aunque esta es muy variable en sus resultados, su medición no está estandarizada, debido a la dificultad en la técnica de laboratorio requerida; por lo cual se realiza medición de la testosterona total, y se usan cálculos como el índice de andrógenos libres. Otras hormonas secretadas por el ovario, pero en menor cantidad son la pregnenolona, la estrona, la DHEA y la 17-hidroxiprogesterona^{2,6}.

La secreción de progesterona se da en mayor proporción en el ovario, seguido por las suprarrenales esta tiene un papel importante, principalmente en la segunda mitad del ciclo cuando es secretada por el cuerpo lúteo¹. Es útil su medición cuando se desea hacer una confirmación de la ovulación, el estándar es la medición de progesterona en el día 21 del ciclo que debe estar por encima de 6 ng/mL, en ocasiones, para términos de fertilidad se aceptan valores tan bajos como 3 ng/mL. No se justifica medir en cualquier día del ciclo, porque en la fase folicular va a estar ausente y en la fase secretora lo ideal sería medirla en el día 21 del ciclo para evaluar si hubo o no ovulación^{2,6}.

Si hay fecundación se secreta β -HCG por el corion de forma inicial, seguido de la placenta con el objetivo de preservar al cuerpo lúteo para mantener la liberación de progesterona^{2,5}.

Adicional a las hormonas mencionadas con anterioridad, las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños también producen la hormona antimulleriana (AMH), la cual disminuye la sensibilidad de los folículos a la acción de la FSH; esta se emplea principalmente en la medición de la reserva ovárica, no obstante, también podría ser un examen alternativo en el síndrome de ovario poliquístico y en la insuficiencia ovárica prematura¹⁴⁻¹⁶.

El estudio de estas hormonas es fundamental en la práctica médica relacionada con la ginecología, puesto que son de utilidad para el diagnóstico e incluso seguimiento de diversas patologías (ver Tabla 3).

Tabla 3. Hormonas ováricas en ginecología.

Hormona	Valores de referencia
Estradiol	20 a 400 pg/ml
Progesterona	Fase folicular: < 3 ng/mL Fase secretora: 15 a 30 ng/mL
Testosterona total	20 a 80 ng/dl
Testosterona libre	1 a 2 pg/dl
AMH	13-45 años: 1 a 10 ng/mL > 45-50 años: < 1 ng/ml
β-HCG	Negativo: 0 - 5,3 mUI/mL En la mayoría de los laboratorios presentan un rango de acuerdo con las semanas de edad gestacional, se sugiere correlación con la clínica conforme al escenario en el que solicite la medición.

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias^{2,4,6,8,9,14-17}.

Conclusiones

Las hormonas juegan un papel importante en el funcionamiento adecuado del cuerpo y la interacción entre estas en las mujeres debe ser estrecha y coordinada dentro del eje hipotálamo-hipófisis-ovario; además de esto, son muy importantes en la valoración endocrinológica de las pacientes en el ámbito de ginecología, por lo cual es relevante conocer su función y su utilidad clínica y aprender a interpretar los resultados frente al contexto de alguna alteración en su ciclo menstrual.

Referencias bibliográficas

1. Taylor H, Pal L, Seli E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
2. Gershenson D, Lentz G, Valea F, Lobo R. Comprehensive Gynecology. 8a ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.



3. Arzac JP, Rodríguez VL, Benitez SL. Concepto e integración del laboratorio ginecológico especializado; su utilidad y progresos recientes en este campo. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(04):239-56.
4. Strauss J, Barbieri R, Gargiulo A. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology.* 8a ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
5. Hacker N, Gambone J, Hobel C. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology.* 6a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
6. González E. *González-Merki. Ginecología.* 10a ed. Barcelona: Elsevier España; 2020.
7. Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. Determination of Half-lives of Circulating FSH and LH Glycoforms in Women During GnRH Receptor Blockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4058-62. doi: 10.1210/clinem/dgac434.
8. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1469-80. doi: 10.1093/humrep/deab065.
9. Prieto J, Yuste J. *Balcells. La clínica y el laboratorio.* 23a ed. España: Elsevier; 2019.
10. Chen MJ, Yi YC, Guu HF, Chen YF, Kung HF, Chang JC, et al. A retrospective, matched case-control study of recombinant LH versus hMG supplementation on FSH during controlled ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist protocol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.931756.
11. Diagnostics A. *Micropartículas FSH CLIA.* [Internet]. Bruselas: OBELIS; 2018. [citado 09 agosto 2024]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2022/11/Inserto-Autobio-FSH.pdf>
12. Monobind Inc. *Sistema de Prueba Hormona Luteinizante.* [Internet]. Lake Forest: MONOBIND INC; 2024. [citado 09 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2024/01/LH-ELISA.pdf>
13. Gómez-Hernández AE, García-MacGregor EJ, Ggarcia-Montiel GA. Evaluación de los valores séricos de prolactina en lupus eritematoso sistémico. *Invest Clin.* 2016;57(3):237-45. doi: S0535-51332016000300002.
14. Qiu X, Gao Y, Guo T. Decomposition of Clinical Significance of FSH, LH, E2, AMH, and AFC Standards in Females at Lofty Elevation Based on HIF1 α . *Contrast Media Mol Imaging.* 2022. doi: 10.1155/2022/6112659.
15. Racoubian E, Aimagambetova G, Finan RR, Almawi WY. Age-dependent changes in anti-Müllerian hormone levels in Lebanese females: correlation with basal FSH and LH levels and LH/FSH ratio: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):134. doi: 10.1186/s12905-020-00998-4.
16. Islam RM, Bell RJ, Skiba MA, Davis SR. Testosterone and androstenedione are positively associated with anti-Müllerian hormone in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(5):752-9. doi: 10.1111/cen.14592.

17. Hawley JM, Adaway JE, Owen LJ, Keevil BG. Development of a total serum testosterone, androstenedione, 17-hydroxyprogesterone, 11 β -hydroxyandrostenedione and 11-ketotestosterone LC-MS/MS assay and its application to evaluate pre-analytical sample stability. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(5):741-52. doi: 10.1515/cclm-2019-0959.